

Synthesen aus der Reihe der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika
Totalsynthese von Premithramycinon H

Von der Fakultät für Naturwissenschaften
Department Chemie
der Universität Paderborn

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

von

Jürgen Vitz

aus Marsberg

Paderborn 2004

Eingereicht am:

26. Mai 2004

Mündliche Prüfung am:

2. Juli 2004

Referent:

Prof. Dr. K. Krohn

Korreferent:

Prof. Dr. N. Risch

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1999 bis Mai 2004 im Fach Organische Chemie der Fakultät für Naturwissenschaften der Universität Paderborn unter Leitung von Prof. Dr. K. Krohn angefertigt.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich für die interessante Themenstellung, die ständige Diskussionsbereitschaft und die Unterstützung meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. N. Risch danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. H. Marsmann und seinen Mitarbeitern, Herrn Dr. K. Steingröver, Herrn D. Gehle und Herrn PD Dr. H. Egold danke ich für die Messung der NMR-Spektren.

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

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Steingröver, Herrn Dietmar Gehle, Frau Brigitta Elsässer, Herrn Dr. Andreas Winter, Frau Annette Lefarth-Risse und Herrn Ivan Shuklov für die ständige Diskussionsbereitschaft, für ihre Unterstützung und die vielen nützlichen Anregungen.

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

*Meinen Eltern
in Dankbarkeit*

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Chemotherapie.....	2
1.2	Antibiotika.....	5
1.3	Anthrapyranon-Antibiotika	11
2	AUFGABENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG	21
2.1	Synthetische Grundlagen.....	21
2.2	Aufgabenstellung.....	24
2.3	Syntheseplanung.....	24
3	DURCHFÜHRUNG UND DISKUSSION.....	27
3.1	Darstellung der einfachen 4 <i>H</i> -Anthra[1,2- <i>b</i>]pyranon-Antibiotika.....	27
3.2	Synthese von Premithramycinon H	34
3.3	Darstellung weiterer mit einer Esterfunktion funktionalisierten 4 <i>H</i> -Anthra[1,2- <i>b</i>]pyranon-Verbindungen	52
3.4	Biologische Tests.....	54
3.5	Katalytische Oxidation von Hydrochinonen zu Chinonen mit Cerammoniumnitrat und <i>tert</i> -Butylhydroperoxid (TBHP)	56
3.6	Untersuchungen zur Synthese des Espicufolins	62
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	70
5	EXPERIMENTELLER TEIL	74
5.1	Allgemeines.....	74
5.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	76
5.3	Synthese der Grundbausteine und Seitenketten	80
5.4	Synthese von 11-Methoxy-2-methyl-1-oxa-benzo[<i>a</i>]anthracen- 4,7,12-trion	95
5.5	Synthese von 2-Methyl-1-oxa-benzo[<i>a</i>]anthracen-4,7,12-trion	100
5.6	Synthese von 6-Hydroxy-2-methyl-1-oxa-benzo[<i>a</i>]anthracen- 4,7,12-trion	103
5.7	Synthese von 8,11-Dimethoxy-2,5-dimethyl-1-oxa-benzo[<i>a</i>]anthracen- 4,7,12-trion	106

5.8	Synthese des Naturstoffes Premithramycinon H	106
5.9	Synthese von (2-Methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4 <i>H</i> -1-oxa- benzo[<i>a</i>]anthracen-5-yl)-essigsäuremethylester	123
5.10	Synthese von (2-Ethyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4 <i>H</i> -1-oxa- benzo[<i>a</i>]anthracen-5-yl)-essigsäuremethylester	125
5.11	Katalytische Oxidation von Mono- und Dimethylhydrochinonen mit CAN und TBHP	127
5.12	Untersuchungen zur Synthese des Naturstoffes Espicufolin	128
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	149
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	154

1 Einleitung

Schon seit über 2500 Jahren ist die Wirksamkeit von Kräutern und anderen natürlichen Medikamenten bekannt, die zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden. Von den insgesamt rund 30000 Krankheiten lässt sich aber nur jede dritte mit Medikamenten behandeln, wobei die größten Fortschritte in der Entwicklung erst in den letzten 50 bis 75 Jahren gemacht wurden.^[1] Medikamente, sowie deren Weiterentwicklung und die Entwicklung neuer Wirkstoffe sind in der heutigen Medizin kaum noch wegzudenken. Die Pharmaindustrie forscht dabei hauptsächlich auf dem Gebiet der chronischen Erkrankungen wie Diabetes, Atemwegs-, Herz-Kreislauf-, Rheuma-Erkrankungen und Demenz. Weitere Forschungsschwerpunkte sind das zentrale Nervensystem, Krebs und die Psychopharmaka.^[2] Die Entwicklung neuer Wirkstoffe mit selektiverer Wirkung und geringeren Wirkstoffkonzentrationen ist ein Ziel dieser Forschung. Damit verbunden sind oft auch geringere Nebenwirkungen. Zusätzlich macht die Resistenzentwicklung bei der Behandlung von Krankheiten, die durch Bakterien, Pilze und Viren verursacht werden, eine Weiterentwicklung notwendig. Insgesamt kommen jedes Jahr etwa ein Dutzend „neuer“ Medikamente auf den Markt, wobei es sich aber oft nur um leicht veränderte Varianten älterer Medikamente handelt. Manchmal können auch schon bekannte Wirkstoffe zur Behandlung anderer Krankheiten eingesetzt werden.

Ein Beispiel hierfür ist das 1957 auf den Markt gekommene Medikament Contergan® (Wirkstoff: Thalidomid). Es führte in den darauf folgenden Jahren zu schweren Missbildungen bei Kindern, deren Mütter während der frühen Schwangerschaft dieses Medikament einnahmen. Erst 1961 wurde es aufgrund massiven Drucks von Presse und Öffentlichkeit vom Markt genommen.^[3] Trotz diesem traurigen Hintergrund ist das Medikament nicht ganz vom Markt verschwunden. Stattdessen zeigte es erfolgreiche Behandlungen von Erkrankungen, bei denen andere Medikamente erfolglos blieben. Unter anderem ist hier die Behandlung bei Lepra, AIDS, bei der chronischen Abstoßreaktion nach Knochenmarktransplantationen und dem Karposi-Sarkom (Krebsleiden) sowie dem multiplen Myelom (Erkrankung der Plasmazellen) zu nennen. Daher wurde es von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA im Jahr 2000 zunächst für die Behandlung von Lepra wieder zugelassen.^[4]

Im Durchschnitt kann von nur zwei neuen Medikamenten pro Jahr gesprochen werden, was vor allem daran liegt, dass die Entwicklung eines Medikamentes heute sehr lange dauern kann und enorme Kosten verursacht (Abb. 1-1).

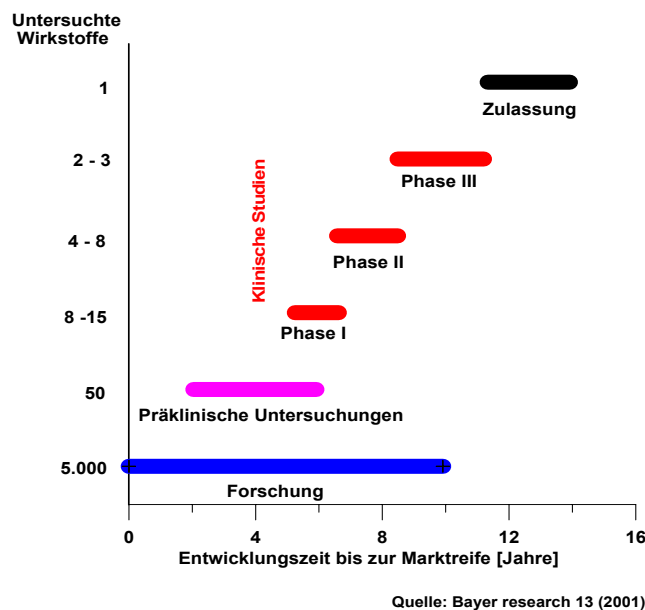


Abbildung 1-1: Zeitaufwand bei der Entwicklung eines Medikamentes^[5]

Ein gutes Beispiel hierfür ist der Wirkstoff Paclitaxel (**1**) (Taxol[®]: Bristol-Myers Squibb, Abbildung 1-2), der erstmalig 1958 als Auszug aus der pazifischen Eibe isoliert wurde (NCI). Nach positiver Testung an Tumorgewebe im Jahre 1963 wurde die Struktur dann 1971 durch WANI et. al. aufgeklärt.^[6] Insgesamt dreißig Jahre nach der ersten Isolation (1992), nach vielen Rückschlägen und Problemen in der Entwicklung und klinischen Testung, wurde der Wirkstoff als Medikament für den amerikanischen Markt zugelassen. Dieses Medikament ist heute als Wirkstoff gegen Krebs nicht mehr wegzudenken.^[2]

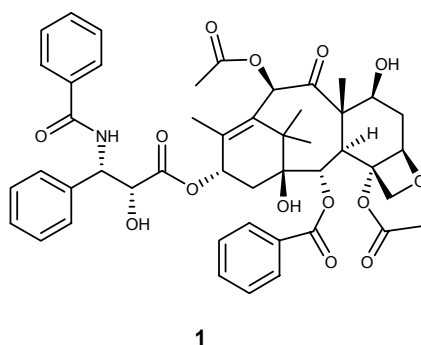


Abbildung 1-2: Paclitaxel (**1**, Taxol[®]: Bristol-Myers Squibb)

1.1 Chemotherapie

Der Begriff Chemotherapie bezeichnet im Allgemeinen die Behandlung einer Krankheit mit chemischen Mitteln; meist wird dies aber nur auf eine Krebstherapie bezogen. Krebs ist heute bei Erwachsenen die Todesursache Nummer zwei und wird im zweiten Jahrzehnt dieses

Jahrhunderts wahrscheinlich auf die erste Stelle vorrücken. Bei Kindern ist Krebs heute schon Todesursache Nummer eins.^[7]

Bei dieser Krankheit lösen fehlgesteuerte Gene eine Kette von Ereignissen aus, die schließlich bis zur Metastase führen können. Insgesamt können dabei sieben Schritte bis zum Tumor unterschieden werden.^[8]

1. Flucht vor dem eigenen Zelltod, der Apoptose
2. Produktion eigener Wachstumssignale
3. Eindringen in Gewebe und Bildung von Metastasen
4. Ausbildung eines unbeschränkten Vermehrungspotentials
5. Schutz gegen die Immunabwehr
6. Abnorme Gefäßbildung im Tumor
7. Gestörte Kontaktinhibition

Die Entwicklung bis hin zum Karzinom ist in der nächsten Abbildung 1-3 schematisch für Lungenkrebs dargestellt.

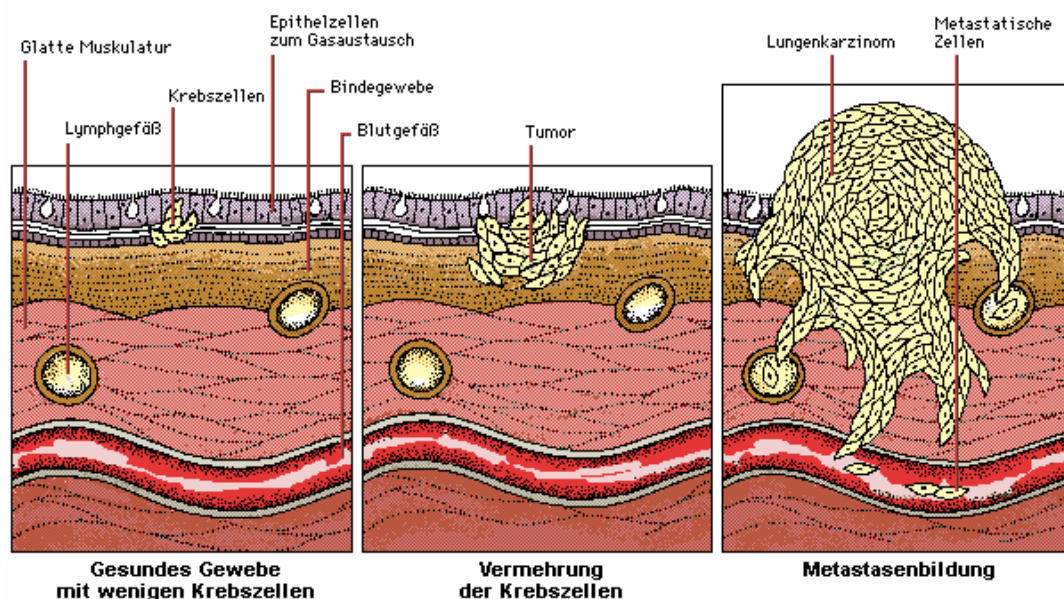


Abbildung 1-3: Entstehung und Verbreitung von Krebs^[7]

Bei einem sog. bösartigen Tumor werden in einem fortgeschrittenen Stadium Krebszellen in die Blutbahn und in die Lymphgefäße abgegeben und können sich so im ganzen Körper ansiedeln und Tumore bilden.

Zur Behandlung von Krebs werden neben der Chemotherapie noch weitere Methoden eingesetzt, wie die Chirurgie, die Radio-, die Immun- und Gentherapie, was in vielen Fällen in einer Kombination erfolgt. Je nach zu behandelnden Krebsleiden werden verschiedene

Medikamente benutzt. Sie greifen u. a. in die Zellteilung (Mitose) ein, und da sich auch gesunde Zellen teilen, sind diese Medikamente sowohl für kranke, als auch für gesunde cytotoxisch, und es kommt meist zu starken Nebenwirkungen. Durch den glücklichen Umstand, dass gesunde Zellen doch etwas unterschiedlich auf die verschiedenen Wirkstoffe ansprechen, ist es möglich, mehr oder weniger selektiv die Krebszellen zu behandeln. Gesunde Zellen können dann das behandelte Gewebe wieder besiedeln. Ob der Tumor geheilt worden ist, hängt davon ab, ob alle Tumorzellen abgetötet wurden und wenn dieses nicht möglich war, ob das Immunsystem in der Lage ist, die restlichen Tumorzellen zu bekämpfen. Die chemotherapeutischen Medikamente gegen Krebs können in verschiedene Gruppen eingeteilt werden (Tab. 1-1), die sich nach ihren Angriffspunkten unterscheiden.

Tabelle 1-1: Chemotherapeutika zur Behandlung von Krebs^[7]

Gruppe	Wirkung	Wirkstoff
Alkylantien	Bildung von Querverbindungen zwischen Guaninmolekülen. DNA kann sich nicht entspiralisieren.	Chlorambucil, Melphalan, Chlormethin
Antimetabolite	Störung der Bildung von Purin- und Pyrimidinbasen oder deren Eingliederung in die DNA-Kette.	Methotrexat (MTX)
Purinantagonisten	DNA-Bildung wird unterdrückt und so die Zellteilung und -vermehrung verhindert.	Mercaptopurin und Tioguanin (TG)
Pyrimidinantagonisten	Hemmen DNA-Produktion und verhindern die Zellteilung.	Fluorouracil
Cytotoxische Antibiotika	Hemmen die Proteinsynthese	Mitomycin, Doxorubicin und Daunorubicin
pflanzliche Alkaloide	Hemmen die Proteinsynthese	Vinblastin, Vincristin und Vindesin
Interferone	Stopp der Zellteilung	
Weitere		Hydroxycarbamid, Procarbazin, Asparaginase

1.2 Antibiotika

Der Name der Antibiotika stammt von gr. anti: gegen und biotikos: zum Leben gehörig ab. Damit sind im weiteren Sinne alle Substanzen gemeint, die andere Organismen und Zellen abtöten können. Im engeren Sinn wurden aber nur solche Substanzen als Antibiotika bezeichnet, die von Pilzen, Bakterien, Flechten, Algen und höheren Pflanzen gebildet werden und gegen Bakterien wirksam sind. Dabei werden die Begriffe bakteriostatisch (wachstumshemmend) und bakterizid (abtötend) unterschieden. Der eingeschränkte Begriff der Antibiotika wurde insbesondere seit 1941 von SELMAN WAKSMAN geprägt und später auf Verbindungen erweitert, die synthetisch hergestellt werden und die auch gegen Protozoen, Pilze und Viren wirksam sind.^[7]

Antibiotika sind in der Medizin schon seit Jahrhunderten bekannt. Rohe Pflanzenauszüge und Käseschimmel wurden schon früh als Infektionsbehandlung eingesetzt. Kurz vor 1900 fand LOUIS PASTEUR saprophytische Bakterien (Fäulniserreger), die Milzbrandkeime abtöten können. Um 1900 testete RUDOLPH VON EMMERICH den Wirkstoff Pyocyan im Laborversuch erfolgreich gegen Erreger von Cholera und Diphtherie. PAUL EHRLICH entwickelte 1909 Salvarsan (dabei handelt es sich um eine Arsenverbindung) gegen Syphilis, und um 1920 entdeckte ALEXANDER FLEMING das Enzym Lyozym, das antimikrobielle Eigenschaften besitzt. Der entscheidende Durchbruch gelang ALEXANDER FLEMING 1928 mit der Entdeckung des Penicillins (**2**) (Abb. 1-4), das vom Schimmelpilz *Penicillium notatum* und verwandten Penicillium-Arten produziert wird. Die Penicilline gehören dabei zur Gruppe der β -Lactamantibiotika, die einen viergliedrigen β -Lactamring besitzen. Neben den Penicillinen gehören noch die Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame zu dieser Gruppe. 1941 wendeten HOWARD FLOREY und ERNST CHAIN in Oxford das Penicillin G gegen Infektionskrankheiten beim Menschen erfolgreich an, und 1945 erhielten FLEMING, CHAIN und FLOREY den Nobelpreis für ihre Forschungen.^[7]

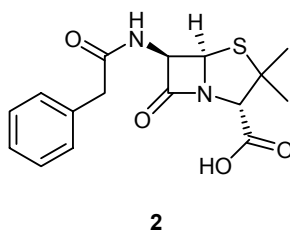


Abbildung 1-4: Penicillin G (**2**)

Weitere wichtige Entdeckungen waren das 1939 vom amerikanischen Bakteriologen RENÉ DUBOS aus im Boden lebenden Strahlenpilzen (*Actinomyceten*) isolierte Tyrocidin A (**3**)

(Abb. 1-5). Es ist für den generellen Einsatz zu toxisch, wird jedoch bei bestimmten Infektionen zur äußeren Behandlung verwendet. Das Streptomycin (4) (Abb. 1-5) wurde dann 1944 von dem amerikanischen Biologen SELMAN WAKSMAN und seinen Mitarbeitern entdeckt und ist gegen viele Krankheitskeime wirksam, darunter auch solche, die nicht auf Penicillin ansprechen (z.B. Tuberkulose).

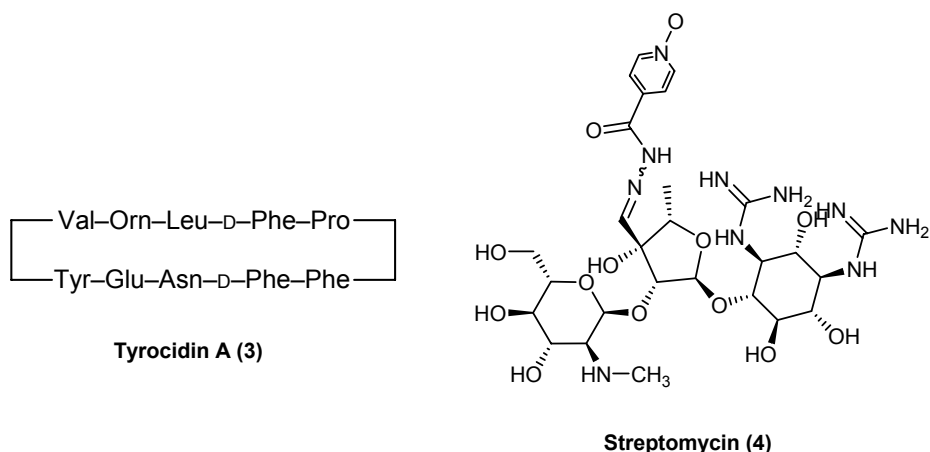


Abbildung 1-5: Tyrocidin A (3) und Streptomycin (4)^[9]

Durch die Entdeckung dieser Wirkstoffe konnten so Krankheiten behandelt werden, die sonst zum Tode geführt hätten, u. a. die Tuberkulose, Lungenentzündung und die sog. Blutvergiftung. Bei der Blutvergiftung handelt es sich aber nicht um eine Erkrankung des Blutes, sondern um eine Entzündung des Lymphsystems. Der Fachname hierfür lautet Lymphangitis. Auch längere Operationen sind durch die Gabe dieser Antibiotika möglich, genauso wie ein präventiver Einsatz. Dagegen sind in der Behandlung von Viruserkrankungen nur langsame Fortschritte zu erkennen (z.B. bei der Gürtelrose).

Antibiotika können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. So können die Wirkungsweise, die Zielorganismen (Bakterien, Viren, Tumore) oder die chemischen Struktur zur Einteilung beitragen, wobei Tabelle 1-2 eine kurze Einteilung nach der chemischen Struktur zeigt.^[7,10]

Tabelle 1-2: Einteilung der Antibiotika nach ihrer chemischen Struktur^[7,10]

Gruppe	Bemerkung	Wirkstoff
β-Lactamantibiotika:	Benzylpenicilline	Penicillin G
Penicilline	Phenoxypenicilline	Penicillin V, Propicillin
	Aminobenzylpenicilline	Ampicillin, Amoxicillin
	β -Lactamase-Inhibitoren	Clavulansäure, Ampicillin und Sulbactam
	Isoxazolpenicilline = Staphylokokken-Penicilline	Oxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin
	Carboxypenicilline	Carbenicillin, Ticarcillin, Temocillin
	Acylaminopenicilline	Piperacillin, Mezlocillin
	Monobactame	Aztreonam
β-Lactamantibiotika:	Gruppe 1	Cefaclor, Cefazolin
Cephalosporine	Gruppe 2	Cefotiam, Cefuroxim
	Gruppe 3	Cefixim, Cefotaxim, Cefpodoxim, Ceftriaxon
	Gruppe 3b	Ceftazidim
Carbapeneme		Imipenem
Tetracycline		Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin, Chlortetracyclin, Rolitetracyclin
Chloramphenicol		Chloramphenicol
Chinolone		Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin
Sulfonamide		Sulfadiazin, Sulfamethiazol, Sulfamethoxazol
Diaminopyrimidine		Trimethoprim
Aminoglycoside		Amikacin, Gentamycin, Tobramycin
Makrolide		Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Telithromycin, (Epothilon, Paclitaxel)
Lincosamide		Lincomycin, Clindamycin
Glycopeptide		Vancomycin, Teicoplanin
Tuberkulosemittel		Capreomycin, Ethambutol, Isoniazid, Protionamid, Pyrazinamid, Rifampicin
Sonstige		Fusidinsäure, Fosfomycin, Tyrothricin, Fusafungin, Polymyxin B

Auch die Wirkmechanismen sind ein wichtiger Ansatzpunkt zur Einteilung der Antibiotika.

So können folgende Wirkungsweisen unterschieden werden:

- Zerstörung der Zellmembran (*Polymyxine/Cyclopolypeptide*),
- Hemmung der Proteinsynthese (*Sulfonamide*),
- Störung der Bildung verschiedener bakterieller Zellbestandteile, z.B. dem Peptidoglycan, einem wichtigen Bestandteil der Zellwand (β -Lactam-Antibiotika: *Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme*),
- Hemmung der Bildung intrazellulärer Moleküle, z.B. DNA oder RNA (*Actinomycin, Rifamicin, Rifampicin*),
- Hemmung der Bildung von Enzymen, die die Spiralisierung und Entspiralisierung der Chromosomen kontrollieren (*Chinolone-Antibiotika*),
- genetische Veränderung der *m*-RNA,
- Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese durch Bindung an Bindungsstelle der Ribosomen, dadurch Konkurrenz zu den Molekülen der *t*-RNA (*Tetracycline*),
- Störung des Lesevorganges der genetischen Information (*Aminoglycoside*).

Diese Einteilung ist in der Abbildung 1-6 für eine Bakterienzelle schematisch dargestellt:

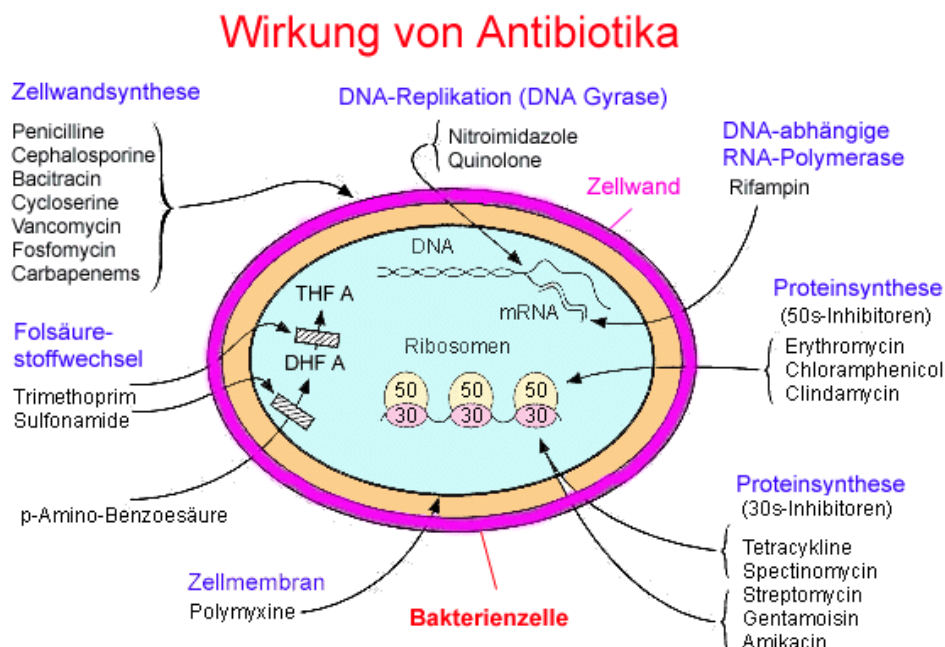


Abbildung 1-6: Wirkungsspektrum der Antibiotika^[11]

Bei der Gabe der Antibiotika muss beachtet werden, dass teilweise erhebliche Nebenwirkungen auftreten können, wie z.B. Nerven-, Nieren-, Leber- und Blutschädigung sowie Magen-Darm-Störungen.^[12]

Das größte Problem stellt die teilweise dramatisch zunehmende Resistenzentwicklung der Bakterien dar. Definition: „Eine Resistenz liegt vor, wenn die minimale Hemmkonzentration (MHK) in vitro höher ist als die in vivo erreichbare Serum- bzw. Gewebekonzentration.“^[12] Dabei wird zwischen der natürlichen, schon vorhandenen Resistenz der Bakterien gegen bestimmte Antibiotika und der erworbenen Resistenz unterschieden. Die sog. erworbene Resistenz kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein:

1. Die Bakterien können Enzyme produzieren, die die Antibiotika inaktivieren, was oft bei Penicillinen und Aminoglycosiden der Fall ist.
2. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass die Bakterien den Aufbau ihrer Zellwand verändern und die Wirkstoffe somit nicht mehr in die Zelle eindringen können.
3. Auch ein aktiver Transport der schon eingedrungenen Antibiotika aus der Zelle heraus ist möglich und tritt u. a. bei den Tetracyclinen auf.
4. Eine weitere Möglichkeit ist die Bindung von Proteinen an das Antibiotikum. Die veränderte Struktur führt zu einer Inaktivierung, z.B. bei den Makrolid-Antibiotika.

Grundlage für eine Resistenz sind in der Regel die Proteine, für deren Synthese die entsprechenden Gene erforderlich sind. Diese Gene können schon vorher vorhanden sein oder vorhandene können durch Mutation verändert werden. Bakterien besitzen auch die Möglichkeit, ihre Gene mit Hilfe der Plasmide untereinander auszutauschen. Dieser Gentransfer kann durch den Austausch ganzer Chromosomen stattfinden. So gibt es schon heute multiresistente Bakterienstämme, u. a. Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterokokkus faecium* und *Staphylokokkus aureus*, die besonders in Krankenhäusern ein bedrohliches Problem darstellen.

Selbst gegen Vancomycin (**5**) (Abb. 1-7) sind einige Bakterienstämme resistent geworden (z.B. *Staphylokokkus aureus*). Das verwandte Teicoplanin (**6**) hat ein ähnliches Wirkungsspektrum, besitzt aber keine Nephrotoxizität (Abb. 1-7).^[13]

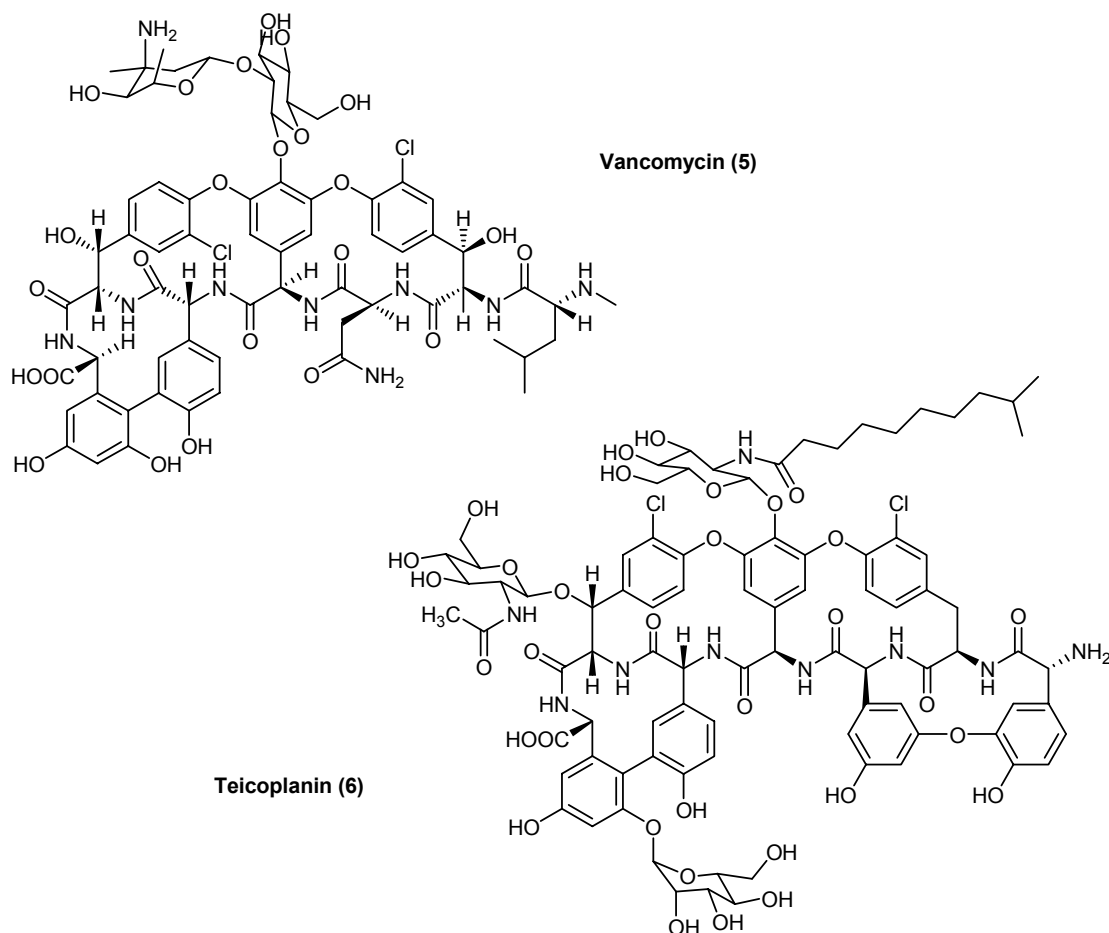


Abbildung 1-7: Die Glycopeptide Vancomycin (5) und Teicoplanin (6)^[13]

Viele Faktoren spielen bei der Resistenzentwicklung eine Rolle. In der Vergangenheit wurden Antibiotika oft vorbeugend eingesetzt oder nicht richtig angewendet, z.B. bei der Behandlung einer Virusinfektion. Auch der Zusatz von Antibiotika zum Tierfutter stand im Verdacht, einen Teil zu dieser Entwicklung beigetragen zu haben. Durch gesetzliche Regelungen wurde die Anwendung in der Tiermast immer mehr eingeschränkt und soll in der EU durch den Beschluss der EU-Agrarminister von 2001 ab 2005 generell verboten sein. Das Hauptproblem sind aber die Krankenhäuser, in deren Umgebung die resistenten Bakterienstämme geradezu „herangezchtet“ werden. Jährlich versterben tausende Patienten mit Immunschwäche in Folge in einer solchen Infektion. Daher ist es nötig, sowohl ständig neue Antibiotika zu entwickeln, als auch vorhandene zu modifizieren.

1.3 Anthrapyranon-Antibiotika

1.3.1 Struktur der Anthrapyranon-Antibiotika

Zur Gruppe der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika gehören die Pluramycine, von denen hauptsächlich die antibakteriellen und cytotoxischen Eigenschaften bekannt geworden sind.^[14,15] Einige dieser von *Streptomyces*-Arten als Sekundärmetabolite gebildeten Pluramycine wirken als Antitumor-Antibiotika. Dieser Gruppe ist aber bis jetzt eine nicht so große Beachtung aus synthetischer Sicht geschenkt worden.

Die Grundstruktur der Pluramycin-Antibiotika ist in Abbildung 1-8 gezeigt.^[15] Das 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Aglycon ist C-glycosidisch an **C-8** mit Angolosamin und an **C-10** mit Vancosamin verknüpft. Die bei vielen Verbindungen dieser Gruppe an **C-5** vorhandene Methylgruppe kann durch Decarboxylierung eines Essigsäurerestes hervorgegangen sein. An **C-2** können die verschiedensten Seitenketten angeknüpft sein; oft handelt es sich um eine C₆-Kette. Diese kann auf C₄ verkürzt sein und funktionelle Gruppen wie Doppelbindungen, Epoxide oder Hydroxygruppen tragen. Die Epoxide sind hauptsächlich für die cytotoxische Wirkung verantwortlich. Nach Interkalation des Aglycons in die DNA kommt es zu einer kovalenten Bindung zwischen der Epoxidseitenkette und der DNA, in deren Folge der DNA-Strang gespalten wird.

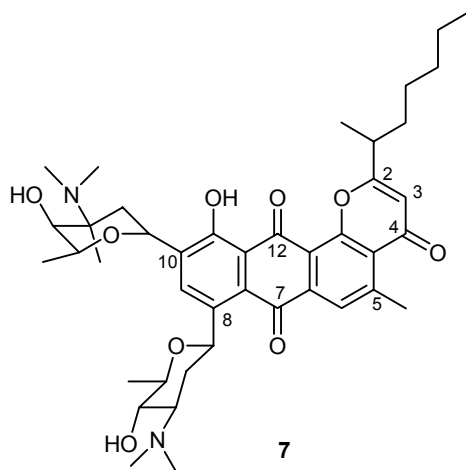


Abbildung 1-8: Grundstruktur der Pluramycin-Antibiotika^[15]

Einige Beispiele der klassischen Pluramycine und der Altromycine sind in der Abbildung 1-9 dargestellt.

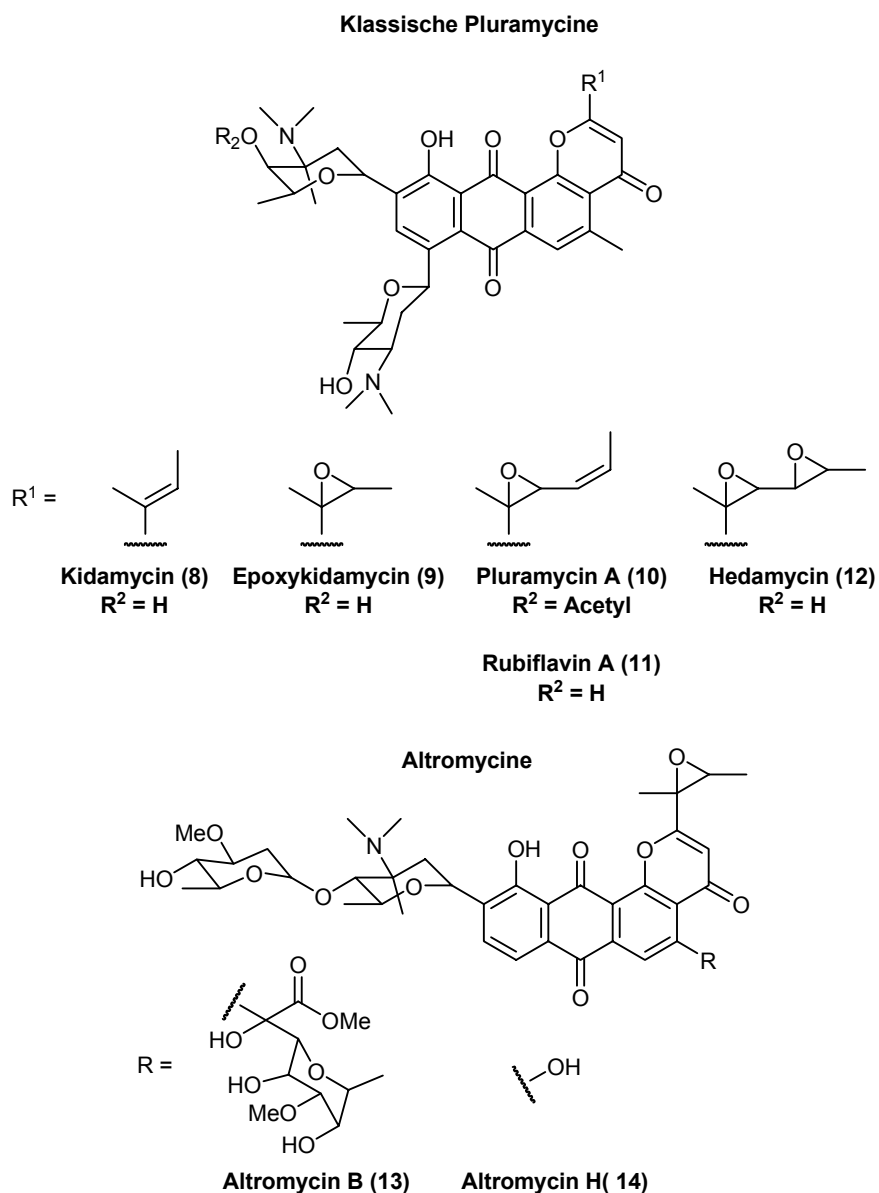


Abbildung 1-9: Klassische Pluramycin-Antibiotika und Altromycine^[15]

Immer wieder werden neue Verbindungen gefunden, die sich von bekannten Strukturen ableiten lassen. So wurde von SÉQUIN et. al. die Verbindung PD 121,222 (**15**) isoliert, die dem Rubiflavin A (**11**) ähnelt und eine Diolfunktion anstatt des Epoxids besitzt (Abb. 1-10).^[16] BYRNE et. al. isolierten das auch als Largomycin FII bezeichnete Epoxykidamycin (**9**), das in den Tests eine Wirkung gegen Tumorzellen, Gram-positive Bakterien und gegen Pilze zeigte.^[17] Das von ITOH et. al. isolierte SF-2330 (**16**) zeigte neben der Antitumor-Wirksamkeit und der gegen Gram-positive Bakterien auch eine gegen Leukämie-Zellen P-388

(Abb. 1-10).^[18,19] Durch Photodegradation können weitere nicht natürliche Verbindungen entstehen, unter ihnen die Photohedamycine B und C.^[20]

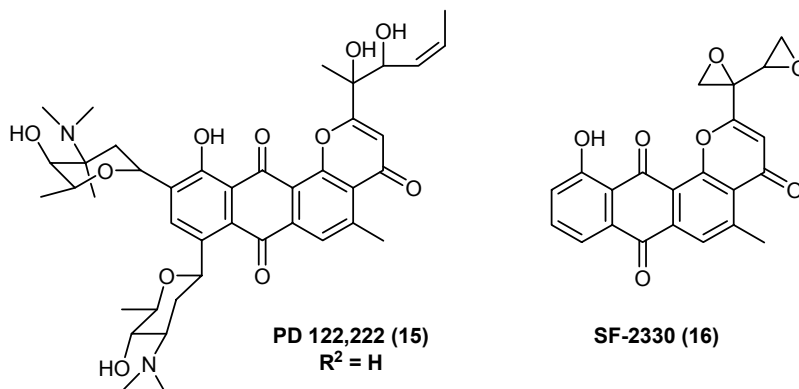


Abbildung 1-10: PD 122,222 (15) und SF-2330 (16)

Eine weitere Klasse wichtiger Pluramycin-Antibiotika bilden die Saptomycine. Diese werden von *Streptomyces* sp. Stämmen gebildet und zeigen sowohl eine antimikrobielle Wirkung, als auch Antitumorwirkungen. Die Saptomycine D, E, G und H (17–20) besitzen eine sehr starke Aktivität, beim Saptomycin D (17) bis zu einem IC_{50} -Wert von 0.035 $\mu g/mL$ gegen Leukämie-Zellen P-388. Die Strukturen sind in der Abbildung 1-11 gezeigt.^[21,22]

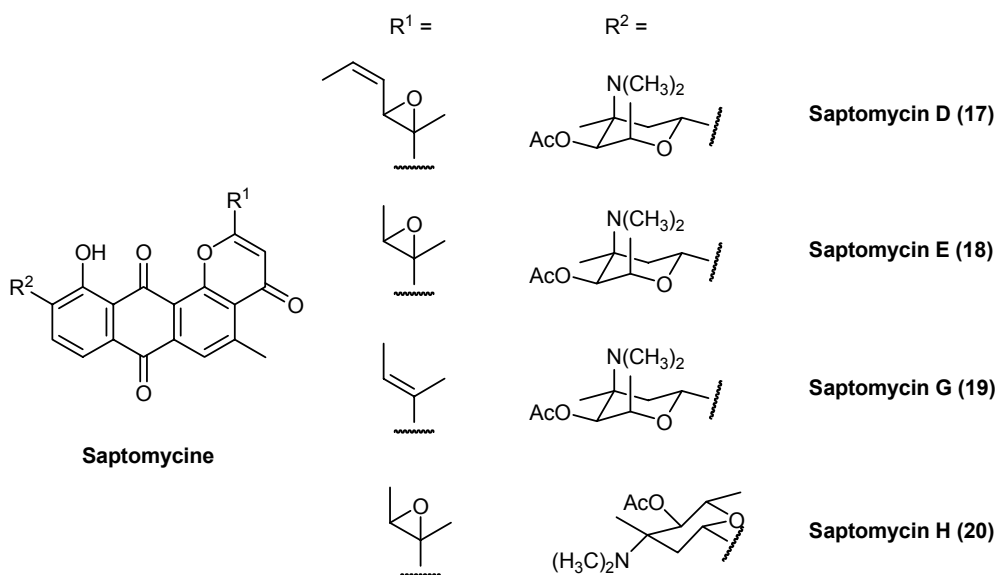


Abbildung 1-11: Saptomycin-Antibiotika^[21,22]

Weitere aus *Streptomyces*-Arten isolierte Naturstoffe sind das in der Arbeitsgruppe von DAVIDSON^[23] isolierte γ -Indomycinon (21) und das auch schon von SÉQUIN und Mitarbeitern isolierte β -Indomycinon (22) und Rubiflavinon C-1 (24) (Abb.1-12).^[24] Diese aus marinen Schwämmen isolierten Verbindungen besitzen im Gegensatz zu den aus terrestrischen

Quellen isolierten Naturstoffen keine Aminosäuren an den Positionen C-8 und C-10. Dabei zeigte sich, dass das Rubiflavinon C-1 (**24**) leicht zum Rubiflavinon C-2 (**25**) isomerisiert.^[24] Das von LAATSCH et. al. isolierte δ -Indomycinon (**23**)^[25] zeigte neben der antibakteriellen Wirkung auch antioxidative Eigenschaften (Abb 1-12).

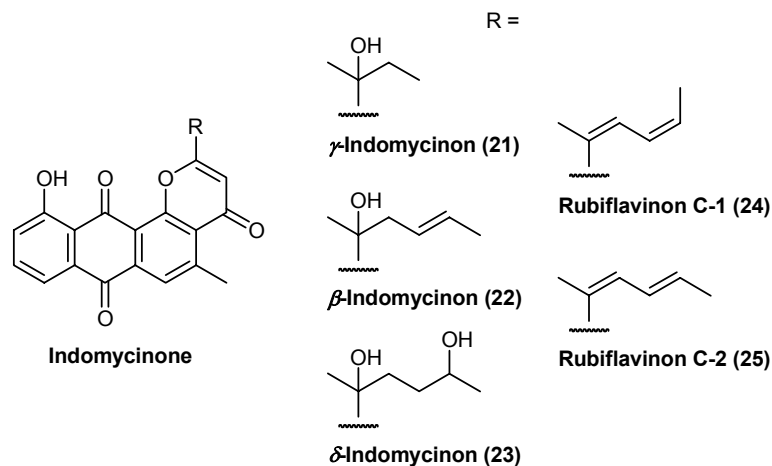


Abbildung 1-12: Indomycinone und Rubiflavinone

Das im Arbeitskreis von UYEDA^[26] aus *Streptomyces cyaneus* Stämmen isolierte AH-1763 IIa (**26**) ist dem γ -Indomycinon (**21**) strukturverwandt und unterscheidet sich nur durch die regioisomere Stellung der OH-Gruppe an der Alkylseitenkette von diesem (Abb. 1-13). Neben einer Aktivität gegen Gram-positive Bakterien zeigte es eine besondere Aktivität gegen Herpes.^[26]

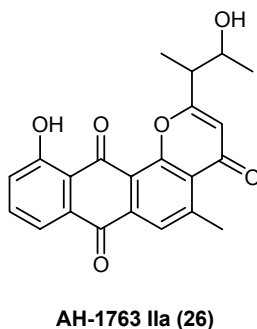


Abbildung 1-13: AH-1763 IIa (**26**)^[26]

1.3.2 Bekannte Synthesen der Anthrapyranon-Antibiotika

Obwohl die Gruppe der Pluramycine schon lange bekannt ist und immer wieder neue Verbindungen gefunden werden, gibt es nur wenige (Total-)Synthesen auf diesem Gebiet.

Eine Synthese des Kidamycinon-Aglycons (des *O*-Methylkidamycinons) ist von HAUSER und RHEE 1979 erschienen.^[27] Daneben sind Modellstudien von MZHEL'SKAYA, MOROZ und SHVARTSBERG für das Aglycon^[28] und von SÉQUIN et. al. für die Seitenketten der Pluramycine veröffentlicht worden.^[29]

Bei der Totalsynthese des Kidamycinonmethylethers (**29**) von HAUSER und RHEE^[27] zeigte sich, dass die Baker-Venkataraman-Reaktion,^[30,31] ausgehend vom Ester **27**, kein gewünschtes Produkt lieferte. Erst nach Oxidation zum Anthrachinon **28** war die Baker-Venkataraman-Reaktion möglich, führte aber nicht zum gewünschten 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran **29**, sondern zu den Cyclisierungsprodukten **31** und **32** (Abb. 1-14). Erst auf einem längeren, mehrstufigen Weg über das Dienon **30** gelang ein erfolgreicher Ringschluss zum 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-System **29**. Diese Synthese schloss eine Cyclisierung mit Selendioxid ein, bei der in situ der entstandene Ring dehydriert wurde (Abb. 1-14).

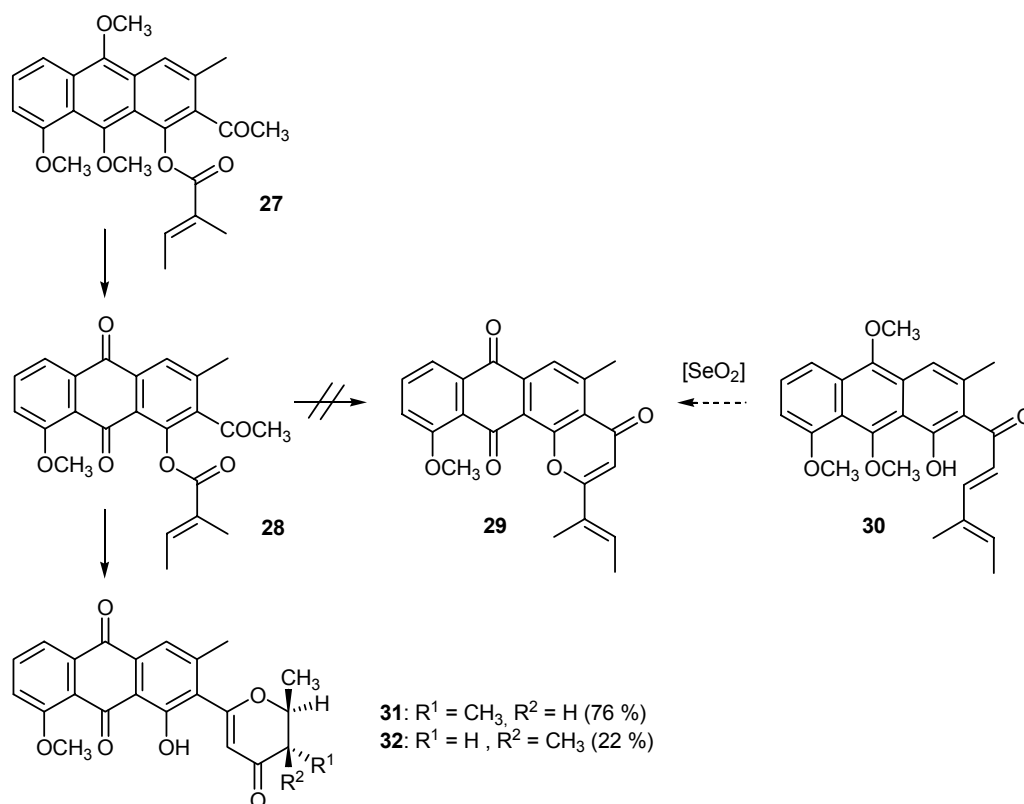


Abbildung 1-14: Synthese des Kidamycinonmethylethers (**29**) von Hauser und Rhee^[27]

MZHEL'SKAYA, MOROZ und SHVARTSBERG^[28] konnten zeigen, dass dieser Dehydrierungsschritt nicht notwendig ist, wenn analoge acetylenische Edukte **35** in einer Piperidin-katalysierten Cyclisierungsreaktion eingesetzt werden und so zu den Cyclisierungsprodukten **36** führen (Abb. 1-15).^[28]

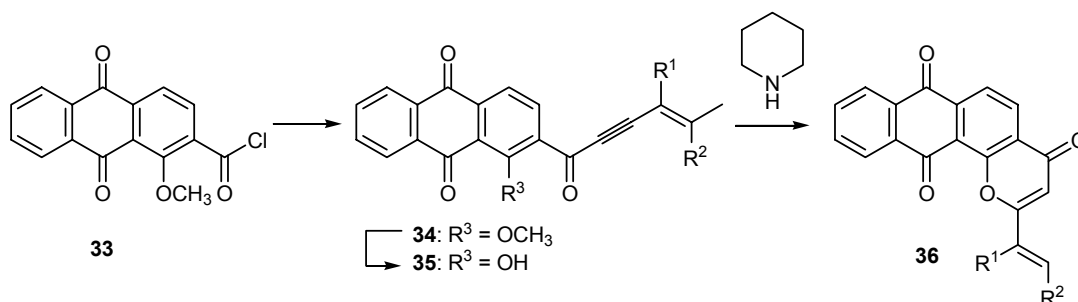


Abbildung 1-15: Piperidin-katalysierte Cyclisierungsreaktion^[28]

Die Eigenschaften der Anthrapyranon-Antibiotika wurden in letzter Zeit eingehender untersucht. Dazu gehört die Arbeit von HURLEY et. al., bei der es sich um eine Übersicht mit dem Titel: „Pluramycins. Old Drugs Having Modern Friends in Structural Biology“ handelt.^[32] Die Entdeckung der sehr hohen Sequenzspezifität bei der Interkalation in die DNA^[33] ist weiterhin in diesem Zusammenhang zu nennen. So wird das Guanin an N-7 spezifisch alkyliert.^[34] Diese Entdeckung kann als so genannte Sonde bei der Detailforschung der chemischen und biochemischen Eigenschaften der DNA verwendet werden.

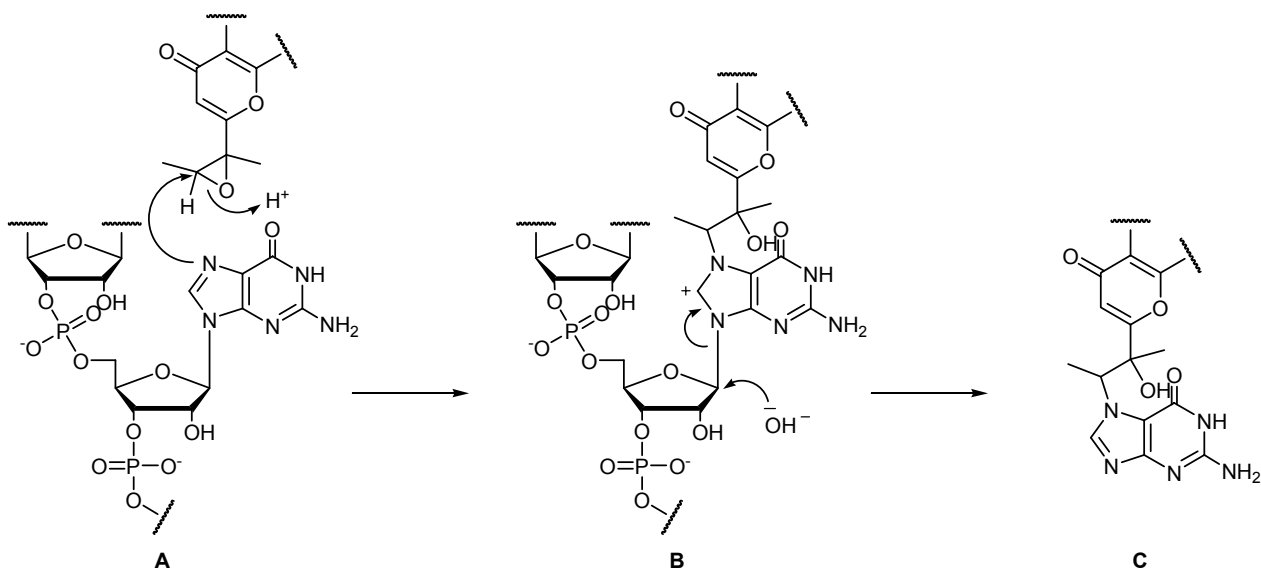


Abbildung 1-16: DNA-Spaltung durch Alkylierung an N-7^[34]

Das N-7 des Guanins greift unter nucleophiler Ringöffnung das Epoxid des Pluramycin-Antibiotikums an (**A**). Es entsteht eine alkylierte Zwischenstufe **B**. Danach wird die Bindung zwischen N-9 des Guanins und C-1' der Ribose gespalten; der DNA-Strang ist zerstört (**C**, Abb. 1-16).

Ein weiterer Vertreter der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyrane, das Espicufolin (**37**) (Abb. 1-17), verfügt über eine besondere neuroprotektive Wirkung.^[35] Schon lange ist bekannt, dass der Neurotransmitter L-Glutaminsäure den Zelltod von neuronalem Gewebe nach einem Schlaganfall steuern kann.^[36] Dabei steht die L-Glutaminsäure im Verdacht, Sauerstoffradikale zu erzeugen,^[37] die eine wichtige Rolle beim Absterben des Gewebes spielen. Über die Wirkungsweise von Espicufolin in diesem Zusammenhang ist nicht viel bekannt, diese ist aber nicht antioxidativ. Da Espicufolin an C-2 eine gesättigte Seitenkette ohne Epoxide besitzt, hat der Naturstoff auch keine generellen toxischen Eigenschaften. Die an C-5 vorhandene Hydroxymethylgruppe trägt vermutlich zur besseren Löslichkeit im Gewebe bei.

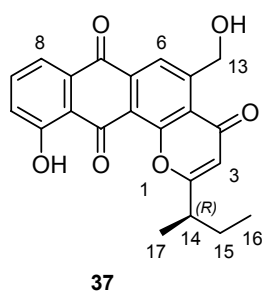


Abbildung 1-17: Struktur des (*R*)-Epicufolins (**37**)

Die Totalsynthese des (*S*)-Epicufolins (**37**) wurde erstmals 1999 von UNO et. al.^[38] beschrieben. Sie diente dazu, die absolute Stereochemie der als Naturstoff isolierten Verbindung an Position 14 zu bestimmen. Im Jahre 2001 folgte vom gleichen Autor ein Übersichtsartikel über die Synthesestrategie.^[39] Die wesentlichen Schritte dieser 18 Stufen langen Synthese sollen im Folgenden erläutert werden.

Ausgehend vom 1,4-Dimethoxybenzol wurde das Naphthol **38** in 5 Stufen dargestellt (22 % Ausbeute, Abb. 1-18). Ausgehend von diesem Intermediat wurde das Espicufolin in weiteren 13 Schritten aufgebaut, die in der Abb. 1-18 gezeigt sind. Neben dem Schutz und der Einführung vieler funktioneller Gruppen war ein Schlüsselschritt dieser Synthese die regio-selektive Iodierung zum 3-Iod-Naphthol **40**. Dadurch wurde es möglich, in einem spontanen intramolekularen Acyl-Transfer das 2-Aclynaphthalin **44** darzustellen. In einer nachfolgenden säurekatalysierten Reaktion wurde der Ring zum γ -Pyron **46** geschlossen. Die weiteren Schritte – Oxidation, Diels-Alder-Reaktion, Entfernung der Schutzgruppen – lieferten das (*S*)-Epicufolin. Die spektroskopischen und physikalischen Eigenschaften stimmten mit dem des

isolierten Naturstoffes überein. Der Drehwert der synthetischen Probe (**S**)-**37** hatte im Gegensatz zur Probe des Naturstoffes ein negatives Vorzeichen. Daraus konnte geschlossen werden, dass es sich beim isolierten Naturstoff um die *R*-Form an Position 14 handelt.

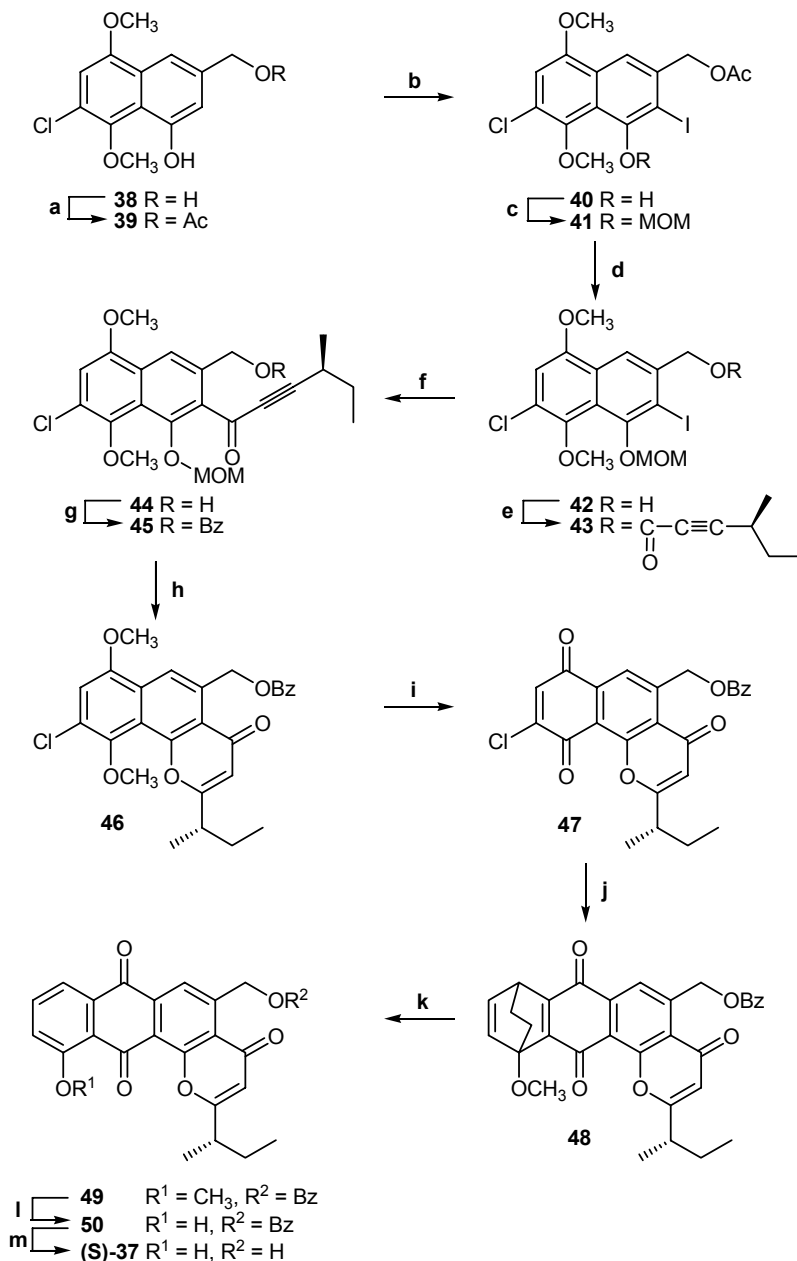


Abbildung 1-18: Totalsynthese von (*S*)-Epicufolin (**37**) nach UNO,^[38] a) Ac₂O, HClO₄, CH₂Cl₂, RT, 90%; b) I₂, *N*-Methylmorpholin, CH₂Cl₂, RT, 77 %; c) NaH, MOMCl, DMF, RT; d), NaOH, aq. THF–MeOH, RT, 77 %; e) (*S*)-4-Methylhex-2-insäure, BOPCl, Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 97 %; f) BuLi, THF, –78 °C, 95 %; g) BzCl, Pyridin, RT, 87 %; h) HCl, wässr. THF/*i*-PrOH, Rückfluss, 64 %; i) CAN, wässr. MeCN, 0 °C, 75 %; j) 1-Methoxycyclohexa-1,3-dien, CH₂Cl₂, RT, 77 %; k) 140 °C, 74 %; l) BBr₃, –78 °C, 75 %; m) NaOH, wässr. THF/MeOH, 0 °C, 69 %.

In einem weiteren Artikel berichteten ROHR et. al. über tricyclische Intermediate in der Biosynthese des Aureolsäure-Antibiotikums Mithramycin (**51**) (Abb. 1-19). Die Intermediate werden deswegen auch Premithramycinone genannt und eine neue Substanz, das Premithramycinon H (**52**) (Abb. 1-20), konnte erstmals isoliert werden.^[40]

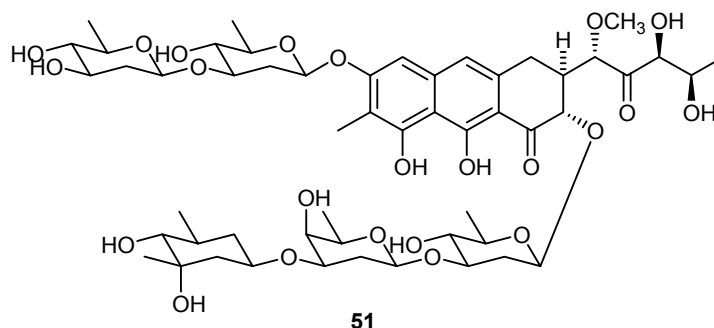


Abbildung 1-19: Mithramycin (**51**)

Von der Wirkung her ist das Premithramycinon H (**52**) (Abb. 1-20) mit dem 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Grundgerüst sehr interessant. Es besitzt eine relativ einfache Struktur und zeigte in Proliferations-Inhibitions-Tests (Tab. 1-3) mit vier verschiedenen Krebszelllinien eine ähnliche Wirkung wie das sehr komplex aufgebaute glycosidische Mithramycin (**51**).

Tabelle 1-3: Proliferations-Inhibitions-Tests mit vier verschiedenen Krebszelllinien^[40]

Krebszellen	Inhibition (IC ₅₀ [µg/mL])	
	Mithramycin (51)	Premithramycinon H (52)
Squamous cell carcinoma KB	10.0	11.7
Melanoma SK-Mel 30	9.6	15.3
Non-small cell lung carcinoma A549	12.9	19.1
breast carcinoma MDA-MB 231	12.3	15.2

Wie in der Abbildung 1-20 zu erkennen ist, besitzt Premithramycinon H (**52**) noch die Esterseitenkette und die einfache Methylgruppe an C-2. Ein anderes Intermediat dieser Biosynthese ist das Premithramycinon (**53**), das eine geringere antibakterielle Wirkung und Antitumorwirkung besitzt als Premithramycinon H (**52**).

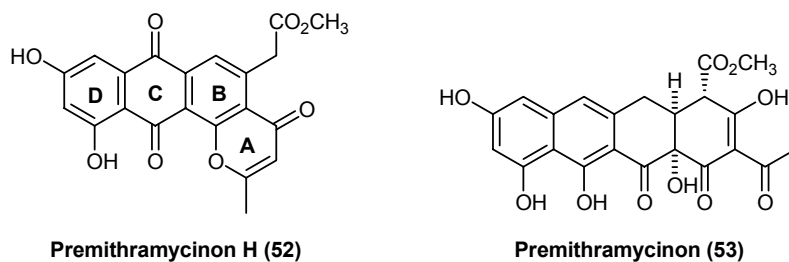


Abbildung 1-20: Strukturen der Premithramycinone

ROHR^[40] bezeichnet das Premithramycinon H (**52**) als „Biosynthese-Shuntprodukt“, da es durch eine spontane Cyclisierung entsteht und nicht der normalen Biosynthese folgt. Der mögliche Mechanismus ist in der Abbildung 1-21 dargestellt. Auf dem normalen Syntheseweg zum Mithramycin (**51**) wird das Anthrol **55** durch die Fremdoxygenase TcmH zum Anthrachinon **56** oxidiert, so dass die chemischen Eigenschaften drastisch verändert werden und eine spontane Cyclisierung unter Bildung des Premithramycinons H (**52**) möglich wird.

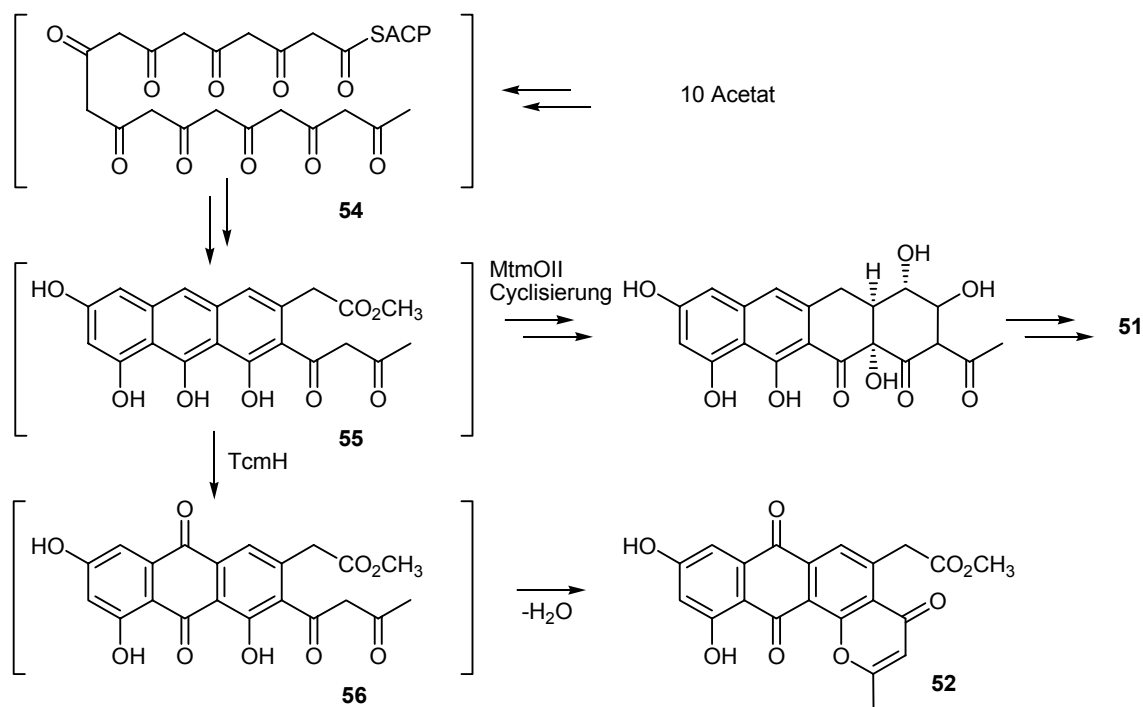


Abbildung 1-21: Biosyntheseweg zum Mithramycin (**51**) und zum Premithramycinon H (**52**)^[40]

2 Aufgabenstellung und Syntheseplanung

2.1 Synthetische Grundlagen

Im Hinblick auf die in letzter Zeit veröffentlichten Anthrapyranon-Antibiotika Premithramycinon H (**52**)^[40] oder dem neuroprotektiven Espicufofin (**37**)^[35], schien eine Synthese dieser Naturstoffe und weiteren Verbindungen dieser Naturstoffklasse viel versprechend zu sein.

Wie im ersten Kapitel bereits angesprochen, waren die 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon-Antibiotika sowohl aus natürlichen Quellen als auch synthetisch nur bedingt zugänglich. So sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit verschiedene einfache Vertreter dieser Klasse synthetisiert werden. Danach sollten die Totalsynthese des Premithramycinons H (**52**) und Untersuchungen zur Synthese des Espicufofins (**37**) begonnen werden.

Im Rahmen der Diplomarbeit^[41] wurde die Synthese der einfachen Vertreter dieser Klasse ausgearbeitet. Das Anthrachinon 1-Hydroxy-8-methoxyanthrachinon (**57a**) wurde dabei in einem ersten Schritt durch die Marschalk-Reaktion modifiziert. MARSCHALK^[42] gelang es mit seiner Reaktionsführung, die reduzierten Leukobasen mit Formaldehyd zu methylieren. BREDERECK^[43] konnte später zeigen, dass durch kürzere Reaktionszeiten und niedrigere Temperaturen ein Erhalt der benzylichen OH-Gruppe möglich ist. KROHN und Mitarbeiter^[44,45,46] stellten weiter fest, dass auch andere Aldehyde und Glyoxalsäure zur Reaktion gebracht werden können, wodurch wertvolle Synthesebausteine zugänglich wurden.

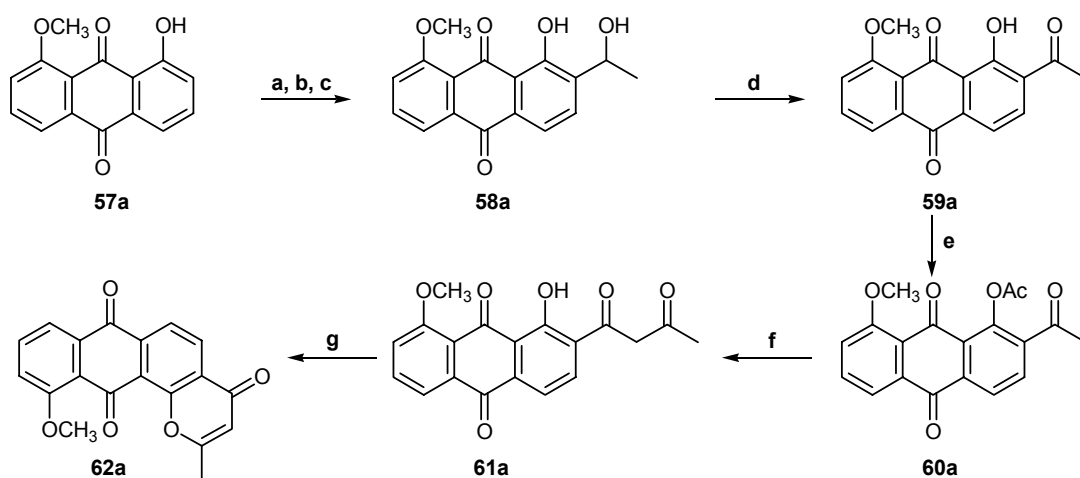


Abbildung 2-1: a) MeOH, Na₂S₂O₄, NaOH; b) Acetaldehyd, RT; c) H₂O₂, HCl, RT; d) CH₂Cl₂, PCC; e) Ac₂O, Pyridin; f) LiH oder NaH, RT; g) AcOH, HCl, Rückfluss.

Der Pyridiniumchlorochromat-Oxidation (PCC-Ox.) des Alkohols **58a** zum Keton **59a** folgte eine Acetalisierung der phenolischen Hydroxygruppe zum Acetat **60a**. Dieses Produkt wurde in der Baker-Venkataraman-Reaktion^[30,31] in das 1,3-Diketon **61a** übergeführt, das hauptsächlich in der Enolform vorlag. Der anschließende Ringschluss wurde nach einer Methode von I. HIRAO, M. YAMAGUCHI und M. HAMADA^[47] zum 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon **62a** durchgeführt.

Der Aufbau der Antibiotika vom Pluramycin-Typ, insbesondere des Premithramycinons H (**52**) und des Espicufolins (**37**), sollte durch konsekutive Reaktionen von Dianionen erfolgen. Zusätzlich bestand die Möglichkeit, das Ringsystem durch Diels-Alder-Reaktionen aufzubauen. Die gewünschten Seitenketten sollten in diesem Fall z. T. schon in den Ausgangsverbindungen für die Diels-Alder-Reaktion vorhanden sein. Als nachfolgende Schritte schien die Baker-Venkataraman-Reaktion mit abschließendem Ringschluss anwendbar zu sein. Zur weiteren Funktionalisierung, u. a. für die leicht zugänglichen Vertreter, war eine NBS-Bromierung denkbar, die weitere C–C-Verknüpfungen möglich machen würde.

Im Zusammenhang mit der in der Literatur beschriebenen Synthese der Aklanonsäure^[48] bot sich eine Möglichkeit, das Premithramycinon H (**52**) analog aufzubauen. In der folgenden Abbildung 2-2 ist die Synthese der Zwischenstufen über Dianionen kurz beschrieben.^[48,49]

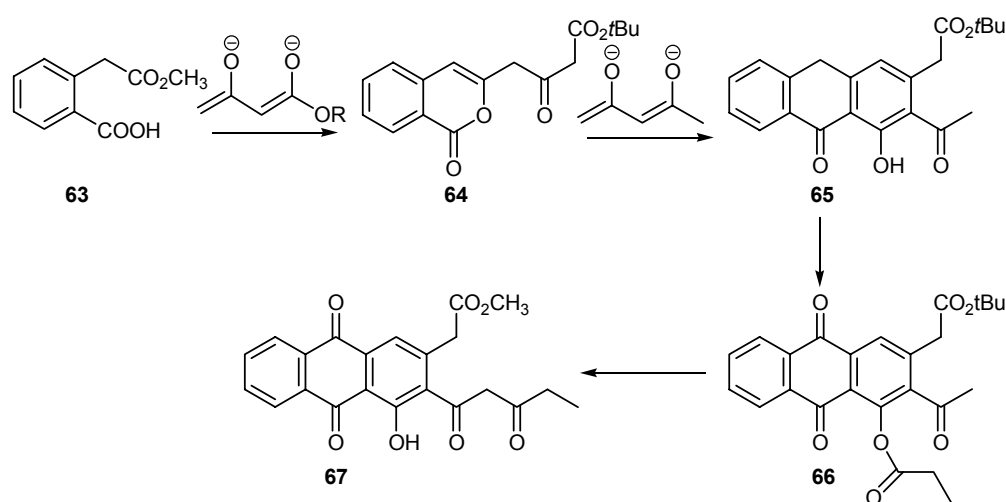


Abbildung 2-2: Synthese der 8-Deoxyaklanonsäure (**67**)

Der Monoester der Dicarbonsäure **63** reagierte mit dem Dianion des *tert*-Butylacetoacetats zum Benzopyran **64** ab. Ein zweiter Angriff des Dianions des Acetylacetons am Pyrancarbonyl führte in einem Reaktionsansatz zur Kettenverlängerung der „unteren“

Seitenkette und unter Ringschluss zum Anthron **65**. Oxidation und Acylierung lieferte das Anthrachinon **66**, das unter Baker-Venkataraman-Umlagerung und Umesterung in die 8-Desoxyaklanonsäure **67** übergeführt werden konnte.

Durch die Kombination von Diels-Alder-Reaktionen mit Acylierungen und der Baker-Venkataraman-Reaktion konnte ein zweiter Weg zum Aufbau der Grundgerüste erschlossen werden.^[50] Ein kurzer Ablauf der Synthesesequenz wird in der nächsten Abbildung geschildert (Abb. 2-3).

Das hochreaktive elektronenarme Chinon **68** wurde aus 1,4-Naphthol durch Acetylierung und darauf folgende Fries-Verschiebung erhalten. In einer regioselektiven Cycloaddition wurde es mit dem Dien **69** umgesetzt. Das Primäraddukt **70** ging eine Retro-Claisen-Reaktion unter Ringöffnung zu **71** ein, so dass ein erneuter Ringschluss, diesmal zwischen dem nucleophilen Sauerstoff und der α,β -ungesättigten Säure, zum Naphthopyran **72** möglich war. Unter Basenkatalyse konnte in einer Retro-Michael-Reaktion der substituierte (10-Hydroxy-9-methoxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-anthracen-2-yl)-essigsäureester (**73**) gebildet werden, wobei die reaktive, nicht chelierte, phenolische Hydroxygruppe mit Methyljodid gleichzeitig methyliert wurde. Eine solche Verbindung könnte dann an der C-H-aciden Position C-3 mit Diketiden und anderen Elektrophilen verknüpft und damit zur Synthese funktionalisierter Anthra[1,2-*b*]pyranone benutzt werden.

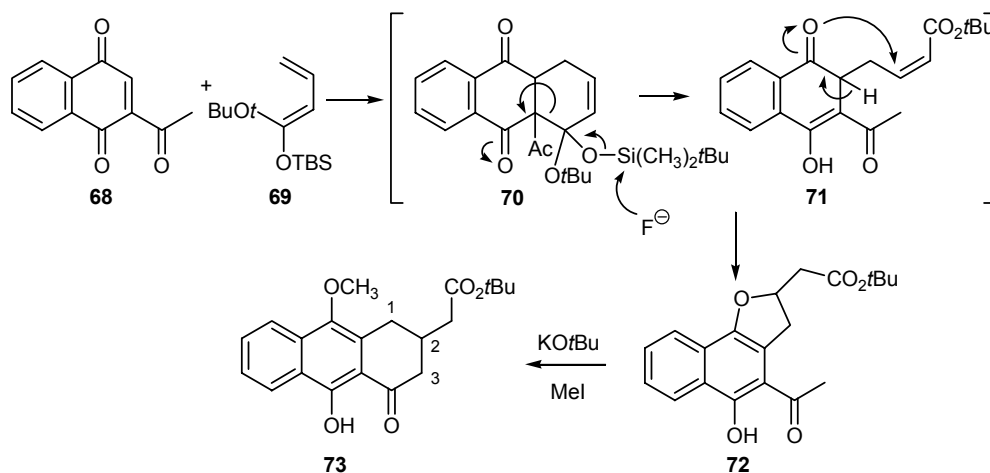


Abbildung 2-3: Synthese des Ketoesters **73**^[50]

2.2 Aufgabenstellung

Die Aufgabe in der vorliegenden Arbeit war es, effiziente Synthesewege zu den aus natürlichen Quellen nicht oder nur schwer zugänglichen Anthrapyranon-Antibiotika zu öffnen und verschiedene Verbindungen aus der Klasse der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyrane zu synthetisieren. Ein weiteres Ziel war die Synthese des Naturstoffes Premithramycinon H (**52**). Von den synthetisierten natürlichen und auch den nicht natürlichen Derivaten sollten dann die pharmakologischen Eigenschaften getestet werden.

2.3 Syntheseplanung

Zu Beginn bestand die Aufgabe, die Synthese von einfachen Ausgangsverbindungen analog zur Synthese, die im Rahmen der Diplomarbeit ausgearbeitet wurde, durchzuführen und so verschiedene Derivate der Anthra[1,2-*b*]pyrane **62** zu synthetisieren (Abb. 2-4).

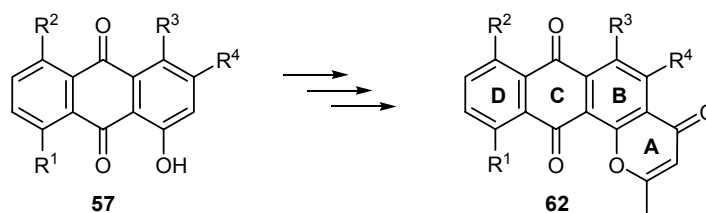


Abbildung 2-4: Synthese der einfachen Vertreter der Anthra[1,2-*b*]pyranon-Antibiotika

Im Anschluss daran sollten das Premithramycinon H (**52**) und analoge Verbindungen synthetisiert werden, deren Substitutionsmuster im Ring **D** und **B** variiert ist. Ein Beispiel für eine Synthesesequenz für das Premithramycinon H (**52**) ist in der Abbildung 2-5 dargestellt. Eine kurze Erklärung dieser Synthesesequenz wurde bereits in Kapitel 2.1 bei der Erläuterung zur Synthese der Desoxyaklanonsäure (**67**) gegeben (Abb. 2-2). Durch Wahl verschiedener Schutzgruppen kann die Synthese des Premithramycinons H (**52**) noch variiert werden.

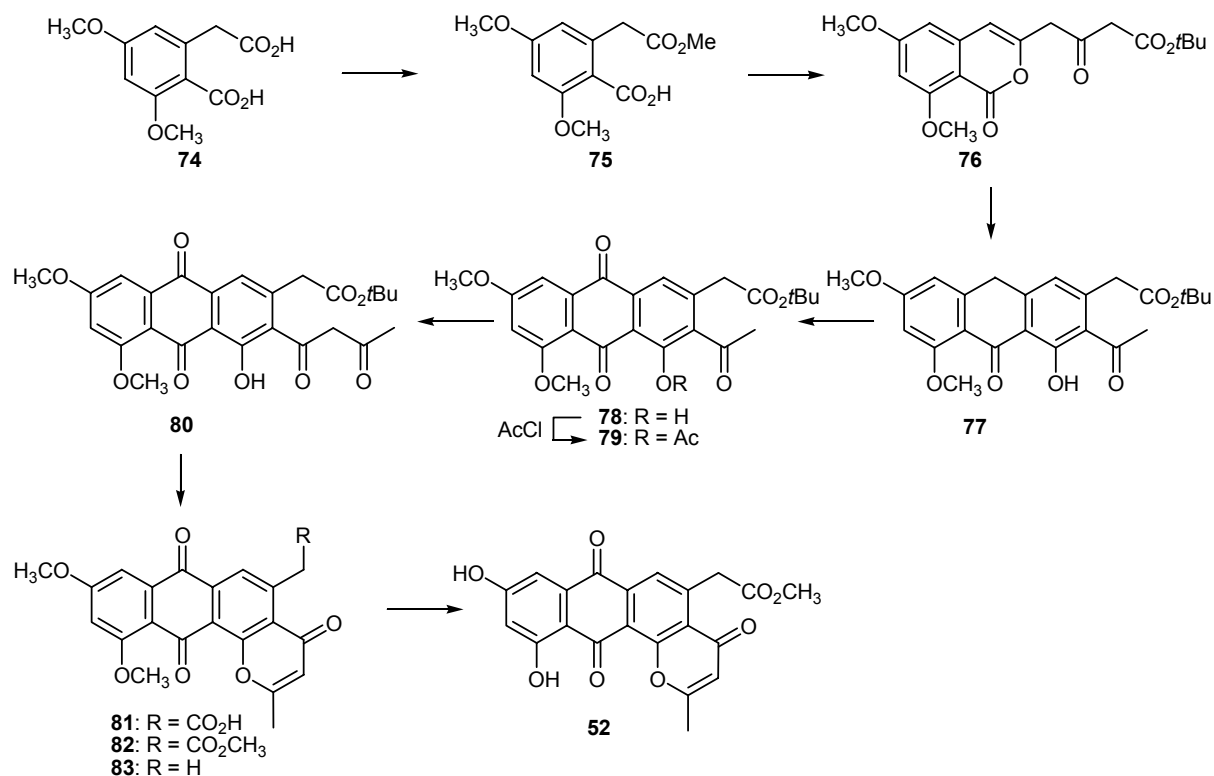


Abbildung 2-5: Mögliche Syntheseschritte zur Darstellung des Premithramycinons H (52)

Im Arbeitskreis von ARCAMONE^[51] wurde beim 4-Demethoxydaunorubicin die interessante Entdeckung gemacht, dass diese Verbindung eine etwa zehnfach höhere Wirkung besitzt, als der methoxylierte Naturstoff Daunorubicin.^[52,53] Diese pharmakologischen Eigenschaften werden durch das Interkalationsverhalten in die DNA gesteuert, welches durch die Elektronendichte im Ring **D** erklärt werden kann. Daher sollten neben dem natürlichen Produkt auch Derivate mit anderem Substitutionsmuster hergestellt werden.

Die Diversität kann dabei durch die Wahl der Ausgangsmaterialien gesteuert werden. Im Gegensatz zur Aklanonsäure mit einer C₅-Seitenkette – auf biosynthetischem Weg wird Propionyl-CoA anstelle von Acetyl-CoA als Startverbindung benutzt – sollten die synthetischen Verbindungen eine Dicarboxyl-C₄-Seitenkette besitzen. Ein wichtiger Schritt bei der Synthese ist die Cyclisierungsreaktion, die schon im Rahmen der Diplomarbeit nach den in der Literatur bekannten Beispielen für bicyclische Systeme mit Salzsäure in siedendem Eisessig durchgeführt wurde.^[47] Unter diesen Bedingungen wird der *tert*-Butylester **80** zur Säure **81** gespalten, die wieder zum Methylester **82** verestert werden kann. Die Bildung eines Decarboxylierungsproduktes **83** konnte als Nebenreaktion nicht ausgeschlossen werden. So sollten Bedingungen gefunden werden, die eine selektive Reaktion ermöglichen. Der Methylether **82** sollte sich im letzten Schritt mit Bortribromid oder Bortrichlorid zum Premithramycinon H (**52**) spalten lassen.

Unabhängig davon war es denkbar, auch ein Intermediat **84** weiter umzusetzen (Abb. 2-6). Einzelheiten hierzu wurden schon zur Synthese von **73** (Abb. 2-3) erwähnt. Die Position in α -Stellung zur Carbonylgruppe besitzt eine große C–H-Acidität und ist sterisch ungehindert. Mit dem Säurechlorid **85** sollte es nach der in Abb. 2-6 dargestellten Weise möglich sein, durch C–C-Verknüpfung die Verbindung **86** aufzubauen. Durch Oxidation mit Cerammoniumnitrat (CAN)^[54] und Aromatisierung mit dem Fetizon-Reagenz^[55] könnte die Synthese zu dem schon erwähnten Diketoester **80** führen. Die dann folgende Cyclisierung zu **82** wurde schon vorher zu Abb. 2-5 besprochen. Besonders attraktiv an diesem Syntheseweg wäre die Möglichkeit, das Keton **84** mit verschiedenen Elektrophilen anstelle von **85** umzusetzen.

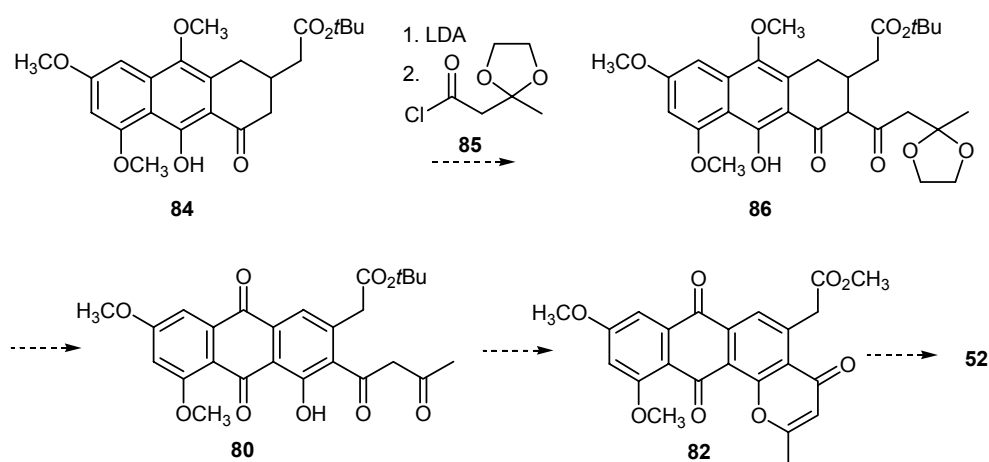


Abbildung 2-6: Mögliche Synthese des Premithramycinons H (**52**) ausgehend vom Intermediat **84**

Durch die Entdeckung der neuroprotektiven Wirkung des Espicufolins (**37**)^[35] sollten Untersuchungen zur Synthese durchgeführt werden. Das Anthrachinon **87** ist leicht zugänglich, und die weitere Funktionalisierung sollte in wenigen Reaktionsschritten durchführbar sein.^[56,57] Unter modifizierten Marschalk-Bedingungen^[44] und den darauf folgenden bekannten Reaktionsschritten könnte so das Espicufolin (**37**) dargestellt werden (Abb. 2-7).

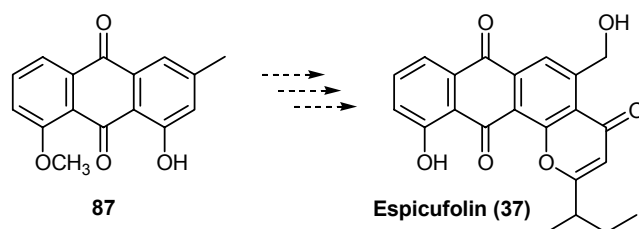


Abbildung 2-7: Synthese des Espicufolins (**37**)

3 Durchführung und Diskussion

In diesem Kapitel werden die Synthesen der Verbindungen vom 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Typ vorgestellt. Zu Beginn werden die Synthesen der durch die Marschalk-Reaktion aufgebauten Produkte besprochen. In einem weiteren Teil wird auf die Synthese der Verbindungen eingegangen, die eine CH₂CO₂R-Seitenkette als Substituent tragen. Darauf folgt die Besprechung der Totalsynthese des Premithramycinons H (**52**).

3.1 Darstellung der einfachen 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon-Antibiotika

Zur Darstellung der Verbindungen **62a-d** (Abb. 3-1), ausgehend von **57a-c** und **61d**, eignete sich die bereits im Rahmen der Diplomarbeit^[41] ausgearbeitete Synthesesequenz. Die Synthese des 11-Methoxy-2-methyl-1-oxabenz[*a*]anthracen-4,7,12-trions (**62a**) wurde, ausgehend vom Anthrachinon **57a**, schon in der Diplomarbeit^[41] durchgeführt. Das folgende Schema zeigt die wichtigen „Schnitte“ dieser Reaktionsfolge.

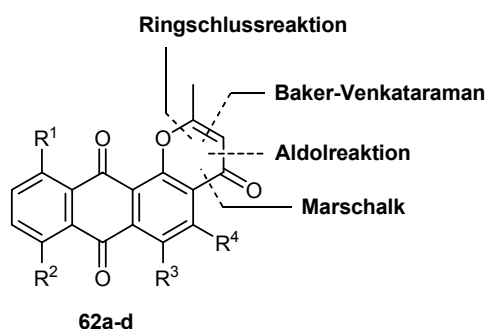


Abbildung 3-1: Darstellung der Verbindungen **62a-d**

In der Marschalk-Reaktion^[42] wurden die Anthrachinone **57a-c** in alkalischer Methanol-Lösung unter Luftausschluss mit Natriumdithionit zu den Leucoanthrachinonen reduziert und mit einem Aldehyd, in diesem Fall Acetaldehyd, umgesetzt. Da die gebildete 1-Hydroxyethyl-Seitenkette in den Verbindungen **58a-c** (Abb. 3-2) in der reduzierten Form der Anthrachinone empfindlich gegenüber Abspaltung ist, musste die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt und bei vollständigem Umsatz durch Zugabe von Wasserstoffperoxid sofort beendet werden. Die verschiedenen Substrate und Produkte dieser Reaktion sind in der folgenden Abbildung 3-2 mit Angabe der Ausbeuten dargestellt. Parallel zur Hydroxyethylierung findet eine „Retro-Michael-Reaktion“^[44] statt, bei der sich durch Eliminierung der benzyliischen Hydroxygruppe die Verbindungen mit einer Ethylgruppe als Seitenkette bilden. Es kann auch zur Zweitalkylierung kommen, sowohl an den Verbindungen mit Hydroxyethylseitenkette, als auch an denen mit einer Ethylseitenkette. Das größte Problem stellte die Reinigung dieser

Verbindungen dar, die in vielen Fällen nur durch chromatographische Methoden möglich war. Die Schwerlöslichkeit der Verbindungen verursachte einen hohen Aufwand und Ausbeuteverluste.

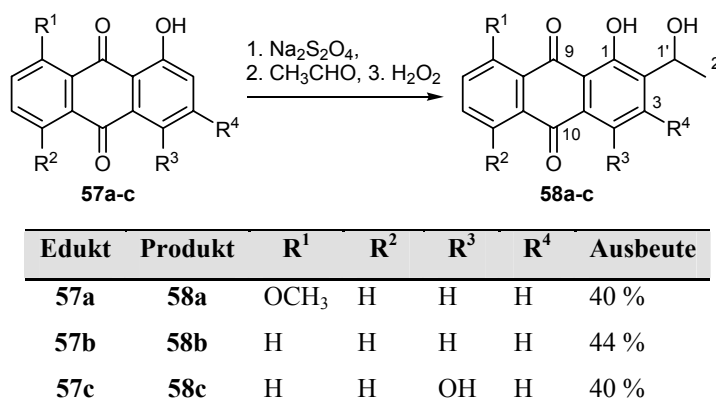


Abbildung 3-2: Marschalk-Reaktion

Das 1-Hydroxy-8-methoxyanthrachinon (**57a**) musste in einer zweistufigen Synthese selektiv hergestellt werden. So wurde eine der beiden OH-Gruppen beim kommerziell erhältlichen 1,8-Dihydroxyanthrachinon (**88**) (Abb. 3-3) als Methylether geschützt, um eine Zweitalkylierung während der Marschalk-Reaktion an C-7 auszuschließen. Dabei wurde das Diphenol **88** nach einer Methode von MITSCHER et. al.^[58] mit Borsäure und Essigsäureanhydrid selektiv zum Monoacetat **89** umgesetzt, indem das Bor zwei Sauerstoffe komplexiert und nur noch eine Hydroxygruppe für die Veresterung zur Verfügung steht. Das Acetat **89** konnte durch diese Methode selektiv monomethyliert werden und lieferte nach Verseifung das 1-Hydroxy-8-methoxyanthrachinon **57a**.

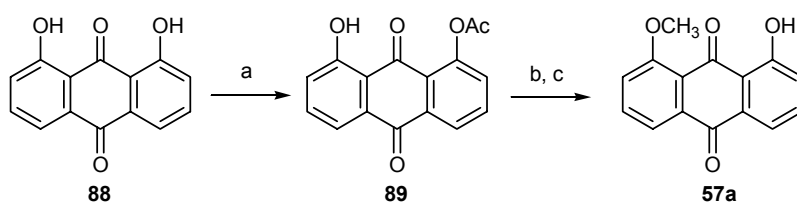


Abbildung 3-3: Selektive Monomethylierung: a) B(OH)₃, Ac₂O, 94 %; b) (CH₃)₂SO₄, K₂CO₃, 92 %; c) KOH, H₂O, 98 %.

Nach der Marschalk-Reaktion zu den Produkten **58a-c** schloss sich die Oxidation der benzyliischen Hydroxygruppen an. Als klassisches Reagenz wurde hier zunächst das Pyridiniumchlorochromat (PCC) zur Oxidation ausgewählt, da es in organischen Lösemitteln löslich und einfach zu handhaben ist.^[59] Das 2-Acetyl-1-hydroxy-8-methoxyanthrachinon (**59a**) konnte dabei in einer Ausbeute von 63 % und **59b** in einer 73 %igen Ausbeute erhalten werden (Abb. 3-4).

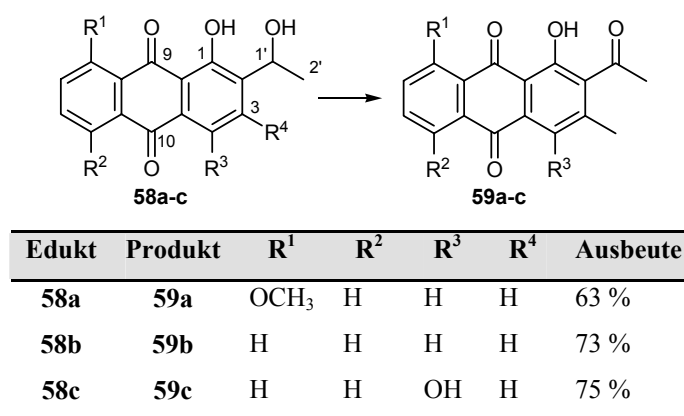


Abbildung 3-4: Oxidation der Hydroxyethyl-Seitenkette

Beim 1,4-Dihydroxy-2-(1-hydroxyethyl)anthracen-9,10-dion (**58c**) war die Oxidation mit PCC nicht die Methode der Wahl, da selbst nach Optimierung der Aufarbeitung nur eine Ausbeute von 40 % erhalten werden konnte. Diese Beobachtung konnte durch eine Komplexierung des Chrms durch die phenolischen Hydroxygruppen bedingt sein, so dass ein Teil des Oxidationsmittels deaktiviert wurde. Auch weitere Versuche mit anderen Oxidationsmitteln – hier sind die Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat(VII)- (TPAP), TBHP/Ti(OiPr)₄- und Swern-Oxidation zu nennen – lieferten keine besseren Ergebnisse, teilweise sanken die Ausbeuten sogar drastisch. Schließlich konnte mit dem 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid (**90**) (IBX) in DMSO eine Methode gefunden werden, die mit 75 % eine zufrieden stellende Ausbeute an **59c** lieferte.^[60,61]

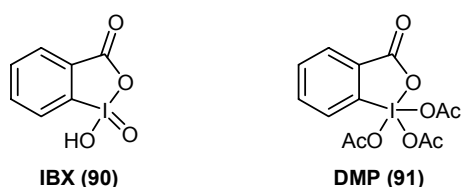


Abbildung 3-5: IBX und DMP

Das IBX (**90**) (Abb. 3-5) gehört zur Gruppe der hypervalenten Iodverbindungen, dem aufgrund seiner selektiven, milden und umweltfreundlichen Eigenschaften als oxidierendes Reagenz in letzter Zeit mehr Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Das IBX ist schon seit 1893 bekannt,^[62] wurde aber aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in den meisten organischen Lösemitteln kaum eingesetzt. Als Vorstufe wurde es dann von DESS und MARTIN in das besser lösliche Dess-Martin-Periodinan (**91**) (**DMP**, 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on, Abb. 3-5) übergeführt,^[63] das in der heutigen Synthese nicht mehr wegzudenken ist. Das DMP (**91**) toleriert viele funktionelle Gruppen und bei allgemein hohen Ausbeuten kommt es nicht zu Überoxidationen. Das IBX (**90**) ist ein ähnlich effizientes

Reagenz, das sogar Thioether oder Amine toleriert.^[64,65] Neben der selektiven Oxidation von 1,2-Diolen zu 1,2-Diketonen ohne oxidative Spaltung der Glycol-C-C-Bindung^[64,66] ist auch die Oxidation von 1,4-Diolen zu den entsprechenden Lactolen möglich.^[67]

Ein Mechanismus zur Oxidation mit IBX (**90**) ist in der folgenden Abb. 3-6 dargestellt.

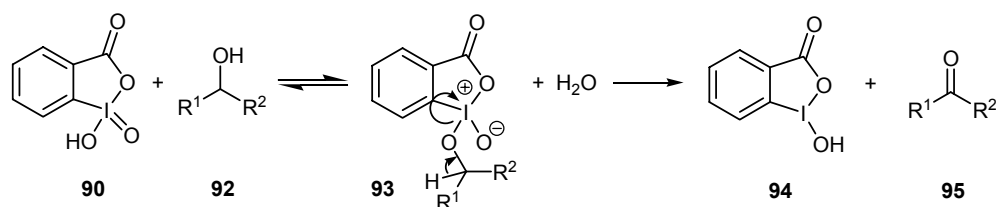
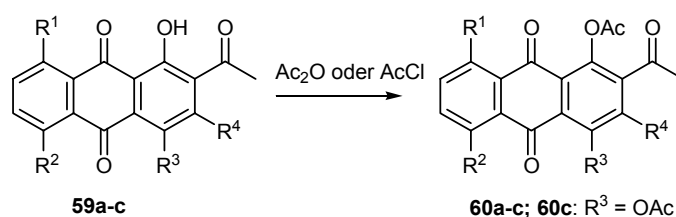


Abbildung 3-6: IBX-Oxidation^[60]

Nach formaler Veresterung am IBX (**90**) mit dem Alkohol **92** in einer Gleichgewichtsreaktion disproportioniert das zwischenzeitlich gebildete Alkohol-Addukt **93** unter Abspaltung des α -Wasserstoffatoms zum Iodoarenen **94** und zur Carbonylverbindung **95** (β -Eliminierung).

Die nachfolgenden Acylierungen von **59a-c** lieferten gute Ausbeuten (Abb. 3-7). Die Ausbeute von 75 % bei Verbindung **60a** ist auf eine nicht vollständige Veresterung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin als Base zurückzuführen, evtl. auch auf Verluste bei der Aufarbeitung. Deshalb wurden die weiteren Veresterungen mit DMAP als Katalysator und Essigsäurechlorid als Reagenz durchgeführt.



Edukt	Produkt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute
59a	60a	OCH_3	H	H	H	75 %
59b	60b	H	H	H	H	88 %
59c	60c	H	H	OH, (60c : $\text{R}^3 = \text{OAc}$)	H	93 %

Abbildung 3-7: Veresterungen

Die Kettenverlängerung der Verbindungen **60a-c** (Abb. 3-9) erfolgte nach einer Methode VENKATARAMAN^[30] und BAKER^[31]. Sie stellt eine gute Methode zur Herstellung von 1,3-Diketonen dar und wurde häufig zur Darstellung von Flavonen aus *o*-Hydroxy-

acetophenonderivaten eingesetzt.^[68,69] Auch zur Darstellung von Anthracyclinonen konnte die Methode verwendet werden.^[70]

Bei der Baker-Venkatarman-Umlagerung können verschiedene Basen eingesetzt werden. Hierunter fallen Basen wie KO^tBu, NaH, LDA und LiH. Auch die Lösemittel lassen sich variieren, um die Umlagerung zu induzieren. Während bei der Flavonchemie Kaliumcarbonat in einem Zweiphasensystem mit Phasentransferkatalysator ausreicht,^[68] wird für die Reaktion mit gesättigten Acylresten LDA^[71] oder *tert*-Butanolat^[70] eingesetzt.

Die Durchführung der Umlagerung nach Baker-Venkatarman erwies sich schon bei diesen einfachen Verbindungen als unerwartet schwierig. Die in der Literatur etablierte Methode mit NaH als Base führte nur zu schlechten Ausbeuten.^[72] Ein großes Problem stellte in dem Zusammenhang die *O*-Acylierung dar, die als Konkurrenzreaktion zur *C*-Acylierung auftritt und unterdrückt werden sollte. Eine schematische Darstellung beider Möglichkeiten ist im nächsten Schema erläutert (Abb. 3-8).

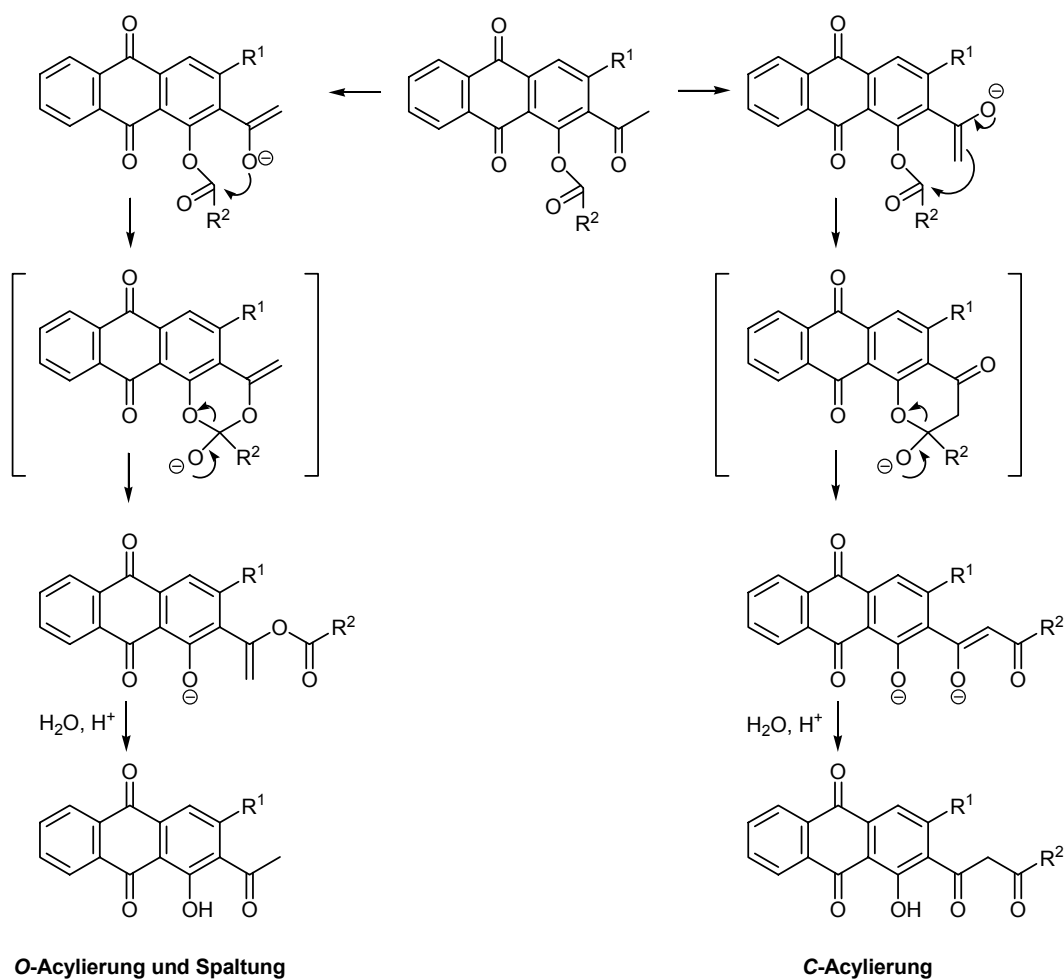
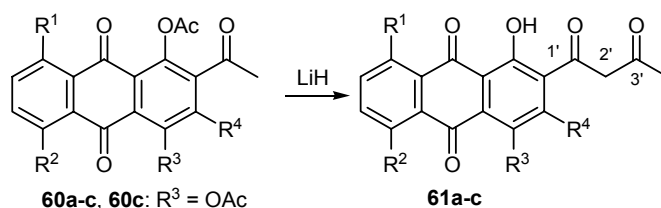


Abbildung 3-8: *C*- und *O*-Acylierung

Nach Untersuchungen mit verschiedenen Basen und Lösemitteln wurde LiH als geeignete Base und THF als Lösungsmittel ausgewählt.^[73] Alle anderen Kombinationen lieferten dagegen nur Zersetzungs- und Cyclisierungsprodukte und im Fall des NaH unreproduzierbare Ausbeuten.

Die Abbildung 3-9 zeigt die Umsetzung der Substrate **60a-c** zu den Umlagerungsprodukten **61a-c**. Dabei konnten Ausbeuten zwischen 40 % für Diketon **61a** und 95 % für **61c** erreicht werden.



Edukt	Produkt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute
60a	61a	OCH ₃	H	H	H	40 %
60b	61b	H	H	H	H	79 %
60c	61c	H	H	OH, (60c: R ³ = OAc)	H	95 %

Abbildung 3-9: Baker-Venkataraman-Umlagerung

Das 1,3-Diketon **61d**, das auch für die Ringschlussreaktion eingesetzt wurde, lag aus früheren Synthesen von KÖHLE^[74] vor (Abb. 3-11). Zur Darstellung von **61d** wurde von KÖHLE das Anthrachinon **57d** in einer Marschalk-Reaktion mit Formaldehyd umgesetzt, die Hydroxymethylverbindung **96a** dabei in 35 %iger Ausbeute erhalten. Nicht umgesetztes Edukt wurde zu 59 % zurückgewonnen. In der darauf folgenden Oxidation mit aktiviertem Mangandioxid wurde der Aldehyd **96b** gebildet, der die Möglichkeit einer Kettenverlängerung in einer Aldolreaktion mit Aceton bot. Das Aldoladdukt **96c** konnte in einer 24stündigen Oxidation mit 50fachem Überschuss an Mangandioxid in Dichlormethan umgesetzt und das Diketon **61d** in 36 %iger Ausbeute isoliert werden (Abb. 3-10).^[74]

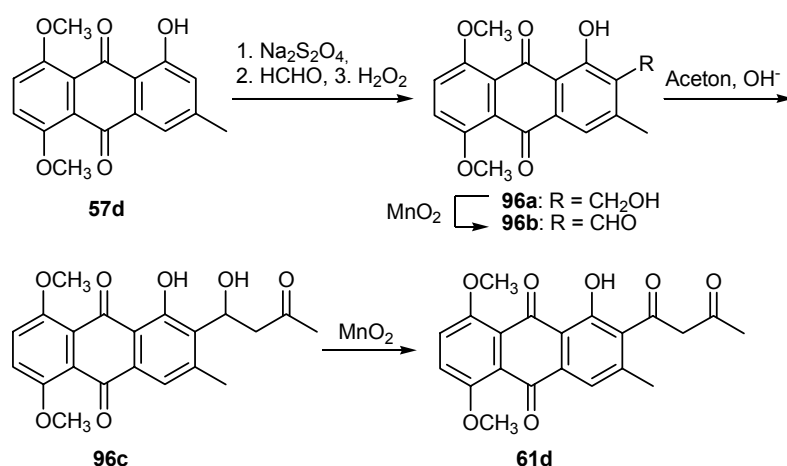
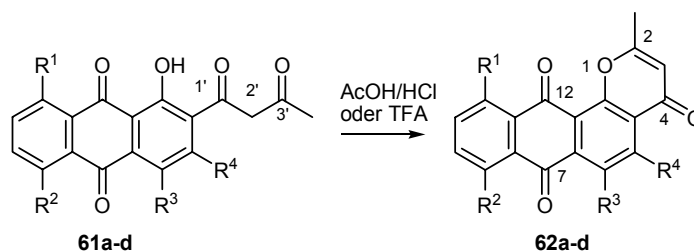


Abbildung 3-10: Synthese von **61d** nach KÖHLE^[74]

Der Abschluss der Synthesesequenz war der Ringschluss zu den Verbindungen **62a-d** zur „Chromenon“-artigen Struktureinheit (Abb. 3-11). Die Reaktion wurde für die Verbindungen **61a-c** in Eisessig mit Zusatz von konzentrierter Salzsäure in einer mehrstündigen Reaktion (~20 h) unter Rückfluss durchgeführt.^[47] Während das 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon **62a** noch in 88 %iger Ausbeute erhalten werden konnte, fiel die Ausbeute bei **62b** auf 51 % ab. **62c** konnte wiederum in guter Ausbeute von 79 % erhalten werden.

Im Gegensatz dazu wurde Verbindung **61d** mit Trifluoressigsäure ohne Lösungsmittel umgesetzt und ergab **62d** in 85 %iger Ausbeute.



Edukt	Produkt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute
61a	62a	OCH ₃	H	H	H	88 %
61b	62b	H	H	H	H	51 %
61c	62c	H	H	OH	H	79 %
61d	62d	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	85 %

Abbildung 3-11: Säurekatalysierter Ringschluss

3.2 Synthese von Premithramycinon H

3.2.1 Aufbau der Ringsysteme

Der biogenetische Aufbau vieler bekannter Naturstoffe erfolgt über den Sekundärmetabolismus mit Polyketiden. Der Begriff Polyketide wurde in der chemischen Literatur 1907 mit dem Artikel von JOHN NORMAN COLLIE^[75] in der ‚Chemical Society‘ unter der Überschrift „Derivatives of the multiple ketene group“ geprägt. Die Essigsäure, aber auch weitere Homologe wie die Propionsäure oder Malonsäure sind Grundbausteine, mit denen durch Claisen-Kondensationen Polyketide aufgebaut werden. Durch weitere intramolekulare Kondensationen können viele aromatische Grundkörper mit Anthracen-, Naphthacen- oder Benzo[*a*]anthracengerüst aufgebaut werden.^[76,77]

Durch biomimetische Synthese bestand auch hier die Möglichkeit die naturanalogen Substanzen darzustellen. So beschreibt YAMAGUCHI^[78] eine Synthese, in der der Homophthalsäureester **97** mit zwei Äquivalenten Acetessigsäuremethylester **98** umgesetzt wurde. Insgesamt führte dies zu einer Verlängerung beider Ester-Gruppen. Durch Zusatz von Calciumacetat konnten diese Ketten cyclisiert und aromatisiert werden, so dass das Anthron **99** gebildet wurde (Abb. 3-12).

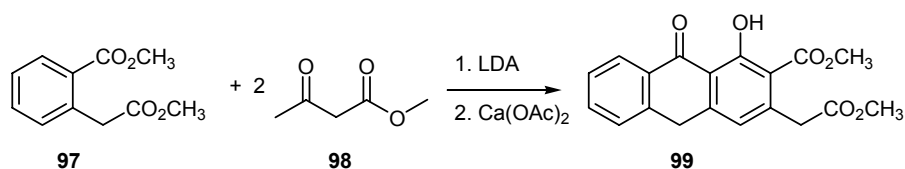


Abbildung 3-12: Synthese des Anthrons **99** nach Yamaguchi

HARRIS^[79] beschreibt weiter die Einführung zweier unterschiedlicher Seitenketten, was zu einer größeren Produktvielfalt führte.

Um die im Rahmen dieser Arbeit gestellte Synthese des Premithramycinons H (**52**) zu ermöglichen, war die Einführung der beiden OH-Gruppen am Ring **D** nötig (Abb. 3-13). Die verschiedenen Synthesewege zu dem Naturstoff werden im Folgenden beschrieben.

In der Abbildung 3-13 ist der Aufbau der Ringe **B** und **D** (auf das Premithramycinon H bezogen) dargestellt. Durch zwei aufeinander folgende Diels-Alder-Reaktionen sollte es möglich sein, die verschiedenen funktionellen Gruppen einzuführen. Die weiteren Schritte, die Baker-Venkataraman-Umlagerung und die darauf folgende Ringschlussreaktion, wurden

schon in der Abbildung 3-1 schematisch dargestellt. Der Aufbau und die Funktionalisierung des Restes R^3 stellte eine weitere Herausforderung dar.

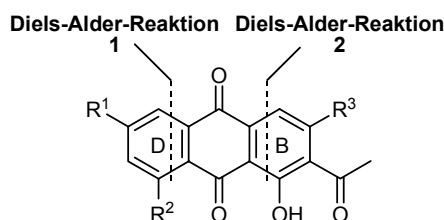


Abbildung 3-13: Aufbau der Ringe **B** und **D** durch Diels-Alder-Reaktionen

3.2.1.1 Synthese der Chinon-Grundkörper

Grundbaustein für diese Synthesestrategie war zunächst der mittlere chinoide Ring. Das kommerziell erhältliche Benzochinon (**100**) war der einfachste Baustein für die Diels-Alder-Reaktionen. Um die Regiochemie der Diels-Alder-Reaktion besser steuern zu können, wurden aus dem Benzochinon (**100**) und dem Hydrochinon (**101**) über eine zweistufige Synthese verschiedene Chlor- und Brom-substituierte Benzochinone **103a-c** dargestellt (Abb. 3-15).

Durch Umsetzung von Benzochinon (**100**) mit HCl-Gas wurde die reduzierte Verbindung 2-Chlorhydrochinon (**102a**) in 92 %iger Ausbeute erhalten. Im Gegensatz dazu ging die Synthese für die Brom-substituierten Verbindungen vom Hydrochinon (**101**) aus, das mit elementarem Brom umgesetzt wurde und die Brom-Hydrochinone **102b** und **102c** lieferte.

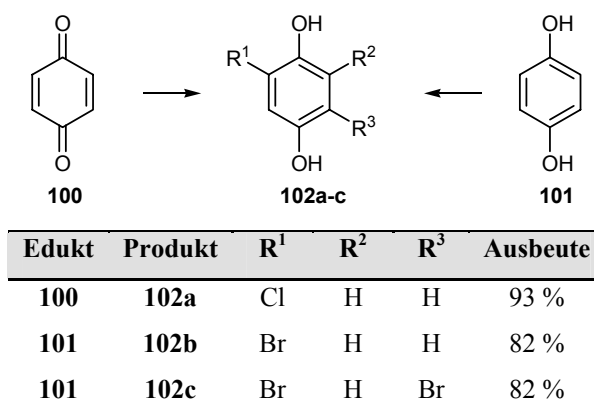


Abbildung 3-14: Darstellung der substituierten Hydrochinone **102a-c**

Durch Oxidation der Hydrochinone **102a-c** konnten die entsprechenden Benzochinone **103a-c** erhalten werden. Die Oxidation des 2-Chlorhydrochinons (**102a**) wurde in leicht saurer, wässriger Lösung mit $V_2O_5/NaClO_3$ durchgeführt.^[80] Dabei konnte eine Ausbeute von 84 % erreicht werden. Die Oxidation der Brom-substituierten Verbindungen (**102b,c**) wurde nach einer im Rahmen dieser Arbeit entwickelten katalytischen Methode durchgeführt. Dabei

oxidiert das in katalytischen Mengen vorliegende Cerammoniumnitrat (CAN) das Substrat, das verbrauchte CAN wird durch *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) reoxidiert. Eine ausführliche Beschreibung dieser katalytischen Oxidation wird in Kapitel 3.5 besprochen. Hervorzuheben ist, dass mit dieser Methode gute Ausbeuten erzielt werden konnten, ohne dass das Ce^{4+} in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden musste.

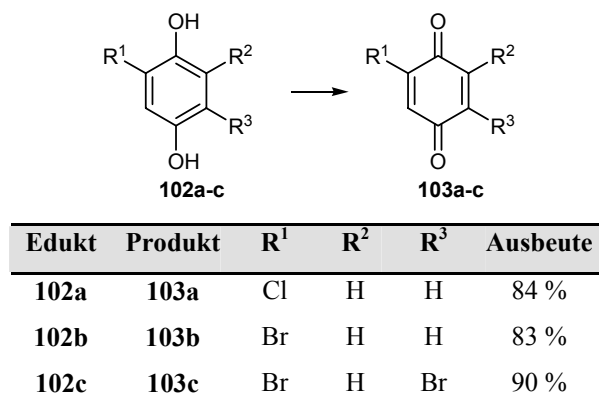


Abbildung 3-15: Darstellung der substituierten Benzochinone **103a-c**

3.2.1.2 Synthese der Diene

Der zweite Reaktionspartner in der Diels-Alder-Reaktion war das Dien. Für die zweifach substituierten Diene wurden der Methyl-, Ethyl- und *tert*-Butylester der Acetessigsäure ausgewählt. In einem ersten Schritt wurden daraus die methylierten Verbindungen **105a-c** in Ausbeuten zwischen 83 und 92 % durch eine Säure-katalysierte Reaktion mit Orthoameisensäuremethylether dargestellt (Abb. 3-16).

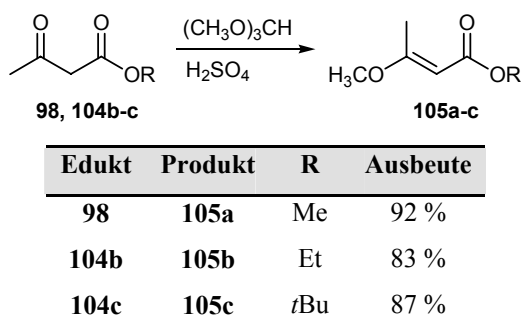


Abbildung 3-16: Methylierung der Acetessigsäureester

Im zweiten Schritt wurden die Substrate **105a-c** mit LDA in THF bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert und mit Trimethylchlorsilan (TMSCl) umgesetzt (Abb. 3-17). Die Silylether **106a-c** wurden dabei in Ausbeuten zwischen 75 und 97 % erhalten. Diese Monosilylether haben im Gegensatz zu den zweifachen Silylethern den Vorteil, dass sie thermodynamisch stabiler und gegenüber Luftfeuchtigkeit nicht so empfindlich sind. Außerdem war so eine der beiden späteren OH-Gruppen schon als Methylether geschützt.

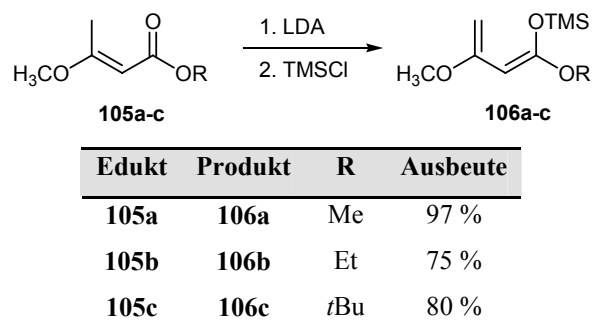


Abbildung 3-17: Darstellung der Diene **106a-c**

Das Dien **106a** wurde daraufhin in einer Diels-Alder Reaktion mit Benzochinon (**100**) umgesetzt (Abb. 3-18). Neben dem Produkt **107a**, das eine chelierte OH-Gruppe besitzt und in 14 %iger Ausbeute erhalten wurde, konnte als Hauptprodukt der Methylether **107b** in 58 %iger Ausbeute isoliert werden. Durch Methylierung konnte das Phenol **107a** nahezu quantitativ in den Methylether **107b** übergeführt werden. Wenn anstelle des Diens **106a** das Dien **106c** mit dem *tert*-Butylester eingesetzt wurde, bildete sich ausschließlich das Phenol **107a**.

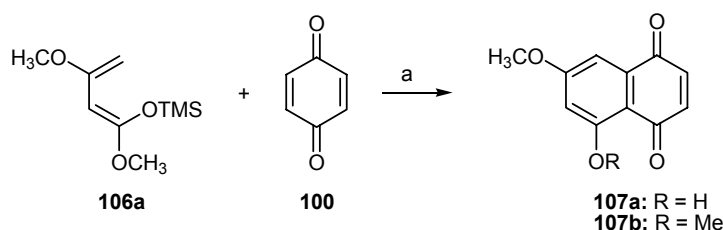


Abbildung 3-18: Diels-Alder-Reaktion: a) Toluol, 16 h, RT, 58 % **107b**, 14 % **107a**.

3.2.1.3 Synthese des zweiten Ringes über die Retro-Claisen-Reaktion

Der Aufbau des zweiten Ringes sollte auf der Grundlage der Synthese von SCHÄFER^[72] durchgeführt werden. Ausgehend vom Naphthochinon (**108**) wurde das Chinon über den Weg des Diacetats **109** mit anschließender Fries-Umlagerung synthetisiert (Abb. 3-19).

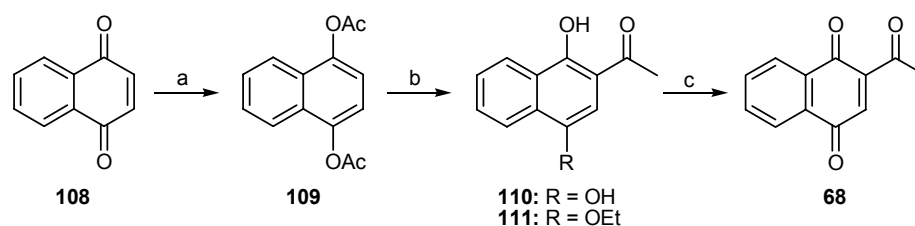


Abbildung 3-19: Synthese des Naphthochinons **68**: a) Ac_2O , Zn, NaOAc, 96 %; b) BF_3 , 93 %; c) CH_3CN , H_2O , CAN, 89 %.

Die Fries-Umlagerung wurde hier anstatt mit $\text{ZnCl}_2/\text{Ac}_2\text{O}$ in einer Schmelze durch Zugabe von BF_3 -Etherat als Lewis-Säure durchgeführt. Der Verzicht auf ein Lösemittel führte zu einer Ausbeutesteigerung. Außerdem gestaltete sich die Aufarbeitung durch das Fehlen von Essigsäureanhydrid einfacher. In einem geringen Maß wurde der Ethylether **111** als Nebenprodukt gebildet.

Der von WIGAL et. al. vorgeschlagene Mechanismus für die Fries-Verschiebung und die Bildung des Nebenproduktes ist in der folgenden Abbildung 3-20 dargestellt.^[81]

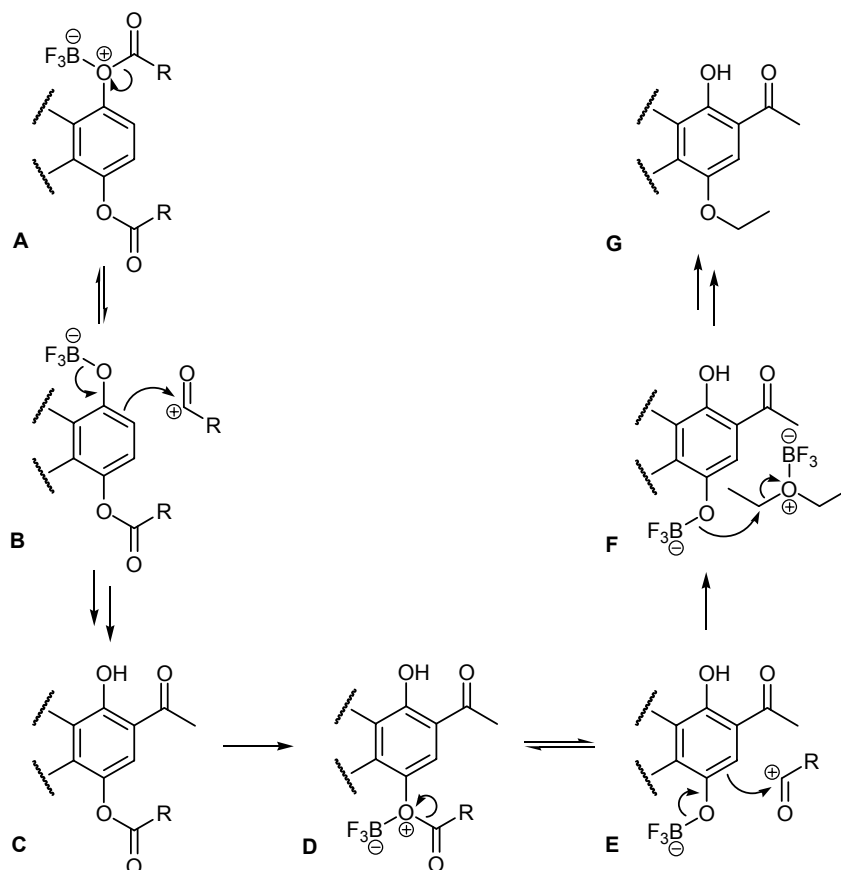


Abbildung 3-20: Mechanismus der Fries-Verschiebung und Bildung des Nebenproduktes^[81]

Durch Reaktion des Hydrochinondiesters mit Bortrifluorid wird das Lewis-Säure-Addukt **A** erhalten. Nach der Dissoziation bildet sich ein Acylium-Ion und eine negativ geladene aromatische Spezies **B**. Diese reagiert in einer elektrophilen aromatischen Substitution mit dem Acylium-Ion unter Bildung des gewünschten Fries-Produktes **C**. Dieses Fries-Produkt kann mit Bortrifluorid ein zweites Lewis-Säure-Addukt **D** bilden, das wiederum zu einem Ionenpaar **E** dissoziiert. Jetzt kommt es aber nicht zu einer zweiten Fries-Reaktion, da der aromatische Ring durch die elektronenziehende Acetylgruppe bei **E** deaktiviert ist. Stattdessen wird der Sauerstoff im Komplex in **F** durch eine nucleophile Addition an den Bortrifluorid-Ether-Komplex alkyliert und Verbindung **G** entsteht. Diese Nebenreaktion

konnte durch die Verwendung sperrigerer Ether-Komplexe in den Untersuchungen von WIGAL^[81] verringert werden.

Die anschließende Oxidation des Naphthols **110** zum Chinon **68** wurde nicht mit Silberoxid, sondern mit Cerammoniumnitrat (CAN) durchgeführt, was die Ausbeute auch hier deutlich steigerte.

Interessanterweise wurde in vorherigen Oxidationsversuchen des 2-Acetyl-1,4-naphthols (**110**) mit $V_2O_5/NaClO_3$ ^[80] zunächst nicht das gewünschte Produkt, sondern das in der Abbildung 3-21 dargestellte 2,2-Dichlor-2*H*-inden-1,3-dion (**112**) gebildet.^[82] Während diese Reaktionsführung bei der Oxidation des Hydrochinons **102a** erfolgreich verlief, fand hier eine Oxidation und Ringkontraktion mit gleichzeitiger Chlorierung statt, die in der Literatur bekannt ist.^[82] Erst durch das Massenspektrum und eine erhöhte Relaxationszeit auf 1.5 Sekunden im ^{13}C -NMR-Experiment konnte die Struktur aufgeklärt werden. Durch das modifizierte ^{13}C -NMR-Experiment wurde das quartäre, chlorierte Kohlenstoffatom im Spektrum sichtbar.

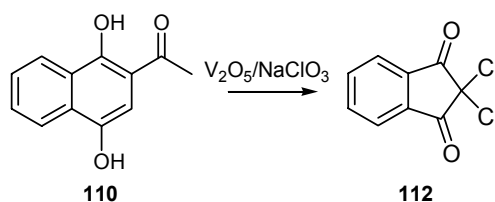


Abbildung 3-21: Unerwartetes 2,2-Dichlor-2*H*-inden-1,3-dion (**112**)

Das zugehörige Massenspektrum ist in der Abbildung 3-22 dargestellt. Der Molekülpeak war eindeutig bei 214 m/z zu erkennen, auch das Isotopenverhältnis (100:64:10) für die Isotope bei 216 und 218 m/z stimmte mit dem berechneten überein. Anhand der Fragmentierung konnte zusätzlich gezeigt werden, dass es sich nur um die chlorierte Verbindung **112** handeln kann.

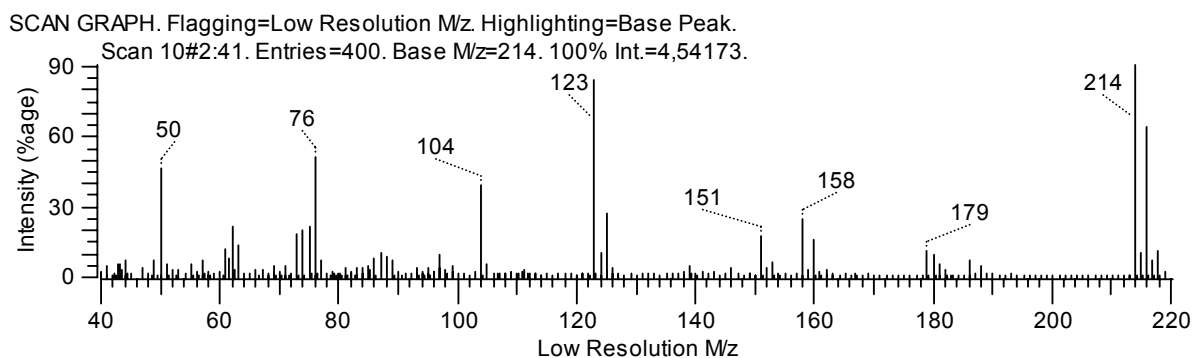


Abbildung 3-22: Massenspektrum des 2,2-Dichlor-2*H*-inden-1,3-dion (**112**)

Dabei erfolgt der Zerfall von **112** im Massenspektrometer auf zwei unterschiedlichen Wegen, die in der folgenden Abbildung 3-23 gezeigt sind.

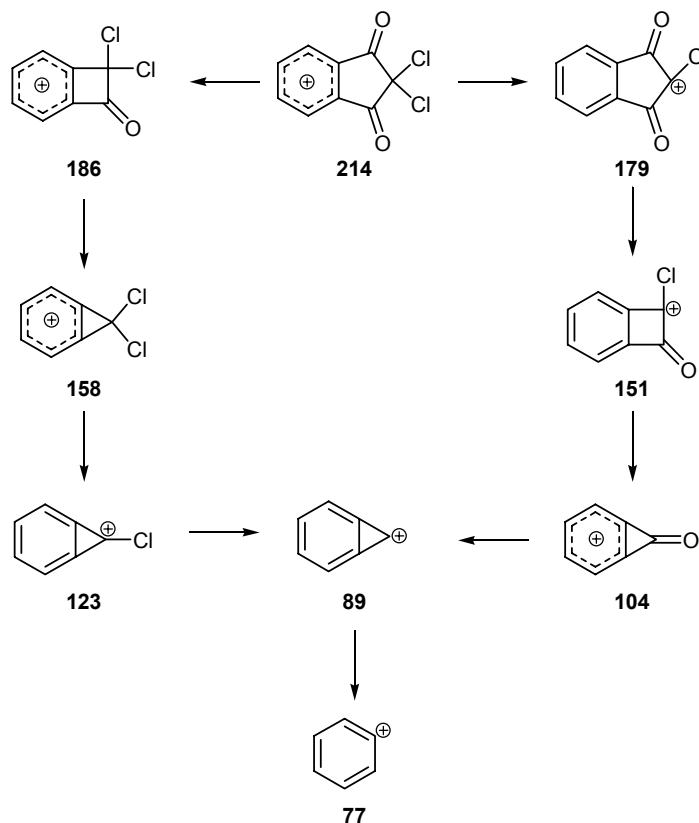


Abbildung 3-23: Fragmentierung des 2,2-Dichlor-2*H*-inden-1,3-dions (**112**) (Zahlen geben m/z an)

Für den weiteren Aufbau des zweiten Ringsystems musste der C_4 -Baustein **69** synthetisiert werden (Abb. 3-24). Diese Verbindung sollte eine geschützte terminale Estergruppe enthalten. Dieses Dien hat ausgeprägte Eigenschaften eines Dienophils und eines Michael-Akzeptors. Die Synthese des Diens gelang durch die in der Abbildung 3-24 dargestellte Reaktionsfolge. Zunächst wurde aus der Crotonsäure (**113**) das Säurechlorid **114** dargestellt, welches mit *tert*-Butanol zu dem entsprechenden Ester **115** unter Doppelbindungsisomerisierung reagierte.

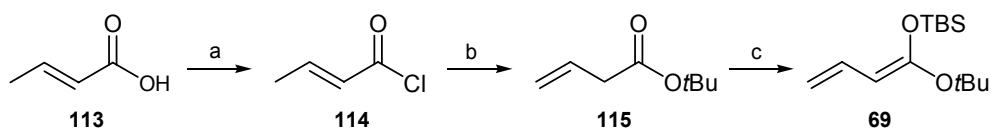


Abbildung 3-24: Darstellung des Diens **69**: a) SOCl_2 , 82 %; b) *tert*-BuOH, CH_2Cl_2 , $\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}$, 76 %; c) 1. LDA, THF, $-80\text{ }^\circ\text{C}$, 2. HMPA, 3. TBSCl, $-80\text{ }^\circ\text{C}$ auf RT, 76 %.

Als letzter Schritt schloss sich die Enolatbildung des β,γ -ungesättigten Esters mit LDA und Abfangen des gebildeten Enolates mit TBSCl^[83,72] an. Die Verwendung des leichter zugänglichen α,β -ungesättigten Esters führte zu niedrigeren Ausbeuten.^[84]

Das Dien **69** wurde dann mit dem Naphthochinon **68** umgesetzt. Das zwischenzeitlich gebildete Diels-Alder-Addukt wurde durch Zugabe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) in einer Retro-Claisen-Reaktion wieder geöffnet (Abb. 3-25).

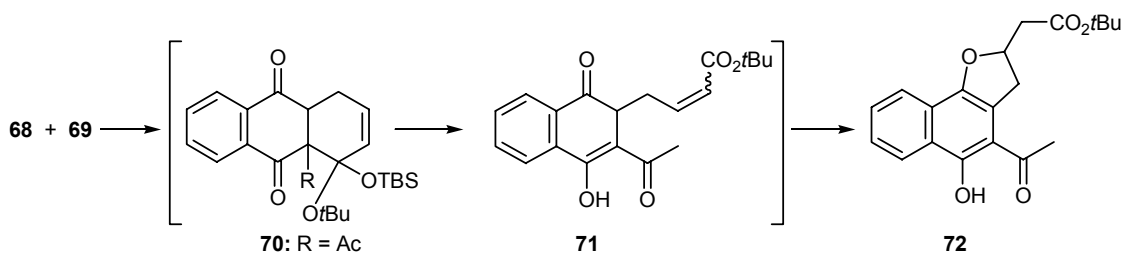


Abbildung 3-25: Synthese des Naphthofurans **72**: 1. THF, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 h, 2. TBAF, 0.5 mol/L Phosphat-Puffer: pH 7.5, THF, CH_3CN , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min.

Durch Umsetzung des Naphthofurans **72** mit KO t Bu konnte von SCHÄFER^[72] in einer Retro-Michael-Reaktion das Produkt **116** intermediär gebildet werden, bei dem die gebildete Phenolatgruppe mit Methyljodid abgefangen wurde (Abb. 3-26). Daher war eine Rückreaktion nicht mehr möglich, und durch Cyclisierung konnte unter Michael-Addition das Anthracenon **73** entstehen. Die weiteren Reaktionsschritte sollten anhand der Vergleichsverbindung **72** nicht weiter durchgeführt, sondern mit einer Verbindung mit dem für das Premithramycin H (**52**) richtigen Substitutionsmusters fortgeführt werden.

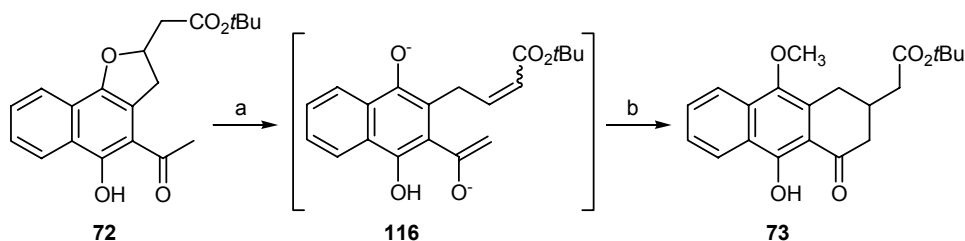


Abbildung 3-26: Synthese von **73**: a) KO t Bu, THF, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$; b) CH_3I , $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf RT.

Die schon in Abb. 3-18 beschriebene Diels-Alder-Reaktion führte zum 5,7-Dimethoxynaphthalin-1,4-dion (**107b**), das nicht wie vorher beschrieben mit dem System Zn/ Ac_2O / NaOAc zum Diacetat **117** reduziert und acetyliert wurde. Über zwei getrennte Stufen erfolgte zunächst die Reduktion mit Wasserstoff und Pd/C in THF als Lösungsmittel, danach folgte die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und DMAP. Die reduzierte und acetylierte Verbindung **117** wurde in 90 %iger Ausbeute erhalten (Abb. 3-27).

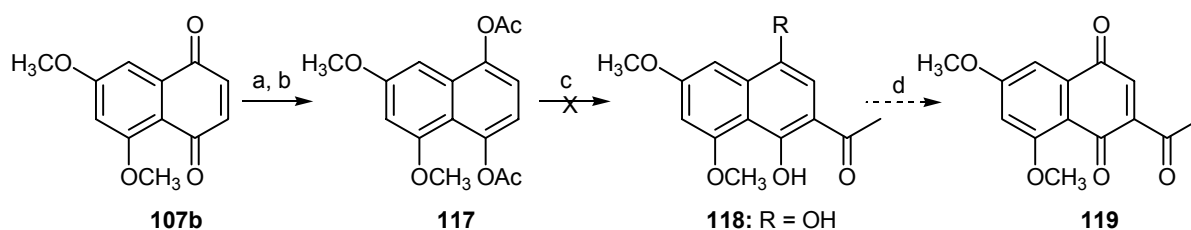


Abbildung 3-27: Syntheschema zum Naphthochinon **119**: a) H_2 , Pd/C, THF; b) Ac_2O , DMAP; 90 % (beide Stufen).

Alle Versuche, das Diacetat **117** in einer Fries-Verschiebung in die Fries-Produkte **118** umzusetzen, scheiterten jedoch. Neben dem schon bei **109** verwendeten BF_3 -Etherat wurden noch ZnCl_2 , AlCl_3 , TiCl_4 oder auch das $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ unter Variation der Lösemittel und Temperatur ohne Erfolg als Lewis-Säuren eingesetzt. Neben den deacetylierten Produkten konnten keine weiteren Produkte beobachtet werden.

In Anbetracht auf die noch nicht ganz gesicherten und möglichen weiteren Stufen, besonders der Substitution an Position **C-3** analog zur Verbindung **73** (Abb. 3-26) wurde diese Synthesestrategie aufgegeben. Eine direkte Diels-Alder-Reaktion an **107b** (Abb. 3-28) wurde favorisiert.

3.2.1.4 Synthese der Diene für den Aufbau von Ring B

Mögliche Diene für den Aufbau von Ring **B** der späteren $4H$ -Anthra[1,2-*b*]pyranon-Verbindungen sollten die Verbindungen **120a-c** sein. In Abbildung 3-28 ist die geplante Diels-Alder-Reaktion zwischen **107b** und **120a-c** und den daraus resultierenden Verbindungen **121a-c** dargestellt.

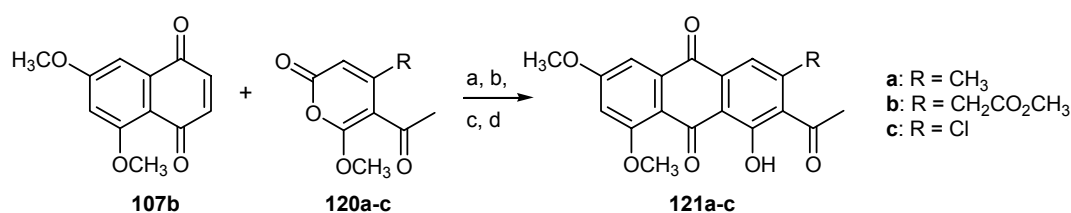


Abbildung 3-28: Synthese der Verbindungen **121a-c**: a) erhitzen; b) Ag_2O ; c) HBr; d) Kieselgel.

Analoge Verbindungen wurden von JUNG und Mitarbeitern^[85] im Rahmen der Synthese substituierter Aromaten und Anthrachinone hergestellt. So konnte durch Umsetzung von Juglon **122** mit dem Dien **123** das Chrysophanol (**124**) erhalten werden (Abb. 3-29).

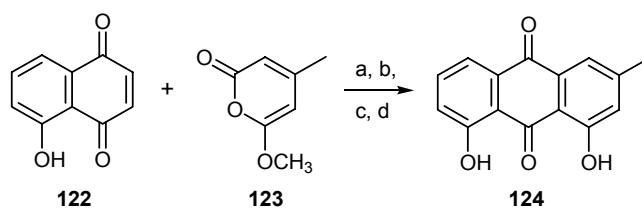


Abbildung 3-29: Synthese von Chrysophanol (**124**): a) erhitzen; b) Ag_2O ; c) HBr ; 62 %.^[85]

Auf die gleiche Weise wurde von JUNG^[85] das 2-Acetylmodin (**126**) durch Reaktion von 5,7-Dihydroxynaphthochinon (**125**) mit dem Dien **120a** in 60 %iger Ausbeute erhalten (Abb. 3-30).

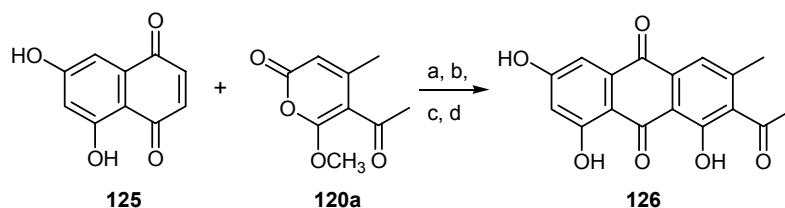


Abbildung 3-30: Synthese von 2-Acetylmodin (**126**): a) erhitzen.; b) Ag_2O ; c) HBr ; d) Kieselgel; 60 %.^[85]

Die Abbildung 3-31 zeigt den Syntheseverlauf für die Darstellung des Diens **120a**, ausgehend vom Acetessigsäureethylester (**104b**). In einer säurekatalysierten Dimerisierung von **104b** mit Schwefelsäure wurde das Pyranon **127** gebildet, das im nächsten Schritt zu den isomeren, offenkettigen Verbindungen **128a** und **128b** hydrolysiert und verseift wurde. Diese konnten mit Essigsäureanhydrid in das Pyrandion **129** übergeführt werden. Das tautomer vorliegende Enol wurde mit Diazomethan unter Bildung des 6-Methoxy-4-methyl-2H-pyran-2-ons (**123**) abgefangen. In siedendem Essigsäureanhydrid konnte mit Trifluoressigsäure das 5-Acetyl-6-methoxy-4-methyl-2H-pyran-2-on (**120a**) gebildet werden.

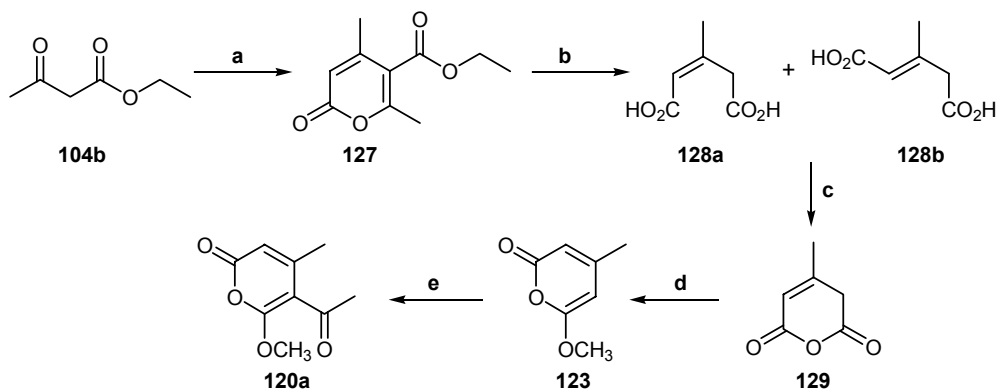


Abbildung 3-31: Synthese von **120a**: a) H_2SO_4 , RT, 3 d, 43 %; b) NaOH , 70 °C, 1 h, 75 %; c) Ac_2O , 70 °C, 0.5 h, 95 %; d) CH_2N_2 , Et_2O , 1.5 h, 96 %; e) Ac_2O , TFA, 8 h, 75 %.

Durch längere Reaktionszeit auf der Synthesestufe **d** der Abb. 3-31 wurde durch eine nachfolgende 1,3-dipolare Cycloaddition des Diazomethans ungewollt die Bildung der bicyclischen Verbindung **130** beobachtet (7a-methoxy-4-methyl-3,3a-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-6(7aH)-on, Abb. 3-32).

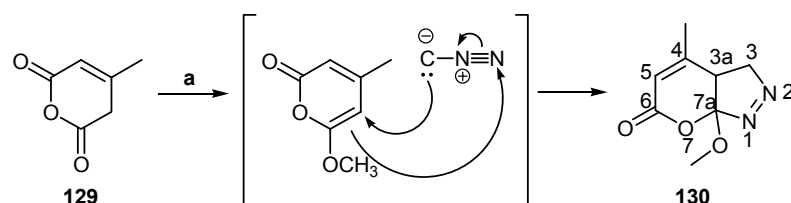


Abbildung 3-32: Syntheseprodukt **130**: a) CH_2N_2 , Et_2O , 12 h, 77 %.

Für die Synthese des Diens **120b** war Acetondicarbonsäure (**131**) die Ausgangsverbindung (Abb. 3-33). Aus der Disäure **131** konnte unter Standardbedingungen leicht der Diethylester **132** gewonnen werden. Der zunächst entstandene Doppelbindungs-isomere Monoester **133b** wurde im nächsten Schritt in den 3-Chlorglutaconsäurediethylester (**133a**) übergeführt.

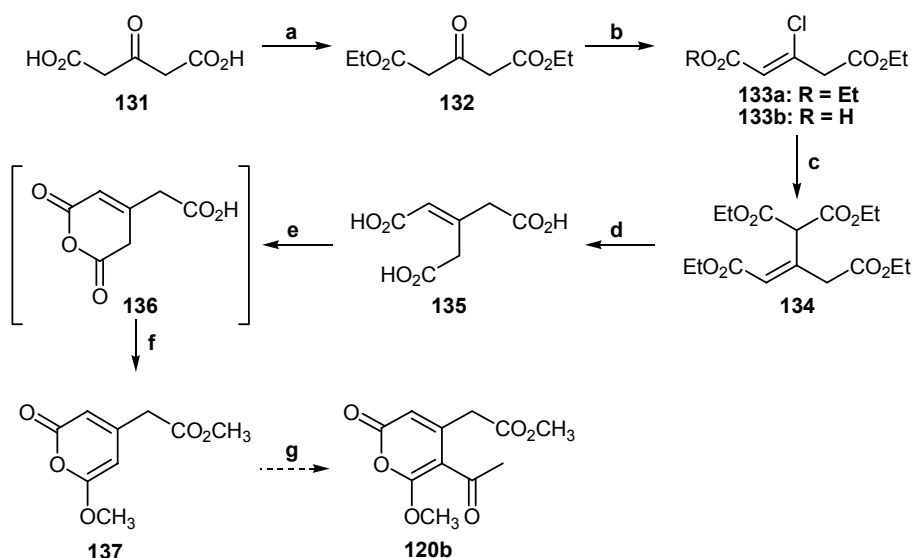


Abbildung 3-33: Synthese von **120b**: a) EtOH , SOCl_2 , 85 %; b) 1. PCl_5 , 92 %, 2. EtOH , SOCl_2 , 93 %; c) 1. LDA 2. $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, 3. **133a**, 80 %; d) HCl , 80 %; e) Ac_2O , THF; f) CH_2N_2 , Et_2O , 17 % (zwei Stufen).

Die Kondensation des Esters **133a** mit dem Natrium-Salz des Malonsäurediethylesters lieferte den *iso*-Butentricarboxylsäureester **134**, der sauer verseift und gleichzeitig zu **135** decarboxyliert wurde.^[86] Diese ungesättigte Tricarbonsäure wurde danach mit Essigsäureanhydrid in THF cyclisiert. Durch den Zusatz von Diazomethan konnte die

intermediär entstandene Carbonsäurefunktion in **136** verestert und das tautomer vorliegende Enol methyliert und somit das Dien **137** erhalten werden (Abb. 3-33).

Die Synthese des Chlor-substituierten Diens **120c** wurde dagegen auf der Stufe **139** abgebrochen, eine Acetylierung zu **120c** wurde nicht durchgeführt (Abb. 3-34).

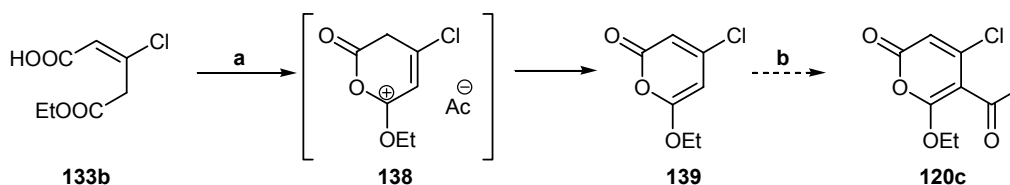


Abbildung 3-34: Synthese von **120c**: a) Ac_2O , 37 %; b) Ac_2O , TFA.

3.2.2 Alternative Synthesewege

Anhand der vorher beschriebenen Synthesen konnten gute Zwischenergebnisse erzielt werden. Diese Synthesestrategien rückten aber im weiteren Verlauf in den Hintergrund. So sollte auf die schon in der Aufgabenstellung und Syntheseplanung dargestellte Methode, ausgehend von den Homophthalsäureestern, zurückgegriffen werden.

3.2.2.1 Synthese der Homophthalsäureester

Die schon zu Beginn des Kapitels 3.2 erwähnte Synthese von YAMAGUCHI^[78] für die Ausgangsverbindungen schien die beste Möglichkeit zu sein, das als Ziel gesetzte Ringsystem aufzubauen. Ein Beispiel für eine solche Synthese wurde in der Abbildung 3-12 dargestellt. Durch gezielte doppelte Claisen-Kondensation von Dianionen an Dicarbonsäureesterderivate konnte in der Literatur gezeigt werden, dass sich durch diese Methode viele Polyketide aufbauen lassen. Grundlegende Untersuchungen wurden dazu in der Arbeitsgruppe von HARRIS durchgeführt.^[87,88] Dazu zählt auch die Synthese des Pretetramids und verwandter Verbindungen.^[79] Dabei wurden die aufgebauten Polyketidketten im letzten Schritt kondensiert und teilweise die sich dabei bildenden Ringsysteme aromatisiert. Bei der Synthese konnte auch auf die im Arbeitskreis von KROHN^[48,49] gemachten Erfahrungen zur Synthese der Aklanonsäure zurückgegriffen werden.

Startverbindung war der 3-Hydroxyglutarsäurediethylester (**140**), der in einer doppelten Claisen-Kondensation mit dem Anion des *tert*-Butylelessigsäureesters **141** umgesetzt wurde und das 4-Hydroxycyclohexenon **142** in guter Ausbeute bildete. Dabei wurde die sekundäre

Hydroxygruppe nicht abgespalten und konnte mit PCC im nächsten Schritt oxidiert werden. Durch spontane Enolisierung bildete sich der aromatische Homophthalester **143**. Durch Methylierung der beiden OH-Gruppen wurde danach die Verbindung **144a** erhalten. Bei kürzerer Reaktionszeit konnte dagegen der Monoether **144b** selektiv erhalten werden (Abb. 3-35).

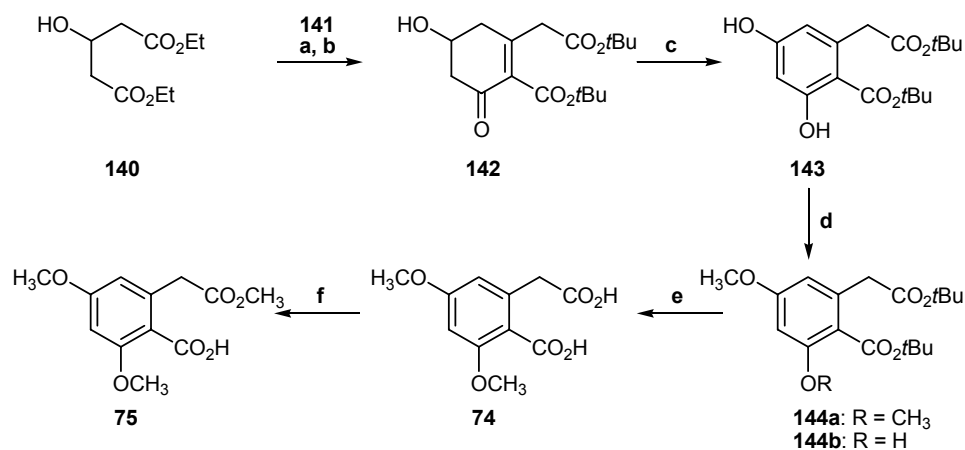


Abbildung 3-35: Synthese von **75**: a) 1. LDA, 2. **141** (TBA), 3. **140**; b) $\text{Ca}(\text{OAc})_2$, 88 %; c) PCC, 56 %; d) CH_3I , K_2CO_3 , 79 %; e) TFA, 95%; f) CH_3OH , CH_2Cl_2 , *p*-TsOH, 96 %.

Im Gegensatz zur Umesterung von YAMAGUCHI^[78] wurde im Hinblick auf zwei selektiv aufeinander folgende Dianionreaktionen nicht der Dimethylester gebildet, sondern in zwei Stufen selektiv der Monoester **75** synthetisiert. Die Spaltung der *tert*-Butyl-Gruppen im Ester **144a** gelang mit TFA zur Disäure **74** in 95 %iger Ausbeute. Die anschließende Veresterung zum Produkt **75** erfolgte nach einer Methode von TOP,^[73] wobei die Disäure **74** ohne Zusatz weiterer Wasser entziehender Mittel mit einem Überschuss von Methanol in Dichlormethan als Lösemittel und katalytischen Mengen von *p*-Toluolsulfonsäure umgesetzt wurde. In nur zwei Stunden konnte das Produkt **75** in 96 %iger Ausbeute erhalten werden.

3.2.2.2 Alternative Synthese mit Allenen

Die Idee einer alternativen Methode zur Herstellung von **75** kam durch das Studium einer Synthese von KIM.^[89] In der Totalsynthese des 4-Acetylisocoumarins war das Allendicarboxylat **147** (Abb. 3-37) ein Schlüsselbaustein zum Aufbau von Homophthalestern. Ausgehend von käuflicher Acetondicarbonsäure **131** wurden zunächst die beiden Diester **145** und **132** synthetisiert (Abb. 3-36).

Im nächsten Schritt wurden nach einer Methode von DOLAK^[90] sowohl der Methyl- als auch der Ethylester umgesetzt (**145** und **132**). Dabei zeigte sich, dass beim Ethylester **132** als

Ausgangssubstanz höhere Ausbeuten erzielt werden konnten. Nach einer in Abb. 3-33 schon vorher zur Synthese von **120b** besprochenen Reaktionssequenz konnte der Ester **133a** dagegen in 86 %iger Ausbeute (zwei Stufen) erhalten werden (Abb. 3-33).

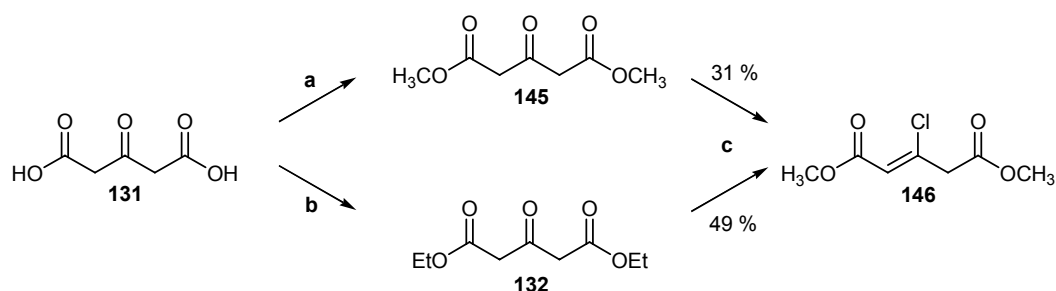


Abbildung 3-36: Synthese von **146**: a) MeOH, SOCl₂, 85 %; b) EtOH, SOCl₂, 85 %; c) 1. PCl₅, 25 °C; 2. H₂SO₄, MeOH, Rückfluss.

Aus der Chlorverbindung **146** wurde das gewünschte Allen **147** durch Eliminierung von HCl mit Triethylamin erhalten (Abb. 3-37). Im Gegensatz zu der in der Literatur angegeben Vorschrift^[90] wurde hier das Produkt nicht durch Destillation, sondern durch mehrfache Extraktion gereinigt. Ein in der Literatur vorgegebenes Vakuum von 10⁻⁵ mbar konnte nicht erreicht werden, und der Versuch, die Substanz bei höheren Temperaturen zu destillieren, führte zu einer fast vollständigen Polymerisation des Produktes. Außerdem führte die so durchgeführte Aufarbeitung zu einer höheren Ausbeute (94 %) und der präparative Aufwand wurde verringert.

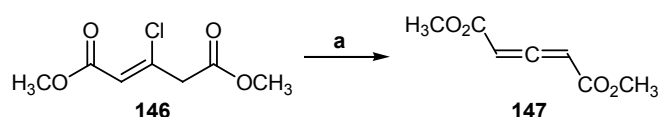


Abbildung 3-37: Synthese von Allen **147**: a) TEA, THF, 0–5 °C, 94 %.

Mit dem Allen **147** und den Dienen **106a** und **106c** wurden dann die geplanten Diels-Alder-Reaktionen durchgeführt (Abb. 3-38 und Abb. 3-39). Die Synthese von **106a** und **106c** wurde schon im Kapitel 3.2.1 besprochen. Die Diels-Alder-Reaktion konnte in diesem Fall ohne Lösemittel durchgeführt werden, da es sich bei den Reaktionspartnern um viskose Flüssigkeiten handelte. Die Spaltung der Silyl-Schutzgruppe und die darauf folgende spontane Aromatisierung gelangen durch den Zusatz von methanolischer HCl. In beiden Fällen zeigte sich, dass die Reaktion regiospezifisch verläuft und keine Regioisomere beobachtet werden konnten.

Bei Verwendung des Diens **106a** bildete sich unter diesen Reaktionsbedingungen ein Gemisch vom Monomethylether **148** und dem gewünschten Dimethylether **149**. Die

Gesamtausbeute dieser Reaktion lag bei 74 %. Das Monophenol **148** musste unter neutralen Bedingungen mit Ag_2O und Methyljodid in den Dimethylether **149** übergeführt werden. Unter basischen Bedingungen trat die C-Methylierung an der benzyllischen Position des *tert*-Butylesters **144a** dagegen nicht ein (Abb. 3-35).

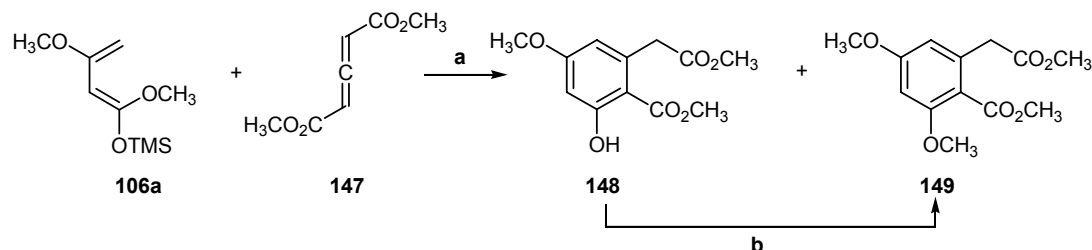


Abbildung 3-38: Synthese von **149**: a) 1. 25 °C, 3 h; 2. HCl/MeOH ; 74 %; b) Aceton, Ag_2O , MeI , 97 %.

Wurde bei der Reaktion mit dem Allen der *tert*-Butylether **106c** verwendet, konnte ausschließlich die Bildung des Monophenols **148** beobachtet werden. Diese Reaktionsfolge war die elegantere, da zum einen höhere Ausbeuten erreicht werden konnten und zum anderen eine chromatographische Trennung von **148** und **149** vermieden wurde (Abb. 3-39).

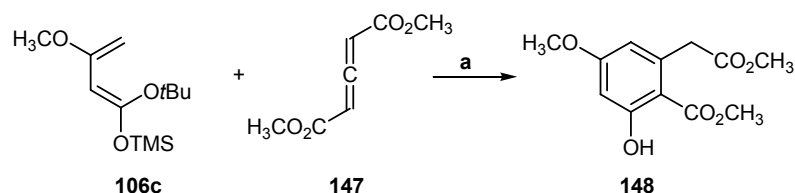


Abbildung 3-39: Selektive Synthese von **148**: a) 25 °C, 5 h, HCl/MeOH (0.6 mmol/mL), 80 %.

Im weiteren Syntheseverlauf wurden unter basischen Bedingungen die beiden Ester **148** und **149** verseift. Die daraus entstandenen freien Säuren **150** und **74** wurden wiederum selektiv verestert, um die jeweiligen Monoester **151** und **75** zu erhalten (Abb. 3-40).

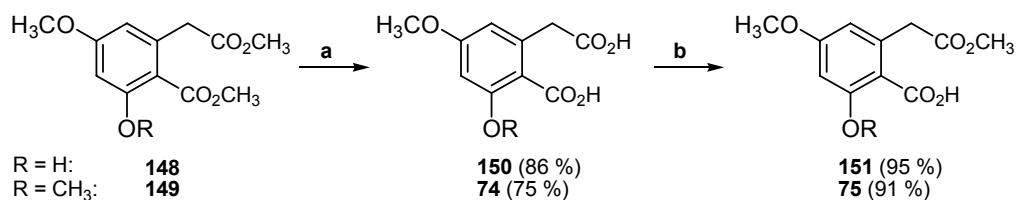


Abbildung 3-40: Synthese der Monoester **75** und **151**: a) KOH , EtOH , H_2O , 60 °C; b) MeOH , CH_2Cl_2 , *p*- TsOH (Ausbeuten s. Abb.).

Um die Selektivität der Veresterung der benzylichen Carbonsäure und die Bildung des Monoesters **75** zu überprüfen, wurden die Spektren nicht nur mit den Literaturangaben verglichen, sondern **75** zusätzlich einer Reduktion mit BH_3 unterworfen (Abb. 3-41).^[91] Nur freie Carbonsäuren können mit BH_3 reduziert werden, so dass sich nur das Produkt **152** bilden konnte, erkennbar an dem Singulett bei 4.71 ppm für die neu entstandene, einzelne, benzyliche CH_2 -Gruppe im ^1H -NMR-Spektrum. Im gegenteiligen Fall hätten die Signale für die neu entstandene und schon vorhandene CH_2 -Gruppe eine Kopplung zeigen müssen, da dann zwei CH_2 -Gruppen benachbart gewesen wären.

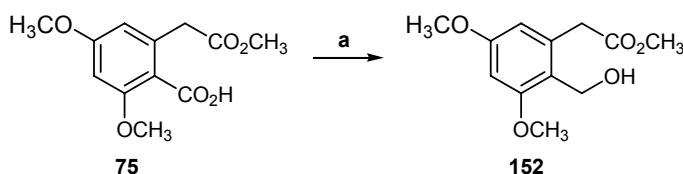


Abbildung 3-41: BH_3 -Reduktion: a) BH_3/THF -Komplex, THF, 61 %.

3.2.2.3 Weitere Syntheseschritte

Als weitere Synthesestufen waren zwei aufeinander folgende Umsetzungen mit Dianionen geplant (Abb. 3-42). Zunächst wurde der Homophthalsäureester **151** mit dem Dianion des Acetessigsäure-*tert*-butylesters (**104c**) in THF mit anschließender Dehydratisierung in Acetanhydrid umgesetzt, wobei aber nur geringe Mengen des Isocoumarins **153** isoliert werden konnten. Deutlich bessere Ausbeuten konnten mit dem Homophthalsäureester **75** erzielt werden. Durch zusätzliche Deprotonierung des Monoesters **75** durch Natriumhydrid in das Natriumsalz und der damit verbundenen Inaktivierung der phenylischen Carboxygruppe, konnten die Ausbeuten für das Isocoumarin **76** nochmals gesteigert und der Überschuss an Dianion reduziert werden. Aber auch diese Optimierung führte beim Homophthalsäureester **151** zu keinen Ausbeutesteigerungen.

Im darauf folgenden Schritt wurde dann das Isocoumarin **76** mit dem Dianion des Acetylacetons bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Im gleichen Reaktionsansatz wurde die Reaktion nach Neutralisation mit Essigsäure durch die Cyclisierung und Aromatisierung zum Anthron **77** vervollständigt (Abb. 3-42), sichtbar durch einen Farbumschlag von gelb nach tieforange.

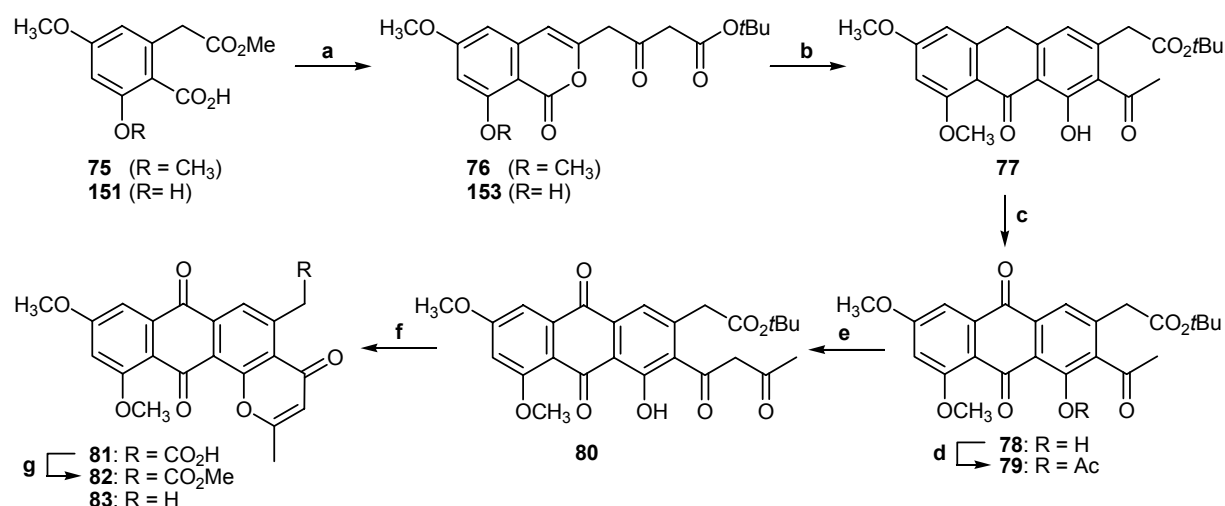


Abbildung 3-42: Synthese der Vorstufe des Naturstoffes **Premithramycin H (52)**: a) 1. NaH, THF, 2. THF, LDA, TBAA (**104c**), 45 %; b) 1. NaH, THF, 2. LDA, THF, Acetylaceton, 37 %; c) CuBr_2 , O_2 , THF, 97 %; d) AcCl, Pyridin, DMAP, CH_2Cl_2 , 96 %; e) LiH, THF, 81 %; f) 1. TFA; g) CH_2N_2 , 95 %.

Verantwortlich für die mäßige Ausbeute für diesen Reaktionsschritt war die Basenempfindlichkeit des Anthrons **77**, die zu Zersetzungsprodukten schon während der Reaktion führte und eine chromatographische Trennung nötig machte. Es konnten dagegen keine Reaktionsprodukte isoliert werden, die auf einer nichtlinearen Anordnung des Polyketides beruhen. Dieser Befund kann dadurch erklärt werden, dass das Keto-Enol-Gleichgewicht stark auf der Seite des Enols liegt und so eine lineare Anordnung der Ketten bevorzugt ist.

Die darauf folgende Oxidation des Anthrons **77** ist durch verschiedene Oxidationsmittel möglich, die in vielen Fällen aber nur zu mäßigen Ausbeuten führen. So wurde hier auf eine Methode zurückgegriffen, die im Rahmen der Synthese der Desoxyaklanonsäure von $\text{Tor}^{[73]}$ durchgeführt wurde. Durch die Verwendung äquimolarer Mengen an Kupfer(II)-Bromid war es möglich, in nur wenigen Stunden unter Sauerstoffatmosphäre und in THF als Lösemittel mit geringen Mengen an Wasser das Produkt **78** in 97 %iger Ausbeute zu erhalten.

Die Veresterung von **78** wurde mit Essigsäurechlorid, Pyridin und katalytischen Mengen DMAP durchgeführt. Der Zusatz von DMAP war hier aufgrund der starken Chelatisierung der phenolischen Hydroxygruppe nötig. In kurzer Reaktionszeit konnte das rötlich gefärbte Acetylierungsprodukt **79** in 96 %iger Ausbeute erhalten werden.

Die darauf folgende Baker-Venkataraman-Umlagerung wurde schon in Kapitel 3.1 ausführlich besprochen. Als Base wurde LiH in THF als Lösemittel verwendet, und das Umlagerungsprodukt **80** konnte in guter Ausbeute von 81 % isoliert werden.

Zur 1,3-Diketoverbindung **80** muss angemerkt werden, dass sie in CDCl_3 vollständig in der enolisierten Form vorliegt. Charakteristisch für diese Enolisierung ist das Doppelbindungssignal im ^1H -NMR-Spektrum bei 5.98 ppm.

Als vorletzter Reaktionsschritt wurde der Ringschluss zwischen der Diketoseitenkette und der phenolischen OH-Gruppe säurekatalysiert durchgeführt. Hier wurde auf die lösemittelfreie Variante mit Trifluoressigsäure zurückgegriffen, die im Kapitel 3.1 bei der Synthese von **62d** erwähnt worden war (Abb. 3-11). Unter diesen Bedingungen wurde der *tert*-Butylester gespalten, so dass intermediär die Säure **81** entstand. Dagegen trat eine Decarboxylierung zu **83** nicht ein, wie sie bei der Reaktion in siedender Essigsäure hätte befürchtet werden müssen. Nach Entfernung der Trifluoressigsäure konnte durch Zugabe von Diazomethan zur Lösung des Rückstandes in Ether die freie Säure in den Methylester **82** übergeführt und eine Ausbeute von 95 % für beide Schritte erreicht werden.

Zum Abschluss der Synthesesequenz zum Naturstoff Premithramycinon H (**52**) mussten die beiden Methoxygruppen gespalten werden. Dieser Reaktionsschritt gelang mit BBr_3 in CH_2Cl_2 . Durch Abbruch der Reaktion nach kurzer Reaktionszeit konnte der Monoether **154** mit chelatisierter Hydroxygruppe erhalten werden. Nach längerem Rühren unter den gleichen Bedingungen wurde der Naturstoff **52** in 74 %iger Ausbeute erhalten (Abb. 3-43).

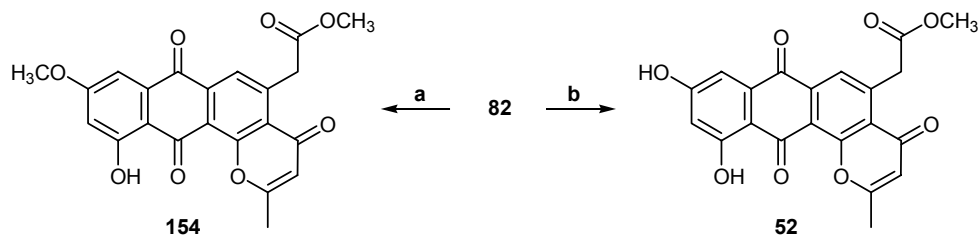


Abbildung 3-43: Spaltung des Dimethylethers **82**: a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 1 h, 75 %; b) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 6 h, 74 %.

Charakteristisch für die Produkte **82**, **154** und **52** sind die Doppelbindungssignale im ^1H -Spektrum bei 6.24, 6.29 bzw. 6.28 ppm.

3.3 Darstellung weiterer mit einer Esterfunktion funktionalisierten 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon-Verbindungen

Angelehnt an die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Synthesen wurde das Methyl-2-(7,12-dihydro-2-methyl-4,7,12-trioxo-4*H*-naphtho[2,3-*h*]chromen-5-yl)acetat (**159**) und der (2-Ethyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4*H*-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-5-yl)-essigsäuremethylester (**162**) dargestellt (Abb. 3-44, Abb. 3-45). Ausgangsprodukt für beide Synthesen war das Anthron **65**, das als Zwischenprodukt aus Synthesen von ROEMER^[92] vorlag und durch Oxidation in das Anthrachinon **155** übergeführt wurde (Abb. 3-44).

Zur Synthese des 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranons **159** wurde das Phenol **155** mit Essigsäurechlorid, Pyridin und katalytischen Mengen DMAP verestert. In kurzer Reaktionszeit konnte das rötlich gefärbte Acetylierungsprodukt **156** erhalten werden. Die darauf folgende Baker-Venkataraman-Umlagerung lieferte die Diketoverbindung **157** in guter Ausbeute von 80 %. Als letzter Reaktionsschritt wurde der säurekatalysierte Ringschluss zwischen der Diketoseitenkette und der phenolischen OH-Gruppe mit Trifluoressigsäure (TFA) durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurde der *tert*-Butylester gespalten, so dass intermediär das Produkt **158** entstand. Durch Zugabe von Diazomethan zur Lösung des Rückstandes in Ether konnte die Carbonsäure in ihren Methylester **159** übergeführt und eine Ausbeute von 89 % für beide Schritte erreicht werden. Ein Decarboxylierungsprodukt wurde nicht beobachtet.

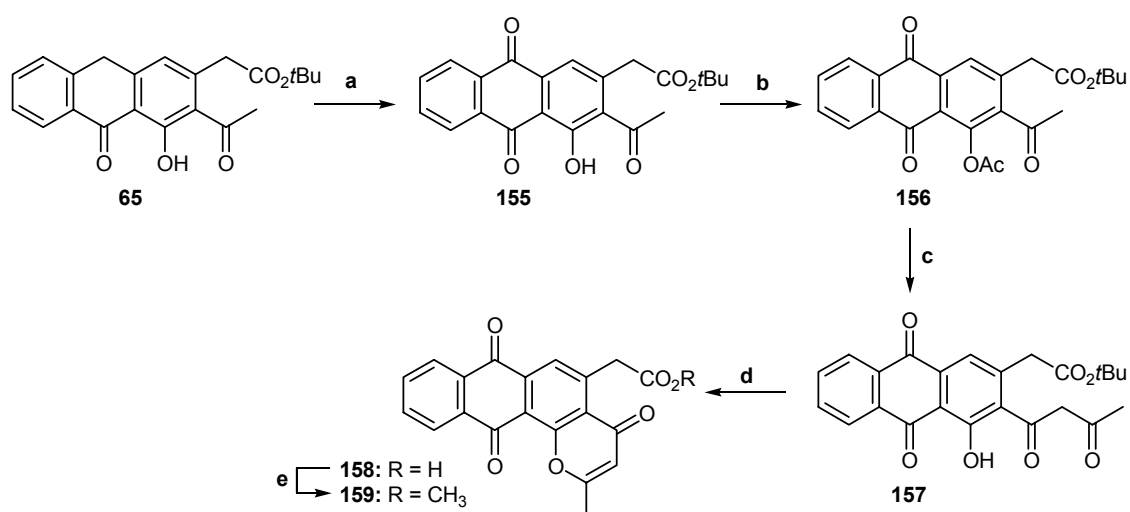


Abbildung 3-44: Synthese von **159**: a) CuBr₂, O₂, THF, 96 %; b) AcCl, Pyridin, DMAP, CH₂Cl₂, 95 %; c) LiH, THF, 80 %; d) 1. TFA; e) CH₂N₂, 89 % (2 Stufen).

Bei der Synthese des 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranons **162** wurde dagegen Propionylchlorid zur Veresterung des Phenols **155** verwendet (Abb. 3-45). Der in guter Ausbeute erhaltene Ester **66** wurde in einer Baker-Venkataraman-Umlagerung zur Darstellung der Diketoverbindung **160** weiter umgesetzt. Der säurekatalysierte Ringschluss erfolgte mit Trifluoressigsäure. Das intermediär entstandene 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon mit freier Säurefunktion **161** wurde in situ mit Diazomethan umgesetzt, so dass der gewünschte Ester **162** erhalten werden konnte (Abb. 3-45).

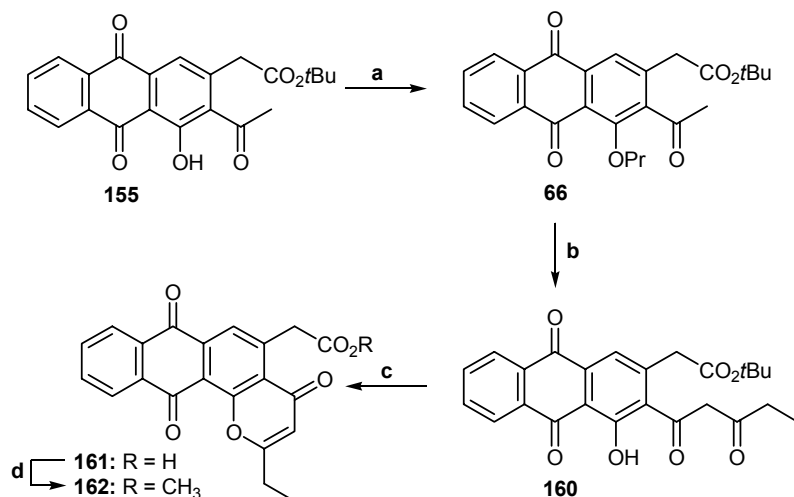


Abbildung 3-45: Synthese von **162**: a) PrCl, Pyridin, DMAP, CH₂Cl₂, 95 %; b) LiH, THF, 81 %, c) TFA; d) CH₂N₂, 68 % (zwei Stufen).

Insgesamt stellt die Reaktionsfolge Veresterung, Baker-Venkataraman-Umlagerung und anschließender Ringschluss eine sehr gute Methode dar, das Grundgerüst dieser Naturstoffklasse in guten bis sehr guten Ausbeuten darzustellen.

3.4 Biologische Tests

Über die Antitumor-Aktivität von Premithramycinon H (**52**) wurde schon in der Einleitung im Kapitel 1.3 berichtet.^[40] Auch ausgewählte, im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte Verbindungen, sollten auf ihre Aktivität hin untersucht werden. Dabei fiel die Wahl auf die drei Anthra[1,2-*b*]pyrane **62a**, **62d** und **159** (Abb. 3-46).

Die Substanzen wurden von der Schering AG an menschlichen **A-431** Zellen (P-Glycoprotein, 3 Tage Exposition), an **MaTu/Adr** Zellen im Proliferationsassay (3 Tage Exposition) und die Wirkung auf **Mitochondrien** (**MTT Assay**, 4 Stunden Exposition) im Dosisbereich von 0,1–30 μM getestet.^[93]

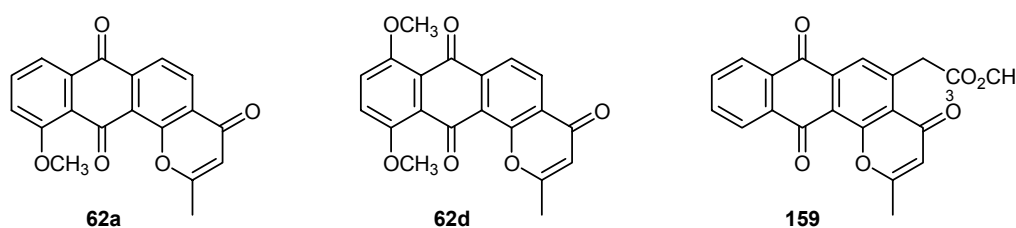


Abbildung 3-46: Für biologische Tests ausgewählte Verbindungen

Während die beiden Verbindungen **62d** und **159** nur eine geringe Aktivität zeigten ($\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{M}$), hemmte Verbindung **62a** das Wachstum von **A 431** Zellen in signifikantem Ausmaß (Abb. 3-47, $\text{IC}_{50} = 8.8 \mu\text{M}$). An den **MaTu/Adr** Zellen waren dagegen alle Verbindungen deutlich weniger wirksam (Abb. 3-48). Zusätzlich konnten die Verbindungen **62a** und **62d** im **MTT-Assay** eine Hemmung zeigen (20 %). Die Werte sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Antitumor-Aktivität der Verbindungen **62a,d** und **159**.^[93]

Verbindung	A 431 IC_{50}	MaTu/Adr IC_{50}	MTT Hemmung
62a	8.8 μM	21 μM	20 %
62d	>30 μM	-	20 %
159	>30 μM	-	-

Die folgenden Abbildungen 3-47 und 3-48 veranschaulichen den Verlauf der Hemmung des Zellwachstums der **A 431** und der **MaTu/Adr** Zellen in Abhängigkeit von der Konzentration der Testsubstanzen. Deutlich ist die Wirkung der Substanz **62a** zu erkennen, die beiden anderen sind dagegen weniger aktiv.

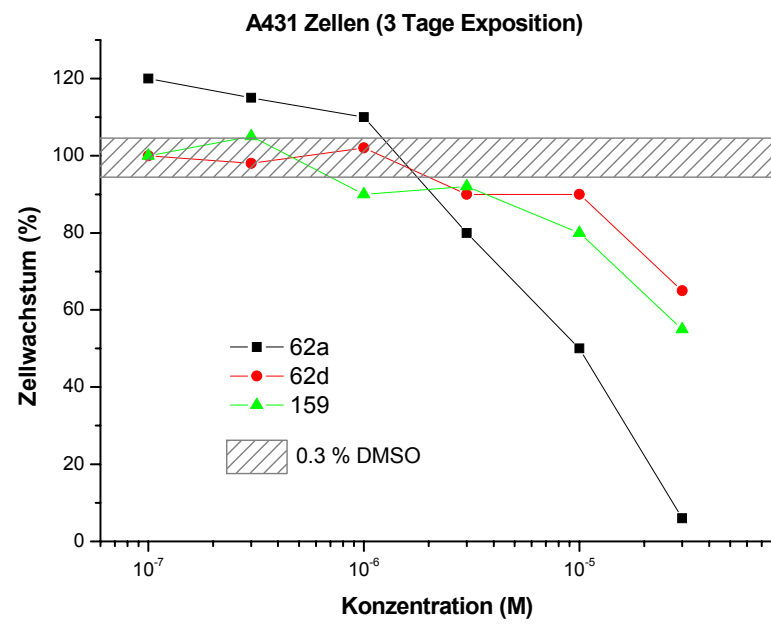


Abbildung 3-47: Zellwachstum der A 431 Zellen^[93]

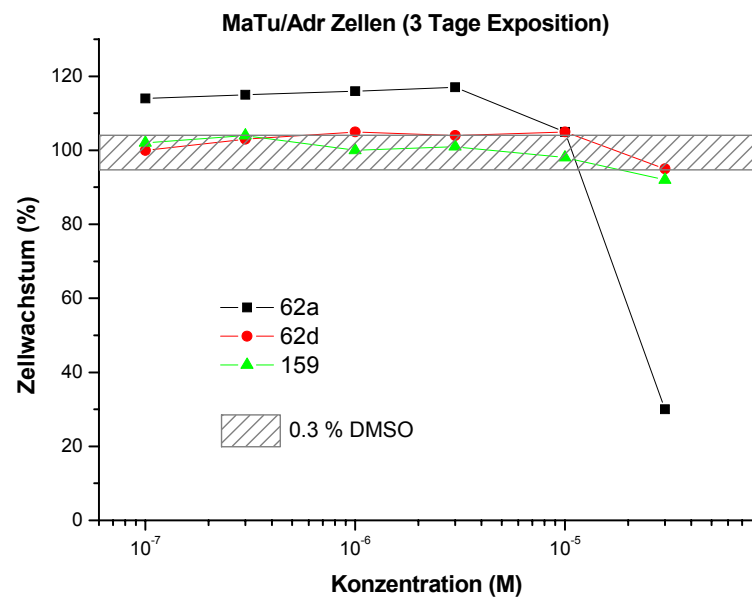


Abbildung 3-48: Zellwachstum der MaTu/Adr Zellen^[93]

3.5 Katalytische Oxidation von Hydrochinonen zu Chinonen mit Cerammoniumnitrat und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP)

In dieser Arbeit stellte sich auf einer Synthesestufe zum Aufbau der Anthrapyran-Antibiotika das Problem der Oxidation des 1,4-Dihydroxynaphthalins **110** zum Naphthochinon **68**. Zusätzlich war auch die direkte Oxidation des als Nebenprodukt gebildeten Ethylethers **111** zum gleichen Produkt in diesem Zusammenhang von Interesse (Abb. 3-49).

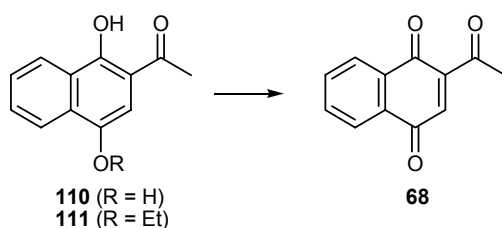


Abbildung 3-49: Reaktionsschema

In der Literatur finden sich eine Reihe von Synthesen zum Aufbau komplexer Chinone, z. B. bei der Synthese der antitumorwirksamen Anthracycline.^[94,95] Die Synthesen führen oft über die Hydrochinone bzw. deren Ether. Diese müssen auf einer späteren Stufe zum Chinon-Grundkörper oxidiert werden. Daher sind in der Literatur viele Reagenzien beschrieben, die sich für eine solche Dehydrogenierungsreaktion eignen und auch hier in Frage kamen.

In vielen Reaktionen wurden unter anderem Silberoxid^[96,54] oder Chrom(VI)-Reagenzien^[97,98,99,100] eingesetzt. Das Cerammoniumnitrat (CAN) wurde schließlich zum Reagenz der Wahl. Ohne vorher erst die Ether spalten zu müssen, war es hiermit möglich, direkt die Mono- und Dimethylether in guten Ausbeuten in die entsprechenden Chinone zu überführen.^[101,54,102] Es wird angenommen, dass der Mechanismus über zwei aufeinander folgende Elektronentransfer-Prozesse vom elektronenreichen Hydrochinon zum Ce(IV) verläuft.^[103] Als Nebenreaktion kann die Bildung von radikalischen Zwischenstufen^[104] zu einer Dimerisierung der Intermediate führen.^[105,106] Auch eine Hydroxylierung der elektronenreichen Aromaten^[102] oder in speziellen Fällen eine Hydroxylierung in Benzyl-Stellung^[107,108] ist möglich (Übersichten zu Reaktionen mit CAN^[100,109,110]).

Ohne die Bildung von Nebenprodukten konnte mit äquivalenten Mengen an Cerammoniumnitrat (CAN) innerhalb von 30 Minuten aus dem Hydrochinon **110** (**II**d, Abb. 3-50, Tab. 3-2) das Chinon **68** (**IV**d, Abb. 3-50, Tab. 3-2) nahezu quantitativ erhalten werden (97 %). Die Oxidation eines größeren Ansatzes ist aufgrund des hohen Molekulargewichtes

von CAN sehr mengenintensiv. Für 1 mol Substanz werden 2 mol CAN benötigt. Neben diesem ökonomischen Gesichtspunkt sollte auch der ökologische nicht außer Acht gelassen werden. Daher richtete sich die Aufmerksamkeit auf eine systematische Untersuchung zur katalytischen Oxidation mit Cerammoniumnitrat. Dabei sollten neben den mono- und bicyclischen Chinonen zusätzlich die Methylether untersucht werden.

In der Literatur ist eine katalytische Methode beschrieben, in der in einer Ultraschall-Festphasen-Reaktion das KBrO_3 als Kooxidationsmittel benutzt wird.^[111] Ein Nachteil dieser Reaktionsführung sind die langen Reaktionszeiten zwischen 2 und 12 Tagen. Die Ether können mit dieser Methode nicht umgesetzt werden. Eine weitere in der Literatur bekannte Methode benutzt einen Rhenium-Komplex. Das eingesetzte Methyltrioxorhenium (MTO) wird dabei stufenweise durch Wasserstoffperoxid in die aktiven Mono- und Bis(peroxo)rhenium-Komplexe übergeführt.^[112] Dabei können keine Ether als Substrat eingesetzt werden. Zusätzlich waren die Ausbeuten der isolierten Substanzen teilweise sehr gering, da es zu Nebenreaktionen kam, u. a. der α -Hydroxylierung. Viele funktionelle Gruppen werden nicht toleriert, da die Reaktion in einem Wasser/Essigsäure-Lösemittelgemisch oder in reiner Essigsäure durchgeführt wird.

In ersten Versuchen, sowohl unter homogenen Bedingungen als auch heterogener Zweiphasen-Transferkatalyse, wurde die Reoxidation des Cers^{4+} (CAN) mit H_2O_2 versucht. Dieser erste Ansatz lieferte einen schlechten Umsatz und führte z. B. beim Methylhydrochinon (**Ib**) zu 14 % des gewünschten Methylbenzochinons (**IIIb**) (Abb. 3-50 und Tab. 3-2).

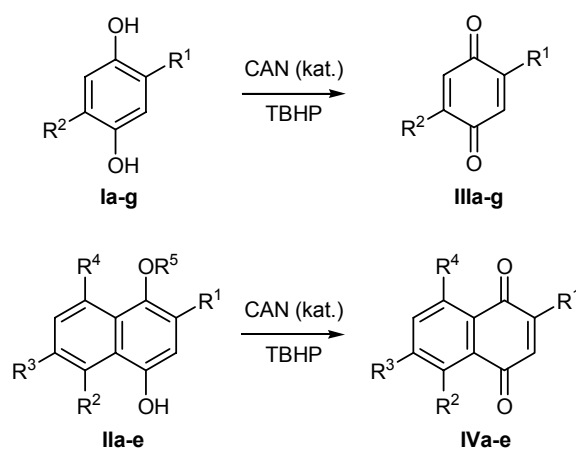


Abbildung 3-50: Reaktionsschema

Auch der Einsatz von NMO zur Reoxidation führte nicht zum Erfolg. Die Reaktionen wurden sowohl im Neutralen als auch bei pH 5 und pH 8 durchgeführt. Selbst nach sehr langen Reaktionszeiten konnte der Umsatz hier nicht über 40 % gesteigert werden, obwohl bei der Durchführung unter pH 8 ein Maximum zu erkennen war (Abb. 3-51).

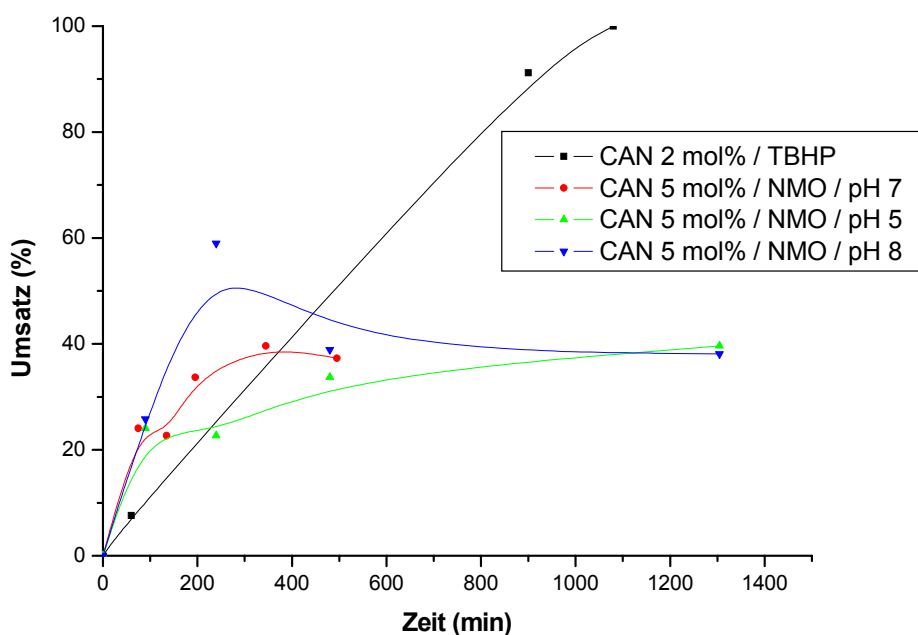


Abbildung 3-51: Oxidation des 2-Methylhydrochinons **Ib**

Daher wurde die Aufmerksamkeit auf das bekannte und im Arbeitskreis von KROHN^[113,114] in anderen katalytischen Oxidationen angewandte *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als Reoxidans gelenkt. Der Vorteil dieses Reagenzes ist die Tolerierung vieler funktioneller Gruppen. In diesem Zusammenhang war es wichtig, dass die dort beobachtete Alkoxid-Bildung oder der offenbare Ligandenaustausch bei der Cer-Oxidation nicht eintritt.

Als ideales Substrat wurden das Benzohydrochinon (**Ia**) und das Methylbenzohydrochinon (**Ib**) ausgewählt (siehe Abb. 3-49 und Tab. 3-2). So gelang eine erste Oxidation des Methylhydrochinons (**Ib**) zum gewünschten Methylbenzochinon (**IIIb**) mit nahezu quantitativem Umsatz (Abb. 3-51). Mit zwei Äquivalenten CAN im nichtkatalytischen Fall gelang die Oxidation von **Ib** in 30 Minuten. In der katalytischen Variante (10 mol% CAN und 5 Äquiv. TBHP) konnte das gleiche gewünschte Produkt **IIIb** in guter Ausbeute (83 %) erhalten werden, ohne dass Neben- bzw. Zersetzungsprodukte gebildet wurden. Weitere ein- und zweikernige Substrate wurden deshalb ausgewählt und getestet (Tab. 3-2).

Die Oxidation sowohl der einkernigen als auch der zweikernigen Substrate erfolgte nach der im experimentellen Teil angegebenen allgemeinen Vorschrift. Die angegebene Tabelle 3-2 zeigt einige ausgewählte Ergebnisse unter optimierten Bedingungen. In weiteren Experimenten konnte die Konzentration des Cerammoniumnitrats von 10 mol% auf 2 mol% gesenkt werden, ohne einen nennenswerten Rückgang der Ausbeute an Chinon. Auch der Zusatz von TBHP konnte von anfänglich 6 Äquivalenten in den meisten Fällen auf 2.5 reduziert werden, indem mit Hilfe eines Perfusors das TBHP langsam zur Reaktionslösung zugegeben wurde. Dadurch wurde die Konzentration an TBHP niedrig gehalten und eine vorzeitige Zersetzung des TBHPs vermieden.

Tabelle 3-2: Reaktionsdaten

Nr.	S	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	CAN	TBHP	Temp.	Reaktion	P	Ausbeute
							mol%	Äq.				%
1	Ia	H	H	-	-	-	2	5	22	10	IIIa	84 ^{1), 2)}
2	Ib	CH ₃	H	-	-	-	2	5	22	10	IIIb	83 ^{1), 2)}
3	Ic	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	-	-	-	2	2,5	22	18	IIIc	91 ²⁾
4	Id	Br	H	-	-	-	2	2,5	22	14	IIId	83 ^{1), 3)}
5	Ie	Br	Br	-	-	-	2	2,5	22	18	IIIe	90 ³⁾
6	If	CO ₂ CH ₃	H	-	-	-	2	5	22	24	IIIf	0 ⁴⁾
7	Ig	COCH ₃	H	-	-	-	10	5	22	24	IIIg	0 ⁴⁾
8	IIa	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	2	2,5	22	18	IVa	92 ³⁾
9	IIb	Cl	H	OCH ₃	OCH ₃	H	2	2,5	22	14	IVb	85 ³⁾
10	IIc	Br	OAc	H	H	H	2	2,5	22	18	IVc	91 ³⁾
11	IId	COCH ₃	H	H	H	H	2	2,5	20	22	IVd	82 ³⁾
12	IIf	H	H	H	H	CH ₃	2	2,5	50	11	IVe	91 ^{3), 5)}

¹⁾ Produkt sublimiert im Vakuum

²⁾ GC-Umsatz >98%

³⁾ DC: kein anderes Produkt/Edukt detektierbar

⁴⁾ Edukt zurückgewonnen

⁵⁾ 40 °C, Zusatz von Pyridin-2,6-dicarbonsäure-*N*-oxid

Die Oxidation der Hydrochinone **Ia** bis **Ie** führte zu den Chinonen **IIIa** bis **IIIe** und konnte mit DC- und GC-Methoden verfolgt werden. Der Umsatz lag bei allen Reaktionen über 98 % (GC). Die erhaltenen Ausbeuten waren bei einigen Produkten dagegen etwas niedriger. Die leichte Sublimierbarkeit einiger Produkte stellte beim Trocknen im Vakuum ein Problem dar, die isolierten Ausbeuten für die einkernigen Edukte lagen zwischen 83 und 91 %. Auch das

sterisch gehinderte 2,5-Di-*tert*-butyl-1,4-hydrochinon (**Ic**) konnte mit nur gering erhöhter Reaktionszeit oxidiert werden (91 %, 18 h, Umsatz >98 %). Halogen-Atome am aromatischen Ring wie im Bromid **Id** oder Dibromid **Ie** störten die Reaktion nicht.

Dagegen konnten die einkernigen Hydrochinone **If** und **Ig** mit stark elektronenziehenden Gruppen und chelierter OH-Gruppe nicht oxidiert werden. Auch mit äquivalenten Mengen an CAN war dies bei **Ig** nicht möglich, das unveränderte Edukt konnte zurückgewonnen werden.

Bei dem zweikernigen Hydrochinonen **Ila-e** konnten wiederum gute Ausbeuten erreicht werden (Tab. 3-2). Das nach der Aufarbeitung erhaltene Produkt **Iva** war an der Luft stabil und wurde säulenchromatographisch gereinigt und lieferte die höchste Ausbeute mit 92 %. Allgemein waren die Substanzen nicht so stabil und konnten in Gegenwart von Methanol wieder zum Hydrochinon aromatisieren. Es zeigte sich auch hier, dass Halogenatome toleriert werden (**Iib** und **Iic**). Das mit Chlor in 2-Position substituierte Substrat **Iib** konnte in 85 %iger Ausbeute zum gewünschten 2-Chlor-Naphthochinon **Ivb** oxidiert werden. Beim Brom-substituierten Hydrochinon **Iic** lag die Ausbeute sogar bei 91 %. Aufgrund der in 2-Position befindlichen Acetylgruppe besaß das Produkt **Ivd** ein so hohes Redoxpotential, dass es in methanolischer Lösung langsam wieder zurück zum Edukt **Iid** reduziert wurde. Trotzdem war es möglich, **Ivd** in 82 %iger Ausbeute zu isolieren.

Zuletzt wurde der Monomethylether **Iie** getestet. Die Reaktion verlief sehr langsam bei Raumtemperatur, so dass die Temperatur auf 50 °C gesteigert werden musste und der Zusatz von 2,6-Pyridindicarbonsäure-*N*-oxid^[54] nötig war. Diese Vorgehensweise reduzierte die Reaktionszeit von mehreren Tagen deutlich. In nur elf Stunden Reaktionszeit konnte das Naphthochinon **Ive** in sehr guter Ausbeute von 91 % isoliert werden. Die Dimethylether wurden dagegen unter den Bedingungen der katalytischen Oxidation mit CAN nicht bzw. nur sehr langsam umgesetzt.

Der vorgeschlagene Katalysezyklus ist in der Abbildung 3-52 dargestellt und zeigt die wichtigen Schritte der Oxidation.^[103] Zu erkennen sind die beiden Ein-Elektronen-Transferprozesse, in denen das Ce(IV) zum Ce(III) reduziert wird (Schritt 1 und 3). Da das Cerammoniumnitrat nur katalytisch zugesetzt wird, muss das Ce(III)-Ion folglich durch TBHP zum Ce(IV) reoxidiert werden. Dabei bildet sich *tert*-Butanol und Wasser. Nach jedem Oxidationsschritt bildet sich eine positiv geladene Spezies, an die sich Wasser addiert und die ein Proton wieder abgibt. Aus der zuletzt gebildeten Tetrahydroxyverbindung wird unter Abspaltung zweier Wassermoleküle das gewünschte 1,4-Benzochinon gebildet.

3.6 Untersuchungen zur Synthese des Espicufolins

Die erfolgreiche Synthesesequenz bei der Totalsynthese des Premithramycinons H (**52**) sollte es ermöglichen, hier die Untersuchungen zur Synthese des Espicufolins (**37**) über bekannte Zwischenstufen durchführen zu können.

Ausgangsprodukt war wie beim Premithramycinon H (**52**) der 3-Hydroxyglutarsäurediethylester (**140**), aus dem in einer doppelten Claisen-Kondensation mit dem Dianion des *tert*-Butylacetessigsäureesters (**141**) das 4-Hydroxycyclohexenon **142** in guter Ausbeute erhalten werden konnte (s. Abb. 3-35).^[78] Danach wurde die freie Alkoholfunktion mit Essigsäureanhydrid verestert. Der Cyclohexenonring konnte durch β -Eliminierung der Esterfunktion in **163** aromatisiert und das Phenol **164** gebildet werden (Abb. 3-53).

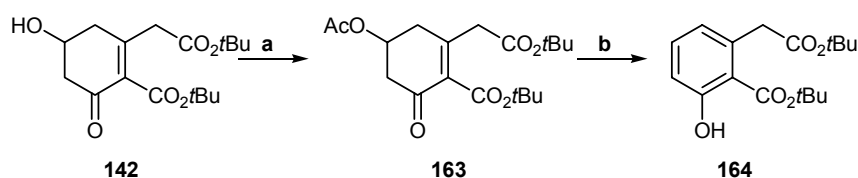


Abbildung 3-53: Synthese von **164**: a) Ac_2O , Pyridin, DMAP (kat.), 97 %; b) DBU, K_2CO_3 , Methanol, 74 %.

Da eine OH-Gruppe am Aromaten die weiteren Syntheseschritte stören würde, musste das Phenol geschützt werden. Die Methylierung konnte mit Methyljodid und Ag_2O mit 99 %iger Ausbeute zum Methylether **165** nahezu quantitativ erreicht werden. Die darauf folgende Spaltung der *tert*-Butylester zur Dicarbonsäure **166** gelang mit TFA in 67 %iger Ausbeute. Die selektive Veresterung der Carbonsäure **166** führte in 95 %iger Ausbeute zum Monoester **167** (Abb. 3-56).

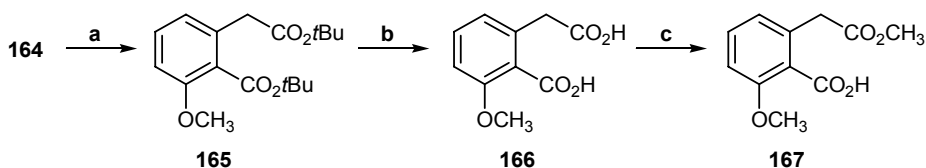


Abbildung 3-54: Synthese des Monoesters: a) K_2CO_3 , CH_3I , 99 %; b) TFA, CH_2Cl_2 , 67 %; c) MeOH, CH_2Cl_2 , *p*-TsOH, 95 %.

Alternativ konnte das schon in der Synthese des Premithramycinons H (**52**) synthetisierte Allen **147** in einer Diels-Alder-Reaktion eingesetzt werden. Durch Umsetzung mit dem Dien **168** wurde der noch nicht aromatisierte Cyclohexenring **169** gebildet (Abb. 3-55).



Neutralisation mit Essigsäure durch die Cyclisierung und Aromatisierung zum Anthron **172** vervollständigt (Abb. 3-57). Die Oxidation des Anthrons **172** wurde unter Sauerstoffatmosphäre mit Kupfer(II)-bromid in THF als Lösemittel durchgeführt. Die phenolische OH-Gruppe am entstandenen Anthrachinon **173** konnte dann mit dem 2-Methylbuttersäurechlorid (**174**) zum Ester **175** umgesetzt werden. Die weiteren Schritte wurden zunächst nicht weiter durchgeführt, da eine Methode gefunden werden musste, die Esterfunktion in die Hydroxymethylseitenkette für den Naturstoff Espicufolin (**37**) umzusetzen.

Eine in der Literatur beschriebene Möglichkeit ist die HUNSDIECKER-Reaktion,^[115,116] die eine thermische Decarboxylierung eines Silbersalzes **A** einer Carbonsäure darstellt. Dabei entsteht in Anwesenheit von Brom das um eine C-Einheit verkürzte Halogenalkan **B** (Abb. 3-58).

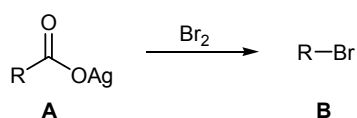


Abbildung 3-58: Hunsdiecker-Reaktion

Durch die in der Literatur beschriebenen Umsetzungen wurde ersichtlich, dass nur α,β -ungesättigte Verbindungen zufriedenstellende Ausbeuten liefern.^[117] Daher wurde die Synthese auf dem im Folgenden beschriebenen Reaktionsweg durchgeführt.

Der *tert*-Butylester **173** wurde zunächst mit TFA zur Säure **176** verseift. Die Säure **176** konnte in Dimethylformamid (DMF) in guter Ausbeute zum Methylanthrachinon **177** decarboxyliert werden.

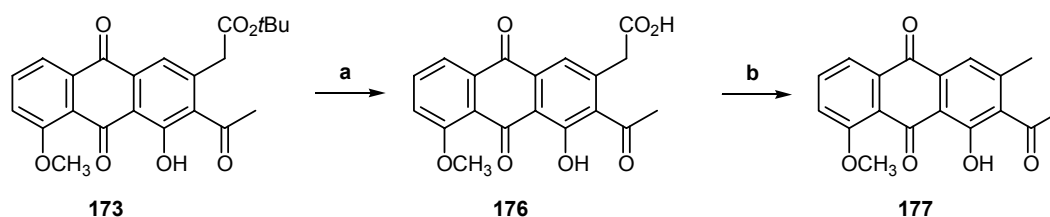


Abbildung 3-59: Synthese von **177**: a) CH_2Cl_2 , TFA, 89 %; b) DMF, 76 %.

Die Decarboxylierung wird auch durch die Fragmentierung im Massenspektrum deutlich. In Abbildung 3-60 sind mögliche Fragmente dargestellt.

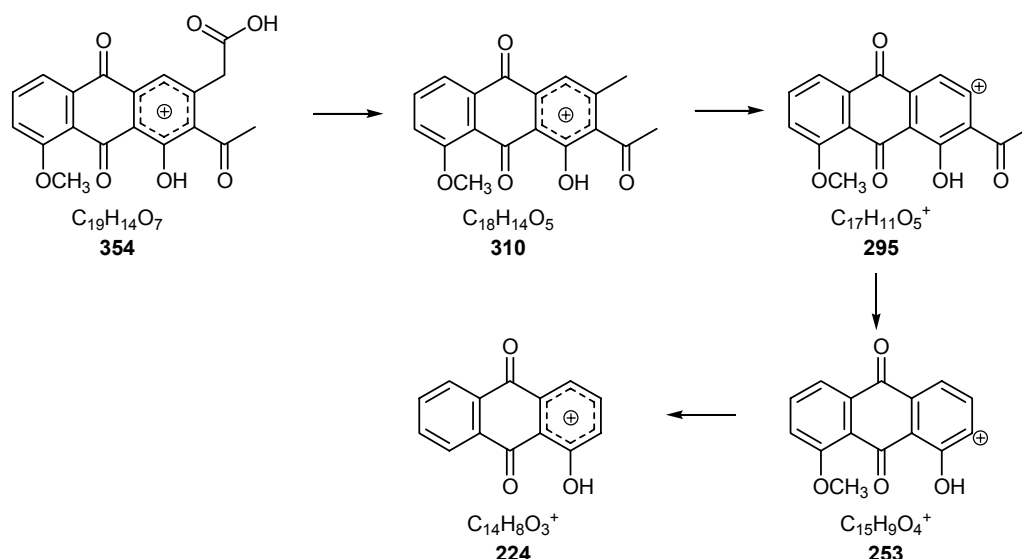


Abbildung 3-60: Mögliche Fragmente der Säure **176** (Zahlen geben m/z an)

Die phenolische OH-Gruppe des Anthrachinons **177** wurde im darauf folgenden Schritt mit dem 2-Methylbuttersäurechlorid (**174**) verestert (Abb. 3-61). Die BAKER-VENKATARAMAN-Umlagerung des Esters **178** gelang in sehr guter Ausbeute von 97 % zur Diketoverbindung **179**. Der Ringschluss zum Anthra[1,2-*b*]pyranon **180** konnte in guter Ausbeute von 75 % durchgeführt werden. Abbildung 3-62 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von **180**.

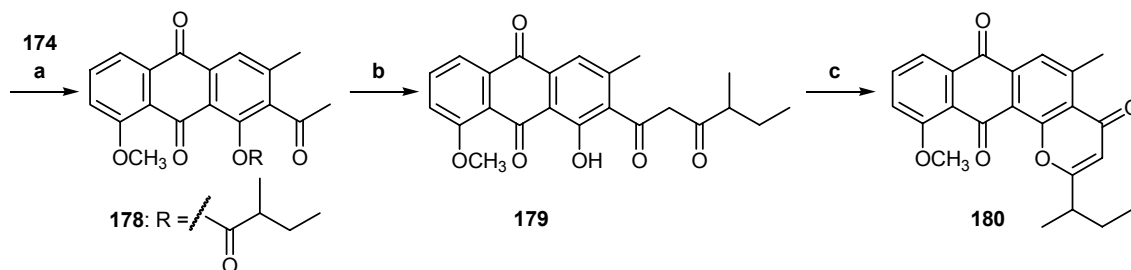


Abbildung 3-61: weitere Schritte: a) 2-Methylbuttersäurechlorid (**174**), CH_2Cl_2 , Pyridin, DMAP, 95 %; b) LiH, THF, 97 %; c) TFA, 75 %.

Beim 2-*sec*-Butyl-11-methoxy-5-methyl-4*H*-naphtho[2,3-*h*]chromen-4,7,12-trion (**180**) handelt es um die Vorstufe des Naturstoffes Espicufolin (**37**) ohne Hydroxygruppe an C-13 und Methoxy-Funktion an C-11 (Abb. 1-17, Kap. 1.3.2). Die synthetisierte Verbindung lag in racemischer Form vor.

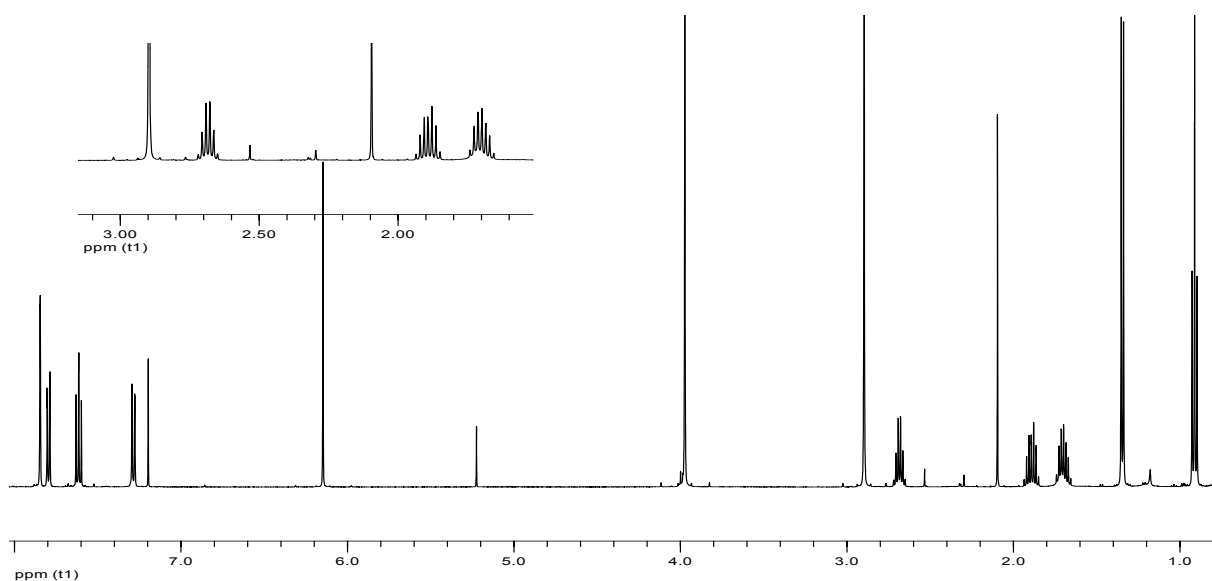


Abbildung 3-62: ^1H -NMR Spektrum von **180** (Bruker Avance, 500 MHz)

Um die Hydroxygruppe an C-1'' (Abb. 3-63) einführen zu können, wurde versucht, diese Position selektiv zu bromieren. Dazu wurde **180** in CCl_4 mit elementarem Brom unter Bestrahlung umgesetzt (Abb. 3-63). Stattdessen wurde das Bromierungsprodukt **181** erhalten, was schon vorher vermutet wurde. Die radikalische Bromierung liefert im Allgemeinen in einer ausgeprägten Regioselektivität Monosubstitutionsprodukte.^[118] Das hier entstandene Monobromierungsprodukt entsteht über die Substitution der labilen C_{terf} -H-Bindung.

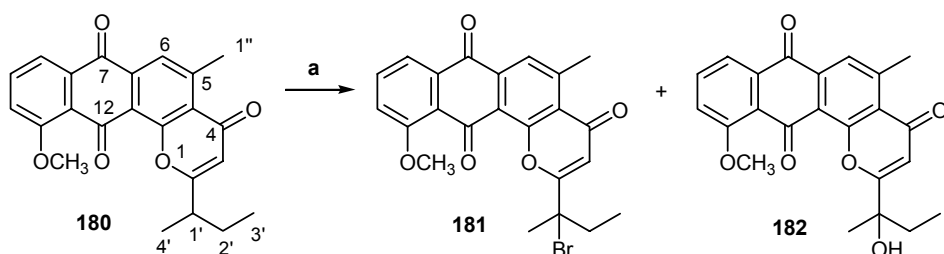


Abbildung 3-63: Bromierung: a) Br_2 , CCl_4 , $h\nu$ (33 % und 38 %).

Nach Aufarbeitung konnte neben dem bromierten Anthra[1,2-*b*]pyranon **181** auch die Hydroxy-substituierte Verbindung **182** isoliert werden. Diese ist dem in der Einleitung beschriebenen γ -Indomycinon (**21**) verwandt (Abb. 1-12). Die Fragmentierung von **182** im Massenspektrum deutet auf die in der Abbildung 3-64 gezeigten Fragmente hin.

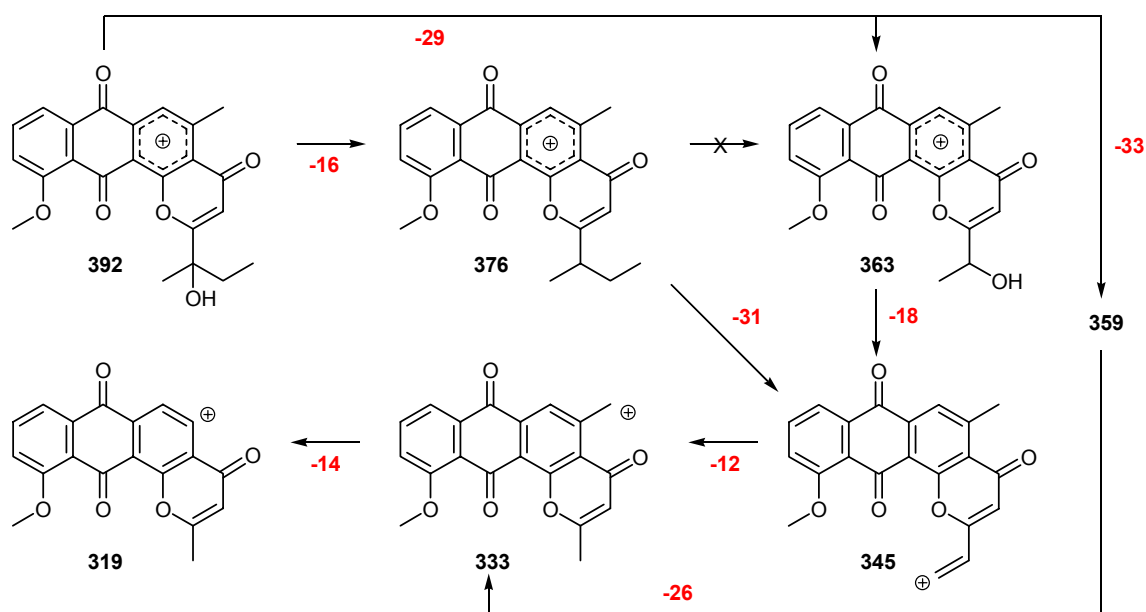


Abbildung 3-64: Massenspektrum: Mögliche Fragmentierung des Alkohols **182** (Zahlen: m/z).

Eine Spaltung der Methoxygruppe in **182** würde zu dem Naturstoff γ -Indomycinon (**21**) führen (Abb. 3-65) und somit den Zugang zu einer weiteren Klasse der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika eröffnen.^[15,32]

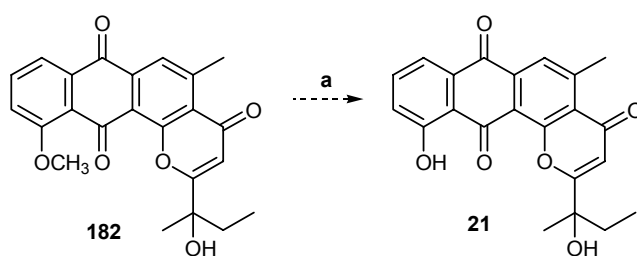


Abbildung 3-65: Ether-Spaltung: a) BBr_3 , CH_2Cl_2 .

Um die für den Naturstoff Espicufolin notwendige Hydroxygruppe einzuführen, sollte auf früherer Synthesestufe versucht werden, die Methylgruppe im Phenol **177** zu funktionalisieren (Abb. 3-66). Zunächst wurde die phenolische Hydroxygruppe mit Essigsäurechlorid zum Ester **183** umgesetzt. Dieser Ester konnte in CCl_4 selektiv an der Methylgruppe zu **184** bromiert werden (Abb. 3-66). Im anderen Fall wurde das Phenol **177** zunächst als Methylether geschützt und danach die Bromierung zu **186** durchgeführt. Die Bromierung war hier schwieriger, da auch das zweifach bromierte Produkt leicht gebildet wird. Deshalb musste die Reaktion frühzeitig abgebrochen und noch nicht umgesetztes Edukt **185** zurückgewonnen werden. Die Umsetzung des Bromids **186** in das Acetat **187** gelang mit Silberacetat in Dimethylformamid (DMF)^[119,120] in hervorragender Ausbeute von 97 %.

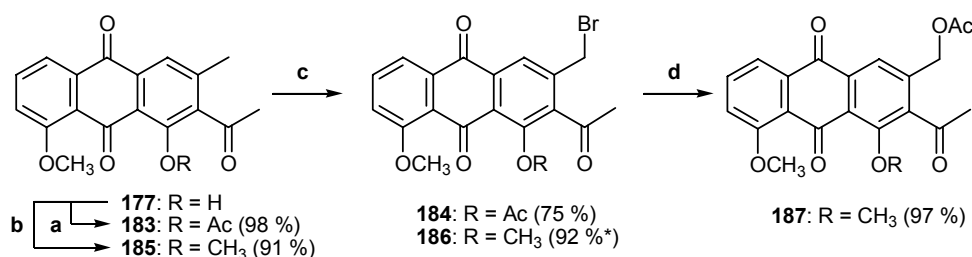


Abbildung 3-66: a) AcCl, DMAP, Pyridin, CH₂Cl₂; b) CH₃I, Ag₂O; c) Br₂, CCl₄, hv; (* auf zurückgewonnenes Edukt berechnete Ausbeute).

Als Alternative für die BAKER-VENKATARAMAN-Umlagerung^[30,31] ist eine C-Acylierung die beste Möglichkeit, die Seitenkette zur 1,3-Diketoseitenkette unter milden Bedingungen zu verlängern. So sollte mit dem enantiomerenreinen Säurechlorid (**S**)-**174** der enantiomerenreine Naturstoff (*S*)-Epicufolin (**37**) aufgebaut werden können. Bei der B.-V.-Reaktion kommt es durch die langen Reaktionszeiten unter hoher Temperatur wahrscheinlich zu einer teilweisen bis vollständigen Racemisierung eines zu **178** analogen (*S*)-2-Methylbuttersäurerestes bzw. der entstehenden analogen Diketoverbindung **179** (Abb. 3-61).

Daher wurde zunächst die direkte Acylierung des Enols mit dem Säurechlorid **174** versucht (Abb. 3-67). Nach der Aufarbeitung konnte nur das O-Acylierungsprodukt **189** neben nicht umgesetztem Keton **185** isoliert werden (Abb. 3-67).

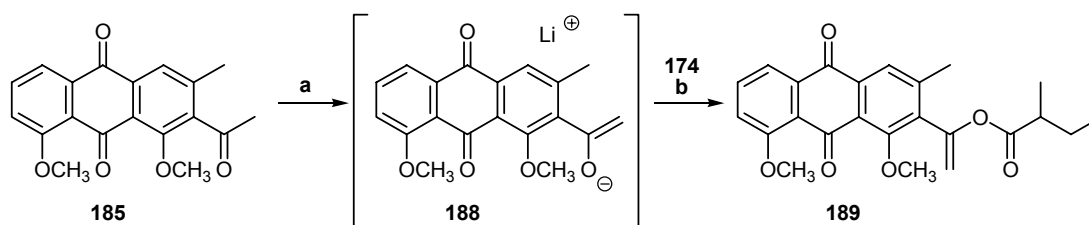


Abbildung 3-67: O-Acylierung: a) LDA, THF; b) **174**, THF, -80 °C → RT, 24 %.

Der Versuch, das aus dem Säurechlorid (**S**)-**174** synthetisierte Weinrebamid^[121,122] (**S**)-**190** umzusetzen, scheiterte auch. Die Startverbindungen wurden unverändert zurückgewonnen.

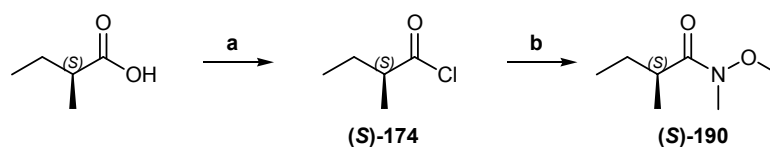


Abbildung 3-68: Weinreb-Amid: a) Oxalylchlorid, CH₂Cl₂, 99 %; b) *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid, Et₃N, CH₂Cl₂, 98 %.

Mit den durchgeführten Reaktionen war es vorerst nicht möglich, eine selektive *C*-Acylierung zu erreichen. Trotzdem sollte es möglich sein, diese später doch durchführen zu können. Dabei ist die Variation weiterer Reaktionsparameter denkbar:^[123]

- Variation des Gegenions: Die *C*-Acylierung ist bevorzugt bei zweiwertigen Kationen wie Mg^{2+} oder Zn^{2+} , während bei der Wahl von Alkalimetallionen (Li^+ , Na^+ , K^+) oft *O*-Acylierungsprodukte beobachtet werden.
- Wahl des Lösemittels: Die *C*-Acylierung ist bevorzugt bei einer starken Ionenpaarbindung zwischen Enolat und Gegenion. Polar aprotische Lösemittel (DMF, DMSO) solvatisieren das Gegenion stark, der Sauerstoff wird stärker entschirmt, und der Anteil an *O*-Acylierung steigt.
- Veränderung der Reaktionstemperatur: Die Reaktionstemperatur hat nur einen geringen Einfluss auf die Produktverteilung der Konkurrenzreaktionen. Die *C*-Acylierung wird durch niedrige Temperaturen bevorzugt.
- Variation der Stöchiometrie: Im Allgemeinen wird bei einem Überschuss von Acylierungsreagenz die *O*-Acylierung beobachtet, dagegen bei einem Überschuss an Enolat die *C*-Acylierung.
- Dimethylaminopyridin (DMAP) kann als effektiver Katalysator für die *C*-Acylierung zugegeben werden.

4 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte erfolgreich gezeigt werden, dass sich das Ringsystem der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika aufbauen lässt. Das Ziel, die Synthese des Naturstoffes Premithramycinon H (**52**)^[40], konnte erreicht werden (Abb. 4-1).

Neben dem Premithramycinon H (**52**) konnten die weiteren Derivate **62a-d**, **159** und **162** dieser Substanzklasse synthetisiert werden. Die Verbindung **62a** zeigte in den biologischen Tests^[93] eine signifikante Hemmung von menschlichen A-431 Zellen (Haut-Tumorzellen).

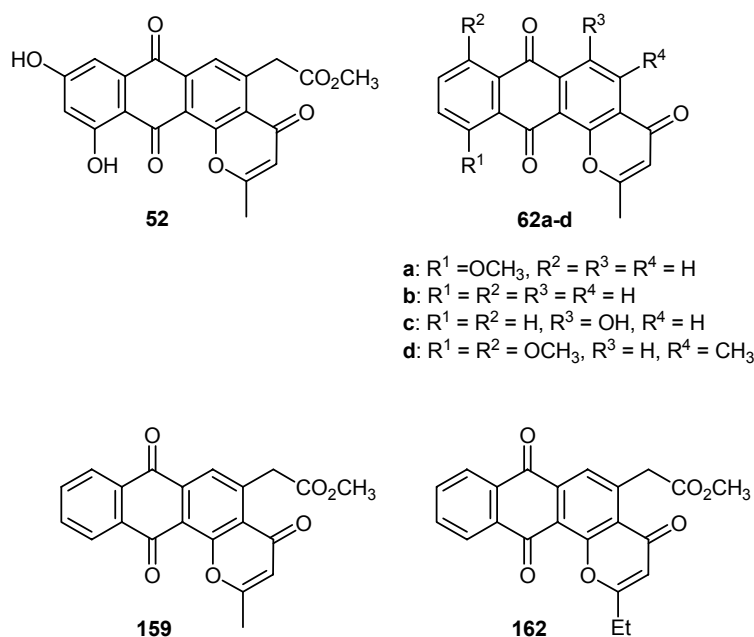


Abbildung 4-1: Synthese der Ringschlussprodukte **52**, **62a-d**, **159** und **162**

Ausgehend von den Anthrachinonen **57a-c** (Abb. 3-2) und **61d** (Abb. 3-10) konnten die einfachen Vertreter **62a-d** dieser Klasse synthetisiert werden. Die Marschalk-Reaktion^[42,44] stellt dabei eine wertvolle Methode dar, eine Hydroxyethylseitenkette in *ortho*-Stellung zur vorhandenen phenolischen Hydroxygruppe einzuführen. Die synthetisierten 2-(1-Hydroxyethyl)-anthrachinone **58a-c** konnten mit PCC oder IBX zu den 2-Acetylanthrachinonen **59a-c** oxidiert werden. Die Veresterung der freien phenolischen Hydroxygruppe (**60a-c**) ermöglichte durch die Baker-Venkataraman-Umlagerung die Synthese der 1,3-Dicarbonylverbindungen **61a-c**. Diese Umlagerung, bekannt aus der Chemie der Flavone, besitzt ein großes Potential für weitere biomimetische Synthesen. Für den erfolgreichen Abschluss der Synthesesequenz, die Durchführung des Ringschlusses, wurden die 1,3-Diketoverbindungen **61a-c** zunächst in Eisessig mit Zusatz von konz. Salzsäure umgesetzt.^[47] Mit der Trifluoressigsäure (TFA) konnte dann eine Methode gefunden werden, die bessere Ausbeuten

lieferte, ohne Lösemittel auskommt und bei der Umsetzung der 1,3-Diketoverbindung **61d** zum 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon **62d** eingesetzt wurde.

Die Synthese des Naturstoffes Premithramycinon H (**52**) konnte ausgehend vom käuflichen 3-Hydroxyglutarsäurediethylester (**140**) begonnen werden. Der synthetisierte Homophthal säureester **75** wurde in einer doppelten Claisen-Kondensation mit dem Anion des *tert*-Butyl-essigsäureesters **141** umgesetzt (Abb. 3-35). Eine Alternative bot die Reaktion des Allen-dicarboxylats **147** mit dem Dien **106c**.

Durch Umsetzung mit dem Dilithiumsalz des *tert*-Butylacetessigsäureesters **104c** konnte das Isocoumarin **76** erhalten werden und führte nach Reaktion mit dem Dianion des Acetylacetons zum Anthron **77**. Die Oxidation zum Anthrachinon **78** und die Veresterung der freien phenolischen Hydroxygruppe zum Ester **79** ermöglichte die nachfolgende Baker-Venkataraman-Umlagerung zur 1,3-Diketoverbindung **80** (Abb. 3-42). Der Ringschluss zum 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon **81** und die Veresterung mit Diazomethan führte zum Derivat **82**. Zum erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese des Premithramycinons H (**52**) wurden die beiden Methylether in **82** mit BBr₃ gespalten.

Diese Synthesestrategie führte außerdem zu zwei weiteren mit einer Esterfunktion funktionalisierten 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyranon-Verbindungen **159** und **162** (Abb. 4-1).

Weiterhin wurde im Zusammenhang mit der Oxidation des 1,4-Dihydroxynaphthalins **110** zum Naphthochinon **68** die katalytische Oxidation von Hydrochinonen zu Chinonen mit Cerammoniumnitrat (CAN) untersucht. Die Verwendung von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) führte zu hervorragenden Ergebnissen bei der katalytischen Oxidation. Mit dieser Methode konnte sogar aus dem Monomethylether **Ile** in sehr guter Ausbeute von 91 % das Naphthochinon **Ive** erhalten werden. Hydrochinon-Dimethylether können dagegen nicht zu den Chinonen oxidiert werden.

Die Untersuchungen zur Synthese des Espicufolins (**37**) führten zu wertvollen Zwischenergebnissen. Ausgehend vom 3-Hydroxyglutarsäurediethylester (**140**) wurde wie bei der Synthese des Premithramycinons H (**52**) zunächst das 5-Hydroxycyclohex-2-enon **142** erhalten. Die freie Hydroxygruppe wurde mit Essigsäureanhydrid verestert und im folgenden Schritt konnte mit DBU unter Eliminierung und Aromatisierung das gewünschte Phenol **164** synthetisiert werden. Alternativ war auch hier die Möglichkeit gegeben, das Allen **147**

einzusetzen. Durch Reaktion mit dem Dien **168** und nachfolgender Aromatisierung bzw. Dehydrierung mit DDQ konnte der aromatische Diester **170** erhalten werden.

Die weiteren Schritte konnten analog zur Synthese des Premithramycinons H (**52**) durchgeführt werden und führten zum *tert*-Butylester **173**. Dieser konnte zum Methylanthrachinon **177** und in den weiteren Schritten zum Ringschlussprodukt **180**, einer Vorstufe des Espicufolins (**37**), übergeführt werden (Abb. 4-2).

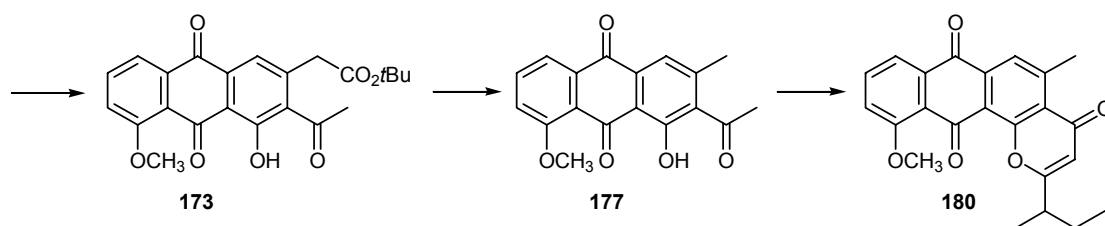


Abbildung 4-2: Synthese vom Ringschlussprodukt **180**

Die freie OH-Gruppe in **177** wurde als Methylether geschützt. Das erhaltene Anthrachinon **185** konnte in das Bromid **186** übergeführt werden. Der Austausch gegen Acetat gelang in hervorragender Ausbeute mit Silberacetat zum Ester **187**. Nachfolgend wurde versucht, mit dem Säurechlorid **174** und dem Weinrebamid **190** eine Kettenverlängerung zum 1,3-Diketon **191** zu erreichen (Abb. 4-3).

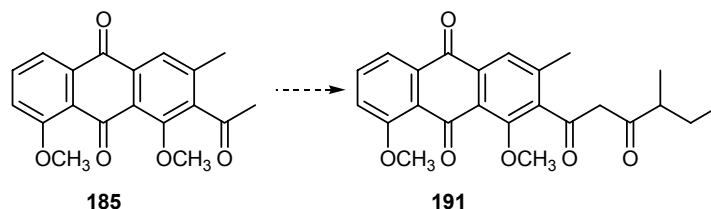


Abbildung 4-3: C-Acylierung

Die durchgeführten Reaktionen führten nicht zum Erfolg, es konnte nur ein *O*-Acylierungsprodukt **189** in geringen Mengen isoliert werden. Durch die Variation der in Kapitel 3.6 angegebenen Reaktionsparameter sollte die *C*-Acylierung in späteren Synthesen doch möglich werden. Dies gilt es in Zukunft zu untersuchen.

Die selektive Bromierung am tertiären Kohlenstoffatom in Verbindung **180** bietet die hervorragende Möglichkeit, Zugang zu weiteren Naturstoffen der 4*H*-Anthra[1,2-*b*]pyran-Antibiotika zu erhalten. Dabei könnte eine Eliminierung des Broms in **181** zum *O*-Methylkidamycinon (**192**)^[27] führen. Aus diesem „Zwischenprodukt“ könnten das γ -Indomycinon (**21**)^[23] und das AH-1763 IIa (**26**)^[26] erhalten werden (Abb. 4-4).

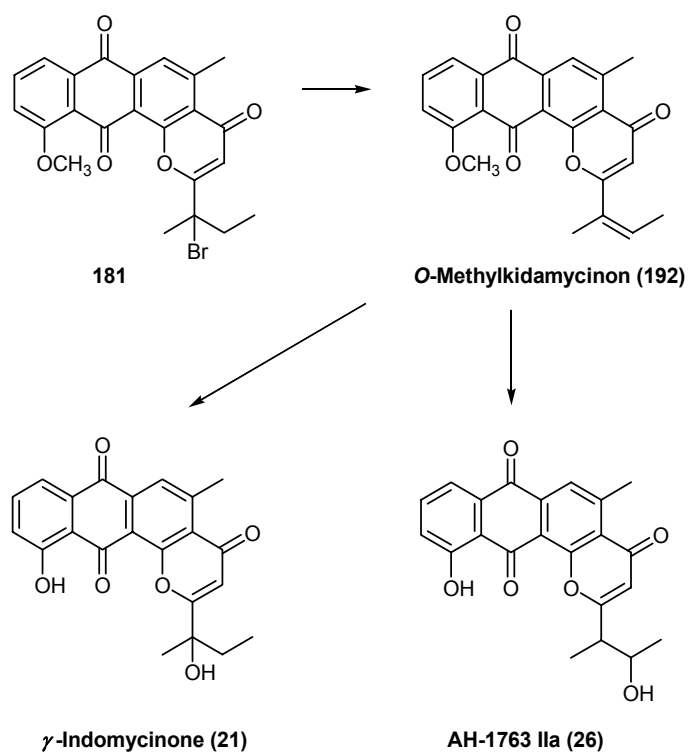


Abbildung 4-4: *O*-Methylkidamycinon (**192**)^[27], γ -Indomycinon (**21**)^[23] und AH-1763 IIa (**26**)^[26]

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 wurde durch UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ und 366 nm) und durch Anwendung von Sprühreagenzien (10 % H₂SO₄ in Ethanol oder Cerammoniummolybdatlösung) und anschließendes Erhitzen der DC-Folie mit einer Heißluftpistole vorgenommen.

Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie diente als stationäre Phase Kieselgel 60 (230-400 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 (20 cm × 20 cm, 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.^[124] THF wurde vor jeder Verwendung frisch über Natrium abdestilliert.

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

Gas-Chromatographie:	Hewlett-Packard 5890 Series II
IR-Spektroskopie:	FT-IR Spektrometer Nicolet 510P
UV-Spektroskopie:	SHIMADZU UV-VIS Spektrophotometer UV-2101 PC
Massenspektrometrie:	Finnigan MAT 8200
Elementaranalyse:	PERKIN-ELMER Elemental Analyser 2400
NMR-Spektroskopie:	Bruker ARX 200 (200 MHz bzw. 50 MHz) Bruker AMX 300 (300 MHz bzw. 75 MHz) Bruker Avance 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

5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Marschalk-Reaktion AAV 1

Eine Lösung des 1-Hydroxyanthrachinons (12 mmol) in Methanol (100 mL) wird bei Raumtemperatur mit einer NaOH-Lösung (1 mol/L, 31 mL) versetzt (Farbumschlag nach tiefrot) und unter Inertgas mit einer Na₂S₂O₄-Lösung (0.5 mol/L, 40 mL) reduziert, bis ein Farbumschlag nach gelb eintritt. Nach Zugabe von Acetaldehyd (70 mmol) wird solange gerührt, bis das Edukt fast vollständig verbraucht ist (DC-Kontrolle, Reaktionsdauer etwa 2 h). Die Lösung wird dann mit Wasser (30 mL) versetzt und zur Reoxidation eine H₂O₂-Lösung (30 %, 15 mL) zugegeben. Es wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der Feststoff abfiltriert. Der Rückstand wird mit wenig CH₂Cl₂ gewaschen und getrocknet. Anschließend erfolgt die Reinigung durch eine Flash-Chromatographie (30 g Kieselgel). Das Produkt wird als gelb bis orange gefärbter Feststoff erhalten.

5.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation mit PCC AAV 2

Eine Lösung des Alkohols (10 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (100 mL) wird mit PCC versetzt (10 mmol) und bei Raumtemperatur gerührt, bis die Umsetzung vollständig ist (DC-Kontrolle). Es wird Diethylether zugegeben (50 mL), und der entstandene Feststoff wird durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird im Vakuum etwas eingeeengt, und mit einer kurzen Kieselgelsäule (Laufmittel: CH₂Cl₂) werden die entstandenen Nebenprodukte abgetrennt. Das Produkt wird als Feststoff erhalten, der durch Kristallisation weiter gereinigt werden kann.

5.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung AAV 3

Variante A:

Zu einer Suspension des Phenols (10 mmol) in Essigsäureanhydrid (30 mL) werden drei Tropfen Pyridin zugegeben und die Lösung solange erhitzt, bis sie klar wird (etwa 2 Stunden). Die Mischung wird nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 × 60 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel 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 Einzelschriften genannten Methoden gereinigt werden kann.

Variante B:

Zu einer Lösung des Phenols (10 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (40 mL) werden nacheinander Pyridin (4.0 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 dünnschichtchromatographisch 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.

5.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Baker-Venkataraman-Umlagerung AAV 4

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 eingeeengt. Aus dem Rohprodukt wird nach Reinigung (siehe Einzelvorschriften) das reine Produkt erhalten.

5.2.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verseifung der *tert*-Butylester AAV 5

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

5.2.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur alkalischen Verseifung AAV 6

Zu einer Lösung des Esters (12 mmol) in Ethanol (50 mL) und Wasser (50 mL) wird KOH (2 g) gegeben und die Lösung 8 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit HCl (1 mol/L) angesäuert und der Ethanol im Vakuum entfernt. Das Produkt fällt

dann als weißer Feststoff aus, der nach den in den Einzelschriften angegebenen Methoden gereinigt wird.

5.2.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Monoveresterung AAV 7

Eine Lösung der 2-Carboxymethylbenzoesäure (50 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) und Methanol (20 mL) wird mit *p*-Toluolsulfonsäure (20 mg) für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methanol (20 mL) aufgenommen und die Lösung für eine weitere $\frac{1}{2}$ h unter Rückfluss erhitzt, um die Veresterung zu vervollständigen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus CH_2Cl_2 /Petrolether (20 mL/50 mL) kristallisiert, um den Monoester als weißen Feststoff zu erhalten.

5.2.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Darstellung der Isocoumarine AAV 8

Eine Lösung von LDA (220 mmol) in THF (150 mL) wird bei -10°C langsam mit Acetessigsäure-*tert*-butylester (100 mmol) versetzt. In einem weiteren Reaktionsgefäß wird der Homophthalsäuremonomethylester (25 mmol) in THF (25 mL) gelöst und durch Zugabe von NaH (30 mmol) das Natriumsalz gebildet. Die Suspension wird langsam zu der auf -80°C gekühlten Lösung des Acetessigsäure-*tert*-butylester-Dianions gegeben und innerhalb von $1\frac{1}{2}$ h auf Raumtemperatur erwärmt. Die orange Lösung wird bei -10°C mit Essigsäure (50 mL) vorsichtig neutralisiert und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit HCl aufgenommen (2 mol/L, 200 mL) und dreimal mit Essigsäureethylacetat (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und erneut im Vakuum eingeeengt. Zur Dehydratisierung wird der Rückstand bei Raumtemperatur mit Essigsäureanhydrid versetzt (60 mL) und 16 h bei 5°C und danach 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und die erhaltenen Produkte nach den in den Einzelschriften angegebenen Methoden gereinigt.

5.2.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Anthrone AAV 9

Eine Suspension des Ketoesters (20 mmol) und NaH (80 mmol) wird bei -80°C langsam zu der Lösung des Acetylaceton-Dianions, hergestellt aus Acetylaceton (50 mmol) und LDA (105 mmol) in THF (200 mL), gegeben. Innerhalb von $\frac{1}{2}$ h wird die Lösung auf -50°C erwärmt und mit Essigsäure vorsichtig neutralisiert (200 mmol). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt ($30\text{--}35^\circ\text{C}$), und die Cyclisierung und Dehydratation zum Anthron wird durch den Farbumschlag von blass gelb nach orange sichtbar. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2

(200 mL) aufgenommen und nacheinander mit verdünnter HCl (2 mol/L, 100 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wird durch Kristallisation aus Diethylether gereinigt.

5.2.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation der Anthrone AAV 10

Eine Lösung des Anthrons (10 mmol) in THF (300 mL) wird mit CuBr₂ (10 mmol) versetzt. Zusätzlich wird H₂O (10 mL) zugegeben. Unter Sauerstoffatmosphäre wird die Suspension für 3 h bei 20 °C gerührt (DC-Kontrolle). Nach Abtrennung der entstandenen Feststoffe wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in einer Mischung aus CH₂Cl₂ (100 mL) und Wasser (40 mL) gelöst. Die organische Phase wird mit H₂O (3 × 100 mL) gewaschen, um die gelösten Kupfersalze zu entfernen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert, und unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

5.2.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 11 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 mehrmals mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt (3 × 30 mL), danach mit ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in wenig CH₂Cl₂ 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 Trifluoressigsäure (15 mL) versetzt. Nach 20 min wird auf Raumtemperatur erwärmt und CH₂Cl₂ (50 mL) zugegeben. Das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und mit einer Lösung von Diazomethan in Ether (0.30 mmol/mL, 10 mL) versetzt. Nach vorsichtiger Zersetzung des Diazomethans mit Essigsäure wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation gereinigt.

5.3 Synthese der Grundbausteine und Seitenketten

5.3.1 2-Chlorbenzol-1,4-diol (**102a**)^[125]

Durch eine Lösung von Benzochinon (**100**) (0.5 mol, 54 g) in trockenem Chloroform (250 mL) wird langsam trockenes HCl-Gas, hergestellt aus NaCl (1.1 mol, 65 g) und konzentrierter Schwefelsäure, geleitet. Die Reaktionslösung wird in Chloroform (100 mL) aufgenommen und mit Wasser (100 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (150 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation in Ethanol wird ein schwach gefärbtes Chlorhydrochinon **102a** erhalten (0.47 mol, 67.2 g, 93 %, Smp.: 105 °C, Lit.:^[125] 106 °C), das sofort in der darauf folgenden Oxidation eingesetzt wird.

5.3.2 2-Brombenzol-1,4-diol (**102b**)^[126]

Zu einer Lösung von 1,4-Dihydroxybenzol (**101**) (5.0 g, 45.5 mmol) in *tert*-Butylmethylether (50 mL) wird unter Kühlung bei –13 °C vorsichtig Brom (7.3 g, 45.5 mmol), gelöst in *tert*-Butylmethylether (40 mL), zugetropft. Nach 2 Stunden ist die Reaktion beendet, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Hydrochinon **102b** in Ethanol umkristallisiert (37.3 mmol, 7.0 g, 82 %, Lit.:^[126] 80 %, Smp.: 108 °C, Lit.:^[126] 110 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.77 (dd, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, $J_{3,5} = 2.8$ Hz, 1H, 5-H), 6.94 (d, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.03 (d, $J_{3,5} = 2.8$ Hz, 1H, 3-H).–

5.3.3 2,5-Dibrombenzol-1,4-diol (**102c**)^[127]

Zu einer Suspension von 1,4-Dihydroxybenzol (**101**) (0.2 mol, 22 g) in Eisessig (200 mL) wird unter Rühren vorsichtig Brom (0.4 mol, 64 g, 20.5 mL) in Eisessig (20 mL) getropft. Die Temperatur steigt etwas an und nach etwa 10 Minuten fällt ein farbloser Niederschlag aus. Danach wird noch für 1 h gerührt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt und mit wenig Eisessig gewaschen. Die Mutterlauge wird eingeeengt, wobei weiteres Produkt ausfällt (0.16 mol, 43.9 g, 82 %, Smp: 185–187 °C, Lit.:^[127] 188–189 °C). Ohne weitere Reinigung wird das Hydrochinon **102c** in der nächsten Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.05 (s, 2H, 3-H, 6-H).–

5.3.4 2-Chlor-[1,4]benzochinon (**103a**)^[80]

2-Chlorbenzol-1,4-diol (**102a**) (0.47 mol, 67.2 g), Natriumchlorat (0.60 mol, 63.8 g) und Vanadiumpentoxid (0.01 mol, 1.82 g) werden in verdünnter Schwefelsäure (2 %, 1 L) suspendiert und für einige Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung verfärbt sich nach orange und die Vollständigkeit der Reaktion muss dünnschichtchromatographisch überprüft werden. Die Reaktionstemperatur sollte bei der Reaktion 40 °C nicht übersteigen, evtl. muss das Reaktionsgefäß mit Eis gekühlt werden. Bei beendeter Reaktion wird nach Abkühlung Dichlormethan (800 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (150 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch eine Flash-Chromatographie wird das Rohprodukt gereinigt und das Chlorbenzochinon **103a** als oranger Feststoff (0.39 mol, 55.7 g, 84 %, Smp.: 49 °C Lit.:^[80] 52–54 °C) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.85 (dd, $J_{5,6}$ = 10.1 Hz, $J_{3,5}$ = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 6.97 (d, 3J = 10.1 Hz, 1H, 6-H), 7.06 (d, $J_{3,5}$ = 2.3 Hz, 1H, 3-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 134.1 (d, C-3), 136.5 (d, C-6), 137.2 (d, C-5), 144.6 (s, C-2), 179.7 (s, C-1), 185.4 (s, C-4).–

C₆H₃ClO₂ (142.54)	ber.: C 50.56	H 2.12
	gef.: C 49.71	H 1.61

5.3.5 2-Brom-[1,4]benzochinon (**103b**)^[80]

In einer katalytischen Reaktion wird 2-Brombenzol-1,4-diol (**102b**) (2.08 g, 11.0 mmol) in CH₃CN (50 mL) und Wasser (10 mL) mit CAN (2 mol%) und TBHP/CH₂Cl₂-Lösung (3.6 mmol/mL, 2.5 Äq., 7.6 mL) umgesetzt. Dabei wird die TBHP-Lösung mittels Perfusor innerhalb von 8 h zu der Lösung zugetropft. Nach beendeter Reaktion (12 h) wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit verdünnter Salzsäure (2 mol/L, 30 mL), Wasser (30 mL) und ges. NaCl-Lösung (30 mL) ausgeschüttelt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Benzochinon **103b** als gelber Feststoff erhalten (1.71 g, 9.1 mmol, 83 %, Smp.: 56 °C, Lit.:^[80] 55–56 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.85 (dd, $J_{5,6}$ = 10.1 Hz, $J_{3,5}$ = 2.3 Hz, 1H, 5-H), 7.00 (d, $J_{5,6}$ = 10.1 Hz, 1H, 6-H), 7.33 (d, $J_{3,5}$ = 2.3 Hz, 1H, 3-H).–

5.3.6 2,5-Dibrom-[1,4]benzochinon (**103c**)^[128]

In einer katalytischen Reaktion wird 2,5-Dibrombenzol-1,4-diol (**102c**) (2.67 g, 10.0 mmol) in CH₃CN (50 mL) und Wasser (10 mL) mit CAN (2 mol%) und TBHP/CH₂Cl₂-Lösung (3.6 mmol/mL, 2.5 Äq., 7.0 mL) umgesetzt. Dabei wird die TBHP-Lösung mittels Perfusor innerhalb von 8 h zu der Lösung zugetropft. Nach beendeter Reaktion (12 h) wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit verdünnter Salzsäure (2 mol/L, 30 mL), Wasser (30 mL) und ges. NaCl-Lösung (30 mL) ausgeschüttelt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Benzochinon **103c** als gelber Feststoff erhalten (2.36 g, 90 %, Smp.: 179–180 °C, Lit.:^[128] 189–190 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.52 (s, 2H, 3-H, 6-H).–

C ₆ H ₂ Br ₂ O ₂ (265.89)	ber.: C 27.10	H 0.76
	gef.: C 27.28	H 0.67

5.3.7 Darstellung von Crotonylchlorid (**114**)

Zu Crotonsäure (**113**) (1.00 mol, 86 g) wird Thionylchlorid (1.50 mol, 178.5 g, 109 mL) vorsichtig hinzugegeben und anschließend unter Rückfluss solange erhitzt (Feuchtigkeitsausschluss), bis die Entwicklung von Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid beendet ist (ca. 2 h). Das überschüssige SOCl₂ wird bei 25 °C im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert. Das reine Säurechlorid **114** wird als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten (1.23 mol, 128.5 g, 82 %, Sdp.: 120–125 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.02 (dd, *J*_{3,4} = 6.9 Hz, *J*_{2,4} = 1.4 Hz, 3H, 4-H), 6.12 (dd, *J*_{2,3} = 15.1 Hz, *J*_{2,4} = 1.4 Hz, 1H, 2-H), 7.26 (m, 1H, 3-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.7 (q, C-4), 128.1 (d, C-2), 153.2 (d, C-3), 166.0 (s, C-1).–

5.3.8 Darstellung von 3-Butensäure-*tert*-butylester (**115**)^[72]

Eine Lösung aus Crotonylchlorid (**114**) (0.56 mol, 58 g) in CH₂Cl₂ (240 mL) wird unter Eiskühlung mit *tert*-Butanol (1 mol, 74 g, 96 mL) und tropfenweise mit Ethyldiisopropylamin (Hünig-Base, 0.75 mol, 96.8 g) versetzt. Das Eisbad wird entfernt und die Mischung 12 h lang gerührt. Danach wird verdünnte HCl (1.5 mol/L, 650 mL) zur Reaktionslösung gegeben. Die

organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Ether (3 × 300 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Die Lösemittel werden entfernt und durch Destillation des Rückstandes wird der Ester **115** (0.43 mol, 29.4 g, 76 %, Lit.:^[72] 76 %, Sdp.: 42 °C/25 mbar, Lit.:^[72] 43 °C/25 mbar) als farblose Flüssigkeit erhalten. Nach Analyse des ¹H-NMR-Spektrums enthält er etwa 8 % des α,β -ungesättigten Esters.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9H, 3 × CH₃), 3.00–3.05 (dd, $J_{2,3}$ = 6.9 Hz, $J_{2,4}$ = 1.3 Hz, 2H, 2-H), 5.11–5.20 (dd, $J_{3,4}$ = 13.7 Hz, $J_{2,4}$ = 1.3 Hz, 2H, 4-H), 5.88 (m, 1H, 3-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.5 (q, 3 × CH₃), 40.8 (t, C-2), 81.0 (s, C-1'), 118.4 (t, C-4), 131.4 (d, C-3), 171.3 (s, C-1).–

α,β -ungesättigter Ester:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.48 (s, 9 H, 3 × CH₃), 1.79–1.91 (m, 3H, 4-H), 5.67–5.81 (m, 1H, 2-H), 6.77–6.96 (m, 1H, 3-H).–

5.3.9 3-Methoxy-but-2-ensäuremethylester (**105a**)^[130]

Eine Mischung aus Acetessigsäuremethylester (**98**) (0.40 mol, 46 g), Orthoameisensäure-trimethylester (0.40 mol, 42.4 g) und konz. H₂SO₄ (16 Tropfen) in Methanol (50 mL) wird 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz 4 h lang auf 120 °C erhitzt, wobei Ameisensäuremethylester und Methanol abdestilliert werden. Die zurückbleibende Lösung wird im Vakuum fraktionierend destilliert. Der Enolether **105a** wird in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten (0.37 mol, 48 g, 92 %, Sdp. 102–105 °C/165 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.30 (s, 3H, 4-H, CH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 5.04 (s, 1H, 2-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.2 (q, C-4), 51.1 (q, C-1'), 55.7 (q, C-1''), 90.8 (d, C-2), 168.7 (s, C-1), 173.6 (s, C-3).–

5.3.10 3-Methoxy-but-2-ensäureethylester (**105b**)^[131]

Eine Mischung aus Acetessigsäureethylester (**104b**) (0.50 mol, 65.0 g, 64.0 mL), Orthoameisensäuretrimethylester (0.50 mol, 53.0 g, 54.7 mL) und konz. H₂SO₄ (16 Tropfen) in Methanol (50 mL) wird 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz 4 h lang auf 120 °C erhitzt, wobei Ameisensäuremethylester und Methanol

abdestilliert werden. Die zurückbleibende Lösung wird im Vakuum fraktionierend destilliert. Der Enolether **105b** wird in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten (0.42 mol, 60.0 g, 83 %, Lit.:^[131] 100 %, Sdp.: 181–186 °C, Lit.:^[131] 190–193 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.26 (t, $J_{1',2'} = 7.1$ Hz, 3H, 2'-H), 2.27 (s, 3H, 4-H, CH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (q, $J_{1',2'} = 7.1$ Hz, 2H, 1'-H), 5.00 (s, 1H, 2-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.8 (q, C-2'), 19.2 (q, C-4), 55.7 (q, C-1''), 59.7 (t, C-1'), 91.2 (d, C-2), 168.2 (s, C-1), 173.4 (s, C-3).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 144 (86) [M⁺], 131 (2), 115 (2), 109 (2), 99 (100).–

5.3.11 3-Methoxy-but-2-ensäure-*tert*-butylester (**105c**)^[130]

Eine Mischung aus Acetessigsäure-*tert*-butylester (**104c**) (0.20 mol, 31.6 g, 32.6 mL), Orthoameisensäuretrimethylester (0.20 mol, 21.2 g, 22.0 mL) und konz. H₂SO₄ (16 Tropfen) in Methanol (20 mL) wird 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz 4 h lang auf 120 °C erhitzt, wobei Ameisensäuremethylester und Methanol abdestilliert werden. Die zurückbleibende Lösung wird im Vakuum fraktionierend destilliert. Der Enolether **105c** wird in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten (0.17 mol, 30.0 g, 87 %, Sdp. 195–200 °C/165 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.51 (s, 9 H, 3 × CH₃), 2.29 (s, 3H, 4-H, CH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.98 (s, 1H, 2-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.1 (q, C-4), 28.8 (q, C-2'), 55.6 (q, C-1''), 79.5 (s, C-1'), 93.0 (d, C-2), 167.9 (s, C-1), 172.4 (C-3).–

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Vinylketenacetale

AAV 12:

Zu einer Lösung von LDA (105 mmol) in trockenem THF (100 mL), abgekühlt auf –80 °C, wird der ungesättigte Ester (100 mmol) innerhalb einer halben Stunde zugegeben. Nach weiteren 30 min wird Chlortrimethylsilan (120 mmol) in THF (15 mL) hinzugefügt und die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt (etwa 1½ h). Das Lösungsmittel wird entfernt, trockenes Hexan hinzu gegeben und der ausgefallene Feststoff im Vakuum abfiltriert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, und die Destillation des Rückstandes liefert das entsprechende Dien.

5.3.12 Darstellung von 1-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-*tert*-butyloxy-1,3-butadien (**69**)^[50]

Unter Schutzgasatmosphäre wird eine *n*-Butyllithium Lösung (1.4 mol/L, 36.1 mL, 50 mmol) in Hexan bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von Diisopropylamin (5.9 mL, 42 mmol) in THF (20 mL) versetzt. Nach 15 min Rühren wird die Mischung auf –80 °C abgekühlt und eine Lösung des Butensäureesters (5.0 g, 35 mmol) in THF (20 mL) hinzu gegeben. Die Lösung wird 30 min gerührt, mit Hexamethylphosphorsäuretriamid (4 mL) versetzt und nach weiteren 15 min eine Lösung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.5 g, 37 mmol) in THF (8 mL) zugetropft und innerhalb von 2 h auf 0 °C erwärmt; *n*-Pentan (50 mL) und eiskalte Essigsäure (60 mL, 1 mol/L) werden hinzugefügt. Die organische Phase wird mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Vakuumdestillation (78 °C/1 mbar, Lit.:^[72] 88 °C/2 mbar) wird das reine Ketenacetal **69** (6.84 g, 76 %, Lit.:^[72] 88 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.26 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.99 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.40 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 4.64–4.93 (m, 3H, 2-H, 4-H), 6.52 (m, 1H, 3-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –4.3 (q, SiCH₃), 18.5 (s, SiC_{*t*}Bu), 26.1 (q, CH₃), 29.5 (q, CH₃), 80.1 (s, C_{*t*}Bu), 95.7 (d, C-2), 108.6 (t, C-4), 133.7 (d, C-3), 154.7 (s, C-1).–

5.3.13 (1,3-Dimethoxy-buta-1,3-dienyloxy)-trimethylsilan (**106a**)^[132]

Nach AAV **12** wird der ungesättigte Ester **105a** (10 g, 77 mmol) mit LDA (80 mmol) und TMSCl (10 mL, 80 mmol) umgesetzt. Das Ketenacetal **106a** wird als farbloses Öl erhalten (13 g, 97 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.28 (s, 9 H, 3 × CH₃), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (dd, *J*_{2,4} = 1.5 Hz, *J*_{gem} = 9.6 Hz, 2H, 4-H), 4.36 (d, *J*_{2,4} = 1.5 Hz, 1H, 2-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.7 (q, 3 × CH₃), 54.5 (q, OCH₃), 55.4 (q, OCH₃), 76.0 (d, C-2), 79.0 (t, C-4), 159.1 (s, C-1, C-3).–

5.3.14 (1-Ethoxy-3-methoxybuta-1,3-dienyloxy)-trimethylsilan (**106b**)^[133]

Nach AAV **12** wird der ungesättigte Ester **105b** (10.2 g, 71 mmol) mit LDA (80 mmol) und TMSCl (10 mL, 80 mmol) umgesetzt. Das Ketenacetal **105b** wird als farblose Flüssigkeit erhalten (11.5 g, 53 mmol, 75 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.30 (s, 9 H, 3 × CH₃), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂), 4.02 (m, 2H, 4-H), 4.36 (m, 1H, 2-H).–

5.3.15 (1-*tert*-Butoxy-3-methoxy-buta-1,3-dienyloxy)-trimethylsilan (106c)^[134]

Nach **AAV 12** wird der ungesättigte Ester **105c** (12.2 g, 71 mmol) mit LDA (80 mmol) und TMSCl (10 mL, 80 mmol) umgesetzt. Durch Destillation wird das Ketenacetal **106c** als farblose Flüssigkeit erhalten (14.0 g, 57 mmol, 80 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.26 (s, 9 H, TMS), 1.39 (s, 9 H, 3 × CH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (bs, 1H, 2-H), 4.32 (d, *J*_{2,4α} = 1.7 Hz, 1H, 4-H_α), 4.37 (d, *J*_{2,4β} = 1.7 Hz, 1H, 4-H_β).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.9 (q, 3 × CH₃), 28.8 (q, 3 × CH₃), 54.5 (q, OCH₃), 80.1 (s, C-1'), 80.2 (t, C-4), 87.7 (d, C-2), 154.0 (s, C-3), 159.2 (s, C-1).–

5.3.16 5,7-dimethoxynaphthalene-1,4-dion (107b)^[135]

Eine Lösung von Benzochinon (**100**) (10 g, 93 mmol) in Toluol wird mit dem Dien (1,3-Dimethoxy-buta-1,3-dienyloxy)-trimethylsilan (**106a**) (20 g, 100 mmol) versetzt und unter Schutzgasatmosphäre bei 22 °C 16 Stunden lang gerührt und danach das Lösemittel im Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel werden das gewünschte Produkt (11.8 g, 54 mmol, 58 %, Smp.: 157 °C) und das Nebenprodukt **107a** (2.7 g, 13 mmol, 14 %) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 6.79 (d, *J*_{6,8} = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H, 2-H, 3-H), 7.28 (d, *J*_{6,8} = 2.4 Hz, 1H).–

Nebenprodukt: 5-Hydroxy-7-methoxynaphthalin-1,4-dion (**107a**)^[134]

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.95 (s, 3H, OCH₃), 6.70 (d, *J*_{6,8} = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H, 2-H, 3-H), 7.21 (d, *J*_{6,8} = 2.5 Hz, 1H), 11.95 (s, 1H, OH).–

5.3.17 Darstellung von Essigsäure-4-acetoxynaphthalin-1-ylester (**109**)^[72]

Eine Lösung von 1,4-Naphthochinon (**108**) (0.35 mol, 55 g) in Essigsäureanhydrid (350 mL) wird mit Zn-Staub (45 g) und Natriumacetat (10 g) versetzt. Die Mischung wird 3 h bei 90 °C gerührt und dann auf Eiswasser (200 mL) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Das Acetat **109** wird als gelber Feststoff erhalten (0.33 mol, 81.6 g, 96 %, Smp.: 128 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.50 (s, 6H, 2 × OCH₃), 7.29 (s, 2H, 2'-H, 3'-H), 7.57–7.66 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.83–7.96 (m, 2H, 5'-H, 8'-H).–

5.3.18 Darstellung von 1-(1,4-Dihydroxynaphthalin-2-yl)-ethanon (**110**)^[81]

Unter Stickstoffatmosphäre wird zur Schmelze (130 °C) von Essigsäure-4-acetoxynaphthalin-1-ylester (**109**) (5.0 g, 20.5 mmol) Bortrifluorid-Diethyletherat (7.4 mL, 60 mmol) rasch hinzugefügt. Nach 20 min ist die Reaktion beendet, und nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in Wasser (300 mL) und CH₂Cl₂ (300 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit CH₂Cl₂ (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Fries-Umlagerungsprodukt **110** wird aus Ethanol umkristallisiert (3.91 g, 19.1 mmol, 92 %, 277–278 °C). Als Nebenprodukt entsteht das 1-(4-Ethoxy-1-hydroxynaphthalin-2-yl)-ethanon (**111**) (0.28 g, 1.2 mmol, 6 %, Smp.: 119 °C, Lit.:^[81] 113–115 °C).

¹H-NMR (200 MHz, MeOD-d₄): δ [ppm] = 2.66 (s, 3H, 2'-H), 7.06 (s, 1H, 3'-H), 7.52–7.70 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 8.28 (m, 2H, 5'-H, 8'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, MeOD-d₄): δ [ppm] = 26.1 (q, C-2'), 104.8 (d, C-3'), 112.8 (s, C-2'), 122.3 (d, C-5'), 124.0 (d, C-6'), 126.0 (s, C-8a'), 126.2 (d, C-8'), 129.2 (d, C-7'), 130.3 (s, C-4a'), 145.1 (s, C-4'), 155.7 (s, C-1'), 204.8 (s, C-1).–

Nebenprodukt: 1-(4-Ethoxy-1-hydroxynaphthalin-2-yl)-ethanon (**111**)^[81]

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.60 (t, $J_{1'',2''} = 7.0$ Hz, 3H, 2''-H), 2.72 (s, 3H, 2-H), 4.20 (q, $J_{1'',2''} = 7.0$ Hz, 2H, 1''-H), 6.89 (s, 1H, 3'-H), 7.57–7.75 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 8.24–8.49 (m, 2H, 5'-H, 8'-H), 13.79 (s, 1H, OH).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.3 (q, C-2''), 27.5 (q, C-2'), 64.7 (t, C-1''), 102.5 (d, C-3'), 112.5 (s, C-2''), 122.4 (s, C-4a'), 124.8 (s, C-8a'), 126.4 (d, C-5'), 127.0 (d, C-6'), 130.1 (d, C-8'), 131.0 (d, C-7'), 147.2 (s, C-4'), 157.8 (s, C-1'), 204.2 (s, C-1).–

5.3.19 Darstellung von 2-Acetyl-[1,4]naphthochinon (**68**)^[72]

Eine Lösung aus 1-(1,4-Dihydroxynaphthalin-2-yl)-ethanon (**110**) (2.0 g, 10.0 mmol) in warmen Acetonitril (80 mL) wird nach Abkühlen auf 22 °C mit einer Lösung aus CAN (11 g, 20.0 mmol) in Wasser (20 mL) versetzt und 25 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in CH_2Cl_2 (160 mL) und Wasser (160 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH_2Cl_2 (je 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (2 \times 100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Naphthochinon **68** wird nach Kristallisation aus Ether/5 % Hexan rein erhalten (1.8 g, 8.9 mmol, 88 %).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.67 (s, 3H, CH_3), 7.19 (s, 1H, 3-H), 7.75–7.90 (m, 2H, 6-H, 7-H), 8.07–8.18 (m, 2H, 5-H, 8-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 31.5 (q, C-2'), 126.7 (d, C-3), 127.3 (d, C-5), 132.2 (s, C-4a, C-8a), 134.8 (d, C-7), 135.0 (d, C-8), 137.6 (d, C-6), 145.5 (s, C-2), 183.8 (s, C-1), 185.4 (s, C-4), 198.3 (s, C-1').–

5.3.20 2,2-Dichlorindan-1,3-dion (**112**)^[82]

Eine Lösung von 1-(1,4-Dihydroxynaphthalin-2-yl)-ethanon (**110**) (19 mmol, 4.0 g), NaClO_3 (20 mmol, 2.13 g) und V_2O_5 (50 mg) in verdünnter Schwefelsäure (2 %, 50 mL) wird für 1 h unter Rückfluss gekocht. Die Feststoffe werden abfiltriert und die wässrige Lösung mit Dichlormethan (2 \times 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Lösungsmittel: CH_2Cl_2) gereinigt, um das Dichlorindan **112** als farbloses Öl zu erhalten (14 mmol, 3.0 g, 73 %).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.95–8.28 (m, 4H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 73.4 (s, C-2), 126.1 (d, C-4, C-7), 137.4 (s, C-3a, C-7a), 138.6 (d, C-5, C-6), 186.9 (s, C-1, C-3).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 214 (90) [M^+], 186 (10), 158 (24), 151 (18), 123 (100), 104 (28), 97 (15), 87 (15), 76 (34), 62 (18), 50 (36).–

5.3.21 Darstellung von (4-Acetyl-5-hydroxy-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]furan-2-yl)-essigsäure-*tert*-butylester (**72**)^[50]

Eine Lösung des Chinons **68** (5.0 g, 25 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (150 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter Ar-Atmosphäre mit einer Lösung des Ketenacetals **69** (9.6 g, 38 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (10 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei dieser Temperatur belassen und erwärmt danach innerhalb von 90 min auf Raumtemperatur. Nach weiteren 30 min wird die Reaktionslösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und nacheinander mit Acetonitril (100 mL), Phosphatpuffer (50 mL, 0.1 mol/L, pH 7.5) und einer Lösung von TBAF (1 mol/L, 48 mL) in THF versetzt. Die Mischung wird für 15 min gerührt, durch Zugabe von 2 mol/L HCl (100 mL) angesäuert und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (200 mL) gewaschen, das Waschwasser mit Ether ($2 \times 50\text{ mL}$) extrahiert, und zum Schluss werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Die Lösung wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Dihydrofuran **72** wird nach Umkristallisation aus Ethylacetat/Petrolether in Form orangefarbener Nadeln erhalten (5.0 g, 57 %, Lit.:^[72] 59 %, Smp.: $140\text{ }^\circ\text{C}$, Lit.:^[72] $141\text{ }^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.49 (s, 9 H, $\text{CH}_3(\text{tBu})$), 2.54 (s, 3H, CH_3), 2.78 (m, 2H, CH_2), 3.18–3.76 (m, 2H, CH_2), 5.14–5.31 (m, 1H, CH), 7.44–7.66 (m, 2H, Ar-H), 7.80 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, Ar-H), 8.38 (dd, $J_{\text{ortho}} = 8.3\text{ Hz}$, $J_{\text{meta}} = 0.6\text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 14.22 (s, 1H, OH).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.5 (q, tBu), 31.1 (q, CH_3), 40.1 (t), 42.57 (t), 79.0 (d), 81.5 (s), 111.7 (s), 114.5 (s), 121.7 (d), 125.1 (s), 125.3 (d), 125.6 (s), 126.2 (d), 130.3 (d), 147.1 (s), 159.0 (s), 170.1 (s), 204.0 (s, CO).–

5.3.22 5,7-Dimethoxynaphthalin-1,4-diol^[135]

Das 5,7-dimethoxynaphthalene-1,4-dion (**107b**) (4.5 mmol, 1 g) wird in wasserfreiem THF (30 mL) gelöst und mit katalytischen Mengen Pd/C (0.5 %, 24 mg) versetzt. Es wird solange langsam H_2 durch die Lösung geleitet, bis ein vollständiger Umsatz erreicht worden ist. Die Feststoffe werden abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit des Produktes wird es ohne weitere Reinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

5.3.23 Darstellung von Essigsäure-4-acetoxy-5,7-dimethoxynaphthalen-1-ylester (**117**)

Das aus der vorherigen Synthesestufe erhaltene 5,7-Dimethoxynaphthalin-1,4-diol (4.5 mmol, 0.91 g) wird in Essigsäureanhydrid (20 mL) gelöst. Dazu werden katalytische Mengen DMAP zugegeben (110 mg) und das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz bei 20 °C unter Schutzgasatmosphäre gerührt (etwa 5 h). Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und mit CH₂Cl₂ (2 × 80 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit verdünnter HCl (10 %, 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, so dass das Acetat **117** als gelber Feststoff erhalten wird (4.1 mmol, 1.23 g, 90 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.48 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 6H, 2 × OCH₃), 6.57 (d, $J_{6',8'}$ = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 6.75 (d, $J_{6',8'}$ = 2.2 Hz, 1H, 8'-H), 6.92 (d, $J_{2',3'}$ = 8.2 Hz, 1H, 3'-H), 7.22 (d, $J_{2',3'}$ = 8.2 Hz, 1H, 2'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.4 (q, CH₃), 21.5 (q, CH₃), 55.7 (q, OCH₃), 56.6 (q, OCH₃), 92.7 (d, C-8'), 100.3 (d, C-6'), 116.7 (d, C-3'), 119.5 (d, C-2'), 131.0 (s, C-4a'), 143.8 (s, C-8a'), 144.8 (s, C-1', C-4'), 157.1 (s, C-5'), 159.3 (s, C-7'), 169.7 (s, C-1/C-1'), 170.7 (s, C-1/C-1').–

5.3.24 Darstellung von Ethylisodehydroacetat (2,4-Dimethyl-6-oxo-6H-pyran-3-carboxylsäureethylester) (**127**)^[136]

Ethylacetoacetat (**104b**) (66.50 g, 0.51 mol) wird unter Rühren tropfenweise zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von konz. H₂SO₄ (50 mL, 0.94 mol) über 1 ¾ h so zugegeben, dass die Temperatur zwischen 10 °C und 15 °C bleibt. Die orange Lösung wird bei Raumtemperatur 3 Tage stehen gelassen, dann auf 100 g Eis gegeben und mit Ether extrahiert. Die etherische Phase wird mit 10 %iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Durch Destillation der orangen Flüssigkeit wird das Pyran **127** als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten (21.60 g, 0.11 mol, 43 %, Lit.:^[136] 45 %, Sdp.: 90–120 °C/0.02 Torr, Lit.:^[136] 85–95 °C/0.026 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.35 (t, $J_{1'',2''}$ = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 4.32 (q, $J_{1'',2''}$ = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 5.99 (s, 1H, 5-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.5 (q, CH_3), 19.9 (q, CH_3), 21.6 (q, CH_3), 62.0 (t, CH_2), 112.2 (d, C-5), 113.5 (s, C-3), 154.8 (s, C-4), 161.0 (s, C-2), 165.0 (s, C-6), 165.8 (s, C-1').–

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (196.20)	ber.: C 61.22	H 6.16
	gef.: C 60.69	H 6.38

5.3.25 Darstellung von 3-Methylglutaconsäure (128a, 128b)^[136]

Zu einer Lösung von NaOH (21.4 g) in Wasser (200 mL) wird das Pyran **127** (21 g, 107 mmol) gegeben und für eine Stunde auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Ether extrahiert und die etherische Phase verworfen. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säuren **128a,b** werden als weißer Feststoff erhalten (12.2 g, 85 mmol, 79 %, Lit.:^[136] 98 %, Smp.: 110 °C, Lit.:^[136] 115–116 °C).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.03 (s, 3H, CH_3), 3.20 (s, 2H, CH_2), 5.02 (bs, 2H, OH), 5.81 (s, 1H, 2-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.0 (q, CH_3), 45.4 (t, CH_2), 119.5 (d, C-2), 152.3 (s, C-3), 168.6 (s, C-1), 172.8 (s, C-5).–

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$ (144.13)	ber.: C 50.00	H 5.59
	gef.: C 50.60	H 5.07

5.3.26 Darstellung von 5,6-Dihydro-4-methyl-2H-pyran-2,6-dion (129)^[136]

3-Methylglutaconsäure **128a,b** (2 g, 14 mmol) wird mit Essigsäureanhydrid (10 mL) versetzt und einige Stunden zum Sieden erhitzt. Es wird in Ether aufgenommen (100 mL) und die organische Phase mit Wasser (2 \times 50 mL), mit 10 %iger Na_2CO_3 -Lösung (2 \times 50 mL) und mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Pyrandion **129** wird als Feststoff (1.7 g, 13 mmol, 95 %, Lit.:^[136] 85 %, Smp.: 78–80 °C, Lit.:^[136] 79–83 °C) erhalten, der nicht weiter gereinigt werden muss.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.06 (s, 3H, CH_3), 3.45 (s, 2H, 5-H), 6.02 (s, 1H, 3-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.6 (q, CH_3), 36.7 (t, C-5), 114.6 (d, C-3), 157.0 (s, C-4), 160.5 (s, C-2), 165.7 (s, C-6).–

5.3.27 Darstellung von 6-Methoxy-4-methyl-2*H*-pyran-2-on (**123**)^[136]

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 5,6-Dihydro-4-methyl-2*H*-pyran-2,6-dion (**129**) (590 mg, 4.7 mmol) in Diethylether (20 mL) wird eine Diazomethanlösung (0.4 mmol/mL, 25 mL) innerhalb einer halben Stunde zugetropft. Die Lösung wird für 1 h gerührt und innerhalb dieser Zeit auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: CH₂Cl₂). Das Pyran **123** wird als farblose Verbindung erhalten (656 mg, 4.7 mmol, 99 %, Lit.:^[136] 80 %, Smp.: 48–49 °C, Lit.:^[136] 54–55 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.18 (s, 3H, CH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 5.27 (d, *J*_{3,5} = 0.9 Hz, 1H, 5-H), 5.72 (d, *J*_{3,5} = 0.9 Hz, 1H, 3-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.4 (q, CH₃), 56.3 (q, OCH₃), 84.2 (d, C-5), 103.5 (d, C-3), 161.1 (s, C-4), 161.3 (s, C-6), 164.5 (s, C-2).–

5.3.28 Darstellung von 5-Acetyl-6-methoxy-4-methyl-2*H*-pyran-2-on (**120a**)^[136]

Zu einer Lösung von 6-Methoxy-4-methyl-2*H*-pyran-2-on (**123**) (62 mg, 0.44 mmol) in Essigsäureanhydrid (3 mL) wird Trifluoressigsäure (2 mL) getropft. Die Lösung wird für 8 h erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das 5-Acetylpyran **120a** wird als weißer Feststoff erhalten (59 mg, 0.33 mmol, 75 %, Lit.:^[136] 81 %, Smp.: 61 °C, Lit.:^[136] 62–64 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.20 (s, 3H, 1'-H), 2.38 (s, 3H, 2''-H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 5.99 (s, 1H, 2-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.1 (q, C-1'), 21.7 (q, C-2''), 52.7 (q, OCH₃), 112.2 (d, C-3), 113.2 (s, C-5), 154.8 (s, C-4), 161.0 (s, C-2), 165.3 (s, C-6), 166.3 (s, C-1'').–

5.3.29 Darstellung von 7a-methoxy-4-methyl-3,3a-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-6(7a*H*)-on (**130**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 5,6-Dihydro-4-methyl-2*H*-pyran-2,6-dion (**129**) (1.38 g, 11 mmol) in Diethylether (20 mL) wird eine Diazomethanlösung (0.4 mmol/mL, 32 mL) innerhalb einer halben Stunde zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wird für 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt

und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Das Pyrazolon **130** wird als farbloses, viskoses Öl erhalten (1.54 g, 8.5 mmol, 77 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.89 (s, 3H), 3.00 (d, $J_{3,3a}$ = 6.6 Hz, 2H, 3-H), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.97 (s, 1H, 5-H), 5.28 (m, 1H, 3a-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.1 (q, CH₃), 35.3 (t, C-3), 56.7 (q, OCH₃), 87.6 (d, C-3a), 111.7 (d, C-5), 136.1 (s, C-7a), 155.9 (s, C-4), 165.6 (s, C-6).–

5.3.30 (Z)-3-Chlor-5-ethoxy-5-oxopent-3-ensäure und (Z)-3-Chlor-5-ethoxy-5-oxopent-2-ensäure (**133b**)^[86,136]

Zum Acetondicarbonsäurediethylester (**132**) (9.0 g, 8.1 mL, 44.5 mmol) wird Phosphorpentachlorid (9.5 g, 45.6 mmol) so zugegeben, dass die Temperatur 50 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung auf Eiswasser (50 mL) gegeben und durch weitere Zugabe von Eis gekühlt. Nachdem das PCl₅ vollständig zersetzt wurde, wird das rote Öl mit Ether (3 × 80 mL) extrahiert und nach Zugabe von 20 %iger HCl für 2 ½ h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit CaCl₂ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt, bis die Kristallisation einsetzt. Die beiden isomeren Monoester **133b** werden für die weiteren Schritte genügend rein erhalten (7.9 g, 41.0 mmol, 92 % Lit.:^[136] 34 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.30 (t, $J_{1',2'}$ = 7.1 Hz, 3H, 2'-H), 4.10 (d, $J_{2,4}$ = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 4.23 (q, $J_{1',2'}$ = 7.1 Hz, 2H, 1'-H), 6.31 (t, $J_{2,4}$ = 6.8 Hz, 1H, CH).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23 (t, $J_{1',2'}$ = 7.1 Hz, 3H, 2'-H), 4.10 (d, $J_{2,4}$ = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 4.14 (q, $J_{1',2'}$ = 7.1 Hz, 2H, 1'-H), 6.23 (t, $J_{2,4}$ = 5.8 Hz, 1H, CH).–

5.3.31 (Z)-Diethyl-3-chloropent-2-endioat (**133a**)^[86,136]

Der Monoester (**133b**) (3.6 g, 18.5 mmol) wird in Ethanol (50 mL) gelöst und mit Thionylchlorid (40 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser (200 mL) aufgenommen und mit Ether (2 × 200 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird das Rohprodukt im Vakuum destilliert, um den reinen Ester **133a** zu erhalten (3.8 g, 17.3 mmol, 93 %, Sdp.: 140–150 °C/20 mbar, Lit.:^[86] 135–140 °C/20 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.28 (t, $J_{1',2'} = J_{1'',2''} = 7.1$ Hz, 6H, CH₃), 4.09 (s, 2H, CH₂), 4.17 (q, $J_{1',2'} = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 4.19 (q, $J_{1'',2''} = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 6.25 (s, 1H, 2-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.5 (q, CH₃), 42.0 (t, C-3), 61.1 (t, OCH₂), 61.8 (t, OCH₂), 122.4 (d, C-2), 147.3 (s, C-3), 164.5 (s, CO), 168.2 (s, CO).–

5.3.32 (*E*)-Triethyl-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)prop-2-en-1,1,3-tricarboxylat (134)^[86]

Zu einer Lösung von Natriumdiethylmalonat, hergestellt aus Diethylmalonsäure (3.3 g, 20.8 mmol), in absolutem Ethanol (80 mL) wird unter Kühlung das Diethyl-3-chloropent-2-endioat (**133a**) (3.8 g, 17.2 mmol) zugegeben. Dabei beginnt die Lösung sich zu erhitzen und NaCl auszufallen. Die Lösung wird für eine halbe Stunde unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und danach auf Wasser (100 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Ether extrahiert (3 × 80 mL) und verdünnter HCl-Lösung (10 %, 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel CH₂Cl₂) gereinigt und das reine Produkt **134** als farbloses Öl erhalten (5.5 g, 15.9 mmol, 92 %, Lit.:^[86] 65 %, Sdp.:^[86] 220–222 °C/16 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.33 (m, 12H, CH₃), 3.89 (s, 2H, CH₂), 4.22 (m, 8H, OCH₂), 5.98 (s, 1H), 6.13 (s, 1H).–

5.3.33 3-(Carboxymethyl)pent-2-endisäure (135)^[86]

Triethyl-2-(2-ethoxy-2-oxoethyl)prop-2-ene-1,1,3-tricarboxylat (**134**) (5.5 g, 15.9 mmol) wird in verdünnter Salzsäure (20 %) aufgenommen und für 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Ether kristallisiert und die Trisäure **135** in Form farbloser Kristalle erhalten (2.8 g, 14.9 mmol, 94 %, Lit.:^[86] 85 %, Smp.: 139 °C, Lit.:^[86] 140 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.33 (s, 2H, CH₂), 3.85 (s, 2H, CH₂), 5.80 (bs, 3H, OH), 6.00 (s, 1H, 2-H).–

5.3.34 Methyl-2-(6-methoxy-2-oxo-2*H*-pyran-4-yl)acetat (**137**)^[136]

Eine Lösung der Trisäure (**135**) (500 mg, 2.66 mmol) in THF (20 mL) wird mit Essigsäureanhydrid (0.5 mL, 5.4 mmol) versetzt und unter Schutzgasatmosphäre für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Danach wird auf 0 °C abgekühlt und Diazomethanlösung zugegeben (50 mmol) und bei dieser Temperatur für 30 min gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch eine Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Toluol:Ether = 9:1) gereinigt. Das Pyranon **137** wird als farbloses Öl erhalten (88 mg, 0.44 mmol, 17 %, Lit.:^[136] 57 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.33 (s, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 5.33 (s, 1H), 5.99 (s, 1H).–

5.3.35 4-Chlor-6-ethoxy-2*H*-pyran-2-on (**139**)^[136]

Zum 3-Chlorpentensäureethylester **133b** (3 g, 15.6 mmol) wird Essigsäurechlorid (4.5 mL) gegeben und die Lösung für 30 h auf 70 °C erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: CH₂Cl₂) chromatographisch gereinigt. Das Chlorpyranon **139** wird als farbloses Öl erhalten (1.0 g, 5.7 mmol, 37 %, Lit.:^[136] 50 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.43 (t, *J*_{1',2'} = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.22 (q, *J*_{1',2'} = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 5.46 (s, 1H, 5-H), 5.90 (s, 1H, 3-H).–

5.4 Synthese von 11-Methoxy-2-methyl-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-4,7,12-trion (**62a**)

5.4.1 Essigsäure-8-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-1-ylester (**89**)^[58,137]

Eine Lösung von Borsäure (20 g, 324 mmol) in Essigsäureanhydrid (400 mL) wird 0.5 h lang erhitzt. Danach wird 1,8-Dihydroxyanthrachinon (**88**) (20 g, 83 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 6 h lang erhitzt und danach über Nacht bei RT stehen gelassen. Die Lösung wird in Wasser (1000 mL) gegeben und leicht erwärmt, um den Borsäurekomplex zu hydrolysieren. Nach Abkühlung im Eisbad fällt das Produkt als Feststoff aus, der abfiltriert und in Chloroform/Petrolether umkristallisiert wird. Das Acetat **89** wird als gelber Feststoff erhalten (22 g, 78 mmol, 94 %, Lit.:^[137] 94 %, Smp.: 176–177 °C, Lit.:^[137] 181 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.52 (s, 3H, CH₃), 7.33 (dd, $J_{5',7'} = 1.3$ Hz, $J_{6',7'} = 8.3$ Hz, 1H, 7'-H), 7.46 (dd, $J_{5',7'} = 1.3$ Hz, $J_{5',6'} = 8.1$ Hz, 1H, 5'-H), 7.69 (dd, $J_{5',6'} = 8.1$ Hz, $J_{6',7'} = 8.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.84 (dd, $J_{2',4'} = 1.3$ Hz, $J_{2',3'} = 6.6$ Hz, 1H, 2'-H), 7.85 (dd, $J_{2',3'} = 6.6$ Hz, $J_{3',4'} = 7.8$ Hz, 1H, 3'-H), 8.31 (dd, $J_{2',4'} = 1.3$ Hz, $J_{3',4'} = 7.8$ Hz, 1H, 4'-H), 12.61 (s, 1H, OH).–

C₁₆H₁₀O₅ (282.25)

ber.: C 68.09 H 3.57

gef.: C 67.55 H 3.14

5.4.2 Essigsäure-8-methoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-1-ylester [58,137]

Zu einer Lösung des Monoacetats **89** (5.0 g, 17.7 mmol) in trockenem Aceton (100 mL) werden K₂CO₃ (6 g, 43.4 mmol) und Dimethylsulfat (4.5 g, 36.3 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h unter Rückfluss erhitzt. Das feste K₂CO₃ wird abfiltriert und ein Großteil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Die organische Phase wird in CH₂Cl₂ (300 mL) aufgenommen und die gesamte organische Phase dreimal mit verdünnter HCl (1 mol/L, je 75 mL), mit Wasser (75 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (75 mL) gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand in Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten (4.8 g, 16.2 mmol, 92 %, Lit.:^[137] 93 %, Smp.: 210–211 °C, Lit.:^[137] 191 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.55 (s, 1H, CH₃), 4.06 (s, 1H, OCH₃), 7.37 (d, $J_{6',7'} = 8.6$ Hz, 1H, 7'-H), 7.44 (dd, $J_{2',4'} = 1.3$ Hz, $J_{2',3'} = 8.1$ Hz, 1H, 2'-H), 7.70–7.81 (m, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.95 (dd, $J_{5',7'} = 0.8$ Hz, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, 1H, 5'-H), 8.23 (dd, $J_{2',4'} = 1.3$ Hz, $J_{3',4'} = 7.8$ Hz, 1H, 4'-H).–

C₁₇H₁₂O₅ (296.27)

ber.: C 68.92 H 4.08

gef.: C 69.24 H 4.06

5.4.3 1-Hydroxy-8-methoxy-anthrachinon (**57a**)^[137]

Zu einer Lösung von Essigsäure-8-methoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-1-ylester (4.8 g, 16.2 mmol) in einem Gemisch aus Ethanol (150 mL) und Wasser (50 mL) wird KOH (5 g, 89.3 mmol) zugegeben und die Lösung für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird ein Großteil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt, wobei ein gelber Feststoff ausfällt.

Nach Umkristallisation in Chloroform/Petrolether wird der Methylether **57a** als gelber Feststoff erhalten (4.1 g, 98 %, Lit.:^[137] 97 %, Smp.: 186 °C, Lit.:^[137] 187 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.12 (s, 3H, CH₃), 7.33 (m, 1H, 2-H), 7.40 (m, 1H, 7-H), 7.66 (m, 1H, 6-H), 7.79 (m, 2H, 3-H, 4-H), 8.01 (d, $J_{5,7}$ = 7.8 Hz, 1H, 5-H), 13.00 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 57.1 (q, OCH₃), 117.4 (s, C-9a), 118.5 (d, C-7), 119.3 (d, C-4), 120.5 (d, C-5), 121.0 (s, C-8a), 125.2 (d, C-2), 133.0 (s, C-4a, C-10a), 136.1 (d, C-3/C-6), 136.2 (d, C-3/C-6), 161.2 (s, C-8), 162.8 (s, C-1), 183.0 (s, C-10), 189.3 (s, C-9).–

5.4.4 1-Hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)-8-methoxyanthrachinon (**58a**)^[41]

Nach **AAV 1** wird 1-Hydroxy-8-methoxyanthrachinon (**57a**) (3.0 g, 11.8 mmol) in Methanol (150 mL) mit Acetaldehyd (70.8 mmol, 4 mL) umgesetzt. Anschließend erfolgt die Reinigung durch eine Flash-Chromatographie (30 g Kieselgel) und das Hydroxyethylanthrachinon **58a** wird als gelber Feststoff (1.4 g, 40 %, Smp.: 69-71 °C) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.60 (d, 3J = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 5.30 (q, 3J = 6.5 Hz, 1H, 1'-H), 7.40 (d, 1H, 3J = 8.4 Hz, 7-H), 7.79 (m, 3H, 3-H, 4-H, 6-H), 8.00 (d, 1H, 3J = 7.7 Hz, 5-H), 13.51 (s, 1H, OH).–

5.4.5 2-Acetyl-1-hydroxy-8-methoxyanthrachinon (**59a**)^[41]

Nach **AAV 2** wird der Alkohol **58a** (0.27 mmol, 80 mg) in absolutem CH₂Cl₂ (20 mL) mit PCC (90 mg, 0.42 mmol) umgesetzt. Der entstandene Feststoff wird durch Filtration abgetrennt. Das 2-Acetylanthrachinon **59a** wird nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Ether als gelber Feststoff erhalten (0.17 mmol, 50 mg, 63 %, Smp.: 212–213 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.80 (s, 3H, CH₃), 4.13 (s, 3H, OCH₃), 7.43 (d, $J_{6,7}$ = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.83–8.15 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 14.00 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 32.3 (q, C-2'), 57.2 (q, C-1'), 118.3 (d, C-7), 118.9 (d, C-6), 120.7 (d, C-4), 120.9 (s, C-8a, C-9a), 133.0 (s, C-2), 135.6 (s, C-10a), 135.8 (s, C-4a), 136.7 (d, C-5), 137.2 (d, C-3), 161.5 (s, C-1), 162.8 (s, C-8), 182.8 (s, C-10), 189.6 (s, C-9), 198.8 (s, C-1').–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 (2.25).–

5.4.6 Essigsäure-2-acetyl-8-methoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-ylester (**60a**)^[41]

Nach **AAV 3 Variante A** wird die phenolische OH-Gruppe in **59a** (0.17 mmol, 50 mg) mit Essigsäureanhydrid (30 mL) verestert. Der Ester **60a** wird als roter Feststoff erhalten (0.12 mmol, 42 mg, 75 %, Smp.: 172–173 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.55 (s, 3 H, CH₃, 2-H), 2.64 (s, 3 H, CH₃, 2''-H), 4.04 (s, 3 H, OCH₃), 7.36 (d, $J_{6',7'} = 8.3$, 1 H, 7'-H), 7.71 (dd, $J_{6',7'} = 8.3$, $J_{5',6'} = 7.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.89 (d, $J_{5',6'} = 7.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.03 (d, $J_{3',4'} = 8.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 8.23 (d, $J_{3',4'} = 8.0$ Hz, 1 H, 3'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.9 (q, C-2), 30.8 (q, C-2''), 57.2 (q, OCH₃), 119.0 (d, C-7'), 119.8 (d, C-6'), 123.2 (s, C-8a'), 125.2 (d, C-5'), 127.8 (s, C-9a'), 133.8 (d, C-4'), 135.0 (s, C-2'), 135.4 (d, C-3'), 136.5 (s, C-10a'), 138.8 (s, C-4a'), 148.5 (s, C-1'), 160.5 (s, C-8'), 169.8 (s, C-1'), 181.5 (s, C-10'), 182.9 (s, C-9'), 198.0 (s, C-1'').–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (20) [M⁺], 296 (100) [M⁺-C₂H₂O], 281 (95), 251 (80), 238 (60), 210 (18), 182 (12), 153 (14), 139 (42), 76 (12), 43 (6).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3500 (OH), 3095 (CH), 2924 (CH), 2857 (OCH₃), 1760 (CO), 1703 (CO), 1678 (CO), 1584 (Aryl.), 1481, 1455, 1378.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 (3.51), 384 (3.11).–

5.4.7 1-Hydroxy-8-methoxy-2-(3-oxobutanoyl)anthrachinon (**61a**)^[41]

Nach **AAV 4** wird das Acetat **60a** (0.30 mmol, 100 mg) in THF (40 mL) im Inertgasstrom mit LiH (40 mg) umgesetzt. Aus dem Rohprodukt (50 mg) wird durch Dickschichtchromatographie die reine 1,3-Diketoverbindung **61a** erhalten (0.12 mmol, 40 mg, 40 %, Smp.: 218–219 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 2.30 (s, 3H, CH₃), 4.13 (s, 3H, OCH₃), 6.83 (s, 1H, 2'-H), 7.43 (d, $J_{6,7} = 8.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.84 (m, 2H, 4-H, 6-H), 8.00 (d, $J_{5,6} = 7.5$ Hz, 1H, 5-H), 8.33 (d, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, 1H, 3-H), 14.31 (s, 1H, OH), 16.09 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 27.4 (q, CH₃), 57.2 (q, OCH₃), 103.2 (d, C-2'), 118.4 (d, C-7), 118.9 (d, C-6), 120.7 (d, C-4), 129.5 (s, C-2, C-8a, C-9a), 135.8 (s, C-4a, C-10a), 136.7 (d, C-5), 136.8 (d, C-3), 161.5 (s, C-1), 162.4 (s, C-8), 176.8 (s, C-3'), 182.7 (s, C-10), 189.7 (s, C-9), 197.9 (s, C-1').–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 274 (4.52), 422 (4.04).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (36) [M^+], 295 (100), 281 (70), 252 (12), 238 (20), 210 (10), 182 (8), 154 (8), 139 (22), 76 (5), 63 (5), 43 (38).–

HRMS (EI, 70 eV, $C_{19}H_{14}O_6$): ber.: 338.0790
gef.: 338.0849

$C_{19}H_{14}O_6$ (338.20) ber.: C 67.45 H 4.17
gef.: C 66.92 H 3.76

5.4.8 11-Methoxy-2-methyl-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-4,7,12-trion (62a)^[41]

Nach der **Methode A** der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 11** zur Ringschlussreaktion wird 1-Hydroxy-8-methoxy-2-(3-oxobutanoyl)anthrachinon (**61a**) (0.12 mmol, 40 mg) mit Essigsäure (15 mL) und einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure umgesetzt. Aus dem Rohprodukt, das durch Dickschichtchromatographie gereinigt wird, wird das Benzo[*a*]anthracen **62a** als gelber Feststoff (0.11 mmol, 35 mg, 88 %, Smp.: 263–264 °C) erhalten.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.58 (s, 3 H, CH_3), 4.09 (s, 3 H, OCH_3), 6.32 (s, 1 H, 3-H), 7.40 (d, $J_{9,10}$ = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.74 (dd, $J_{8,9}$ = 7.7 Hz, $J_{9,10}$ = 8.3, 1 H, 9-H), 7.91 (dd, $J_{8,9}$ = 7.7 Hz, $J_{8,10}$ = 1.0 Hz, 1 H, 8-H), 8.22 (d, $J_{5,6}$ = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 8.53 (d, $J_{5,6}$ = 8.2 Hz, 1 H, 5-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.4 (q, CH_3), 57.1 (q, OCH_3), 111.7 (d, C-3), 118.9 (d, C-10), 119.8 (d, C-9), 122.7 (d, C-8), 123.3 (s, C-11a), 124.8 (s, C-12a), 128.4 (s, C-2'), 131.2 (d, C-6), 134.8 (s, C-7a), 135.2 (d, C-5), 137.0 (s, C-6a), 154.7 (s, C-1'), 160.2 (s, C-11), 168.7 (s, C-2), 177.2 (s, C-4), 181.3 (s, C-7), 183.3 (s, C-12).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089 (CH), 2929 (CH), 2841 (CH), 1693 (CO), 1651, 1585, 1470, 1388, 1320, 1295, 1222.–

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (4.50), 375 nm (2.51).–

MS (EI, 80 eV): m/z (%) = 320 (100) [M^+], 291 (16), 274 (22), 251 (22), 234 (8), 206 (8), 163 (6), 138 (26), 125 (8), 63 (12), 39 (38).–

$C_{19}H_{12}O_5$ (320.07) ber.: C 71.25 H 3.78
gef.: C 69.65 H 3.45

5.5 Synthese von 2-Methyl-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-4,7,12-trion (62b)

5.5.1 1-Hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)-anthrachinon (58b)

Nach **AAV 1** wird 1-Hydroxyanthrachinon (**57b**) (1.0 g, 6.7 mmol) in Methanol (80 mL) mit Acetaldehyd (35.4 mmol, 2 mL) umgesetzt. Anschließend erfolgt die Reinigung durch eine Flash-Chromatographie (30 g Kieselgel) und Kristallisation (CHCl₃/EtOH/H₂O), um das Hydroxyethylanthrachinon **58b** als gelben Feststoff (0.53 g, 44 %, Smp.: 293–294 °C) zu erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.61 (d, $J_{1',2'}$ = 6.5 Hz, 3H, 2'-H), 5.30 (q, $J_{1',2'}$ = 6.5 Hz, 1H, 1'-H), 7.75–7.96 (m, 4 H), 8.29–8.35 (m, 2H), 13.07 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 23.7 (q, C-2'), 51.8 (d, C-1'), 116.0 (s, C-9a), 119.0 (d, C-4), 127.0 (d, C-8), 127.1 (d, C-5), 132.5 (s, C-2), 133.6 (s, C-4a), 133.9 (s, C-8a), 134.4 (d, C-6), 134.9 (d, C-7), 135.6 (s, C-10a), 136.0 (d, C-3), 160.5 (s, C-1), 182.9 (s, C-10), 189.0 (s, C-9).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3556, 3417, 3097, 1674, 1633, 1589, 1435, 1362, 1313, 1298, 1201, 1184, 1157, 1030, 1016, 787, 729, 679, 598, 499.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 271 (4.52), 414 (2.05).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 268 (8) [M⁺], 250 (15), 237 (15), 222 (10), 207 (10), 192 (26), 163, 18), 149 (30), 109 (32), 83 (52), 57 (50), 43 (40), 28 (100).–

HRMS (EI, 70 eV, C₁₆H₁₂O₄):
ber.: 268.07356
gef.: 268.07281

5.5.2 2-Acetyl-1-hydroxyanthrachinon (59b)^[138]

Nach **AAV 2** wird 1-Hydroxy-2-(1-hydroxy-ethyl)-anthrachinon (**58b**) (410 mg, 1.53 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung wird das Keton **59b** als gelber Feststoff erhalten (300 mg, 1.13 mmol, 73 %, Smp.: 181 °C, Lit.:^[138] 182 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.79 (s, 3 H, 2'-H), 7.81–7.90 (m, 3 H, 4-H, 6-H, 7-H), 8.17 (d, $J_{3,4}$ = 8.0 Hz, 1 H, 3-H), 8.26–8.35 (m, 2 H, 5-H, 8-H), 13.64 (s, 1 H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 32.3 (q, C-2'), 117.5 (s, C-9a), 119.0 (d, C-4), 127.5 (d, C-8), 127.9 (d, C-5), 132.4 (s, C-2), 133.4 (s, C-10a), 133.6 (s, C-8a), 134.9 (d, C-6), 135.5 (d, C-5), 136.4 (s, C-4a), 138.2 (d, C-3), 162.7 (s, C-1), 182.3 (s, C-10), 189.3 (s, C-9), 198.2 (s, C-1').–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 270 (3.26), 407 (0.89).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (70) [M⁺], 251 (62), 223 (10), 196 (10), 178 (8), 167 (50), 139 (60), 119 (20), 105 (15), 77 (20), 63 (20), 43 (100).–

C₁₆H₁₀O₄ (266.25) ber.: C 72.18 H 3.79

 gef.: C 72.21 H 3.21

5.5.3 Essigsäure-2-acetyl-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-1-ylester (60b)^[139]

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Veresterung **AAV 3 Variante B** wird das Phenol **59b** (365 mg, 1.37 mmol) umgesetzt. Das Acetat **60b** wird nach Kristallisation aus Chloroform/Petrolether in Form roter Kristalle erhalten (372 mg, 1.21 mmol, 88 %, Smp.: 165 °C, Lit.:^[139] 167–168 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.55 (s, 3H, 2''-H), 2.65 (s, 3H, 2-H), 7.74–7.86 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17–8.34 (m, 3H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.8 (q, C-2''), 30.9 (q, C-2), 125.8 (d, C-8'), 127.4 (d, C-5'), 127.8 (d, C-4'), 132.8 (s, C-9a'), 134.6 (d, C-6'), 134.9 (d, C-7'), 135.1 (d, C-3'), 137.4 (s, C-2', C-10a'), 138.6 (s, C-4a', C-8a'), 149.0 (s, C-1'), 169.6 (s, C-1), 181.8 (s, C-9'), 182.3 (s, C-10'), 197.7 (s, C-1'').–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (2) [M⁺], 266 (45), 251 (100), 223 (2), 167 (10), 139 (20), 119 (2), 105 (2), 77 (3), 63 (3), 43 (32).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3074, 2927, 1763, 1674, 1589, 1562, 1462, 1404, 1358, 1315, 1257, 1230, 1180, 1161, 1018, 980, 906, 872, 791, 721, 613.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 270 (3.51), 332 (3.11).–

5.5.4 1-Hydroxy-2-(3-oxo-buteryl)-anthrachinon (61b)

Nach den in der **AAV 4** angegebenen Bedingungen wird das Acetat **60b** (350 mg, 1.14 mmol) umgesetzt. Nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Petrolether wird die Diketoverbindung **61b** in Form gelber Kristalle (274 mg, 0.90 mmol, 74 %, Smp.: 189–191 °C) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 2.31 (s, 3H, 4'-H), 6.85 (s, 1H, 2'-H), 7.86–7.95 (m, 3H), 8.32–8.42 (m, 3H), 13.97 (s, 1H, OH), 16.06 (bs, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 27.4 (q, C-4'), 103.2 (d, C-2'), 116.9 (s, C-9a), 119.3 (d, C-4), 127.6 (d, C-8), 127.9 (d, C-5), 129.2 (s, C-2), 133.4 (s, C-10a), 133.8 (s, C-4a, C-8a), 134.9 (d, C-6), 135.5 (d, C-7), 137.7 (d, C-3), 162.3 (s, C-1), 176.4 (s, C-3'), 182.3 (s, C-10), 189.7 (s, C-9), 197.9 (s, C-1').–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3444, 3093, 3062, 2924, 1670, 1635, 1589, 1547, 1477, 1419, 1350, 1331, 1304, 1265, 1107, 1045, 1022, 972, 891, 802, 721, 710, 563.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 272 (3.80), 406 (1.15).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (4) [M⁺], 266 (40), 251 (100), 223 (5), 197 (2), 181 (2), 167 (20), 139 (30), 111 (12), 97 (18), 71 (24), 57 (36), 43 (28), 28 (50).–

C₁₈H₁₂O₅ (308.28)	ber.: C 70.13	H 3.92
	gef.: C 69.30	H 3.54

5.5.5 2-Methyl-1-oxa-benzo[a]anthracen-4,7,12-trion (62b)^[139]

Nach der **Methode A** der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Ringschlussreaktion **AAV 11** wird die Diketoverbindung **61b** (252 mg, 0.82 mmol) umgesetzt. Nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Petrolether wird das Benzo[a]anthrachinon **62b** als gelber Feststoff (120 mg, 0.42 mmol, 51 %, Smp.: 288–290 °C, Lit.:^[139] 293 °C) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.57 (s, 3H, 1'-H), 6.34 (s, 1H, 3-H), 7.81–7.85 (m, 2H, 9-H, 10-H), 8.26–8.35 (m, 3H, 6-H, 8-H, 11-H), 8.57 (d, $J_{5,6}$ = 8.2 Hz, 1H, 5-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.2 (q, CH₃), 111.6 (d, C-3), 122.8 (s, C-12a), 123.5 (d, C-6), 127.5 (d, C-11), 127.7 (d, C-8), 128.1 (s, C-4a), 132.2 (d, C-5), 132.5 (s, C-7a), 134.6 (d, C-9), 134.7 (s, C-11a), 135.3 (d, C-10), 138.1 (s, C-6a), 155.2 (s, C-12b), 169.2 (s, C-2), 177.5 (s, C-4), 181.85 (s, C-7), 182.8 (s, C-12).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290 (92) [M⁺], 262 (38), 251 (55), 222 (30), 205 (10), 178 (42), 166 (14), 138 (48), 111 (20), 88 (20), 69 (44), 43 (100).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1678, 1658, 1628, 1589, 1558, 1462, 1415, 1392, 1323, 1292, 1265, 1219, 1157, 937, 849, 717, 702.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 276 (4.43), 319 (3.21), 378 (2.60).–

HRMS (EI, 70 eV, C ₁₈ H ₁₀ O ₄):	ber.: 290.0579
	gef.: 290.0575

C₁₈H₁₀O₄ (290.27)	ber.: C 74.48	H 3.47
	gef.: C 73.91	H 3.06

5.6 Synthese von 6-Hydroxy-2-methyl-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-4,7,12-trion (62c)

5.6.1 1,4-Dihydroxy-2-(1-hydroxyethyl)-anthrachinon (58c)^[140]

Nach AAV 1 wird Leukochinizarin (57c) (10 g, 46 mmol) umgesetzt. Das Hydroxyethyl-anthrachinon 58c wird als gelborangener Feststoff (6.5 g, 25 mmol, 54 %, Smp.: 133–135 °C, Lit.:^[140] 105 °C) erhalten. Nicht umgesetztes Edukt kann in der oxidierten Form zurückgewonnen werden.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.59 (d, $J_{1',2'}$ = 6.5 Hz, 3H, 2'-H), 5.23 (q, $J_{1',2'}$ = 6.5 Hz, 1H, 1'-H), 7.45 (s, 1H, 3-H), 7.77–7.91 (m, 2H, 6-H, 7-H), 8.27–8.36 (m, 2H, 5-H, 8-H), 12.87 (s, 1H, OH), 13.42 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.1 (q, C-2'), 65.8 (d, C-1'), 125.5 (d, C-3), 127.4 (d), 133.7 (s), 133.9 (s), 134.8 (d), 134.9 (d), 147.3 (s), 155.8 (s, C-1), 158.4 (s, C-4), 186.7 (s, C-9), 187.6 (s, C-10).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3550 (OH), 3350 (OH), 3070 (CH), 2972 (CH), 2923 (CH), 1629 (CO), 1585 (Aryl.), 1439, 1411, 1368, 1346.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 (3.64), 480 (1.95).–

5.6.2 IBX: 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid (90)^[61]

2-Iodbenzoesäure (5.0 g, 20.1 mmol) wird zu einer Lösung von Kaliummonopersulfat (37.2 g, 60.0 mol) in Wasser (200 mL) gegeben. Die Suspension wird auf 70 °C erhitzt und 1½ Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die klare Lösung wird auf 0–5 °C abgekühlt und für eine Stunde langsam gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Wasser (6 × 20 mL) und Aceton (2 × 20 mL) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei Raumtemperatur getrocknet (3.6 g, 12.9 mmol, 64 %, Lit.:^[61] 77 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.50 (s, 1H, OH), 7.72 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.02 (m, 1H).–

5.6.3 2-Acetyl-1,4-dihydroxyanthrachinon (59c)^[41,142]

Eine Lösung von der Hydroxyethylverbindung (58c) (200 mg, 0.70 mmol) in absolutem THF (20 mL) wird mit einer Lösung von IBX (90) in DMSO (0.14 mol/L, 5 mL) versetzt und bei

50–60 °C etwa 45 min gerührt (DC-Kontrolle). Die Lösung wird abfiltriert, das Filtrat etwas eingeeengt und über wenig Kieselgel filtriert (Laufmittel CH₂Cl₂). Das Keton **59c** wird als rot-orangener Feststoff erhalten (148 mg, 0.53 mmol, 75 %, Smp.: 199–201 °C, Lit.:^[142] 200–202 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.79 (s, 3H, 2'-H), 7.74 (s, 1H, 3-H), 7.86–7.95 (m, 2H, 6-H, 7-H), 8.34–8.43 (m, 2H, 5-H, 8-H), 12.60 (s, 1H, OH), 13.81 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 32.1 (q, C-2'), 114.5 (s, C-9a), 115.8 (d, C-3), 127.7 (s, C-4a), 127.7 (d, C-8), 130.1 (d, C-5), 133.6 (s, C-2), 133.8 (s, C-10a), 135.3 (d, C-7, C-6), 137.7 (s, C-8a), 156.8 (s, C-4), 157.1 (s, C-1), 187.5 (s, C-9), 187.8 (s, C-10), 197.8 (s, C-1').–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 (2.61), 475 (0.57).–

5.6.4 Essigsäure-4-acetoxy-2-acetyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-ylester (**60c**)^[41]

Nach **Variante B** der **AAV 3** wird das Phenol **59c** (288 mg, 1.02 mmol) umgesetzt. Das Acetat **60c** wird nach Kristallisation aus Chloroform/Petrolether in Form roter Kristalle erhalten (338 mg, 0.92 mmol, 90 %, Smp.: 161 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.63 (s, 3H, CH₃), 7.74 (s, 1H, 3-H), 7.75–7.81 (m, 2H), 8.13–8.21 (m, 2H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.5 (q, CH₃), 21.7 (q, CH₃), 30.8 (q, C-2''), 127.3 (d, C-3'), 127.5 (d, C-8'), 128.7 (s, C-4a', C-9a'), 131.0 (d, C-5'), 133.5 (s, C-2'), 133.9 (s, C-10a'), 134.7 (d, C-6'), 134.8 (d, C-7'), 139.4 (s, C-8a'), 146.7 (s, C-1'), 148.2 (s, C-4'), 169.5 (s, C-1), 169.8 (s, C-1'''), 181.5 (s, C-9'), 181.7 (s, C-10'), 196.3 (s, C-1'').–

MS (CI, 70 eV): m/z (%) = 367 (10) [M⁺+1], 351 (6), 325 (100), 282 (18), 267 (4), 57 (88), 43 (26).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3070, 3028, 2927, 2854, 1766, 1709, 1674, 1589, 1431, 1396, 1365, 1319, 1254, 1176, 1157, 1080, 1011, 945, 903, 872, 852, 798, 733, 706, 644, 582, 555.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 267 (4.91), 383 (2.60).

C₂₀H₁₄O₇ (366.33)	ber.: C 65.57	H 3.85
	gef.: C 65.73	H 3.69

5.6.5 1,4-Dihydroxy-2-(3-oxo-butyryl)-anthrachinon (61c)

Das Acetat **60c** (338 mg, 0.92 mmol) wird nach **AAV 4** umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt (304 mg) wird durch Kristallisation aus CH₂Cl₂/Diethylether gereinigt, die 1,3-Diketo-verbindung **61c** in Form gelber Kristalle erhalten (286 mg, 0.88 mmol, 95 %, Smp.: 156–159 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 2.52 (s, 3H, CH₃), 6.14 (s, 1H, 2'-H), 8.08 (s, 1H, 3-H), 8.24–8.29 (m, 2H, 5-H, 8-H), 8.34–8.39 (m, 2H, 6-H, 7-H), 14.10 (s, 1H, OH), 14.20 (s, 1H, OH).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3433, 2924, 1770, 1674, 1635, 1589, 1431, 1354, 1277, 1246, 1196, 1161, 1084, 1011, 945, 829, 798, 725, 420.–

MS (CI, *iso*-Butan, 200 eV): m/z (%) = 325 (5) [M⁺+1], 225 (3), 113 (8), 57 (100), 39 (6).–

5.6.6 6-Hydroxy-2-methyl-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-4,7,12-trion (62c)

Nach **Methode A** der **AAV 11** zur Ringschlussreaktion wird die Diketoverbindung **61c** (192 mg, 0.59 mmol) umgesetzt und das Benzo[*a*]anthrachinon **62c** als leicht gelb gefärbte Kristalle nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Diethylether erhalten (144 mg, 0.47 mmol, 79 %, Smp.: 237–240 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.56 (s, 3H, CH₃), 6.28 (s, 1H, 3-H), 7.85–7.98 (m, 2H, 9-H, 10-H), 8.05 (s, 1H, 5-H), 8.27–8.37 (m, 2H, 8-H, 11-H), 12.68 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.0 (q, CH₃), 110.1 (d, C-3), 120.0 (s, C-12a), 120.7 (d, C-5), 122.1 (s, C-4a), 127.2 (d, C-8/C-11), 127.6 (d, C-8/C-11), 130.9 (s, C-6a), 132.3 (s, C-7a/C-11a), 134.6 (s, C-7a/C-11a), 134.7 (d, C-9/C-10), 136.0 (d, C-9/C-10), 148.6 (s, C-12b), 158.2 (s, C-6), 169.9 (s, C-2), 176.9 (s, C-7/C-12), 181.2 (s, C-7/C-12), 189.5 (s, C-4).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1763, 1670, 1647, 1589, 1562, 1431, 1392, 1350, 1292, 1246, 1223, 1200, 1173, 1149, 1022, 976, 914, 872, 841, 814, 756, 648, 606, 586, 417.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 270 (2.75).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 306 (80) [M⁺], 282 (82), 267 (80), 239 (20), 211 (10), 182 (12), 167 (14), 149 (20), 111 (18), 84 (34), 57 (70), 43 (100).–

HRMS (EI, 70 eV, C₁₈H₁₀O₅): ber.: 306.0528

gef.: 306.0525

C₁₈H₁₀O₅ (306.27) ber.: C 70.59 H 3.29

gef.: C 69.84 H 2.82

5.7 Synthese von 8,11-Dimethoxy-2,5-dimethyl-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-4,7,12-trion (62d)

5.7.1 8,11-Dimethoxy-2,5-dimethyl-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-4,7,12-trion (62d)

Die 1,3-Diketoverbindung **61d** (17 mg, 0.044 mmol) wird nach der **Methode B** der **AAV 11** zur Ringschlussreaktion umgesetzt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂:MeOH = 98:2) gereinigt und das Benzo[*a*]anthrachinon **62d** als gelber Feststoff (14 mg, 0.038 mmol, 85 %, Smp: 300–302 °C) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.94 (s, 2H, CH₃), 4.03 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 6.23 (s, 1H, 3-H), 7.32 (d, *J*_{9,10} = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*_{9,10} = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H, 6-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.8 (q, C-1'), 24.4 (q, C-1''), 57.3 (q, OCH₃), 57.5 (q, OCH₃), 113.1 (d, C-3), 119.2 (d, C-10), 121.0 (d, C-9), 122.4 (s, C-12a), 124.9 (d, C-6), 125.5 (s, C-7a, C-11a), 125.9 (s, C-4a), 137.4 (s, C-6a), 147.6 (s, C-5), 153.3 (s, C-8), 153.9 (s, C-12b), 155.6 (s, C-11), 166.3 (s, C-2), 179.8 (s, C-12), 181.8 (s, C-7), 183.1 (s, C-4).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 364 (85) [M⁺], 335 (35), 307 (28), 278 (24), 265 (26), 240 (62), 199 (12), 183 (100), 155 (26), 139 (12), 105 (12), 76 (35), 57 (50), 43 (96).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2924, 2846, 1678, 1651, 1631, 1585, 1566, 1466, 1385, 1335, 1265, 1227, 1188, 1111, 1061, 980, 841, 825.–

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 273 (4.23), 366 (1.15), 428 (1.43).–

HRMS (EI, 70 eV, C₂₁H₁₆O₆):
ber.: 364.0947
gef.: 364.0920

5.8 Synthese des Naturstoffes Premithramycinon H

5.8.1 Synthese von 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-6-oxo-cyclohex-1-encarboxylicsäure-*tert*-butylester (142)^[78]

Zu einer auf –50 °C gekühlten Lösung von Di-*iso*-propylamin (40.30 mL, 285 mmol) in trockenem THF (300 mL) wird unter Inertgasatmosphäre *n*-BuLi (114 mL, 2.5 M, 285 mmol) gegeben. Die LDA-Lösung wird 15 min bei –50 °C gerührt, auf –80 °C gekühlt und mit Essigsäure-*tert*-butylester (**141**) versetzt (285 mmol, 38 mL). Es wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor eine Lösung von Diethylhydroxyglutarat (**142**) (9.60 mL, 10.25 g,

50.20 mmol) in THF (40 mL) zugegeben und innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmt wird. Danach wird gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Zu diesem Rückstand werden Methanol (50 mL) und $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (47.5 g) gegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ansäuerung mit verdünnter HCl (2 mol/L) wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert (je 200 mL), die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (80 mL) und ges. NaCl -Lösung (80 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Lösungsmittel PE:EE = 1:1). Das 4-Hydroxycyclohexenon **142** wird als farbloser Feststoff (13.74 g, 84 %, Lit.:^[78] 61 %, Smp.: 78–79 °C) erhalten.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.50 (s, 9 H, 3 \times CH_3), 1.56 (s, 9 H, 3 \times CH_3), 2.53–2.90 (m, 5H, 3-H, 5-H, OH), 3.29 (s, 2H, CH_2), 4.36 (m, 1H, 4-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 28.1 (q, 3 \times CH_3), 28.2 (q, 3 \times CH_3), 39.3 (t, C-1'), 42.1 (t, C-3), 46.4 (t, C-5), 66.1 (d, C-4), 82.4 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.9 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 135.9 (s, C-1), 150.7 (s, C-2), 165.4 (s, C=O), 168.1 (s, C=O), 194.2 (s, C-6).–

MS (CI, *iso*-Butan, 120 eV): m/z (%) = 327 (50) [$\text{M}^+ + 1$], 309 (16) [$\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$], 271 (50), 215 (34), 197 (4), 171 (4), 135 (5), 79 (6), 57 (35) [C_4H_9^+], 43 (14).–

5.8.2 Synthese von 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-4,6-dihydroxy-benzoesäure-*tert*-butylester (**143**)^[78]

Unter Schutzgasatmosphäre wird der 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-6-oxocyclohex-1-encarboxylicsäure-*tert*-butylester (**142**) (3.4 g, 10.4 mmol) und PCC (6.45 g, 30 mmol) in abs. Dichlormethan (300 mL) gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Falls die Reaktion noch nicht vollständig ist, muss weiter gerührt werden. Danach wird Wasser zugegeben (50 mL) und die organische Phase abgetrennt. Die wässrigen Phasen werden zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert (je 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (20 mL) und ges. NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel, PE:EE = 1:1), um den Homophthalester **143** als weißen Feststoff (2.0 g, 6.2 mmol, 60 %, Lit.:^[78] 38 %, Smp.: 125–126 °C, Lit.:^[78] 127–128 °C) zu erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.49 (s, 9 H, 3 × CH₃), 1.62 (s, 9 H, 3 × CH₃), 3.89 (s, 2H, CH₂), 6.14 (d, *J*_{3,5} = 2.5 Hz, 1H, 3-H), 6.28 (d, *J*_{3,5} = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 11.93 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.6 (q, 3 × CH₃), 28.7 (q, 3 × CH₃), 43.7 (t, CH₂), 82.0 (s, C(CH₃)₃), 84.1 (s, C(CH₃)₃), 103.4 (d, C-5), 106.8 (s, C-1), 113.3 (d, C-3), 138.7 (s, C-2), 161.1 (s, C-6), 165.4 (s, C-4), 170.8 (s, C-1'), 172.4 (s, C-2'').–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 324 (2) [M⁺], 268 (4) [M⁺-C₄H₈], 251 (6) [M⁺-C₄H₉O], 221 (2), 212 (25), 194 (20), 165 (22), 150 (15), 121 (3), 103 (10), 69 (5), 57 (50) [C₄H₉⁺], 41 (20) [C₃H₅⁺].–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400, 1700, 1640, 1590.–

C₁₇H₂₄O₆ (324.37)	ber.: C 62.95	H 7.46
	gef.: C 63.18	H 7.23

5.8.3 Darstellung von 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-4,6-dimethoxybenzoesäure-*tert*-butylester (144a)^[78]

Zu einer Lösung von **143** (1.76 g, 5.4 mmol) in abs. Aceton (10 mL) wird K₂CO₃ (1.54 g, 11.2 mmol) und Methyljodid (2.3 mL, 37 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt und danach mit verdünnter HCl (2 mol/L, 50 mL) angesäuert. Es wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert (je 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie wird **144a** als farbloses Öl (1,64 g, 4.7 mmol, 86 % Ausbeute) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.46 (s, 9 H, 3 × CH₃), 1.59 (s, 9 H, 3 × CH₃), 3.59 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 6 H, OCH₃), 6.39 (d, *J*_{3,5} = 2.2 Hz, 1-H, 3-H), 6.42 (d, *J*_{3,5} = 2.2 Hz, 1H, 5-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.5 (q, 3 × CH₃), 28.6 (q, 3 × CH₃), 4.5 (t, CH₂), 55.8 (q, OCH₃), 56.4 (q, OCH₃), 81.3 (s, C(CH₃)₃), 81.8 (s, C(CH₃)₃), 98.2 (d, C-5), 107.2 (d, C-3), 119.0 (s, C-1), 134.7 (s, C-2), 158.6 (s, C-6), 161.4 (s, C-4), 167.2 (s, C-1'), 170.8 (s, C-2'').–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 352 (12) [M⁺], 296 (8) [M⁺-C₄H₈], 251 (4) [C₁₄H₁₉O₄⁺], 226 (20), 223 (30), 196 (34), 168 (12), 141 (10), 113 (24), 57 (66) [C₄H₉⁺], 28 (100) [CO⁺].–

C₁₉H₂₈O₆ (352.19)	ber.: C 64.75	H 8.01
	gef.: C 64.23	H 7.39

5.8.4 Darstellung von 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-6-hydroxy-4-methoxy-benzoesäure-*tert*-butylester (144b)

Zu einer Lösung des Phenols **143** (2.35 g, 7.3 mmol) in abs. Aceton (10 mL) wird K_2CO_3 (1.54 g, 11.2 mmol) und Methyljodid (2.3 mL, 37 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa 6 h unter Rückfluss erhitzt, wobei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Danach wird mit verdünnter HCl (2 mol/L, 50 mL) angesäuert und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert (je 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Chromatographie wird der Monoether **144b** als farbloses Öl erhalten (1.70 g, 5.0 mmol, 69 %).

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.48 (s, 9 H, $3 \times CH_3$), 1.64 (s, 9 H, $3 \times CH_3$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 2H, CH_2), 6.27 (d, $J_{3,5} = 2.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.42 (d, $J_{3,5} = 2.6$ Hz, 1H, 5-H), 11.90 (s, 1H, OH).–

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 28.6 (q, $3 \times CH_3$), 28.7 (q, $3 \times CH_3$), 43.8 (t, CH_2), 55.7 (q, OCH_3), 81.2 (s, $C(CH_3)_3$), 84.0 (s, $C(CH_3)_3$), 100.4 (d, C-5), 107.2 (s, C-1), 112.5 (d, C-3), 138.8 (s, C-2), 163.8 (s, C-6), 165.8 (s, C-4), 170.9 (s, C-1'), 171.0 (s, C-2'').–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 (4) [M^+], 282 (10) [$M^+ - C_4H_8$], 226 (55) [$M^+ - 2 \times C_4H_8$], 208 (44) [$C_{10}H_8O_5^+$], 180 (38) [$C_9H_8O_4^+$], 164 (28), 134 (12), 122 (8), 91 (12), 71 (10), 57 (100) [$C_4H_9^+$], 28 (94) [CO^+].–

$C_{18}H_{26}O_6$ (338.40)	ber.: C 63.89	H 7.74
	gef.: C 63.79	H 7.75

5.8.5 Darstellung von 2-Carboxymethyl-4,6-dimethoxybenzoesäure (**74**)^[78]

Eine Lösung des *tert*-Butylesters **144a** (1.64 g, 4.7 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird mit Trifluoressigsäure (2 mL) versetzt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird CH_2Cl_2 zugegeben (50 mL) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die als weißer Feststoff erhaltene Disäure **74** wird im Hochvakuum getrocknet. Eine weitere Reinigung ist auf dieser Stufe nicht nötig (1.06 g, 4.4 mmol, 95 %, Lit.:^[143] 92 %, Smp.: 172 °C, Lit.:^[143] 172–173 °C).

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.79 (s, 2H, CH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 6.47 (bs, 2H, 3-H, 5-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 40.7 (t, CH_2), 55.6 (q, OCH_3), 56.3 (s, OCH_3), 98.0 (d, C-5), 108.9 (d, C-3), 114.6 (s, C-1), 137.5 (s, C-2), 159.6 (s, C-6), 162.4 (s, C-4), 169.4 (s, C-1'), 173.7 (s, C-2'').–

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%) = 240 (65) $[\text{M}^+]$, 223 (22) $[\text{M}^+ - \text{OH}]$, 194 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4^+]$, 178 (100) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3^+]$, 151 (22), 148 (42), 121 (22), 105 (18), 77 (28) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$, 69 (18), 55 (32), 29 (32) $[\text{CHO}^+]$.–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3415, 3025, 2950, 2915, 2850, 2634, 2362, 1712, 1693, 1683, 1654, 1606, 1457, 1436, 1330, 1284, 1224, 1209, 1170, 1085, 1047, 962, 931, 862, 825, 740, 663, 644.–

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_6$ (240.21)	ber.: C 55.00	H 5.04
	gef.: C 55.05	H 4.92

5.8.6 Darstellung von 2,4-Dimethoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäure (75)^[144]

Eine Lösung von 2-Carboxymethyl-4,6-dimethoxybenzoesäure (**74**) (1.06 g, 4.4 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) und Methanol (5 mL) wird mit *p*-Toluolsulfonsäure (10 mg) für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methanol (8 mL) aufgenommen und die Lösung für eine weitere ½ h unter Rückfluss erhitzt, um die Veresterung zu vervollständigen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus CH_2Cl_2 /Petrolether (20 mL/50 mL) kristallisiert, um den Monoester **75** als weißen Feststoff zu erhalten (1.08 g, 4.2 mmol, 95 %, Smp.: 122 °C, Lit.:^[144] 128–129 °C).

^1H -NMR (200 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 2H, CH_2), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 6.55 (d, $J_{3,5} = 2.4$ Hz, 1H, 5-H), 6.60 (d, $J_{3,5} = 2.4$ Hz, 1H, 3-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 41.9 (t, CH_2), 52.1 (q, OCH_3), 56.1 (q, OCH_3), 57.3 (q, OCH_3), 98.2 (d, C-3), 111.3 (s, C-1), 111.7 (d, C-5), 141.6 (s, C-6), 160.6 (s, C-2), 163.4 (s, C-4), 166.2 (s, C-1), 171.9 (s, C-2'').–

MS (CI, *iso*-Butan, 120 eV): m/z (%) = 254 (30) $[\text{M}^+]$, 236 (10) $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5^+]$, 208 (35) $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4^+]$, 194 (40) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4^+]$, 178 (30) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3^+]$, 151 (12), 149 (14), 121 (8), 109 (12), 83 (10), 57 (34), 43 (22), 28 (80) $[\text{CO}^+]$.–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3047, 3002, 2979, 2941, 2842, 2671, 2632, 2567, 2520, 1720, 1678, 1599, 1473, 1452, 1431, 1421, 1325, 1306, 1290, 1215, 1207, 1173, 1120, 1086, 1051, 1012, 958, 914, 845, 833, 789, 742, 663.–

C₁₂H₁₄O₆ (254.24)	ber.: C 56.69	H 5.55
	gef.: C 56.81	H 5.05

5.8.7 3-Oxo-pentandisäurediethylester (132)^[86]

Zu einer Lösung von Acetondicarbonsäure (**131**) (50 g, 0.34 mol) in trockenem Ethanol (300 mL) wird Thionylchlorid (72.6 mL, 1 mol) so hinzu getropft, dass das Reaktionsgemisch leicht siedet. Anschließend wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Der Acetondicarbonsäurediethylester (**132**) wird als farblose Flüssigkeit erhalten (58 g, 0.29 mol, 85 %, Sdp.: 52–60 °C/0.8 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃), 3.58 (s, 4H, CH₂), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 4H, OCH₂).–

¹³C-NMR (50 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 14.4 (q, 2 × CH₃), 49.3 (t, CH₂, C-2, C-4), 61.8 (t, 2 × OCH₂), 167.1 (s, C-3), 195.8 (s, C-1, C-5).–

5.8.8 3-Oxo-pentandisäuredimethylester (145)^[145]

Zu einer Lösung von Acetondicarbonsäure (**131**) (50 g, 0.34 mol) in trockenem Methanol (300 mL) wird Thionylchlorid (3 Äq., 72.6 mL, 1 mol) so hinzu getropft, dass das Reaktionsgemisch leicht siedet. Anschließend wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Der Acetondicarbonsäuredimethylester (**145**) wird als farblose Flüssigkeit erhalten (51 g, 0.29 mol, 85 %, Sdp.: 237–241 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 3.63 (s, 4H, CH₂), 3.76 (s, 6H, OCH₃).–

5.8.9 3-Chlorpent-2-endisäuredimethylester (146)^[90]

In einem trockenen 500 mL Dreihalskolben mit Stopfen, Gaseinlass und Blasenähler wird 3-Oxopentandisäurediethylester (**132**) (60 g, 297 mmol) gegeben und unter stetiger Schutzgaszufuhr Phosphorpentachlorid (65 g, 313 mmol) in 12 Portionen über einen Zeitraum von

einer halben Stunde hinzu gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung im Wasserbad eine halbe Stunde auf 40 °C erwärmt, danach in einem Eisbad gekühlt und diese dann auf 100 g Eis gegeben und für 15 min gerührt. Nachdem die organische Phase abgetrennt worden ist, wird die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert (je 100 mL) und die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene rote Öl wird in einen 500 mL Rundhalskolben gegeben und trockenes Methanol (300 mL) und konzentrierte Schwefelsäure (20 mL) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird dann für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird danach entfernt und die erhaltene gelbe Lösung auf Wasser (100 mL) gegeben und mit NaCl gesättigt. Die Mischung wird mit Ether extrahiert (8 × 100 mL) und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (150 mL) und NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Destillation unter Vakuum wird der Ester **146** als farbloses Öl erhalten (28 g, 146 mmol, 49 %, Lit.:^[90] 60 %, Sdp.: 70–75 °C/1 mbar, Lit.:^[90] 50–60 °C/0.026 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 3H, CH₃), 4.12 (s, 2H, CH₂), 6.28 (s, 1H, CH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 41.8 (t, CH₂), 52.2 (q, CH₃), 52.8 (q, CH₃), 122.1 (d, C-2), 147.5 (s, C-3), 165.0 (s, C-1), 168.7 (s, C-5).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2983, 2939, 1743, 1716, 1637, 1466, 1446, 1369, 1315, 1265, 1169, 1030, 868, 771, 694.–

5.8.10 Penta-2,3-diendicarbonsäuredimethylester (**147**)^[90]

3-Chlorpent-2-endicarbonsäuredimethylester (**146**) (27.0 g, 0.14 mol) wird unter Schutzgasatmosphäre in trockenem THF (100 mL) gelöst und bei 0 °C Triethylamin (22 mL, 0.16 mol) langsam zu der Lösung zugegeben (10 min) und 18 Stunden bei 0–5 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wird durch eine Vakuumfiltration entfernt und nochmals mit Ether (3 × 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann nacheinander mit HCl-Lösung (1 mol/L, 3 × 75 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (3 × 75 mL) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Allen **147** wird als farbloses viskoses Öl erhalten (20.5 g, 94 %, Lit.:^[90] 64 %, Sdp.: 65 °C/0.1 mbar, Lit.:^[90] 58 °C/0.026 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.76 (s, 6H, 2 × CH₃), 6.04 (s, 2H, 2-H, 4-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 53.0 (q, $2 \times \text{CH}_3$), 92.5 (d, C-2, C-4), 164.1 (s, C-1, C-5), 220.1 (s, C-3).–

Allgemeine Synthesevorschrift zur Diels-Alder-Reaktion mit dem Allen Penta-2,3-diendicarbonsäuredimethylester AAV 14^[146]

Bei 0 °C wird unter Rühren und unter Schutzgasatmosphäre das Dien (120 mmol) zu dem vorgelegten Allen (100 mmol) gegeben. Die sich unter der Reaktion dunkel verfärbende Lösung wird 5 Stunden bei 0–5 °C gerührt und danach methanolische HCl (1.54 mmol/mL) vorsichtig unter Kühlung hinzu gegeben, bis ein Farbumschlag nach gelb eintritt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt.

5.8.11 Darstellung von 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäure-methylester (148) und 2,4-Dimethoxy-6-methoxycarbonyl-methylbenzoesäuremethylester (149)

Nach AAV 14 wird das Allen 147 (10.0 g, 64.0 mmol) mit dem Ketenacetal 106a umgesetzt (15.5 g, 76.8 mmol). Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel CH_2Cl_2 , 10 g Kieselgel pro g Substanz) werden die beiden unten angegebenen Produkte 148 und 149 (A: 5.2 g, 20.5 mmol, Smp.: 77–80 °C, Lit.:^[147] 75–77 °C, B: 4.6 g, 17.2 mmol; Gesamtausbeute: 74 %) erhalten.

A: 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäure-methylester (148)^[147]

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.31 (d, $J_{3,5} = 2.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.44 (d, $J_{3,5} = 2.6$ Hz, 1H, 5-H), 11.67 (s, 1H, OH).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 43.2 (t, C-1''), 52.2 (q, OCH_3), 52.4 (q, OCH_3), 55.8 (q, OCH_3), 100.5 (d, C-3), 105.3 (d, C-5), 113.3 (s, C-1), 138.4 (s, C-6), 164.5 (s, C-2), 166.5 (s, C-4), 171.4 (s, C-1'), 172.3 (s, C-2'').–

MS (CI, *iso*-Butan, 200 eV): m/z (%) = 255 [$\text{M}^+ + 1$] (74), 223 (8), 189 (4), 57 (100), 43 (10).–

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (254.24)	ber.: C 56.69	H 5.55
	gef.: C 56.60	H 4.89

B: 2,4-Dimethoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäuremethyl-ester (149)^[78]

Zu einer Lösung des Phenols **148** (1.69 g, 6.65 mmol) in trockenem Aceton (20 mL) werden Methyljodid (2 mL) und Ag₂O (0.54 g, 2.33 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird bis zur Vollständigkeit bei 20 °C gerührt (DC-Kontrolle). Die Feststoffe werden abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach einer Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 g, CH₂Cl₂) wird das Produkt als farbloses Öl erhalten (1.73 g, 6.46 mmol, 97 %, Lit.:^[78] 93 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.68 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 6.41 (d, *J*_{3,5} = 2.2 Hz, 1H, 3-H), 6.44 (d, *J*_{3,5} = 2.2 Hz, 1H, 5-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 40.1 (t, C-1''), 52.5 (q, OCH₃), 52.5 (q, OCH₃), 55.9 (q, OCH₃), 56.4 (q, OCH₃), 98.2 (d, C-3), 108.0 (d, C-5), 116.2 (s, C-1), 135.6 (s, C-6), 159.5 (s, C-2), 162.2 (s, C-4), 168.2 (s, C-1'), 171.7 (s, C-2'').–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3444, 3003, 2952, 2843, 1736, 1606, 1587, 1491, 1458, 1433, 1323, 1273, 1234, 1203, 1161, 1099, 1049, 1011, 951, 837, 793, 737, 702, 613.–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 268 (80) [M⁺], 237 (70) [M⁺-CH₃O], 208 (95) [C₁₂H₁₃O₅⁺-CHO], 193 (100) [C₁₁H₁₂O₄⁺-CH₃], 179 (30) [C₉H₇O₄⁺], 151 (40), 135 (25), 121 (18), 111 (20), 85 (35), 57 (85), 43 (90), 28 (25).–

MS (CI, *iso*-Butan, 200 eV): *m/z* (%) = 269 [M⁺+1] (72), 231 (50), 184 (55), 175 (88), 143 (6), 57 (100), 43 (12).–

5.8.12 2-Carboxymethyl-4,6-dimethoxybenzoesäure (74)^[143]

2-Carboxymethyl-4,6-dimethoxy-benzoesäuremethylester (**149**) (2.30 g, 9.06 mmol) wird nach AAV 6 umgesetzt. Als Produkt **74** wird ein farbloser Feststoff erhalten (1.62 g, 6.75 mmol, 75 %, Lit.:^[143] 92 %, Smp.: 172 °C, Lit.:^[143] 172–173 °C). Spektr. Daten: s. o.

5.8.13 2-Carboxymethyl-6-hydroxy-4-methoxybenzoesäure (150)^[147]

2-Hydroxy-4-methoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäuremethylester (**148**) (3.15 g, 12.40 mmol) wird nach AAV 6 umgesetzt. Als Phenol **150** wird ein farbloser Feststoff erhalten (2.42 g, 10.71 mmol, 86 %, Smp.: 184–185 °C).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 2H, CH₂), 6.43 (bs, 2H, 3-H, 5-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 42.5 (t, CH_2), 56.3 (q, OCH_3), 100.5 (d, C-5), 106.8 (s, C-1), 112.5 (d, C-3), 140.5 (s, C-2), 164.1 (s, C-6), 165.5 (s, C-4), 173.4 (s, CO), 173.7 (s, CO).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 226 [M^+] (40), 208 (34), 190 (26), 180 (100), 164 (44), 151 (30), 135 (30), 121 (10), 106 (12), 92 (18), 77 (18), 51 (14), 39 (16).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059, 2991, 2931, 2848, 2636, 2569, 2528, 2241, 1685, 1624, 1570, 1491, 1464, 1421, 1375, 1281, 1265, 1219, 1205, 1196, 1163, 1043, 964, 920, 858, 839, 785, 741, 708, 654, 615.–

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_6$ (226.18)	ber.: C 53.10	H 4.46
	gef.: C 52.97	H 4.11

5.8.14 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäure (**151**)

Nach **AAV 7** wird 2-Carboxymethyl-4-methoxy-6-hydroxybenzoesäure (**150**) (2.20 g, 9.75 mmol) mit CH_2Cl_2 (60 mL), Methanol (10 mL) und *p*-Toluolsulfonsäure (20 mg) für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kristallisation wird der Monoester **151** als weißer Feststoff erhalten (2.22 g, 9.25 mmol, 95 %, Smp.: 133–134 °C).

^1H -NMR (200 MHz, MeOH- d_4): δ [ppm] = 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 2H, 1''-H), 6.30 (d, $J_{3,5} = 2.4$ Hz, 1H, 3-H), 6.42 (d, $J_{3,5} = 2.4$ Hz, 1H, 5-H),

^{13}C -NMR (50 MHz, MeOH- d_4): δ [ppm] = 46.7 (t, C-1''), 56.1 (q, OCH_3), 59.6 (q, OCH_3), 104.3 (d, C-5), 109.5 (s, C-1), 116.7 (d, C-3), 142.9 (s, C-2), 168.3 (s, C-6), 170.0 (s, C-4), 177.0 (s, C-1'), 177.2 (s, C-2').–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 240 [M^+] (60), 222 (50), 194 (100), 179 (100), 164 (28), 135 (44), 121 (10), 107 (16), 92 (18), 77 (20), 69 (16), 39 (14), 28 (6).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3489, 3450, 2999, 2949, 2850, 2819, 2750, 2667, 2623, 2551, 2364, 2112, 1711, 1622, 1604, 1587, 1577, 1431, 1360, 1327, 1269, 1223, 1209, 1167, 1117, 1041, 993, 964, 945, 912, 825, 791.–

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 15** zur Reduktion mit BH_3

Zu einer Lösung der Carbonsäure (2 mmol) in THF wird unter Schutzgasatmosphäre eine BH_3 /THF-Lösung (1 mol/L, 3 mL) zugegeben und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird mit verdünnter HCl (2 mol/L) angesäuert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2 \times 40 mL) extrahiert. Die organische

Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

5.8.15 (2-Hydroxymethyl-3,5-dimethoxy-phenyl)-essigsäuremethylester (152)

Nach AAV 15 wird die Benzoesäure 75 (50 mg, 0.20 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CH₂Cl₂) wird der Benzylalkohol 152 als farbloses Öl erhalten (27 mg, 0.12 mmol, 61 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 2H, C-2), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.71 (s, 2H, C-1''), 6.4 (d, *J*_{4',6'} = 2.5 Hz, 1H, 4'-H), 6.46 (d, *J*_{4',6'} = 2.5 Hz, 1H, 6'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 39.3 (t, C-2), 52.9 (q, OCH₃), 55.7 (q, OCH₃), 56.1 (q, OCH₃), 56.8 (t, C-1''), 98.3 (d, C-4'), 107.3 (d, C-6'), 121.5 (s, C-2'), 135.3 (s, C-1'), 159.9 (s, C-3'/C-5'), 160.6 (s, C-3'/C-5'), 173.1 (s, C-1).–

HRMS (EI, 70 eV): C₁₂H₁₆O₅ ber.: 240.0998
gef.: 240.0997

5.8.16 4-(6,8-Dimethoxy-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-3-oxo-butansäure-*tert*-butylester (76)^[92]

Entsprechend AAV 8 wird 2,4-Dimethoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäure (75) (720 mg, 2.82 mmol) umgesetzt. Nach Kristallisation aus Ethanol wird das Isocoumarin 76 als leicht gelb gefärbtes Produkt in Form feiner Kristalle erhalten (420 mg, 1.16 mmol, 41 %, Lit.:^[92] 60 %, Smp.: 117–118 °C, Lit.:^[92] 126 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.50 (s, 9 H, 3 × CH₃), 3.53 (s, 2H, 4-H), 3.72 (s, 2H, 2-H), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 6.30 (s, 1H, 4'-H), 6.38 (d, *J*_{5',7'} = 2.1 Hz, 1H, 7'-H), 6.50 (d, *J*_{5',7'} = 2.1 Hz, 1H, 5'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.4 (q, 3 × CH₃), 47.3 (t, C-2), 50.64 (t, C-4), 56.1 (q, OCH₃), 56.7 (q, OCH₃), 82.9 (s, C(CH₃)₃), 99.3 (d, C-7'), 100.6 (d, C-4'), 103.5 (s, C-8a'), 107.2 (d, C-5'), 142.0 (s, C-4a'), 151.1 (s, C-3'), 159.3 (s, C-1'), 163.7 (s, C-8'), 166.0 (s, C-6'), 166.4 (s, C-1), 197.9 (s, C-3).–

MS (CI, *iso*-Butan, 120 eV): m/z (%) = 363 (66) [M^+], 307 (34), 263 (28), 113 (4), 57 (100), 43 (18).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2976, 2940, 2910, 2848, 1749, 1735, 1712, 1670, 1599, 1569, 1458, 1429, 1375, 1352, 1271, 1213, 1167, 1115, 1066, 1006, 997, 979, 968, 863, 849, 831, 690, 601.–

C₁₉H₂₂O₇ (362.37)	ber.: C 62.97	H 6.12
	gef.: C 62.87	H 5.67

5.8.17 (3-Acetyl-4-hydroxy-5,7-dimethoxy-10-oxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl)-essigsäure-*tert*-butylester (77)

Eine Lösung von LDA (30 mmol) in THF (60 mL) wird bei 0 °C unter Schutzgasatmosphäre langsam mit Acetylaceton (12 mmol, 1.25 mL) versetzt und 10 min gerührt.

In einem zweiten Kolben wird eine Suspension von NaH (4.6 mmol, 184 mg) in THF (40 mL) vorgelegt. In diese wird unter Schutzgasatmosphäre eine Lösung des Isocoumarins **76** (2.2 mmol, 800 mg) in THF (30 mL) getropft und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit einem Teflonschlauch bei 0 °C langsam zur Lösung des Acetylacetondianions gegeben und nach Erwärmen auf Raumtemperatur noch 1 h gerührt.

Die Neutralisation erfolgt mit Essigsäure (2 mL) bei –20 °C, und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei eine Badtemperatur von 30–35 °C eingehalten wird. Dabei ist schon eine Cyclisierung und Dehydratisierung zum Anthron durch eine Farbänderung der Lösung von hellgelb zu orange erkennbar. Der Rückstand wird in verdünnter HCl (2 mol/L, 60 mL) aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert (je 60 mL). Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen (40 mL) und mit Calciumacetat (12 g) versetzt. Die Suspension wird 10 min bei 45 °C unter Schutzgas gerührt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit verdünnter HCl (2 mol/L) angesäuert. Es wird zweimal mit Essigsäureethylacetat und Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ethanol umkristallisiert. Das Anthron **77** fällt als leicht gelbes Pulver aus, wird filtriert und vorsichtig mit kaltem Diethylether gewaschen (351 mg, 0.8 mmol, 37 %, Smp.: 177 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.49 (s, 9 H, 3 × CH₃), 2.64 (s, 3H, CH₃), 3.68 (s, 2H, 2-H), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (s, 2H, 9'-H), 6.52 (d, $J_{6',8'}$ = 2.2 Hz, 1H, 8'-H), 6.56 (d, $J_{6',8'}$ = 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 6.75 (s, 1H, 1'-H), 14.20 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.2 (q, 3 × CH₃), 32.2 (q, CH₃), 34.1 (t, C-9'), 40.67 (t, C-2), 56.1 (q, OCH₃), 56.4 (q, OCH₃), 81.4 (s, C(CH₃)₃), 98.1 (d, C-8'), 104.8 (d, C-6'), 114.5 (s, C-10a'), 116.9 (s, C-4a'), 120.7 (d, C-1'), 128.2 (s, C-3'), 139.7 (s, C-2'), 142.3 (s, C-8a'), 146.2 (s, C-9a'), 161.6 (s, C-4'), 164.0 (s, C-5'), 165.2 (s, C-7'), 170.3 (s, C-1), 188.9 (s, C-10'), 204.0 (s, C=O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 426 (60) [M⁺], 370 (90), 353 (58), 311 (85), 281 (20), 267 (15), 239 (10), 211 (8), 181 (8), 163 (14), 139 (10), 85 (4), 57 (88), 43 (100), 28 (16).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3442, 2978, 2933, 2850, 1734, 1684, 1610, 1569, 1500, 1458, 1419, 1412, 1400, 1367, 1354, 1331, 1254, 1221, 1157, 1092, 964, 837, 602.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ε) = 269 (2.11), 343 (1.89).

C₂₄H₂₆O₇ (426.46)	ber.: C 67.59	H 6.15
	gef.: C 66.87	H 5.76

5.8.18 (3-Acetyl-4-hydroxy-5,7-dimethoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl)-essigsäure-*tert*-butylester (78)

Entsprechend der **AAV 10** wird das Anthron **77** (286 mg, 0.68 mmol) in feuchtem, peroxidfreiem THF (50 mL) innerhalb von 8 h unter O₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur oxidiert. Zur Aufarbeitung wird die Mischung eingeeengt, mit CH₂Cl₂ (40 mL) versetzt und filtriert. Eine kurze Kieselgelsäule entfernt letzte Kupferreste. Das Produkt wird aus CH₂Cl₂/Ether kristallisiert und das Anthrachinon **78** in orangen Kristallen erhalten (288 mg, 0.67 mmol, 97 %, Smp.: 189 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.49 (s, 9 H, 3 × CH₃), 2.69 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 2H, CH₂), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 6.83 (d, $J_{6',8'}$ = 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.49 (d, $J_{6',8'}$ = 2.5 Hz, 1H, 8'-H), 7.63 (s, 1H, 1'-H), 13.64 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.4 (q, 3 × CH₃), 32.2 (q, CH₃), 40.5 (t, CH₂), 56.6 (q, OCH₃), 57.1 (q, OCH₃), 82.3 (s, C(CH₃)₃), 104.7 (d, C-8'), 105.3 (d, C-6'), 116.5 (s, C-10a'), 121.5 (d, C-1'), 132.9 (s, C-4a'), 136.8 (s, C-3'), 137.8 (s, C-2'), 140.6 (s, C-8a'), C-9a'), 160.7 (s, C-4'), 163.6 (s, C-5'), 166.1 (s, C-7'), 170.0 (s, C-1), 182.6 (s, C-9'), 188.0 (s, C-10'), 204.1 (s, C=O).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3435, 2976, 2846, 1728, 1720, 1697, 1674, 1633, 1595, 1556, 1489, 1458, 1431, 1367, 1354, 1335, 1321, 1277, 1248, 1213, 1151, 1130, 1113, 1065, 1036, 1016, 974, 854, 820, 752.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 270 (2.89), 425 (0.47).–

HRMS (EI, 70 eV, C₂₄H₂₄O₈): ber.: 440.1471
gef.: 440.1474

C₂₄H₂₄O₈ (440.44) ber.: C 65.45 H 5.49
gef.: C 65.39 H 5.25

5.8.19 (4-Acetoxy-3-acetyl-5,7-dimethoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yl)-essigsäure-*tert*-butylester (79)

Nach **Variante B** der AAV **3** wird eine auf 0 °C gekühlte Lösung des Anthrachinons **78** (0.45 mmol, 200 mg) mit Acetylchlorid (7 mmol, 0.5 mL) umgesetzt. Nach 15 min wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitergerührt. Nach Aufarbeitung wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CH₂Cl₂). Das Acetat **79** wird als orangener Feststoff erhalten (0.44 mmol, 210 mg, 96 %, Smp.: 121–123 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.48 (s, 9 H, 3 × CH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 2H, 2-H), 4.00 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 6.82 (d, $J_{6',8'} = 2.4$ Hz, 1H, 6'-H), 7.41 (d, $J_{6',8'} = 2.4$ Hz, 1H, 8'-H), 8.07 (s, 1H, 1'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.8 (q, CH₃), 28.4 (q, 3 × CH₃), 32.0 (q, CH₃), 40.0 (t, C-2), 56.4 (q, OCH₃), 57.2 (q, OCH₃), 82.5 (s, C(CH₃)₃), 103.3 (d, C-8'), 105.8 (d, C-6'), 117.4 (s, C-10a'), 125.6 (s, C-4a'), 127.7 (d, C-1'), 134.3 (s, C-3'), 136.8 (s, C-2'), 138.2 (s, C-8a'), 142.6 (s, C-9a'), 147.2 (s, C-4'), 162.9 (s, C-5'), 165.0 (s, C-7'), 169.4 (s, C=O), 169.6 (s, C=O), 182.9 (s, C-9', C-10'), 202.7 (s, C=O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 482 (4) [M⁺], 440 (14) [M⁺-C₂H₂O], 409 (2) [C₂₄H₂₄O₈⁺-CH₃O], 384 (18), 367 (6), 338 (15), 300 (4), 285 (5), 252 (4), 239 (7), 210 (5), 178 (30), 150 (18), 123 (10) [C₇H₇O₂⁺].–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 (3.25).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₆H₂₆O₉ ber.: 482.1577
gef.: 482.1578

5.8.20 [4-Hydroxy-5,7-dimethoxy-9,10-dioxo-3-(3-oxo-butyryl)-9,10-dihydroanthracen-2-yl]-essigsäure-*tert*-butylester (80)

Eine Lösung des Acetats **79** (0.41 mmol, 200mg) in THF wird bei 0 °C unter Schutzgasatmosphäre mit LiH (4 mmol, 32 mg) versetzt. Die Suspension wird für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Mit HCl (2 mol/L, 1 mL) wird die Suspension vorsichtig neutralisiert, auf 1/5 ihres Volumens am Rotationsverdampfer verringert und CH₂Cl₂ (80 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit HCl (2 mol/L, 2 × 20 mL) und Wasser (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/EtOH (1:1) wird das 1,3-Diketon **80** als orangener Feststoff erhalten, der in der NMR-Probenlösung vollständig enolisiert vorliegt (0.33 mmol, 158 mg, 81 %, Smp.: 167 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 1.48 (s, 9 H, 3 × CH₃), 2.21 (s, 3H, 4''-H), 3.78 (s, 2H, 2-H), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 5.98 (s, 1H, 2''-H), 6.83 (d, $J_{6',8'} = 2.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.48 (d, $J_{6',8'} = 2.3$ Hz, 1H, 8'-H), 7.69 (s, 1H, 1'-H), 13.71 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 25.5 (q, C-4''), 28.4 (q, 3 × CH₃), 41.1 (t, C-2), 56.6 (q, OCH₃), 57.1 (q, OCH₃), 82.1 (s, C(CH₃)₃), 104.4 (d, C-2''), 104.6 (d, C-8'), 105.3 (d, C-6'), 115.4 (s, C-10a'), 116.4 (s, C-4a'), 121.4 (d, C-1'), 132.7 (s, C-3'), 133.0 (s, C-2'), 137.8 (s, C-8a'), 141.6 (s, C-9a'), 160.7 (s, C-4'), 163.6 (s, C-5'), 166.1 (s, C-7'), 169.8 (s, C-3''), 182.6 (s, C-1), 185.5 (s, C-1''), 187.7 (s, C-9'), 191.8 (s, C-10').–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3427, 2979, 2932, 2845, 1734, 1628, 1595, 1559, 1487, 1455, 1368, 1324, 1251, 1212, 1150, 1113, 1063, 1040, 974.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 281 (4.76), 431 (1.79).–

MS (CI, 120 eV): m/z (%) = 483 (20) [M⁺+1], 465 (4), 427 (25), 383 (20), 365 (2), 169 (5), 85 (3), 57 (100) [C₄H₉⁺].–

HRMS (EI, 70 eV): C₂₆H₂₆O₉ ber.: 482.1577
gef.: 482.1578

C₂₆H₂₆O₉ (482.48) ber.: C 64.72 H 5.43
gef.: C 64.43 H 4.99

5.8.21 (9,11-Dimethoxy-2-methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4*H*-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-5-yl)-essigsäuremethylester (82)

Nach **Methode B** der **AAV 11** zur Ringschlussreaktion wird [4-Hydroxy-5,7-dimethoxy-9,10-dioxo-3-(3-oxo-butyryl)-9,10-dihydroanthracen-2-yl]-essigsäure-*tert*-butylester (**80**)

(0.1 mol, 49 mg) mit TFA (1 mL) und danach mit CH₂N₂-Lösung (0.3 mmol/mL, 0.5 mL) umgesetzt. Es wird nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Ether das Ringschlussprodukt **82** als orangener Feststoff erhalten (0.1 mmol, 39 mg, 91 %, Smp.: 295 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.55 (s, 3H, 13'-H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (s, 2H, 2-H), 6.24 (s, 1H, 3'-H), 6.87 (d, $J_{8',10'}$ = 2.4 Hz, 1H, 10'-H), 7.40 (d, $J_{8',10'}$ = 2.4 Hz, 1H, 8'-H), 7.98 (s, 1H, 6'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.9 (q, C-13'), 42.2 (t, C-2), 52.5 (q, OCH₃), 56.5 (q, OCH₃), 57.1 (q, OCH₃), 103.0 (d, C-8'), 106.0 (d, C-10'), 112.7 (d, C-3'), 118.0 (s, C-11a'), 124.1 (s, C-12a'), 125.9 (d, C-6'), 126.9 (s, C-4a'), 135.6 (s, C-5'), 136.3 (s, C-7a'), 141.4 (s, C-6a'), 156.4 (s, C-12b'), 162.4 (s, C-11'), 164.8 (s, C-2'), 167.2 (s, C-9'), 171.4 (s, C-1), 179.2 (s, C-4'), 180.0 (s, C-7'), 183.3 (s, C-12').–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 422 (60) [M⁺], 390 (100), 362 (80); 334 (20), 305 (25), 276 (10), 233 (5), 181 (16), 167 (18), 138 (5), 44 (5), 28 (4).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3437, 3082, 2989, 2952, 2846, 1736, 1678, 1653, 1624, 1591, 1558, 1466, 1437, 1392, 1373, 1344, 1325, 1302, 1279, 1240, 1215, 1200, 1182, 1165, 1140, 1113, 1065, 1043, 964, 901, 843, 752.–

HRMS (EI, 70 eV): C₂₃H₁₈O₈ ber.: 422.1001

gef.: 422.1018

5.8.22 (11-Hydroxy-9-methoxy-2-methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4*H*-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-5-yl)-essigsäuremethylester (**154**)

Zu einer Lösung des Dimethylethers **82** (2.2 mg, 5.3 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 mL) wird eine BBr₃/CH₂Cl₂-Lösung (1 mmol/mL) langsam zugetropft und für 1 Stunde bei –30 °C gerührt (DC-Kontrolle). Die Lösung wird in Dichlormethan (30 mL) aufgenommen und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Wasser (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Monomethylether **154** wird in Form roter Kristalle erhalten (1.6 mg, 4.0 mmol, 75 %, Smp.: 252–254 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (s, 2H, CH₂), 6.29 (s, 1H, 3'-H), 6.81 (d, $J_{8',10'}$ = 2.6 Hz, 1H, 10'-H), 7.40 (d, $J_{8',10'}$ = 2.6 Hz, 1H, 8'-H), 8.08 (s, 1H, 6'-H), 13.07 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 29.5 (q, CH₃), 41.7 (t, CH₂), 51.9 (q, OCH₃), 55.9 (q, OCH₃), 107.2 (d, C-8'), 107.5 (d, C-10'), 111.2 (d, C-3'), 112.3 (s, C-12a'), 121.2 (s, C-4a'), 126.3 (d, C-6'), 133.4 (s, C-7a'), 136.1 (s, C-6a'), 142.7 (s, C-5'), 156.3 (C-12b'), 165.3 (s, C-11'), 165.7 (s, C-9'), 166.4 (s, C-2'), 170.5 (s, C-1), 178.3 (s, C-12'), 181.4 (s, C-7'), 185.2 (s, C-4').–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 408 (20) [M⁺], 376 (48), 348 (92), 320 (34), 306 (12), 277 (6), 249 (6), 221 (5).–

HRMS (EI, 70 eV, C₂₂H₁₆O₈): ber.: 408.0845
 gef.: 408.0847

5.8.23 Premithramycinon H: (9,11-Dihydroxy-2-methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4*H*-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-5-yl)-essigsäuremethyl-ester) (52)^[40]

Zu einer Lösung des Dimethylethers **82** (122 mg, 0.29 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (30 mL) wird eine BBr₃/CH₂Cl₂-Lösung (1 mmol/mL, 4 mL) bei –40 °C langsam zugegeben und die Lösung für etwa 6 h bei 0–5 °C gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird in CH₂Cl₂ aufgenommen und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Wasser (10 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösemittel wird **Premithramycinon H (52)** als roter Feststoff erhalten (84 mg, 0.21 mmol, 74 %, Smp.: 254–260 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.38 (s, 2H, CH₂), 6.28 (s, 1H, 3'-H), 7.47 (s, 2H, 8'-H, 10'-H), 8.09 (s, 1H, 6'-H), 13.69 (s, 1H, OH).–

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.44 (d, *J*_{3',13'} = 0.7 Hz, 3 H, CH₃), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 4.12 (s, 2 H, CH₂), 6.38 (d, *J*_{3',13'} = 0.7 Hz, 1 H, 3'-H), 6.93 (d, *J*_{8',10'} = 2.8 Hz, 1 H, 10'-H), 7.19 (d, *J*_{8',10'} = 2.8 Hz, 1 H, 8'-H), 7.94 (s, 1 H, 6'-H), 10.32 (s, 1 H, OH), 13.02 (s, 1 H, OH).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 394 (10) [M⁺], 368 (5), 348 (6), 279 (10), 177 (10), 167 (12), 149 (30), 96 (45), 69 (56), 57 (100), 43 (82).–

HRMS (EI, 70 eV, C₂₁H₁₄O₈): ber.: 394.06887
 gef.: 394.06888

5.9 Synthese von (2-Methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4*H*-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-5-yl)-essigsäuremethylester (159)

5.9.1 (3-Acetyl-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yl)-essigsäure-*tert*-butylester (155)^[49]

Nach **AAV 10** wird das Anthron **65** (413 mg, 1.13 mmol) umgesetzt. Das Anthrachinon **155** wird nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/EtOH (1:1) als gelber Feststoff erhalten (412 mg, 1.08 mmol, 96 %, Lit.:^[49] 91 %, Smp.: 179 °C, Lit.:^[49] 188 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.49 (s, 9 H, 3 × CH₃), 2.72 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 2H, 2-H), 7.73 (s, 1H, 1'-H), 7.87 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 8.33 (m, 2H, 5'-H, 8'-H), 13.10 (s, 1H, OH).–

5.9.2 (4-Acetoxy-3-acetyl-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yl)-essigsäure-*tert*-butylester (156)^[49]

Nach **Variante B** der **AAV 3** wird das Anthrachinon **155** (390 mg, 1.02 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) mit Pyridin (0.7 mL), Essigsäurechlorid (0.6 mL) und DMAP (10 mg) umgesetzt. Das Acetat **156** wird nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/EtOH (1:1) als roter Feststoff erhalten (414 mg, 0.98 mmol, 96 %, Lit.:^[49] 94 %, Smp.: 150–151 °C, Lit.:^[49] 157 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.49 (s, 9 H, 3 × CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 2H, CH₂), 7.81–7.88 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 8.19 (s, 1H, 1'-H), 8.24–8.30 (m, 2H, 5'-H, 8'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.7 (q, C-2'''), 28.4 (q, 3 × CH₃, C-2_{tBu}), 32.0 (q, C-2''), 40.2 (t, C-2), 82.7 (s, C-1_{tBu}), 124.1 (s, C-4a'), 127.5 (d, C-5'), 127.8 (d, C-8'), 128.4 (d, C-1'), 132.9 (s, C-8a'), 134.5 (s, C-9a'), 134.6 (d, C-7'), 135.0 (d, C-6'), 135.2 (s, C-3'), 139.8 (s, C-10a'), 142.3 (s, C-2'), 147.4 (s, C-4'), 169.3 (s, C-1'''), 169.5 (s, C-1), 181.7 (s, C-10'), 182.3 (s, C-9'), 202.4 (s, C-1'').–

MS (CI, *iso*-Butan): *m/z* (%) = 423 (10) [M⁺+1], 405 (4), 367 (6), 333 (10), 307 (55), 280 (4), 80 (4), 57 (60).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3435, 3379, 3321, 3070, 2985, 2935, 1786, 1728, 1697, 1674, 1589, 1550, 1462, 1417, 1402, 1394, 1369, 1348, 1333, 1284, 1255, 1209, 1178, 1163, 1147, 1130, 1053, 1016, 960, 879, 843, 793, 756, 714, 625.–

5.9.3 [4-Hydroxy-9,10-dioxo-3-(3-oxo-buteryl)-9,10-dihydro-anthracen-2-yl]-essigsäure-*tert*-butylester (157)^[49]

Nach **AAV 4** wird das Acetat **156** (348 mg, 0.83 mmol) umgesetzt. Die 1,3-Diketoverbindung **157** wird nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/EtOH (1:1) als orangener Feststoff erhalten (280 mg, 0.66 mmol, 80 %, Lit.:^[49] 92 %, Smp: 180 °C, Lit.:^[49] 183 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 1.48 (s, 9 H, 3 \times CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 2H, 2-H), 5.99 (s, 1H, 2''-H), 7.77 (s, 1H, 1'-H), 7.83–7.89 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 8.27–8.37 (m, 2H, 5'-H, 8'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 25.5 (q, CH₃), 28.4 (q, 3 \times CH₃), 41.3 (t, C-2), 82.2 (s, C-1_{Bu}), 104.4 (d, C-2''), 115.7 (s, C-4a'), 122.3 (d, C-1'), 127.5 (d, C-5'), 127.9 (d, C-8'), 132.3 (s, C-3'), 133.5 (s, C-8a'), 133.8 (s, C-10a'), 134.9 (d, C-7'), 135.4 (d, C-6'), 143.3 (s, C-9a'), 160.6 (s, C-2'), 169.5 (s, C-4'), 182.2 (s, C-1), 184.9 (s, C-3''), 188.8 (s, C-9', C-10'), 191.9 (s, C-1').–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 422 (4) [M⁺], 366 (75), 307 (80), 279 (65), 264 (36), 235 (15), 180 (6), 152 (14), 140 (4), 91 (10), 71 (6), 29 (32).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3437, 2983, 2931, 2360, 2332, 1732, 1670, 1626, 1587, 1560, 1485, 1419, 1358, 1309, 1275, 1261, 1207, 1167, 1147, 1132, 1061, 1049, 978, 935, 804, 796, 719.–

C₂₄H₂₂O₇ (422.43)	ber.: C 68.24	H 5.25
	gef.: C 68.10	H 5.03

5.9.4 (2-Methyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4*H*-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-5-yl)-essigsäuremethylester (159)

Nach **Methode B** der **AAV 11** wird die Diketoverbindung **157** (65 mg, 0.19 mmol) umgesetzt. Das Benzo[*a*]anthrachinon **159** wird als rot gefärbter Feststoff erhalten (60 mg, 0.17 mmol, 89 %, Smp.: 197–204 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.58 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, CH₃), 4.40 (s, 2H, 2-H), 6.29 (s, 1H, 3'-H), 7.81–7.93 (m, 2H, 8'-H, 11'-H), 8.11 (s, 1H, 6'-H), 8.30–8.37 (m, 2H, 9'-H, 10'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.3 (q, CH₃), 42.0 (t, CH₂, C-2), 52.2 (q, OCH₃), 112.5 (d, C-3'), 121.9 (s, C-12b'), 126.3 (s, C-4a'), 126.5 (d, C-6'), 127.1 (d, C-11'), 127.5 (d, C-8'), 132.2 (s, C-7a'), 134.3 (s, C-6a'), 134.6 (d, C-9'), 135.1 (d, C-10'), 136.5 (s, C-

11a'), 142.7 (s, C-5), 156.8 (s, C-12b'), 167.5 (s, C-2'), 171.2 (s, C-1), 179.2 (s, C-12'), 181.2 (s, C-7'), 182.4 (s, C-4').–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 279 (4.28), 373 (1.97).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 362 (32) [M⁺], 330 (64), 302 (48), 274 (52), 248 (30), 231 (22), 205 (24), 165 (10), 151 (16), 109 (8), 91 (24), 57 (10), 28 (28).–

C₂₁H₁₄O₆ (362.33) ber.: C 69.61 H 3.89

gef.: C 68.93 H 3.49

5.10 Synthese von (2-Ethyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4*H*-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-5-yl)-essigsäuremethylester (162)

5.10.1 *tert*-Butyl-2-(3-acetyl-9,10-dioxo-4-propoxy-9,10-dihydro-anthracen-2-yl)acetat(66)^[49]

Nach Variante B der AAV 3 wird das Anthrachinon 155 (37 mg, 0.096 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) mit Pyridin (0.2 mL), Essigsäurechlorid (0.2 mL) und DMAP (2 mg) umgesetzt. Der Ester 66 wird nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/EtOH (1:1) als roter Feststoff erhalten (36 mg, 0.091 mmol, 95 %, Lit.:^[49] 92 %, Smp.: 120–122 °C, Lit.:^[49] 125 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 3''-H), 1.45 (s, 9H, *t*Bu), 2.57 (s, 3H, CH₃), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H, 2''-H), 3.80 (s, 2H, 2-H), 7.75–7.84 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 8.15 (s, 1H, 1'-H), 8.20–8.29 (m, 2H, 5'-H, 8'-H).–

5.10.2 *tert*-Butyl-2-(4-hydroxy-9,10-dioxo-3-(3-oxopentanoyl)-9,10-dihydroanthracen-2-yl)acetat (160)^[49]

Nach AAV 4 wird Ester 66 (36 mg, 0.091 mmol) umgesetzt. Die 1,3-Diketoverbindung 160 wird nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/EtOH (1:1) als roter Feststoff erhalten, der überwiegend in der enolisierten Form vorliegt (30 mg, 0.076 mmol, 81 %, Lit.:^[49] 82 %, Smp: 126 °C, Lit.:^[49] 129 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] (Enolform) = 1.20 (t, $J_{4,5}$ = 7.5 Hz, 3H, 5''-H), 1.45 (s, 9H, *t*Bu), 2.47 (q, $J_{4,5}$ = 7.5 Hz, 2H, 4''-H), 3.86 (s, 2H, 2-H), 5.95 (s, 1H, 2''-H), 7.73 (s, 1H, 1'-H), 7.80–7.84 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 8.28–8.29 (m, 2H, 5'-H, 8'-H), 13.13 (s, 1H, OH), 15.40 (bs, 1H, OH).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] (Ketoform) = 1.09 (t, $J_{4,5}$ = 7.2 Hz, 3H, 5''-H), 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 2.62 (q, $J_{4,5}$ = 7.2 Hz, 2H, 4''-H), 3.90 (s, 2H, 2-H), 4.18 (s, 2H, 2''-H), 7.68 (s, 1H, 1'-H), 7.80–7.84 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 8.28–8.29 (m, 2H, 5'-H, 8'-H), 13.23 (s, 1H, OH).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3452, 3437, 2978, 2947, 2854, 1739, 1670, 1651, 1631, 1581, 1462, 1439, 1354, 1331, 1269, 1203, 1169, 1095, 1072, 1011, 717.–

5.10.3 (2-Ethyl-4,7,12-trioxo-7,12-dihydro-4*H*-1-oxa-benzo[*a*]anthracen-5-yl)-essigsäuremethylester (162)

Nach **Methode B** der **AAV 11** wird aus dem Anthrachinon **160** (28 mg, 0.071 mmol) ein rot gefärbter Feststoff als Ringschlussprodukt **162** erhalten (18 mg, 0.048 mmol, 68 %, Smp.: 268–270 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.44 (t, $J_{1'',2''}$ = 7.5 Hz, 3H, 2-H''), 2.81 (q, $J_{1'',2''}$ = 7.5 Hz, 2H, 1-H''), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (s, 2H, CH₂), 6.26 (s, 1H, 3-H), 7.76–7.90 (m, 2H, 9-H', 10-H'), 8.06 (s, 1H, 6-H'), 8.24–8.32 (m, 2H, 8-H', 11-H').–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.2 (q, C-2''), 27.8 (t, C-1''), 42.3 (t, C-2), 52.5 (q, OCH₃), 111.2 (d, C-3'), 122.2 (s, C-12a'), 126.6 (d, C-6'), 127.4 (d, C-8'/C-11'), 127.7 (d, C-8'/C-11'), 132.4 (s, C-4a'), 134.4 (d, C-9'/C-10'), 134.9 (s, C-7a', C-11a'), 135.3 (d, C-9'/C-10'), 136.7 (s, C-5'), 142.9 (s, C-6a'), 171.4 (s, C-12b'), 172.0 (s, C-2'), 179.5 (s, C-7', C-12'), 181.3 (s, C-1), 182.7 (s, C-4').–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3521, 3460, 2916, 2850, 1747, 1716, 1674, 1651, 1589, 1466, 1439, 1389, 1369, 1346, 1323, 1284, 1254, 1200, 1173, 968, 930, 849, 725.–

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 275 (4.32), 335 (1.74), 372 (1.57).–

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

gef.: 376.0849

C₂₂H₁₆O₆ (376.36) ber.: C 70.21 H 4.29

gef.: C 69.91 H 4.44

5.11 Katalytische Oxidation von Mono- und Dimethylhydrochinonen mit CAN und TBHP

5.11.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur katalytischen Oxidation der Hydrochinone AAV 13

Zu einer Lösung der Hydrochinone **Ia-g**, **IIa-e** (1 mmol) in Acetonitril (15 mL) und Wasser (5 mL) wird eine Lösung CAN (0.2 mL, 0.1 mol/L, 2 mol%) und für **Ile** Pyridin-2,6-dicarbonsäure-*N*-oxid (4 mg, 2 mol%) in Wasser (5 mL) gegeben. Zu dieser Lösung wird eine mit CH₃CN verdünnte wässrige TBHP-Lösung mittels Perfusor innerhalb der angegebenen Reaktionszeiten bei angegebener Temperatur zugegeben. Der Verlauf der Reaktion wird mittels DC verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung mit CH₂Cl₂ (50 mL) verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird nochmals mit CH₂Cl₂ (30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, und die Produkte **IIIa-g**, **IVa-e** werden nach Kristallisation oder säulenchromatographischer Trennung als Feststoffe erhalten.

5.11.2 Pyridin-2,6-dicarbonsäure-*N*-oxid^[54]

Für die Oxidation wird Pyridin-2,6-dicarbonsäure (33.4 g, 200 mmol) vorgelegt und mit einer Lösung aus Na₂WO₄ × 2 H₂O (2.0 g, 6.6 mmol) in 30 %iger H₂O₂ (100 mL) tropfenweise versetzt. Die Mischung wird auf 90–100 °C erhitzt und 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach weiterer tropfenweiser Zugabe von 50 %iger H₂O₂ (145 mL) wird die Lösung langsam über Nacht abgekühlt. Der kristalline Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen. Das *N*-Oxid wird in Form weißer Kristalle erhalten (22.6 g, 123 mmol, 62 %, Lit.:^[54] 75 %, Smp.: 160 °C, Lit.:^[54] 158–160 °C).

5.12 Untersuchungen zur Synthese des Naturstoffes Espicufolin

5.12.1 Darstellung von 4-Acetoxy-2-*tert*-butoxycarbonylmethyl-6-oxo-cyclohex-1-encarboxylsäure-*tert*-butylester (**163**)^[78]

Unter Schutzgasatmosphäre wird 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-6-oxo-cyclohex-1-encarboxylicsäure-*tert*-butylester (**142**) (36 mmol, 11.74 g) mit Essigsäureanhydrid (24 mL), Pyridin (40 mL) und katalytischen Mengen DMAP (50 mg) versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird auf Eiswasser (200 mL) gegossen, zweimal mit Essigsäureethylester (je 200 mL) extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser (100 mL) und NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Acetat **163** wird als leicht gelbes Öl erhalten (35 mmol, 12.87 g, 97 %, Lit.:^[78] 76 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 1.44 (s, 9 H, 3 \times CH₃), 1.51 (s, 9 H, 3 \times CH₃), 2.01 (s, 2H, 1'-H), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.51–2.84 (m, 2H, 5-H), 5.13 (m, 1H, 4-H), 5.70 (s, 1H, 3-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): (Enol) δ [ppm] = 21.5 (q, CH₃), 28.4 (q, 3 \times CH₃), 28.5 (q, 3 \times CH₃), 30.7 (t, CH₂), 33.7 (t, C-5), 67.3 (d, C-4), 80.8 (s, C(CH₃)₃), 82.9 (s, C(CH₃)₃), 119.5 (d, C-3), 125.4 (s, C-1), 143.5 (s, C-2), 151.1 (s, C-6), 164.8 (s, C=O), 165.9 (s, C=O), 167.7 (s, C=O).–

5.12.2 Darstellung von 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-6-hydroxy-benzoesäure-*tert*-butylester (**164**)^[78]

Zu einer Lösung des Acetats **163** (35 mmol, 12.87 g) in CH₂Cl₂ (100 mL) wird DBU (15 mL) gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Methanol (50 mL) und K₂CO₃ (10 g) werden zu der Lösung gegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit verdünnter HCl (2 mol/L) angesäuert und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert (je 200 mL). Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser (100 mL) und NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Phenol **164** wird als leicht gelbes Öl erhalten (26 mmol, 8.21 g, 74 %, Lit.:^[78] 83 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.48 (s, 9 H, 3 × CH₃), 1.65 (s, 9 H, 3 × CH₃), 3.96 (s, 2H, 1'-H), 6.69 (d, $J_{3,4}$ = 8.32 Hz, 1H, 3-H), 6.94 (d, $J_{4,5}$ = 7.34 Hz, 1H, 5-H), 7.33 (dd, $J_{4,5}$ = 7.34 Hz, $J_{3,4}$ = 8.32 Hz, 1H, 4-H), 11.41 (s, 1H, OH).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.6 (q, 6 × CH₃), 43.6 (t, C-1''), 81.3 (s, C-1'''), 84.5 (s, C-1'''), 114.4 (s, C-5), 117.7 (d, C-1), 123.9 (d, C-3), 134.0 (d, C-4), 137.1 (s, C-2), 163.0 (s, C-6), 170.8 (s, C-1'), 171.2 (s, C-2'').–

MS (CI, *iso*-Butan): m/z (%) = 308 (4) [M⁺], 252 (14) [M⁺-C₄H₈], 196 (100) [M⁺-2×C₄H₈], 160 (10), 134 (38), 121 (2), 105 (12), 77 (5), 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (20) [C₃H₅⁺].–

5.12.3 2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-6-methoxybenzoesäure-*tert*-butylester (165)^[148]

Zu einer Lösung des Di-*tert*-butylesters **164** (3.54 g, 11.5 mmol) in trockenem Aceton (30 mL) werden MeI (4 mL) und Ag₂O (3.48 g, 15 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Methylether **165** wird als viskoses Öl erhalten (3.67 g, 11.4 mmol, 99 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.48 (s, 9 H, CH₃), 1.63 (s, 9 H, CH₃), 3.60 (s, 2H, 1''-H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, $J_{4,5}$ = 8.27 Hz, 1H, 5-H), 6.91 (d, $J_{3,4}$ = 7.11 Hz, 1H, 3-H), 7.31 (dd, $J_{3,4}$ = 7.11 Hz, $J_{4,5}$ = 8.27 Hz, 1H, 4-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.5 (q, CH₃), 28.6 (q, CH₃), 40.01 (t, C-1''), 56.4 (q, OCH₃), 81.3 (s, C(CH₃)₃), 82.4 (s, C(CH₃)₃), 110.4 (d, C-5), 123.0 (d, C-3), 126.1 (s, C-1), 130.3 (d, C-4), 133.1 (s, C-2), 156.9 (s, C-6), 167.3 (s, C-1'), 170.5 (s, C-2'').–

MS (CI, *iso*-Butan, 200 eV): m/z (%) = 323 [M⁺+1] (100), 267 (28), 211 (18), 193 (2), 57 (76), 43 (6).–

5.12.4 2-Carboxymethyl-6-methoxybenzoesäure (166)^[148]

Der Di-*tert*-butylester **165** (3.67 g, 11.4 mmol) wird nach **AAV 5** umgesetzt. Die Dicarbonsäure **166** wird in farblosen Kristallen erhalten (2.16 g, 10.3 mmol, 90 %, Smp.: 289 °C).

¹H-NMR (200 MHz, MeOH-*d*₄): δ [ppm] = 3.73 (s, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 5.16 (bs, 2H, OH), 6.95 (d, $J_{4,5}$ = 7.68 Hz, 1H, 5-H), 7.02 (d, $J_{3,4}$ = 8.43 Hz, 1H, 3-H), 7.36 (dd, $J_{3,4}$ = 8.43 Hz, $J_{4,5}$ = 7.68 Hz, 1H, 4-H).–

^{13}C -NMR (50 MHz, MeOH-d_4): δ [ppm] = 38.6 (t, C-1''), 55.5 (q, OCH_3), 110.3 (d, C-5), 123.2 (d, C-3), 124.6 (s, C-1), 130.9 (s, C-2), 133.7 (d, C-4), 157.1 (s, C-6), 170.3 (s, C-1'), 173.7 (s, C-2'').–

5.12.5 2-Methoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäure (**167**)^[79]

Die 2-Carboxymethyl-6-methoxybenzoesäure (**166**) (3.50 g, 16.7 mmol) wird nach **AAV 7** in den Monoester **167** übergeführt. Das Produkt wird als farbloses, viskoses Öl erhalten (3.56 g, 15.9 mmol, 95 %).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 2H, CH_2), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 7.00 (dd, $J_{3,4;4,5} = 7.8$ Hz, 8.3 Hz, 2H, 3-H, 5-H), 7.47 (dd, $J_{3,4;4,5} = 7.8$ Hz, 8.3 Hz, 1H, 4-H), 11.17 (bs, 1H, OH).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 40.6 (t, C-1''), 52.5 (q, OCH_3), 57.0 (q, OCH_3), 111.4 (d, C-3), 120.8 (s, C-1), 125.2 (d, C-5), 132.7 (d, C-4), 137.0 (s, C-6), 158.4 (s, C-2), 169.2 (s, C-2''), 172.3 (s, C-1').–

5.12.6 2-Methoxy-6-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-3-encarboxylsäuremethylester (**169**)

Nach **AAV 14** wird das Allen **147** (10.41 g, 66.7 mmol) mit dem Dien **168** umgesetzt (8.22 g, 97.7 mmol). Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel CH_2Cl_2 , 10 g Kieselgel pro g Substanz) wird das Produkt **169** als gelb gefärbtes viskoses Öl erhalten (14.68 g, 61.1 mmol, 92 %).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 2H, CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (bs, 1H, 1-H), 4.92 (m, 1H, 2-H), 5.51–6.67 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H).–

MS (CI, *iso*-Butan, 200 eV): m/z (%) = 241 [$\text{M}^+ + 1$] (100), 204 (18), 193 (22), 111 (6), 57 (50), 43 (7).–

5.12.7 2-Methoxy-6-methoxycarbonylmethylbenzoesäuremethylester (170)^[78]

Zu einer Lösung von 2-Methoxy-6-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-3-encarboxylsäuremethylester (**169**) (4.4 g, 18.3 mmol) in trockenem Dioxan (40 mL) wird bei 0 °C DDQ (1.1 g) zugegeben. Es wird innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt und danach für eine halbe Stunde die Temperatur auf 60 °C gehalten. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CH₂Cl₂). Der Homophthalsäureester **170** wird als farbloses, viskoses Öl erhalten (2.66 g, 11.2 mmol, 61 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.44 (s, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 5.67 (d, $J_{4,5}$ = 2.0 Hz, 1H, 5-H), 5.94 (m, 1H, 3-H), 6.02 (m, 1H, 4-H).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3003, 2978, 2933, 2839, 1732, 1587, 1471, 1439, 1392, 1367, 1335, 1290, 1267, 1213, 1174, 1149, 1117, 1074, 1038, 964, 850, 768.–

5.12.8 *tert*-Butyl-4-(8-methoxy-1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)-3-oxobutanoat (171)^[49]

Nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 8** wird der Homophthalsäureester **167** (3.3 g, 14.7 mmol) mit dem Dianion des TBAA (6.6 mL, 40 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: CH₂Cl₂:Methanol = 98:2) gereinigt und das Isocoumarin **171** als orangebrauner Feststoff erhalten (3.1 g, 12.0 mmol, 82 %, Lit.:^[49] 60 %, Smp.: 90 °C, Lit.:^[79] 89–92 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.47 (s, 9H, CH₃), 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, $J_{6',7'}$ = 7.8 Hz, 2H, 5'-H, 7'-H), 7.61 (dd, $J_{5',6'}$ = 7.3 Hz, $J_{6',7'}$ = 7.8 Hz, 1H, 6'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.4 (q, 3 × CH₃), 47.2 (t, C-2), 50.6 (t, C-4), 56.7 (q, OCH₃), 82.9 (s, C(CH₃)₃), 107.1 (d, C-4'), 109.5 (s, C-8a'), 110.7 (d, C-7'), 118.0 (d, C-5'), 136.4 (d, C-6'), 140.1 (s, C-4a'), 150.7 (s, C-3'), 159.4 (s, C-1'), 162.0 (s, C-8'), 166.3 (s, C-1), 197.9 (s, C-3).–

5.12.9 *tert*-Butyl-2-(3-acetyl-4-hydroxy-5-methoxy-10-oxo-9,10-dihydro-2-anthracenyl)acetat (172)^[49]

Nach **AAV 9** wird das Isocoumarin **171** (3.0 g, 9.0 mmol) mit dem Dianion des Acetylacetons (4.0 g, 4.1 mL, 40 mmol) umgesetzt. Nach Kristallisation wird das Produkt als orangenes Pulver erhalten (1.95 g, 4.9 mmol, 55 %, Lit.:^[49] 39 %, Smp.: 166–168 °C, Lit.:^[49] 168 °C). Es liegt zu etwa 80 % als Anthron und 20 % als Anthranol vor.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] (Anthon) = 1.49 (s, 9H, 3 × CH₃), 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, $J_{6',7'} = 8.0$ Hz, 1H, 6'-H), 7.09 (d, $J_{7',8'} = 8.0$ Hz, 1H, 8'-H), 7.58 (dd, $J_{6',7';7',8'} = 8.0$ Hz, 1H, 7'-H), 13.81 (s, 1H, OH).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] (Anthranol) = 1.51 (s, 9H, 3 × CH₃), 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 (dd, $J_{6',7'} = 7.5$ Hz, $J_{7',8'} = 8.5$ Hz, 1H, 7'-H), 7.48 (d, $J_{7',8'} = 8.5$ 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 indiziert.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.2 (q, tBu_K), 28.2 (q, tBu_E), 32.0 (q, COCH_{3,K}), 32.2 (q, COCH_{3,E}), 33.6 (t, C-9'_K), 40.6 (t, CH_{2,K}), 40.9 (t, CH_{2,E}), 56.3 (OCH_{3,K}), 57.0 (q, OCH_{3,E}), 81.3 (s, tBu_K), 81.3 (s, 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, CO₂tBu), 171.4 (s, CO₂tBu), 190.4 (s, C-10'), 203.3 (s, CO), 203.8 (s, CO).–

5.12.10 *tert*-Butyl-2-(3-acetyl-4-hydroxy-5-methoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-2-anthracenyl)acetat (173)^[49]

Entsprechend der **AAV 10** wird das Anthron **172** (1.0 g, 2.53 mmol) in feuchtem, peroxidfreiem THF (100 mL) innerhalb von 8 h unter O₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur oxidiert. Zur Aufarbeitung wird die Mischung eingeeengt, mit CH₂Cl₂ (60 mL) versetzt und filtriert. Eine kurze Kieselgelsäule entfernt letzte Kupferreste. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: CH₂Cl₂). Das Anthrachinon **173**

wird nach Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Diethylether als orangener Feststoff (1.0 g, 2.44 mmol, 97 %, Lit.:^[49] 62 %, Smp.: 189 °C, Lit.:^[49] 197 °C) erhalten.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.48 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 2.69 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 2H, CH_2), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 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).–

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.4 (q, $3 \times \text{CH}_3$), 32.2 (q, COCH_3), 40.5 (t, CH_2), 57.1 (q, OCH_3), 82.3 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 116.7 (s, C-4a'), 118.8 (d, C-6'), 120.7 (d, C-8'), 120.9 (s, C-3'), 121.5 (d, C-1'), 132.9 (s, C-10a'), 135.8 (s, C-8a'), 136.6 (d, C-7'), 136.7 (s, C-9a'), 141.2 (s, C-2'), 160.6 (s, C-5'), 161.4 (s, C-4'), 169.8 (s, CO_2tBu), 182.5 (s, C-9'), 189.0 (s, C-10'), 203.8 (s, CO).–

MS (CI, NH_3 , 125 °C): m/z (%) = 410 (100) [M^+], 396 (30), 368 (12), 300 (62).–

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (410.42)	ber.: C 67.31	H 5.40
	gef.: C 66.89	H 5.45

5.12.11 2-Methylbuttersäurechlorid (**174**)^[149]

2-Methylbuttersäure (196 mmol, 20.0 g) wird mit Thionylchlorid (220 mmol, 26.2 g, 16.0 mL) versetzt und wenige Tropfen DMF zugegeben. Die Reaktion setzt spontan ein, und die Reaktionsmischung wird für zwei Stunden bei 40 °C gerührt. Das Rohprodukt wird destilliert und das Säurechlorid **174** als farbloses Öl erhalten (166 mmol, 17.4 g, 85 %, Sdp.: 32 °C/1 mbar, Lit.:^[149] 118 °C).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.00 (t, $J_{3,4} = 7.4$ Hz, 3H, 4-H), 1.31 (d, $J_{2,1'} = 6.9$ Hz, 3H, 1'-H), 1.63 (m, 1H, $3\alpha\text{-H}$), 1.86 (m, 1H, $3\beta\text{-H}$), 2.84 (m, 1H, 2-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.5 (q, C-4), 16.9 (q, C-1'), 26.9 (t, C-3), 53.3 (d, C-2), 178.1 (s, CO).–

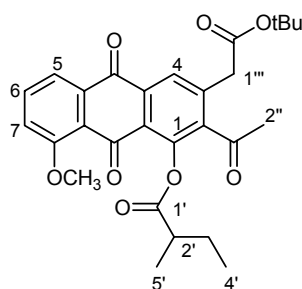
(*S*)-2-Methylbuttersäurechlorid ((*S*)-**174**)

(*S*)-(+)-2-Methylbuttersäure (4.3 mmol, 440 mg) wird in trockenem Dichlormethan (5 mL) gelöst und mit Oxalylchlorid (5.0 mmol, 0.4 mL) versetzt. Die Reaktion setzt spontan ein, und die Reaktionsmischung wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Oxalylchlorid wird im Vakuum entfernt. Das Säurechlorid (**(S)**-**174**) wird als farbloses Öl erhalten (4.2 mmol, 507 mg, 99 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.00 (t, $J_{3,4}$ = 7.4 Hz, 3H, 4-H), 1.31 (d, $J_{2,1'}$ = 6.9 Hz, 3H, 1'-H), 1.63 (m, 1H, 3 α -H), 1.86 (m, 1H, 3 β -H), 2.84 (m, 1H, 2-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.5 (q, C-4), 16.9 (q, C-1'), 26.9 (t, C-3), 53.3 (d, C-2), 178.1 (s, CO).–

5.12.12 2-Acetyl-3-(2-*tert*-butoxy-2-oxoethyl)-8-methoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl-2-methylbutanoat (**175**)

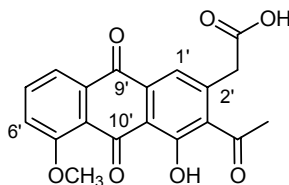


Zu einer Lösung des Phenols **173** (244 mg, 0.60 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (2 mL) werden nacheinander Pyridin (0.1 mL), 2-Methylbuttersäurechlorid **174** (0.1 mL) und DMAP (3 mol%) zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt (etwa 6 h). Nach vollständigem Umsatz wird die Mischung mit Wasser versetzt (20 mL) und zweimal mit CH₂Cl₂ (je 30 mL) extrahiert. Es wird nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 mL), verdünnter HCl (2 mol/L, 10 mL), Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Ester **175** fällt in Form eines orangenen Feststoffes an, der nicht weiter gereinigt werden muss (270 mg, 0.55 mmol, 92 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.98 (t, $J_{3',4'}$ = 7.4 Hz, 3H, 4'-H), 1.22 (d, $J_{2',5'}$ = 7.0 Hz, 3H, 5'-H), 1.46 (s, 9H, 3 × CH₃), 1.55 (m, 1H, 3 α '-H), 1.73 (m, 1H, 3 β '-H), 2.50 (m, 1H, 2'-H), 2.58 (s, 3H, COCH₃), 3.72 (s, 2H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 7.32 (d, $J_{6,7}$ = 6.8 Hz, 1H, 7-H), 7.67 (dd, $J_{5,6}$ = 6.8 Hz, $J_{6,7}$ = 6.8 Hz, 1H, 6-H), 7.84 (d, $J_{5,6}$ = 6.8 Hz, 1H, 5-H), 8.05 (s, 1H, 4-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.7 (q, C-4'), 16.2 (q, C-5'), 26.6 (t, C-3'), 28.4 (q, 3 × CH₃), 40.0 (t, C-1'''), 41.3 (d, C-2'), 42.4 (q, C-2''), 57.1 (q, OCH₃), 82.5 (s, C(CH₃)₃), 119.0 (d, C-7), 119.7 (d, C-5), 123.2 (s, C-9a), 126.6 (s, C-8a), 127.3 (d, C-4), 134.2 (s, C-10a), 135.1 (s, C-4a), 135.2 (d, C-6), 138.0 (s, C-2), 142.3 (s, C-3), 146.8 (s, C-1), 160.4 (s, C-8), 169.5 (s, C-2'''), 172.8 (s, C-1'), 181.6 (s, C-9), 182.9 (s, C-10), 202.7 (s, C-1'').–

5.12.13 2-(3-Acetyl-4-hydroxy-5-methoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yl)essigsäure (176)



Nach **AAV 5** wird der *tert*-Butylester **173** (520 mg, 1.27 mmol) mit TFA in CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung Kristallisation aus Ethanol wird das Anthrachinon **176** mit freier Säure als orangefarbener, kristalliner Feststoff erhalten (400 mg, 1.13 mmol, 89 %, Smp.: 237 °C).

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 (d, $J_{7',8'} = 7.8$ Hz, $J_{6',8'} = 1.0$ Hz, 1H, 8'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 35.9 (q, CH₃), 43.1 (t, CH₂), 60.9 (q, OCH₃), 120.7 (s, C-4a'), 123.1 (d, C-6'), 123.1 (s, C-3'), 123.2 (s, C-10a'), 124.6 (d, C-1'), 124.7 (s, C-8a'), 125.5 (d, C-8'), 137.0 (s, C-9a'), 139.6 (s, C-2'), 140.8 (d, C-7'), 144.9 (s, C-5'), 165.4 (s, C-4'), 176.3 (s, C-1), 186.6 (s, C-9', C-10'), 208.6 (s, CO).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3446, 3165, 1747, 1734, 1689, 1670, 1626, 1595, 1583, 1566, 1468, 1444, 1392, 1363, 1352, 1284, 1275, 1236, 1213, 1182, 1038, 962, 835, 752, 611.–

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 415 (4.34).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354 (4) [M⁺], 310 (70) [M⁺ - CO₂], 295 (100), 252 (10), 224 (4), 196 (3), 168 (6), 139 (6), 44 (7).–

HRMS (EI, 70 eV): C₁₉H₁₄O₇ ber.: 354.07395

gef.: 353.97786

C₁₉H₁₄O₇ (354.31) ber.: C 64.41 H 3.98

gef.: C 64.29 H 3.74

5.12.14 2-Acetyl-1-hydroxy-8-methoxy-3-methylantracen-9,10-dion (177)

Zur Decarboxylierung wird die Carbonsäure **176** (340 mg, 0.96 mmol) mit trockenem DMF (5 mL) versetzt und über Nacht unter Schutzgasatmosphäre bei 40 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird in Ethylacetat (80 mL) aufgenommen und nacheinander mit verdünnter HCl (2 mol/L, 2 × 30 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 × 20 mL), Wasser (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im

Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird in Ethanol umkristallisiert und das Methylanthrachinon **177** als oranger, feinkristalliner Feststoff erhalten (226 mg, 0.73 mmol, 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, $J_{5,7} = 1.0$ 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 (s, C-9a), 118.8 (d, C-4), 120.7 (d, C-7), 121.2 (d, C-5), 132.6 (s, C-8a), 136.0 (s, C-2), 136.4 (d, C-6), 136.7 (s, C-10a, C-4a), 144.2 (s, C-3), 160.0 (s, C-8), 161.4 (s, C-1), 182.8 (s, C-10), 188.9 (s, C-9), 203.9 (s, CO).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3437, 2981, 2927, 2848, 1685, 1631, 1585, 1487, 1468, 1446, 1352, 1286, 1271, 1230, 1184, 1068, 1036, 1012, 962, 849, 750.–

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 415 (3.59).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310 (25) [M⁺], 295 (45), 279 (4), 252 (5), 167 (4), 149 (10), 98 (100), 84 (10), 57 (14), 43 (10).–

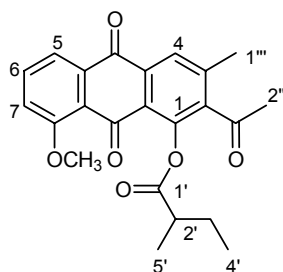
HRMS (EI, 70 eV): C₁₈H₁₄O₅ ber.: 310.08412

gef.: 310.08414

C₁₈H₁₄O₅ (310.30) ber.: C 69.67 H 4.55

gef.: C 69.32 H 4.05

5.12.15 2-Acetyl-8-methoxy-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl-2-methylbutanoat (**178**)



Zu einer Lösung des Phenols **177** (220 mg, 0.71 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (2 mL) werden nacheinander Pyridin (0.1 mL), 2-Methylbuttersäurechlorid (0.1 mL) und DMAP (3 mol%) zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt (etwa 6 h). Nach vollständigem Umsatz wird die

Mischung mit Wasser versetzt (20 mL) und zweimal mit CH_2Cl_2 (je 30 mL) extrahiert. Es wird nacheinander mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL), verdünnter HCl (2 mol/L, 10 mL), Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Ester **178** fällt in Form eines orangen Feststoffes an, der nicht weiter gereinigt werden muss (266 mg, 0.68 mmol, 95 %, Smp.: 158 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.10 (t, $J_{3',4'} = 7.5$ Hz, 3H, 4'-H), 1.40 (d, $J_{2',5'} = 7.0$ Hz, 3H, 5'-H), 1.68 (m, 1H, 3 $_{\alpha}'$ -H), 1.97 (m, 1H, 3 $_{\beta}'$ -H), 2.43 (s, 3H, COCH_3), 2.54 (s, 3H, CH_3), 2.87 (m, 1H, 2'-H), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 7.33 (dd, $J_{6,7} = 8.4$ Hz, $J_{5,7} = 1.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.70 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{6,7} = 8.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.89 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{5,7} = 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 8.03 (d, $J_{4,1''} = 0.5$ Hz, 1H, 4-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.8 (q, C-4'), 16.3 (q, C-5'), 19.7 (q, C-1'''), 26.5 (t, C-3'), 32.3 (q, C-2''), 41.3 (d, C-2'), 57.1 (q, OCH_3), 119.0 (d, C-7), 119.8 (d, C-5), 123.3 (C-9a), 125.6 (s, C-8a), 126.8 (d, C-4), 134.1 (s, C-10a), 135.1 (d, C-6), 135.2 (s, C-4a), 140.6 (s, C-2), 142.5 (s, C-3), 146.2 (s, C-1), 160.4 (s, C-8), 174.8 (s, C-1'), 181.5 (s, C-9), 183.2 (s, C-10), 202.6 (s, C-1'').–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3431, 2972, 2939, 2925, 1763, 1707, 1672, 1657, 1589, 1466, 1446, 1360, 1331, 1313, 1279, 1265, 1227, 1186, 1119, 1111, 1092, 1076, 1034, 1014, 993, 943, 791, 752, 742.–

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 382 (3.74).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 394 (12) [M^+], 310 (100), 295 (64), 252 (5), 167 (10), 149 (22), 113 (5), 85 (20), 57 (65), 43 (8).–

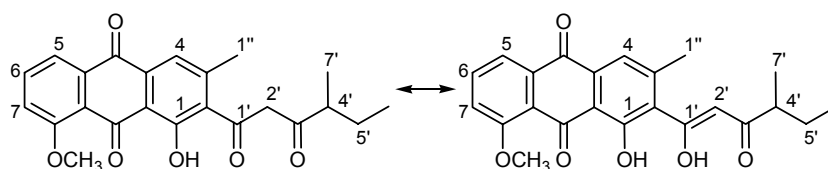
HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6$ ber.: 394.14164

gef.: 394.14191

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (394.42) ber.: C 70.04 H 5.62

gef.: C 69.57 H 5.30

5.12.16 1-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-2-(4-methyl-3-oxohexanoyl)-anthracen-9,10-dion (179)



Nach **AAV 4** wird der Ester **178** (220 mg, 0.56 mmol) mit LiH (80 mg) in trockenem LiH umgesetzt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das nach der Aufarbeitung sehr sauber erhaltene Rohprodukt wird durch Kristallisation gereinigt (CH₂Cl₂/Ether). Die 1,3-Diketoverbindung **179** wird als feinkristalliner, gelber Feststoff erhalten (215 mg, 0.55 mmol, 97 %, Smp.: 155 °C) und liegt in der NMR-Probenlösung vollständig enolisiert vor.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] (Enolform) = 0.98 (t, $J_{5',6'} = 7.5$ Hz, 3H, 6'-H), 1.23 (d, $J_{4',7'} = 6.8$ Hz, 3H, 7'-H), 1.56 (m, 1H, 5_α'-H), 1.75 (m, 1H, 5_β'-H), 2.39 (m, 1H, 4'-H), 2.47 (s, 3H, CH₃), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 5.84 (s, 1H, 2'-H), 7.40 (d, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.64 (s, 1H, 4-H), 7.78 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.98 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{5,7} = 0.8$ Hz, 1H, 5-H), 13.34 (s, 1H, OH), 15.63 (bs, 1H, OH).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] (Enolform) = 11.7 (q, C-6'), 16.9 (q, C-7'), 20.5 (q, C-1''), 27.1 (t, C-5', CH₂), 44.0 (d, C-4'), 56.7 (q, OCH₃), 101.9 (d, C-2'), 115.3 (s, C-9a), 118.4 (d, C-7), 120.2 (d, C-5), 120.5 (d, C-4), 120.8 (s, C-8a), 132.3 (s, C-2), 132.5 (s, C-4a), 135.6 (s, C-10a), 135.8 (d, C-6), 145.3 (s, C-3), 160.0 (s, C-1), 161.0 (s, C-8), 182.5 (s, C-10), 185.8 (s, C-1'), 188.4 (s, C-9), 198.5 (s, C-3').–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3446, 2966, 2929, 2875, 1674, 1653, 1626, 1585, 1558, 1491, 1473, 1466, 1456, 1446, 1437, 1352, 1277, 1240, 1186, 1066, 1039, 976, 858, 796, 752.–

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ε) = 418 (5.08).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 394 (22) [M⁺], 379 (8), 337 (8), 310 (50), 295 (100), 252 (10), 57 (12).–

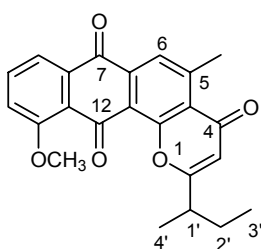
HRMS (EI, 70 eV): C₂₃H₂₂O₆ ber.: 394.14164

gef.: 394.14314

C₂₃H₂₂O₆ (394.42) ber.: C 70.04 H 5.62

gef.: C 69.74 H 5.74

5.12.17 2-sec-Butyl-11-methoxy-5-methyl-4*H*-naphtho[2,3-*h*]chromen-4,7,12-trion (180)



Die 1,3-Diketoverbindung **179** (45 mg, 0.114 mmol) wird unter Schutzgasatmosphäre mit TFA (1 mL) versetzt. Nach vollständigem Umsatz wird CH_2Cl_2 (50 mL) zugegeben und am Rotationsverdampfer abdestilliert. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Das Rohprodukt wird mit Wasser versetzt (20 mL) und zweimal mit CH_2Cl_2 (je 30 mL) extrahiert. Es wird nacheinander mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL), verdünnter HCl (2 mol/L, 10 mL), Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Danach wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (5 g, Laufmittel: CH_2Cl_2) gereinigt und aus Toluol/Ethanol kristallisiert, um gelbe Kristalle des Ringschlussproduktes **180** zu erhalten (32 mg, 0.085 mmol, 75 %, Smp.: 219 °C).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.00 (t, $J_{2',3'} = 7.6$ Hz, 3H, 3'-H), 1.43 (d, $J_{1',4'} = 7.1$ Hz, 3H, 4'-H), 1.78 (m, 1H, $2_{\alpha}'$ -H), 1.96 (m, 1H, $2_{\beta}'$ -H), 2.77 (m, 1H, 1'-H), 2.98 (s, 3H, CH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 6.23 (s, 1H, 3-H), 7.37 (dd, $J_{9,10} = 8.3$ Hz, $J_{8,10} = 1.0$ Hz, 1H, 10-H), 7.70 (dd, $J_{8,9} = 7.7$ Hz, $J_{9,10} = 8.3$ Hz, 1H, 9-H), 7.88 (dd, $J_{8,9} = 7.7$ Hz, $J_{8,10} = 1.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.92 (s, 1H, 6-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.6 (q, C-3'), 17.9 (q, C-4'), 23.9 (q, CH_3), 27.3 (t, C-2'), 40.2 (d, C-1'), 56.8 (q, OCH_3), 110.8 (d, C-3), 118.5 (d, C-10), 119.3 (d, C-8), 122.6 (s, C-12a), 123.6 (s, C-11a), 124.4 (d, C-6), 126.5 (s, C-4a), 134.4 (d, C-9), 134.5 (s, C-7a), 135.0 (s, C-6a), 147.2 (s, C-5), 156.0 (s, C-12b), 159.7 (s, C-11), 173.2 (s, C-2), 179.6 (s, C-12), 180.5 (s, C-4), 183.2 (s, C-7).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3431, 2968, 2925, 2877, 1676, 1653, 1647, 1628, 1587, 1466, 1446, 1387, 1281, 1227, 1076, 1039, 947, 752.–

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 386 (4.10).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 (100) [M^+], 359 (32), 347 (8), 330 (15), 310 (48), 295 (78), 279 (15), 266 (20), 252 (12), 205 (9), 167 (22), 149 (43), 139 (11), 97 (13), 85 (16), 57 (62), 43 (28).–

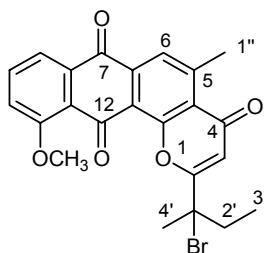
HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_5$ ber.: 376.13107

gef.: 376.13116

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (376.40) ber.: C 73.39 H 5.36

gef.: C 72.83 H 4.84

5.12.18 2-(1-Brom-1-methylpropyl)-11-methoxy-5-methyl-4*H*-naphtho[2,3-*h*]chromen-4,7,12-trion (181)



Zu einer Lösung des Chromens **180** (15 mg, 0.040 mmol) in absolutem CCl₄ (3 mL) wird eine verdünnte Lösung von Br₂ in CCl₄ (0.16 mmol, 0.08 mmol/mL, 2 mL) zugegeben. Unter Schutzgasatmosphäre wird die Lösung für etwa 1–2 h mit einer 100 W Lampe bestrahlt und dabei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach der Aufarbeitung kann nach Trennung auf einer Kieselgelplatte (1 mm, Laufmittel: CH₂Cl₂) neben der bromierten Verbindung **181** (6 mg, 0.013 mmol, 33 %, Smp.: 192 °C) der Alkohol **182** (6 mg, 0.015 mmol, 38 %) isoliert werden.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.11 (t, $J_{2',3'} = 7.3$ Hz, 3H, 3'-H), 2.25 (s, 3H, 4'-H), 2.59–2.66 (m, 2H, 2'-H), 2.98 (d, $J_{6,1''} = 0.7$ Hz, 3H, CH₃), 4.08 (s, 3H, OCH₃), 6.61 (s, 1H, 3-H), 7.45 (dd, $J_{9,10} = 8.3$ Hz, $J_{8,10} = 1.0$ Hz, 1H, 10-H), 7.76 (dd, $J_{8,9} = 7.7$ Hz, $J_{9,10} = 8.3$ Hz, 1H, 9-H), 7.90 (dd, $J_{8,9} = 7.7$ Hz, $J_{8,10} = 1.0$ Hz, 1H, 8-H), 8.00 (d, $J_{6,1''} = 0.7$ Hz, 1H, 6-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.2 (q, C-3'), 23.5 (q, C-1''), 27.8 (q, C-4'), 36.0 (t, C-4'), 56.7 (q, OCH₃), 63.1 (s, C-1'), 110.4 (d, C-3), 118.9 (d, C-8/10), 119.0 (d, C-8/10), 123.3 (s, C-12a), 123.7 (s, C-11a), 124.5 (d, C-6), 126.1 (s, C-4a), 134.5 (d, C-9), 135.4 (s, C-6a, C-7a), 146.9 (s, C-5), 155.6 (s, C-12b), 159.9 (s, C-11), 167.9 (s, C-2), 176.5 (s, C-12), 179.5 (s, C-4), 183.0 (s, C-7).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2966, 2924, 1670, 1647, 1585, 1462, 1452, 1363, 1329, 1277, 1228, 1101, 1036, 951.–

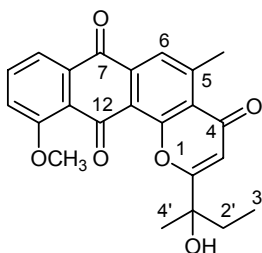
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 454 (4) [M⁺], 376 (100), 359 (38), 330 (12), 295 (38), 266 (26), 152 (8), 80 (24) [Br], 57 (6).–

HRMS (EI, 70 eV): C₂₃H₁₉BrO₅

ber.: 454.04159

gef.: 454.04400

2-(1-Hydroxy-1-methylpropyl)-11-methoxy-5-methyl-4*H*-naphtho[2,3-*h*]chromen-4,7,12-trion (182)



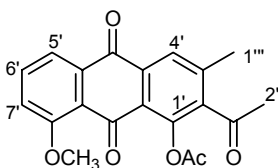
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.01 (t, $J_{2',3'} = 7.4$ Hz, 3H, 3'-H), 1.71 (s, 3H, 4'-H), 2.06 (m, 2H, 2'-H), 3.02 (s, 3H, CH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 6.52 (s, 1H, 3-H), 7.43 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.92–8.06 (m, 2H).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3379, 2925, 2854, 1738, 1720, 1682, 1651, 1587, 1464, 1446, 1379, 1333, 1306, 1273, 1230, 1188, 1097, 1038, 951.–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 392 (40) [M⁺], 376 (30), 363 (100), 344 (30), 333 (10), 319 (10), 295 (32), 266 (12), 252 (10), 152 (10), 125 (10), 97 (22), 57 (34).–

HRMS (EI, 70 eV): C₂₃H₂₀O₆ ber.: 392.12599
 gef.: 392.12612

5.12.19 2-Acetyl-8-methoxy-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-ylessigsäureester (183)



Zu einer Lösung des Phenols **177** (85 mg, 0.274 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (5 mL) werden nacheinander Pyridin (1 mL), DMAP (5 mg) und Essigsäurechlorid (1.5 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 5 h auf 35 °C erwärmt und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung in Ethylacetat (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit verdünnter HCl (10 %, 30 mL), Wasser (30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und Rohprodukt in CH₂Cl₂/Ether umkristallisiert, um das reine Acetat **183** als kristallinen, gelben Feststoff zu erhalten (95 mg, 0.270 mmol, 98 %, Smp.: 177 °C).

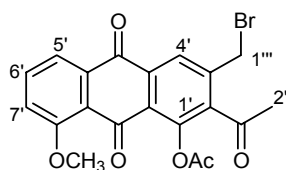
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 7.39 (dd, $J_{6',7'} = 8.4$ Hz, $J_{5',7'} = 0.9$ Hz, 1H, 7'-H), 7.76 (dd, $J_{5',6'} = 7.7$ Hz, $J_{6',7'} = 8.4$ Hz, 1H, 6'-H), 7.94 (dd, $J_{5',6'} = 7.7$ Hz, $J_{5',7'} = 0.9$ Hz, 1H, 5'-H), 8.04 (s, 1H, 4'-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.9 (q, CH₃), 21.7 (q, CH₃), 32.0 (q, C-2''), 57.2 (q, OCH₃), 118.9 (d, C-7'), 119.9 (d, C-5'), 122.8 (s, C-9a'), 124.7 (s, C-8a'), 127.2 (d, C-4'), 134.1 (s, C-10a'), 135.1 (s, C-4a'), 135.3 (d, C-6'), 141.2 (s, C-3'), 142.6 (s, C-2'), 146.3 (s, C-1'), 160.6 (s, C-8'), 169.5 (s, C-1), 181.3 (s, C-9), 183.1 (s, C-10), 202.7 (s, CO).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2989, 2922, 2844, 1770, 1701, 1672, 1657, 1589, 1446, 1363, 1331, 1309, 1281, 1227, 1188, 1124, 1034, 976.–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 352 (10) [M⁺], 310 (80), 295 (100), 252 (8), 224 (4), 196 (4), 152 (5), 139 (4), 84 (15), 43 (28).–

5.12.20 2-Acetyl-3-(bromomethyl)-8-methoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl-essigsäureester (184)



Zu einer Lösung des Acetats **183** (80 mg, 0.23 mmol) in absolutem CCl₄ (20 mL) wird eine verdünnte Lösung von Br₂ in CCl₄ (0.64 mmol, 0.08 mmol/mL, 8 mL) zugegeben. Unter Schutzgasatmosphäre wird die Lösung für etwa 1 Stunde mit einer 100 W Lampe bestrahlt und dabei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Reaktion wird abgebrochen, bevor die Ausgangsverbindung vollständig verbraucht ist. Danach wird das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CH₂Cl₂) gereinigt, dabei noch vorhandenes Acetat **183** abgetrennt. Danach wird in CH₂Cl₂/Ethanol umkristallisiert. Es werden hellgelbe, feine Kristalle des Bromids **184** erhalten (60 mg, 0.14 mmol, 75 %*, Smp.: >300 °C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.68 (s, 3H, CH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.56 (s, 1H, CH₂), 7.39 (d, $J_{6',7'} = 7.7$ Hz, 1H, 7'-H), 7.76 (dd, $J_{5',6'} = 7.5$ Hz, $J_{6',7'} = 7.7$ Hz, 1H, 6'-H), 7.94 (d, $J_{5',6'} = 7.5$ Hz, 1H, 5'-H), 8.23 (s, 1H, 4'-H).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3076, 2933, 2925, 2852, 1770, 1701, 1668, 1657, 1587, 1473, 1448, 1437, 1369, 1336, 1319, 1282, 1267, 1230, 1190, 1173, 1076, 1034, 951, 870, 796, 754.–

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 275 (4.02), 334 (3.53), 386 (3.74).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 430 (3) [M^+], 388 (6), 352 (8), 309 (98), 295 (100), 265 (10), 252 (8), 152 (10), 139 (6), 80 (6) [Br^+], 43 (24).–

HRMS (EI, 70 eV): $C_{20}H_{15}BrO_6$ ber.: 430.00520

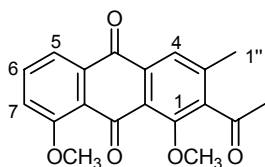
gef.: 430.00781

$C_{20}H_{15}BrO_6$ (431.23) ber.: C 55.70 H 3.51

gef.: C 55.74 H 3.13

* auf zurückgewonnenes Edukt berechnete Ausbeute

5.12.21 2-Acetyl-1,8-dimethoxy-3-methylantracen-9,10-dion (185)



Eine Lösung des Phenols **177** (2.3 mmol, 700 mg) in trockenem Aceton (40 mL) wird mit Methyljodid (10.0 mmol, 0.8 mL) und Ag_2O (3.0 mmol, 690 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur für 12 Stunden unter Schutzgasatmosphäre gerührt. Die festen Bestandteile werden abfiltriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CH_2Cl_2) gereinigt. Es werden gelbe Kristalle des Dimethylethers **185** erhalten (2.1 mmol, 684 mg, 91 %, Smp.: 187 °C).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.36 (s, 3H, 2'-H), 2.56 (s, 3H, 1''-H), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 7.35 (dd, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{5,7} = 1.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.69 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.87 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{5,7} = 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.88 (s, 1H, 4-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 19.2 (q, C-1''), 32.0 (q, C-2'), 56.6 (q, OCH_3), 63.6 (q, OCH_3), 118.3 (d, C-7), 119.2 (d, C-5), 123.4 (s, C-8a), 124.7 (d, C-4), 125.8 (s, C-9a), 134.3 (s, C-4a), 134.4 (d, C-6), 134.8 (s, C-10a), 140.6 (s, C-2), 143.6 (s, C-3), 156.7 (s, C-1), 159.8 (s, C-8), 181.9 (s, C-9), 183.2 (s, C-10), 204.2 (s, CO).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3008, 2981, 2954, 2931, 2846, 1691, 1672, 1585, 1471, 1446, 1392, 1323, 1284, 1230, 1190, 1082, 1038, 985, 920, 889, 796, 752.–

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 381 (3.76).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (30) [M^+], 309 (100), 291 (10), 279 (20), 256 (40), 238 (6), 220 (10), 205 (26), 167 (28), 149 (42), 139 (14), 129 (20), 125 (19), 111 (30), 97 (45), 83 (46), 71 (62), 57 (98), 43 (73).–

HRMS (EI, 70 eV): $C_{19}H_{16}O_5$

ber.: 324.09977

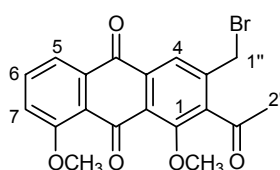
gef.: 324.09963

$C_{19}H_{16}O_5$ (324.33)

ber.: C 70.36 H 4.97

gef.: C 69.99 H 4.32

5.12.22 2-Acetyl-3-(bromomethyl)-1,8-dimethoxyanthracen-9,10-dion (186)



Das 2-Acetyl-1,8-dimethoxy-3-methylantracen-9,10-dion (**185**) (1.05 mmol, 340 mg) wird in trockenem CCl_4 (40 mL) gelöst und eine Lösung von Br_2 in CCl_4 (0.6 mmol/mL, 5 mL) zugegeben. Die Lösung wird für etwa 1 Stunde mit einer 100 W Lampe bestrahlt. Der Reaktionsfortschritt wird durch DC-Kontrolle verfolgt. Dabei muss darauf geachtet werden, dass es nicht zur Bildung eines zweifach bromierten Produktes kommt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CH_2Cl_2) gereinigt und das Bromid **186** als gelber Feststoff erhalten (0.73 mmol, 292 mg, 92 %*, Smp.: Zersetzung).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (s, 2H, CH_2), 7.28 (dd, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, $J_{5,7} = 1.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.63 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{6,7} = 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.78 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{5,7} = 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.97 (s, 1H, 4-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 28.1 (t, CH_2), 32.2 (q, CH_3), 56.7 (q, $OCH_{3,C-8}$), 63.8 (q, $OCH_{3,C-1}$), 118.4 (d, C-7), 119.3 (d, C-5), 123.4 (s, C-8a), 124.5 (d, C-4), 127.8 (s, C-9a), 134.7 (d, C-6), 135.0 (s, C-4a, C-10a), 140.4 (s, C-3), 142.9 (s, C-2), 157.4 (s, C-1), 159.8 (s, C-8), 181.6 (s, C-9), 182.5 (s, C-10), 203.6 (s, CO).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2941, 2843, 1699, 1676, 1585, 1469, 1444, 1396, 1323, 1279, 1227, 1186, 1072, 1036, 980, 960, 924.–

* auf zurückgewonnenes Edukt und isoliertes Nebenprodukt berechnete Ausbeute

Nebenprodukt: 2-Acetyl-3-(dibrommethyl)-1-hydroxy-8-methoxyanthracen-9,10-dion

Smp. 162 °C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.52 (s, 3H, CH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 7.00 (s, 1H, CH), 7.40 (d, *J*_{6,7} = 8.4 Hz, 1H, 7-H), 7.67 (s, 1H, 4-H), 7.79 (m, 1H, 6-H), 7.95 (dd, *J*_{5,6} = 7.6 Hz, *J*_{5,7} = 1.0 Hz, 1H, 5-H), 13.68 (s, 1H, OH).–

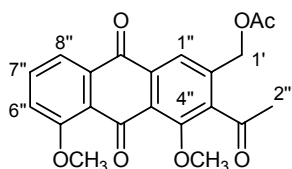
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.1 (q, CH₃), 45.2 (d, CH), 57.1 (q, OCH₃), 115.5 (s), 119.0 (d), 120.6 (s), 120.7 (d), 121.3 (d), 129.5 (s), 133.8 (s), 135.7 (s), 136.8 (d), 148.5 (s), 160.4 (s), 161.5 (s), 163.1 (s), 182.4 (s), 188.8 (s).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3446, 2925, 2844, 1722, 1674, 1635, 1628, 1585, 1487, 1466, 1446, 1352, 1281, 1240, 1178, 1092, 1055, 989, 955, 839, 750.–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 468 (4) [M⁺], 454 (2), 402 (9), 387 (10), 374 (3), 309 (13), 295 (100), 281 (50), 266 (6), 252 (14), 237 (5), 223 (3), 215 (3), 209 (3), 193 (2), 181 (2), 165 (2), 152 (7), 139 (5), 76 (3).–

HRMS (EI, 70 eV): C₁₈H₁₂Br₂O₅ ber.: 467.90310
 gef.: 467.90311

5.12.23 (3-Acetyl-4,5-dimethoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl)methylacetat (187)



Das 2-Acetyl-3-(brommethyl)-1,8-dimethoxyanthracen-9,10-dion (**186**) (0.33 mmol, 133 mg) wird in trockenem DMF (5 mL) gelöst und mit Silberacetat (60 mg) versetzt und die Suspension bei 35 °C zwei Stunden gerührt. Die Suspension wird in Ethylacetat (60 mL) aufgenommen und vorhandener Feststoff abfiltriert. Die organische Phase wird mit verdünnter HCl-Lösung (1 mol/L, 2 × 15 mL), Wasser (15 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Kristallisation (CH₂Cl₂/Ether) gereinigt. Das Acetat **187** wird in Form gelber Kristalle erhalten (0.32 mmol, 123 mg, 97 %, Smp: 130 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.05 (s, 3H, CH₃, 2-H), 2.55 (s, 3H, CH₃, 2'''-H), 3.88 (s, 3H, OCH_{3,4''}), 3.96 (s, 3H, OCH_{3,5''}), 5.04 (s, 2H, CH₂), 7.28 (dd, *J*_{6'',7''} = 8.4 Hz,

$J_{6'',8''} = 1.0$ Hz, 1H, 6''-H), 7.63 (t, $J_{6'',7''} = 8.4$ Hz, $J_{7'',8''} = 7.7$ Hz, 1H, 7''-H), 7.79 (dd, $J_{7'',8''} = 7.7$ Hz, $J_{6'',8''} = 1.0$ Hz, 1H, 8''-H), 7.98 (s, 1H, 1''-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.7 (q, C-2), 32.0 (q, C-2''), 56.7 (q, $\text{OCH}_{3,5''}$), 62.8 (t, C-1'), 63.8 (q, $\text{OCH}_{3,4''}$), 118.3 (d, C-6''), 119.3 (d, C-8''), 122.7 (d, C-1''), 123.4 (s, C-10a''), 127.6 (s, C-4a''), 134.6 (d, C-7''), 134.7 (s, C-8a'')*, 134.8 (s, C-9a'')*, 138.8 (s, C-2''), 142.4 (s, C-3''), 157.2 (s, C-4''), 159.8 (s, C-5''), 170.2 (s, C-1), 181.8 (s, C-10''), 182.8 (s, C-9''), 203.4 (s, CO).–

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3450, 2956, 2922, 2850, 1751, 1670, 1585, 1473, 1446, 1363, 1319, 1288, 1228, 1041, 985, 918, 795, 750.–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 382 (20) [M^+], 367 (20), 340 (30), 325 (25), 307 (28), 295 (10), 279 (8), 253 (22), 235 (10), 209 (10), 165 (10), 156 (10), 123 (8), 111 (8), 109 (8), 97 (14), 85 (18), 72 (100), 55 (15).–

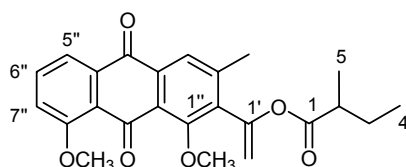
HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7$

ber.: 382.10525

gef.: 382.10531

* austauschbar

5.12.24 (S)-1-(1,8-Dimethoxy-3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl)vinyl-2-methylbutanoat (**189**)



Eine Lösung von LDA (0.6 mmol) in THF (20 mL) wird langsam bei -80 °C zu einer Lösung von 2-Acetyl-1,8-dimethoxy-3-methylantracen-9,10-dion (**185**) (0.4 mmol, 130 mg) gegeben. Es wird innerhalb einer halben Stunde auf -40 °C erwärmt, danach wird auf -80 °C abgekühlt und das Säurechlorid **174** (0.8 mmol, 0.1 g, 0.1 mL), gelöst in trockenem THF (10 mL), zugegeben. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 2 Stunden auf 0 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wird in Ethylacetat (40 mL) aufgenommen und vorsichtig mit verdünnter HCl (1 mol/L) neutralisiert, nacheinander mit Wasser (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CH_2Cl_2) gereinigt und das O-Acylierungsprodukt **189** als gelber Feststoff erhalten (0.04 mmol, 17 mg, 24 %; zurückgewonnenes Edukt **185**: 0.23 mmol, 73 mg, 56 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.91 (t, $J_{3,4}$ = 7.5 Hz, 3H, 4-H), 1.17 (d, $J_{2,5}$ = 7.0 Hz, 3H, 5-H), 1.52 (m, 1H, 3α-H), 1.70 (m, 1H, 3β-H), 2.56 (m, 1H, 2-H), 2.47 (s, 3H, CH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 5.07 (d, $J_{2',\alpha,2'\beta}$ = 1.8 Hz, 1H, 2'α-H), 5.49 (d, $J_{2',\alpha,2'\beta}$ = 1.8 Hz, 1H, 2'β-H), 7.33 (dd, $J_{6'',7''}$ = 8.4 Hz, $J_{5'',7''}$ = 0.8 Hz, 1H, 7''-H), 7.66 (dd, $J_{5'',6''}$ = 7.7 Hz, $J_{6'',7''}$ = 8.4 Hz, 1H, 6''-H), 7.85 (dd, $J_{5'',6''}$ = 7.7 Hz, $J_{5'',7''}$ = 0.8 Hz, 1H, 5''-H), 7.89 (d, $J_{4'',1''}$ = 0.4 Hz, 1H, 4''-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.5 (q, C-4), 16.3 (q, C-5), 21.0 (q, C-1'''), 26.6 (t, C-3), 41.0 (d, C-2), 56.6 (q, OCH_{3,C-8}), 62.5 (q, OCH_{3,C-1}), 107.8 (t, C-2'), 118.1 (d, C-7''), 119.1 (d, C-5''), 123.8 (s, C-8a''), 124.2 (d, C-4''), 125.9 (s, C-9a''), 133.9 (s, C-4a''), 134.1 (d, C-6''), 135.0 (s, C-10a''), 137.3 (s, C-2''), 144.6 (s, C-3''), 148.1 (s, C-1'), 158.8 (s, C-1''), 159.6 (s, C-8''), 174.4 (s, C-1), 182.3 (s, C-9''), 183.6 (s, C-10'').–

5.12.25 *N*-methoxy-*N*,2-dimethylbutanamid (**190**)^[150]

Nach einer Methode von CLARK^[122] wird eine Lösung von *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (26 mmol, 2.5 g) und Et₃N (50 mmol, 5.0 g, 6.8 mL) in CH₂Cl₂ (20 mL) in einem Eisbad gekühlt und das Säurechlorid **174** (25 mmol, 3.0 mg) langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Danach wird mit CH₂Cl₂ verdünnt (200 mL), mit Wasser (50 mL), verdünnter HCl (10 %, 50 mL), verdünnter NaHCO₃-Lösung (5 %, 30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt, um das Weinrebamid **190** als farbloses Öl zu erhalten (21 mmol, 3.1 g, 85 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.82 (dd, $J_{3,4}$ = 7.4 Hz, $J_{2,4}$ = 3.6 Hz, 3H, 4-H), 1.03 (dd, $J_{2,1'}$ = 6.9 Hz, $J_{3,1'}$ = 3.6 Hz, 3H, 1'-H), 1.34 (m, 1H, 3α-H), 1.61 (m, 1H, 3β-H), 2.73 (m, 1H, 2-H), 3.12 (d, J = 3.4 Hz, 3H, NCH₃), 3.62 (d, J = 3.4 Hz, 3H, OCH₃).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.8 (q, C-4), 17.0 (q, C-1'), 26.7 (t, C-3), 32.1 (d, C-2), 36.7 (q, NCH₃), 61.3 (q, OCH₃), 177.9 (s, CO).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 145 (15) [M⁺], 85 (35), 61 (15), 57 (100), 41 (25), 29 (20).–

(S)-N-methoxy-N,2-dimethylbutanamid ((S)-190)^[151]

Nach einer Methode von CLARK^[122] wird eine Lösung von *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (5 mmol, 490 mg) und Et₃N (10 mmol, 1.01 g, 1.4 mL) in CH₂Cl₂ (5 mL) in einem Eisbad gekühlt und das Säurechlorid **(S)-174** (4.2 mmol, 507 mg) langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Danach wird mit CH₂Cl₂ verdünnt, (80 mL) mit Wasser (15 mL), verdünnter HCl (10 %, 10 mL), verdünnter NaHCO₃-Lösung (5 %, 10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt, um das Weinrebamid **(S)-190** als farbloses Öl zu erhalten (4.2 mmol, 604 mg, 98 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.82 (dd, *J*_{3,4} = 7.4 Hz, *J*_{2,4} = 3.6 Hz, 3H, 4-H), 1.03 (dd, *J*_{2,1'} = 6.9 Hz, *J*_{3,1'} = 3.6 Hz, 3H, 1'-H), 1.34 (m, 1H, 3α-H), 1.61 (m, 1H, 3β-H), 2.73 (m, 1H, 2-H), 3.12 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H, NCH₃), 3.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H, OCH₃).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.8 (q, C-4), 17.0 (q, C-1'), 26.7 (t, C-3), 32.1 (d, C-2), 36.7 (q, NCH₃), 61.3 (q, OCH₃), 177.9 (s, CO).–

6 Literaturverzeichnis

- [1] M. D. Young, *Pharmaceutical Medicine as a Medical Specialty* in *Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine* (Eds.: A. J. Fletcher, L. D. Edwards, A. W. Fox, P. Stonier), John Wiley & Sons, New York **2002**.
- [2] Stiftung Warentest, *test SPEZIAL - Die wichtigsten Arzneimittel*, Berlin **2003**.
- [3] www.contergan.de, *Bundesverband Contergangeschädigter e. V.*
- [4] Dr. R. Naumann: "Der Conterganwirkstoff Thalidomid vor der Wiedertzulassung?", *Frankfurter Allgemeine Zeitung (FAZ)* **29.01.2003**.
- [5] Bayer AG, *Bayer research* **2001**, 13.
- [6] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93(9), 2325-2327.
- [7] Div. Autoren, *Encarta Enzyklopädie Professional 2003*, Microsoft, Redmont **2002**.
- [8] C. Eberhard-Metzger, *Future* **2003**, 1, 6-10.
- [9] The Merck Index (Hrsg.: Inc., New Jersey Merck & Co.), Thirteenth Edition. **2001**.
- [10] D. Schneider, F. Richling, *Checkliste Arzneimittel A-Z 2004*, 2. Ausgabe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- [11] E.-G. Beck, *Biokurs* **2003**.
- [12] D. Adam, K. Thoma, *Antibiotika - Neuere Wirkstoffe und Darreichungsformen*, WVG, Stuttgart **1994**.
- [13] D. L. Boger, *Med. Res. Rev.* **2001**, 21(5), 356–381.
- [14] K. Eckardt, *Quinones and Other Carbocyclic Antitumor Antibiotics* in *Antitumor Compounds of Natural Origin: Chemistry and Biochemistry* (Hrsg.: A. Aszalos), Bd. II, CRC Press, Boca Raton **1981**.
- [15] U. Séquin, *The Antibiotics of the Pluramycin Group (4H-Anthra[1,2-b]pyran Antibiotics)* in *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* (Hrsg.: L. Zechmeister), Bd. 50, Springer, Wien, New York **1986**, 58–122.
- [16] H. Nadig, U. Séquin, R. H. Bunge, T. R. Hurley, D. B. Murphey, J. C. French, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68(4), 953–957.
- [17] K. M. Byrne, S. K. Gonda, B. D. Hilton, *J. Antibiot.* **1985**, 38(8), 1040–1049.
- [18] J. Itoh, T. Tsuyuki, K. Fujita, M. Sezaki, *J. Antibiot.* **1986**, 39(6), 780–783.
- [19] J. Itoh, T. Shomura, T. Tsuyuki, J. Yoshida, M. Ito, M. Sezaki, M. Kojima, *J. Antibiot.* **1986**, 39(6), 773–783.
- [20] A. Fredenhagen, U. Séquin, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68(2), 391–402.
- [21] N. Abe, Y. Nakakita, T. Nakamura, N. Enoki, H. Uchida, M. Munekata, *J. Antibiot.* **1993**, 46(10), 1530–1535.
- [22] N. Abe, N. Enoki, Y. Nakakita, H. Uchida, T. Nakamura, M. Munekata, *J. Antibiot.* **1993**, 46(10), 1536–1549.
- [23] R. W. Schumacher, B. S. Davidson, D. A. Montenegro, V. S. Bernan, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58(4), 613–617.
- [24] H. Nadig, U. Séquin, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70(4), 1217–1228.

- [25] R. P. Maskey, E. Helmke, H.-H. Fiebig, H. Laatsch, *J. Antibiot.* **2002**, 55(12), 1031–1035.
- [26] M. Uyeda, K. Yokomizo, A. Ito, K. Nakayama, H. Watanabe, Y. Kido, *J. Antibiot.* **1997**, 50(10), 828–832.
- [27] F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101(6), 1628–1629.
- [28] M. A. Mzhel'skaya, A. A. Moroz, M. S. Shvartsberg, *Seriya Khimicheskaya* **1991**, 7(1), 1469–1472.
- [29] M. Ceroni, U. Séquin, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65(31), 302–316.
- [30] I. C. Badhwar, K. S. Kang, K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1107–1112.
- [31] W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381–1389.
- [32] M. R. Hansen, L. H. Hurley, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29(5), 249–258.
- [33] D. Sun, M. Hansen, L. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117(9), 2430–2440.
- [34] M. Hansen, L. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117(9), 2421–2429.
- [35] J. S. Kim, K. Shin-Ya, J. Eishima, K. Furihata, H. Seto, *J. Antibiot.* **1996**, 49(9), 947–948.
- [36] D. W. Choi, *J. Neurosci.* **1990**, 10, 2493–2501.
- [37] J. T. Coyle, P. Puttfarcken, *Science* **1993**, 262(5134), 689–695.
- [38] H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, N. Ono, *Chem. Commun.* **1999**(11), 1005–1106.
- [39] H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, K. Fukuhara, N. Ono, J. Tanaka, M. Sakanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, (3), 229–238.
- [40] F. Lombó, E. Künzel, L. Prado, A. F. Brana, K. U. Bindseil, J. Frevert, J. Bearden, C. Mendez, J. Salás, J. Rohr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39(4), 796–799.
- [41] J. Vitz, *Diplomarbeit*, Paderborn, **1999**.
- [42] C. Marschalk, F. Koenig, N. Ouroussoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1936**, 3, 1545–1575.
- [43] K. Brederick, S. A. Metwally, E. Kocj, R. Weckmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 972–987.
- [44] K. Krohn, C. Hemme, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, (1), 19–34.
- [45] K. Krohn, C. Hemme, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, (1), 35–42.
- [46] K. Krohn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18(8), 621–622.
- [47] I. Hirao, M. Yamaguchi, M. Hamada, *Synthesis* **1984**, (12), 1076–1078.
- [48] K. Krohn, E. Roemer, M. Top, C. Wagner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32(8), 1151–1152.
- [49] K. Krohn, E. Roemer, M. Top, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, (2), 271–277.
- [50] K. Krohn, G. Schäfer, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, (2), 265–270.
- [51] F. Arcamone, L. Bernardi, P. Giardino, B. Patelli, A. Di Marco, A. M. Casazza, G. Pratesi, P. Reggiani, *Cancer Treatment Reports* **1976**, 60(7), 829–34.
- [52] K. Krohn, H.-H. Ostermeyer, K. Tolkiehn, *Chem. Ber.* **1979**, 112(7), 2640–2649.
- [53] K. Krohn, K. Tolkiehn, *Chem. Ber.* **1979**, 112(10), 3453–3471.
- [54] L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, Z. Szulc, *Synthesis* **1979**, (7), 521–522.
- [55] F. M. Hauser, C. Takeuchi, H. Yin, S. A. Corlett, *J. Org. Chem.* **1994**, 59(1), 258–259.
- [56] K. Krohn, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21(37), 3557–3560.
- [57] K. Krohn, S. Bernhard, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, (11), 3099–3103.

- [58] J. Alexander, A. V. Bhatia, L. A. Mitscher, S. Omoto, T. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(1), 20–24.
- [59] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16(31), 2647–2650.
- [60] T. Wirth, *Angew. Chem.* **2001**, 113(15), 2893–2895.
- [61] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(12), 4537–4538.
- [62] C. Hartmann, V. Meyer, *Chem. Ber.* **1893**, 26, 1727–1732.
- [63] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113(19), 7277–7278.
- [64] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(43), 8019–8022.
- [65] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, 60(22), 7272–7276.
- [66] E. J. Corey, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(20), 3485–3488; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(44), 7945–7948.
- [67] J. M. Bueno, J. M. Coteron, J. L. Chiara, A. Fernandez-Mayoralas, J. M. Fiandor, N. Valle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(22), 4379–4382.
- [68] E.M. Gaydou, J.P. Bianchini, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, II-43-II-47.
- [69] P. K. Jain, J. K. Makrandi, S. K. Grover, *Synthesis* **1982**, (3), 221–222.
- [70] G. A. Kraus, S. H. Woo, *J. Org. Chem.* **1987**, 52(22), 4841–4846.
- [71] G. A. Kraus, B. S. Fulton, S. H. Woo, *J. Org. Chem.* **1984**, 49(17), 3212–3214.
- [72] G. Schäfer, *Dissertation*, Paderborn, **1997**.
- [73] M. Top, *Dissertation*, Universität Paderborn, **1995**.
- [74] H.-J. Köhle, *Dissertation*, Braunschweig, **1987**.
- [75] J. N. Collie, *Proc. Chem. Soc.* **1907**, 91, 230.
- [76] T. J. Simpson, *Nat. Prod. Rep.* **1987**, 4, 339–376.
- [77] D. O'Hagan (Hrsg.: Ellis Horwood), 1991th. ed.
- [78] M. Yamaguchi, K. Hasebe, H. Higashi, M. Uchida, A. Irie, T. Minami, *J. Org. Chem.* **1990**, 55(5), 1611–1623.
- [79] T. M. Harris, C. M. Harris, T. A. Oster, L. E. Jr. Brown, J. Y.-C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(18), 6180–6186.
- [80] H. W. Underwood, W. L. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58(4), 646–647.
- [81] J. L. Boyer, J. E. Krum, M. C. Myers, A. N. Fazal, C. T. Wigal, *J. Org. Chem.* **2000**, 65(15), 4712–4714.
- [82] P. K. Singh, R. N. Khanna, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(22), 3753–3754.
- [83] M. W. Rathke, D. F. Sullivan, *Synth. Commun.* **1973**, 3(1), 67–72.
- [84] L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26(3), 381–384.
- [85] M. E. Jung, R. W. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(35), 3355–3358.
- [86] C. K. Ingold, L. C. Nickolls, *J. Chem. Soc.* **1922**, 122, 1638–1648.
- [87] T. M. Murray, C. M. Harris, *Tetrahedron* **1977**, 33(17), 2159–2185.
- [88] K. Krohn, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2003**, 85, 1–49.
- [89] S. Kim, G. Fan, J. Lee, J. J. Lee, D. Kim, *J. Org. Chem.* **2002**, 67(9), 3127–3130.
- [90] T. A. Bryson, T. M. Dolak, *Org. Synth.* **1977**, 57, 62–65.
- [91] K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(18), 6254–6255.
- [92] E. Roemer, *Dissertation*, Braunschweig, **1992**.

- [93] Wir danken Dr. R. Lichtner und Dr. R. Metternich von der Schering AG, Berlin, Deutschland, für die Durchführung der Antitumor Tests.
- [94] T. R. Kelly, W.-G. Tsang, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19(46), 4457–4460.
- [95] K. Krohn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25(9), 790–807.
- [96] L. Horner, W. Dürkheimer, *Z. Naturforsch.* **1959**, 14b, 741.
- [97] J. P. Willis, K. A. Z. Gogins, L. L. Miller, *J. Org. Chem.* **1981**, 46(16), 3215–3218.
- [98] M. Juaristi, J. M. Aizpurua, B. Lecea, C. Palomo, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 2941–2944.
- [99] F. P. Cossio, J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 225–231.
- [100] M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, Washington, **1990**.
- [101] T.-L. Ho, T.-W. Hall, C. M. Wong, *Synthesis* **1973**, (4), 206.
- [102] H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, (10), 1655–1668.
- [103] Y. Tanoue, A. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 2039–2043.
- [104] W. S. Trahanovsky, D. B. Macaulay, *J. Org. Chem.* **1973**, 38(8), 1497–1499.
- [105] H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, (10), 1669–1686.
- [106] V. Nair, V. Sheeba, S. B. Panicker, T. G. George, R. Rajan, L. Balagopal, M. Prabhakar, S. Vairamani, *Tetrahedron* **2000**, 56(16), 2461–2467.
- [107] J. A. Porco, F. J. Schoenen, Th. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112(20), 7410–7411.
- [108] R. Tapia, G., Valderrama, J. A. Torres, *Synth. Commun.* **1986**, 16(6), 681–687.
- [109] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92(1), 29–68.
- [110] T. L. Ho, *Synthesis* **1973**, (6), 347–354.
- [111] J. Morey, J. M. Saá, *Tetrahedron* **1993**, 49(1), 105–112.
- [112] W. Adam, W. A. Herrmann, J. Lin, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.* **1994**, 59(26), 8281–8283.
- [113] K. Krohn, H. Rieger, K. Khanbabaee, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 2323–2330.
- [114] K. Krohn, H. Rieger, K. Brüggmann, *Synthesis* **1990**, (12), 1141–1143.
- [115] H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker, *Ber.* **1942**, 75(2), 291–294.
- [116] R. G. Johnson, R. K. Ingham, *Chem. Rev.* **1956**, 56(2), 219–269.
- [117] Jaya Prakash Das, Sujit. Roy, *J. Org. Chem.* **2002**, 67(22), 7861–7864.
- [118] Reinhard Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**.
- [119] R. L. Blankespoor, D. L. Schutt, M. B. Tubergen, R. L. De Jong, *J. Org. Chem.* **1987**, 52(10), 2059–2064.
- [120] H. Jiang, H. Xu, J. Ye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**(5), 925–930.
- [121] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(39), 3815–3818.
- [122] R. D. Clark, J. M. Muchowski, L. E. Fisher, L. A. Flippin, D. B. Repke, M. Souchet, *Synthesis* **1991**(10), 871–878.
- [123] C. H. Heathcock, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, New York, Seoul, Tokyo, **1992**, Bd. 2, 829–863.
- [124] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Ausgabe, Pergamon Press, Oxford, New York.
- [125] Organikum, 21. Ausgabe, Wiley-VCH **2000**.

- [126] A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, M. M. Herrador, R. Chahboun, P. Galera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2325–2328.
- [127] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2. Ausgabe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York **1991**.
- [128] S. M. McElvain and Edward L. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*(7), 1077–1083.
- [129] H. Muxfeld, E. Jacobs, K. Uhlig, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 2901–2911.
- [130] S. D. Brynes, L. R. Fedor, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*(20), 7016–7019.
- [131] A. Pelter, R. I. H. Al-Bayati, M. T. Ayoub, W. Lewis, P. Pardasani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 717–742.
- [132] M. M. Midland, R. W. Koops, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(17), 5058–5065.
- [133] N. Tamayo, A. M. Echavarren, M. C. Paredes, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*(23), 6488–6491.
- [134] K. Krohn, H. Markus, H. P. Kraemer, W. Franck, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, (11), 1033–1042.
- [135] A. J. Birch, D. N. Butler, J. B. Siddall, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2932–2941.
- [136] M. E. Jung, J. A. Lowe, M. A. Lyster, M. Node, R. W. Pfluger, R. W. Brown, *Tetrahedron* **1984**, *40*(22), 4751–4766.
- [137] K. Krohn, U. Mueller, W. Priyono, B. Sarstedt, A. Stoffregen, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, (2), 306–318.
- [138] S. S. Lele, N. H. Shah, S. Sethna, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*(11), 1293–1295.
- [139] N. H. Shah, S. Sethna, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4682–4684.
- [140] K. Krohn, M. Radeloff, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3823–3837.
- [141] J. Chrast-Balz, R. Hooft van Huijsduijnen, *Nucleic Acid Research* **1996**, *24*(15), 2900–2904.
- [142] K. B. Mullah, J. K. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, *10*, 1237–1244.
- [143] E. Hardegger, W. Rieder, A. Walser, F. Kugler, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*(4), 1283–1290.
- [144] A. Kjaer, D. Kjaer, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1982**, *36*(6), 417–419.
- [145] Kuester, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1922**, *121*, 146.
- [146] W. R. Roush, M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*(24), 6622–6629.
- [147] E. Caliskan, D. W. Cameron, P. G. Griffiths, *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*(11), 1013–1020.
- [148] M. Yamaguchi, K. Hasebe, M. Uchida, A. Irie, T. Minami, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*(18), 2017–2020.
- [149] R. Leimu, *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 1040–1053.
- [150] T. J. Nitz, D. L. Volkots, D. J. Aldous, R. C. Oglesby, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*(19), 5828–5832.
- [151] J. Bach, J. Garcia, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*(37), 6761–6764.

7 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcCl	Acetylchlorid
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BOM	Benzyloxymethyl
br	breit
BzCl	Benzoyl
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
DC	Dünnschicht-Chromatogramm
DDQ	Dichlordicyanobenzochinon
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
gef.	gefunden
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
MeOH	Methanol
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MOM	Methoxymethyl
NaH	Natriumhydrid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat

PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	Part per million
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBA	<i>tert</i> -Butylessigsäure
TBAA	<i>tert</i> -Butylacetessigsäureester
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
UV	Ultraviolett

Veröffentlichungen im Zusammenhang mit der vorliegenden Dissertation:

- Oxidation of Hydroquinones and Hydroquinone Monomethyl ethers to Quinones with *tert*-Butyl Hydroperoxide and catalytic Amounts of Ceriumammonium Nitrate (CAN)
K. Krohn, J. Vitz, *J. prakt. Chem.* **2000**, 342, 825–827.
- Total Synthesis of Premithramycinone H and Related Anthrapyran Antibiotics
K. Krohn, J. Vitz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 209–219.

Poster:

- Total Synthesis of Premithramycinone H and Related Anthrapyran Antibiotics
K. Krohn, J. Vitz
European Postgraduate Industry Tour, GDCh – RSC
November **2003**, London, Frankfurt