



Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanolen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Bastian Mechsner

aus Viersen

Düsseldorf, März 2019

aus dem Institut für Bioorganische Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichterstatter:

1. Prof. Dr. Jörg Pietruszka

2. Prof. Dr. Constantin Czekelius

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2019

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

Publikationen

B. Mechsner, B. Henßen, J. Pietruszka, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7674-7681; 'First enantioselective total synthesis of altersolanol A'.

B. Mechsner, D. Böse, F. Hogenkamp, N. Ledermann, R. Hartmann, K. Bochinsky, W. Frey, J. Pietruszka, *Bioorg. Med. Chem* **2019**, doi.org/10.1016/j.bmc.2019.04.033, 'Enantioselective total synthesis of altersolanol A and N'.

Konferenzteilnahmen

26th International Society of Heterocyclic Chemistry (ISHC) Congress, 03.–08. September **2017**, Regensburg, Deutschland; B. Mechsner, J. Pietruszka; 'Synthesis of Altersolanol Derivatives'. (Poster)

20. Lecture Conference ORCHEM, 05.–07. September **2016**, Weimar, Deutschland; B. Mechsner, J. Pietruszka; 'Asymmetric Catalysis of Diels-Alder Reaction Towards Altersolanol Derivatives'. (Poster)

16th Tetrahedron Symposium, 16.–19. Juni **2015**, Berlin, Deutschland. (Konferenzbesuch ohne Poster)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Motivation und Zielsetzung	7
3	Kenntnisstand	9
3.1	Sekundärmetabolismus	9
3.1.1	Der Stoffwechsel.....	9
3.1.2	Pflanzen und Endophyte – eine innige Freundschaft	10
3.2	Die Naturstoffklasse der Altersolanole	12
3.2.1	Struktur	12
3.2.2	Biosynthese	15
3.2.3	Biologische Aktivität.....	21
3.3	Die chemischen Synthesen von Altersolanolen	25
3.3.1	Totalsynthese von racemischem Altersolanol B (1d)	25
3.3.2	Totalsynthese von racemischem Altersolanol A (1c).....	26
3.3.3	Totalsynthese von racemischem Altersolanol M (1a).....	27
3.4	Die <i>Diels-Alder</i> Reaktion	30
3.4.1	Das Selektivitätsproblem von Benzo- und Naphthochinonen in der <i>Diels-Alder</i> Reaktion	32
3.4.2	Enantioselektive <i>Diels-Alder</i> Reaktionen mit Juglon-basierten Dienophilen.....	35
3.4.2.1	Der „ <i>Mikami</i> ^{sc} -Katalysator	35
3.4.2.2	Chirale Weinsäureamid/Bor-Reagenzien.....	38
3.4.2.3	Chirale BINOL/Bor-Reagenzien.....	39
3.4.2.4	Chirale Diene	45
4	Ergebnisse und Diskussion	49
4.1	Untersuchung der „<i>Mikami</i>^{sc}-katalysierten <i>Diels-Alder</i> Reaktion	49
4.1.1	Syntheseplan der mono-acetylierten Altersolanole M (1a) und N (1b).....	49
4.1.2	Synthese der Ausgangsverbindungen.....	50
4.1.2.1	Synthese von Dienophil 2a	50
4.1.2.2	Synthese von 1-Silyloxy-1,3-butadien 3c und 1-Acetoxy-1,3-butadien 3d	51
4.1.3	Versuche zur enantioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion	51
4.1.4	Zusammenfassung des Kapitels.....	57
4.2	Versuche zur Totalsynthese von racemischen Altersolanolen	58
4.2.1	Retrosynthese zu racemischen Altersolanolen 1	58
4.2.2	Synthese der Ausgangsverbindungen.....	60
4.2.2.1	Synthese der chlorierten Dienophile 2g und 2h	60
4.2.2.2	Synthese der 1-Silyloxy-1,3-butadiene 3a , 4c und 4d	61
4.2.3	Totalsynthese von racemischen Altersolanolen nach Route 1	62
4.2.3.1	Untersuchung der racemischen <i>Diels-Alder</i> Reaktion.....	63
4.2.3.2	Versuche zur Synthese des mono-geschützten Diols 29	65
4.2.3.3	Synthese von Altersolanolen.....	69
4.2.3.4	Zusammenfassung des Kapitels	84

4.2.4	Totalsynthese von racemischen Altersolanolen nach Route 2.....	86
4.2.4.1	Untersuchung der regioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion	87
4.2.4.2	Synthese der mono-TBS-geschützten Diole 96	89
4.2.4.3	Synthese von Altersolanolen	91
4.2.4.4	Zusammenfassung des Kapitels.....	93
4.2.5	Totalsynthese von racemischen mono-acetylierten Altersolanolen	95
4.2.5.1	Untersuchung der chemoselektiven Acetylierung	95
4.2.5.2	Untersuchung der Epoxidierung und Epoxidöffnung	97
4.2.5.3	Zusammenfassung des Kapitels.....	108
4.3	Versuche zur enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanolen.....	110
4.3.1	Versuche zur kinetischen Racematspaltung mittels chiraler DMAP-Analoga.....	110
4.3.2	Versuche zur enantioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion.....	113
4.3.2.1	Untersuchung der enantioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion mittels Weinsäureamid/Bor-Reagenz	113
4.3.2.2	Untersuchung der enantioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion mittels BINOL/Bor-Reagenz	115
4.3.2.3	Zusammenfassung des Kapitels.....	119
4.4	Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol A (1c).....	121
4.5	Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol N (1b).....	125
5	Zusammenfassung.....	128
6	Summary	138
7	Ausblick.....	147
8	Experimenteller Teil	152
8.1	Material und Methoden.....	152
8.2	Experimente	155
8.2.1	Generelle Synthesevorschriften	155
8.2.2	Synthesevorschriften zur Darstellung der Diene	159
8.2.3	Synthesevorschriften zur Darstellung der <i>Brassard</i> -Diene 25a und 25b	164
8.2.4	Synthesevorschriften zur Darstellung der Dienophile	167
8.2.5	Versuche zur „ <i>Mikami</i> “-katalysierten <i>Diels-Alder</i> Reaktion	170
8.2.6	Synthesevorschriften der Totalsynthese von racemischen Altersolanolen (Route 1).....	174
8.2.7	Synthesevorschriften der Totalsynthese von racemischen Altersolanolen (Route 2).....	195
8.2.8	Synthesevorschriften der Totalsynthese des racemischen Altersolanols N (1b)	210
8.2.9	Synthese der chiralen Reagenzien.....	214
8.2.10	Synthese der BINOL-Liganden [(<i>S</i>)- und (<i>R</i>)- 54b]	222
8.2.11	Aktivierung von 3Å Molekularsieb für die enantioselektive <i>Diels-Alder</i> Reaktion	230
8.2.12	Synthesevorschriften zur enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol A (1c).....	231
8.2.13	Synthesevorschriften zur enantioselektiven Totalsynthese von	

Altersolanol N (1b)	237
8.2.14 Reaktion zur Überprüfung der relativen Konfiguration von Altersolanol N	240
9 Literaturverzeichnis	241
10 Danksagung	262
11 Erklärung	264
12 Formelregister	265
13 Inhaltlicher Eigenanteil an den veröffentlichten Publikationen dieser Arbeit	271
14 Anhänge	272
14.1 NMR-Spektren	272

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	HBTM	Homobenzotetramisol
acac	Acetylacetonat	HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
ACP	<i>acyl carrier protein</i>	HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
Äq.	Äquivalent(e)	HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
Ar	Aryl	HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
AT	Acyltransferase	HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
ATR	<i>attenuated total reflection</i>	Hz	Hertz
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol	IC _x	<i>inhibitory concentration</i>
br s	breites Singulett	IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
BTM	Benzotetramisol	<i>J</i>	Kopplungskonstante
Bu	Butyl	KR	Ketoreduktase
CD	Circulardichroismus	KS	Ketosynthase
CoA	Coenym A	LDA	Lithiumdiisopropylamid
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>	Lit.	Literatur
CSA	Camphersulfonsäure	Lsm.	Lösungsmittel
Cy	Cyclohexyl	LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
d	Dublett	M	Molar
DC	Dünnschichtchromatograp hie	m	Multiplett
DH	Dehydratase	m _c	zentriertes Multiplett
DHA	Dihydroaltersolanol	<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
DIPEA	Diisopropylethylamin	Me	Methyl
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	MIC	<i>minimal inhibitory concentration</i>
DMDO	Dimethyldioxiran	MPLC	<i>medium pressure liquid chromatography</i>
DME	Dimethoxyethan	Ms	Mesyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	MS	Molekularsieb
DMSO	Dimethylsulfoxid	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i>	n. b.	nicht bestimmt
<i>DV</i>	Diastereomerenverhältnis	NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>	PE	Petrolether
EI	Elektronenstoßionisation	Ph	Phenyl
equiv	<i>equivalent(s)</i>	PKS	Polyketidsynthase
<i>er</i>	<i>enantiomeric ratio</i>	ppm	<i>parts per million</i>
ER	Enoylreduktase		
ESI	Elektronensprayionisation		
EtOAc	Essigsäureethylester		
Fa.	Firma		
ges.	gesättigt		
Gew.%	Gewichtsprozent		
h	Stunde bzw. Stunden		

Abkürzungsverzeichnis

präp.	präparative	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
prep.	<i>preparative</i>	TE	Thioesterase
q	Quartett	TES	Triethylsilyl
r. t.	<i>room temperature</i>	THA	Tetrahydroaltersolanol
rac	racemisch	THF	Tetrahydrofuran
ROESY	<i>rotating frame overhauser enhancement spectroscopy</i>	TLC	<i>thin layer chromatography</i>
rpm	<i>revolutions per minute</i>	TMED	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethy-
RT	Raumtemperatur	A	-lendiamin
s	Singulett	TMS	Trimethylsilyl
SG	Schutzgruppe	TOCSY	<i>total correlation spectroscopy</i>
T	Temperatur	TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
t	Triplet	v. o.	von oben
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid	v. u.	von unten

1 Einleitung

Die Bevölkerung der Welt ist einer stetigen Veränderung unterlegen, die durch viele Faktoren beeinflusst wird. Vor allem in den Industriestaaten lässt sich innerhalb der letzten Jahrzehnte ein deutlicher demographischer Wandel hin zu einem starken Überwiegen der älteren Bevölkerung beobachten.^[1] Diese Entwicklung lässt sich unter anderem auf die Lebensbedingungen, die soziale Fürsorge und vor allem auf den medizinischen Fortschritt durch Arzneimittel erklären. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte 2014 einen Bericht zu den häufigsten Todesursachen weltweit, aus dem hervorgeht, dass in Deutschland hauptsächlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie maligne Erkrankungen zum Tod führen, während Infektionskrankheiten als Todesursache einen deutlich geringeren Prozentsatz einnehmen.^[2] Vergleicht man Deutschland mit einem einkommensschwachen Land, stellt sich eine andere Ausprägung der führenden Todesursachen dar. So machen in den einkommensschwachen Ländern die akuten Infektionserkrankungen der unteren Atemwege und des Magen-Darm-Traktes den größten Teil der Ursachen aus, wohingegen maligne Erkrankungen eine deutlich geringere Prävalenz aufweisen. Eine der möglichen Ursachen für diese ungleiche Verteilung ist der unterschiedliche Zugang zur medizinischen Versorgung, u. a. zu Impfstoffen, Antibiotika und Zytostatika, auf die im folgenden Abschnitt noch einmal genauer eingegangen wird.

Den Ursprung für die Schutzimpfung entdeckte der englische Landarzt *Edward Jenner* im 18. Jahrhundert. Zur damaligen Zeit forderte die Pockenepidemie den Tod von mehreren Millionen Menschen in Europa.^[3] Er beobachtete, dass Kuhpocken harmlos für den Menschen waren und Personen, die sich mit diesen infizierten und diesen Infekt überstanden, anschließend immun sowohl gegen die Kuhpocken als auch gegen die reguläre Pockenerkrankung waren. Auf Grundlage dieser Beobachtung begann *Edward Jenner* bisher nicht infizierte Personen mit dem harmlosen Kuhpockenvirus zu impfen, woraufhin diese erkrankten. Nach überstandener Kuhpockenerkrankung wurde dann eine gezielte Infektion mit den tödlichen Pockenregern provoziert, woraufhin sich keine Krankheitssymptome beobachten ließen. Die auf diese Art entwickelte Methode der Impfung wird aktive Immunisierung genannt. Bei dieser wird das Immunsystem in Kontakt mit der abgeschwächten Form des Erregers gebracht, sodass der Körper Antikörper gegen diesen ausbildet. Auf der Grundlage der von *Edward Jenner* entwickelten Impfmethode, konnte *Louis Pasteur* weitere Impfstoffe gegen Cholera, Milzbrand und Tollwut identifizieren.^[4, 5] Im Gegensatz zur aktiven Immunisierung steht die passive Immunisierung, bei der dem Patienten vorgefertigte Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen verabreicht werden. Diese Art der Immunisierung ist sinnvoll, wenn der Schutz nach einer Exposition umgehend nötig wird. Er ist allerdings im Vergleich zur aktiven Immunisierung nicht nachhaltig, da der Körper selbst keine weiteren Antikörper produziert, sondern die von extern zugeführten Antikörpern mit der Zeit abbaut. Erste Beobachtungen zur passiven Immunisierung machte *Emil von Behring* im Jahr 1890, als er vermutete, dass Individuen, die gegen Diphtherie immun waren, ein spezielles „Antitoxin“ besitzen müssten.^[5] Er kam zu

dem Schluss, dass die Behandlung eines Patienten durch ein gewonnenes Diphtherie-Serum aus einem immunisierten Tier vielversprechende Auswirkungen haben müsse. Auf Grund dessen wurde ein Serum aus dem Blut immunisierter Pferde hergestellt und mit Erfolg bei Diphtherie-Patienten angewendet. Die erste passive Immunisierung war somit erfolgreich angewendet worden. Heutzutage haben Pharmaunternehmen mehr als zwei Dutzend Impfstoffe entwickelt, die nach Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) verabreicht werden sollten.^[6] Durch konsequente Durchimpfung konnte eine komplette Eradikation der Pocken erzielt werden, wobei Krankheiten wie z. B. Poliomyelitis, Milzbrand oder Diphtherie heutzutage nur noch in Einzelfällen auftreten.^[7, 8]

Neben den Schutzimpfungen zählt die Anwendung von anderen Arzneimitteln, vor allem Antibiotika, zu den großen Durchbrüchen in der Medizin. Bei der Geschichte der Entwicklung der Antibiotika kommt man nicht um die vergessene Petrischale von *Alexander Fleming* herum, die zur Entdeckung des Penicillins – eines der ersten kommerziell erhältlichen Antibiotika – im Jahre 1928 führte.^[9] Unweigerlich damit verbunden sind auch die Arbeiten von *Howard Walter Florey* und *Ernst Boris Chain*, die die therapeutische Wirkung für den Menschen feststellten, sodass Penicillin zur damaligen Zeit eine Wunderwaffe gegen grampositive Bakterien darstellte und zur Rettung von Millionen Soldaten im zweiten Weltkrieg beitrug.^[10] Mit der Isolierung von Streptomycin im Jahre 1943 durch *Albert Schatz*, *Elizabeth Bugle* und *Selman Waksman* wurde erstmals ein gegen gramnegative Bakterien wirksames Antibiotikum entdeckt, welches auch gegen Tuberkulose eingesetzt werden konnte.^[11] In den kommenden Jahren wurden weitere Antibiotika wie Chloramphenicol (1947), Tetracyclin (1948), Erythromycin (1952) Vancomycin (1954), Methicillin (1959) und Ampicillin (1961) entdeckt, sodass von einem wahren Antibiotika-Boom in den 1940er bis 1960er Jahren gesprochen werden kann.^[12] Aufgrund der reichhaltigen Vielfalt von Naturstoffen verwundert es nicht, dass nahezu die Hälfte aller zugelassenen Medikamente einen natürlichen Ursprung hat oder auf Basis der Leitstruktur eines Naturstoffes entwickelt wurde.^[13-16]

Einhergehend mit jedem neu entwickelten Antibiotikum, wurden zugleich auch Resistenzentwicklungen gegen dieses beobachtet. Bereits in den 1950er Jahren konnte festgestellt werden, dass Infektionen nicht nur außerhalb eines Krankenhauses, sondern explizit auch innerhalb von diesem auftraten. Die Bedrohung durch multiresistente Keime wie MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium*) oder ESBL (β -Lactamase produzierende Enterobakterien) ist heute aktueller denn je. Laut einer Studie von *Cassini et al.* infizierten sich 2011/12 etwa 2.5 Millionen Patienten europaweit mit multiresistenten Keimen während ihres Krankenhausaufenthaltes, von denen 91 000 Personen an den Folgen der Infektionen verstarben.^[17] Die Ausbreitung der resistenten Keime lässt sich unter anderem auf mangelnde Hygienemaßnahmen, vor allem jedoch auf menschliches Fehlverhalten im Umgang mit Antibiotika zurückführen. Es ist zu beobachten, dass Patienten zu oft und häufig auch fälschlicherweise Antibiotika verschrieben bekommen und diese mitunter falsch eingenommen werden.^[18, 19] Besonders in der Landwirtschaft und in der

Massentierhaltung kann inzwischen von einem inflationären Gebrauch von Antibiotika gesprochen werden.^[20-23] Die immer größer werdende Zahl an multiresistenten Keimen lässt die Entwicklung neuartiger Antibiotika unabdingbar werden. Um die Bildung von Multiresistenzen auf lokaler und globaler Ebene steuern bzw. eindämmen zu können, veröffentlichte die WHO die *Model List of Essential Medicines*, bei der eine Kategorisierung von Antibiotika hinsichtlich der 21 häufigsten bakteriellen Infektionskrankheiten in drei Hauptgruppen – Zugang (*access*), Beobachtung (*watch*) und Reserve (*reserve*) – stattfand.^[24] Antibiotika der Zugangsgruppe (*access*) mit breitem Indikationsspektrum, zu denen z. B. β -Lactam-Antibiotika wie Amoxicillin oder Ampicillin zählen, sollten stets verfügbar sein und als erstes verabreicht werden. Zu der zweiten Gruppe (*watch*) gehören u. a. Chinolon- und Penem-Antibiotika, die ein erhöhtes Resistenzpotential aufweisen und nur in Spezial- und Einzelfällen verabreicht werden sollen. Die dritte Gruppe (*reserve*) bilden die Reserveantibiotika, zu denen unter anderem Linezolid, Daptomycin, oder Tigecyclin zählen. Diese sollen lediglich zur Anwendung kommen, wenn alle vorherigen Alternativen keine Wirkung erzielen konnten. Im besten Fall wird vor einer Antibiotikatherapie oder im Verlauf ein Antibiogramm zur Resistenztestung angefertigt, sodass eine auf den Erreger abgestimmte Antibiose erfolgen kann. Betrachtet man nun die Entwicklung von Antibiotika seit den 1970er Jahren, so ist ein drastischer Abfall neuer Wirkstoffe zu verzeichnen.^[25, 26] Der Grund für die stagnierende Antibiotikaforschung ist auf die betriebswirtschaftliche Unrentabilität zurückzuführen, da die Entwicklung neuer Wirkstoffe sehr kostenintensiv ist und die Medikamente in der Regel nur über einen kurzen Zeitraum verschrieben werden. Stattdessen wird der Fokus der industriellen Pharmaforschung auf die Behandlung chronischer Erkrankungen wie z. B. Diabetes oder kostspielige Krebsbehandlungen gelegt, bei der die Arzneimittel üblicherweise langfristig verabreicht werden.^[27] Eine weitere Begründung für diese Entwicklung gibt der *World Cancer Report 2014* an, in dem angenommen wird, dass es zu einem 50%igen Anstieg von Krebsneuerkrankungen in den nächsten zwei Dekaden kommen wird.^[2]

Nachdem in den vorangegangenen Abschnitten die Therapieoptionen verschiedener Erkrankungen durch Impfungen und Antibiotika erläutert wurden, soll im Nachfolgenden auf die Geschichte und die Entwicklung therapeutischer Ansätze maligner Erkrankungen eingegangen werden. Obwohl die maligne Neoplasie bereits seit der Antike bekannt ist, wurde erst durch die Abnahme der Infektionskrankheiten im 19. Jahrhundert der Fokus auf die Bekämpfung von Krebserkrankungen gelegt.^[28] Nachdem Anästhesie und Antisepsis erfolgreich etabliert wurden und Operationen unter weitestgehend sterilen Bedingungen durchführbar waren, konnten Tumore häufig durch chirurgische Eingriffe entfernt werden. In den 1930er Jahren führten technische Fortschritte zu Verbesserungen der Strahlentherapie, wodurch es zu einer optimierten Behandlung durch Kombination von chirurgischer Resektion und adjuvanter Strahlentherapie kam. Beide Methoden zählen heute noch zu den Standardverfahren in der Krebstherapie.

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung von malignen Erkrankungen liegt in der medikamentösen Therapie mittels Verabreichung von Zytostatika. Den Grundstein dafür

legten die beiden amerikanischen Pharmakologen *Louis Goodman* und *Alfred Gilman* während des Zweiten Weltkrieges. Sie beobachteten, dass Senfgas, eine zur damaligen Zeit als Giftgas eingesetzte Verbindung, die Leukozytenzahl in Kaninchen verringerte und das Wachstum von malignen Tumoren in Mäusen hemmte.^[28] Diese Versuche können als Geburtsstunde der Chemotherapie angesehen werden. Wie die Ursprungssubstanz Senfgas wirken die heute eingesetzten Medikamente meist als Zellgifte, sogenannte Zytostatika. Ihre Aufgabe besteht in der Herbeiführung der Apoptose und der Hemmung des Krebszellwachstums. Allerdings sind gesunde Zellen von der Wirkung der Zytostatika ebenfalls betroffen, sodass es aufgrund dessen zu massiven Nebenwirkungen kommt. Mit zunehmender Verwendung von Zytostatika wurden, wie schon bei den Antibiotika, Resistenzentwicklungen beobachtet.^[29] Hierbei sind zwei Fälle zu unterscheiden, die inhärente und die erworbene Resistenz.^[30] Während bei der inhärenten Resistenz schon vor Beginn der Chemotherapie Zellen eine Resistenz aufweisen, entwickelt sich diese bei der erworbenen Resistenz erst unter Einsatz der Zytostatika. Die moderne Zytostatikaforschung versucht Wirkmechanismen und Resistenzverläufe eingängig zu studieren, sodass eine gezielte Behandlung der malignen Zellen erfolgen kann. Ein Beispiel hierfür ist die gezielte Therapie des HER2-positiven Brustkrebs (Mammakarzinom) durch monoklonale Antikörper, die am HER2-Rezeptor binden und diesen blockieren.^[31] HER2 bedeutet wörtlich „humaner an der Zelloberfläche befindlicher epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2“ und kommt in normalen Zellen nur in geringen Mengen vor, während Zellen bestimmter Mammakarzinome eine Vielzahl dieser HER2-Rezeptoren vorweisen. Dies führt dazu, dass der Tumor schnell und unkontrolliert wächst.

Im Folgenden soll die Entwicklung der Organischen Chemie bzw. der Naturstoffchemie und deren Bedeutung für die Arzneimittelkunde näher beschrieben werden. Der gezielte Weg zu einem Arzneimittel, das alle Krankheiten zu heilen vermag, ist seit jeher ein Menschheitstraum. Mit dem bis heute gesammelten Wissen wurde dieser Traum komplizierter anstatt sich zu erfüllen. Betrachtet man die Geschichte der Arzneimittelforschung und des Wirkstoffdesigns, lassen sich dennoch beeindruckende Erfolge feststellen. Es ist übermittlelt, dass der Mensch bereits seit Jahrtausenden seinen Nutzen aus der Natur zieht, indem er Wirkstoffe aus Pflanzen, Tieren, Mineralien und Mikroorganismen isoliert und anwendet.^[32-34] Es dauerte jedoch bis zum 19. Jahrhundert, um die wissenschaftliche Betrachtungsweise von Heilpflanzen und deren Wirkung grundsätzlich zu ändern und sich das Feld der Organischen Chemie bildete. Hierbei lag der Fokus zunächst auf der Isolierung und Reindarstellung von Wirkstoffen aus pflanzlichen Extrakten, wobei die neue Herausforderung nun in der Aufklärung der chemischen Struktur bestand, die bis heute nicht an Aktualität verloren hat. Nachdem die postulierte Strukturformel des isolierten Naturstoffes lediglich eine Hypothese darstellte, war es nun die Aufgabe diese in der chemischen Synthese zu bestätigen. Hierbei kann die Synthese von Harnstoff durch *Friedrich Wöhler* 1828 als Schlüsselereignis festgehalten werden.^[35] Mit der Erkenntnis, dass Naturstoffe im Labor durch Reaktion von zwei oder mehreren Reaktionspartnern zugänglich waren, erlangte die Naturstoffsynthese ihren Aufschwung. Mit der Isolierung von Abbauprodukten der Naturstoffe konnten weitere Eindrücke

hinsichtlich der Reaktivität und der Struktureigenschaft erhalten werden. Ziel war es zunächst diese Abbauprodukte durch Synthesen herzustellen und nachfolgend in den finalen Naturstoff zu transformieren. Erst mit der Entwicklung der Massenspektrometrie, der NMR-Spektroskopie sowie der Kristallstrukturanalyse gelang ein großer Fortschritt in der analytischen Chemie und speziell in der Strukturaufklärung von Naturstoffen. Nachdem nun mit großer Sicherheit die Struktur angegeben werden konnte, war es Zeit, dass neue Synthesemethoden unter Betrachtung der Reaktivität von funktionellen Gruppen entwickelt wurden. Die große Synthesefreiheit ermöglichte in den folgenden Jahren zahlreiche Durchbrüche. Eine zentrale Zielstruktur der 1960er Jahre waren die Prostaglandine, welche die Arbeitsgruppe um *Corey* als Erste synthetisieren konnte.^[36, 37] Erstmals wurden Zielmoleküle unter genauer Planung und systematischer Überlegung hergestellt, sodass der Begriff der *gezielten Synthesemethoden* Anwendung fand. Unter dem Motto „Der Weg ist das Ziel“ wurde eine neue intellektuelle Herausforderung gesucht, bei der die retrosynthetische Betrachtung neben der zielgerichteten Synthese eine immer größere Bedeutung bekam. Hierbei wird das Zielmolekül gedanklich in sinnvolle Vorgängermoleküle zerlegt, die zu leicht zugänglichen Startmaterialien oder in der Literatur bekannten Bausteinen führen. In der Regel ergeben sich mehrere unterschiedliche Möglichkeiten, sodass es herauszufinden gilt, welche ideal zu sein scheint.^[38, 39] In der idealen Totalsynthese sollen die Reaktionsschritte so gering wie möglich gehalten werden, sodass geringe Ausbeuteverluste und ein hohes Maß an Atomeffizienz vorliegen. Ebenso sollen die Reaktionen eine sehr gute Selektivität besitzen und unter der Berücksichtigung von möglichst umweltfreundlichen und milden Reaktionsbedingungen erfolgen. Hier muss vor allem die Regio- und Enantioselektivität hervorgehoben werden. Neben der Synthese der eigentlichen Naturstoffe ermöglicht dies einen synthetischen Zugang zu Derivaten, die ähnliche oder verbesserte biologische Eigenschaften aufweisen können. Es ist bekannt, dass Enantiomere zum Teil unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften besitzen können. Diese sind durch die unterschiedliche räumliche Struktur (absolute Konfiguration) zu begründen. Während das eine Enantiomer mit richtiger Konfiguration in Wechselwirkung mit einem chiralen Rezeptor treten kann, muss das andere nicht zwingend eine Interaktion eingehen. Ein sehr prominentes Beispiel ist das Arzneimittel Thalidomid, besser bekannt als Contergan, welches in den 1960er Jahren als Schlaf- und Beruhigungsmittel eingesetzt wurde.^[40] Thalidomid wurde als racemisches Gemisch verkauft, wobei das (*R*)-Thalidomid die erwünschte Wirkung zeigte und im Körper eine Racemisierung zu Gunsten des (*S*)-Enantiomers stattfand, welches fruchtschädigende Nebenwirkungen bei schwangeren Frauen besaß. Im Gegensatz dazu gibt es auch Beispiele, in denen racemische Arzneimittel ohne Bedenken verabreicht werden können. Ein Beispiel hierfür ist Ibuprofen. Dieses wird üblicherweise als racemisches Gemisch verschrieben, da (*R*)-Ibuprofen im menschlichen Körper in das wirksame (*S*)-Enantiomer umgewandelt wird.^[41] Obwohl die zum Teil unterschiedliche Wirkung von Enantiomeren bekannt war (Contergan-Skandal), wurden bis in die 1990er Jahre ausschließlich racemische Arzneistoffe eingeführt.^[42] Erst mit Fortschritten in der stereo- und enantioselektiven Synthese wurden

einige Vertreter von racemischen Arzneimitteln durch das biologisch aktivere Enantiomer, das sogenannte Eutomer, ersetzt.^[43, 44]

Die stereoselektive Synthese hin zu einem Enantiomer hat im geschichtlichen Kontext immer mehr an Bedeutung gewonnen. Hierzu bedarf es eines sehr guten chemischen Verständnisses und einer vielseitigen Kenntnis an effektiven stereoselektiven Methoden unter Anwendung eines chiralen Bausteins. Dieser Baustein kann eine natürlich vorkommende chirale Ausgangsverbindung wie z. B. eine Aminosäure oder ein Alkaloid sein, welche jeweils in hoher optischer Reinheit und ausreichenden Mengen zugänglich sind. Als weitaus schwieriger erweist sich die Möglichkeit, dass achirale Ausgangsmoleküle mithilfe biochemischer oder chemischer Katalysatoren zu optisch aktiven Verbindungen umgesetzt werden.^[44, 45] Falls allerdings eine stereoselektive Synthese nicht möglich ist und lediglich ein racemisches Gemisch erhalten wird, so gibt es andere Möglichkeiten die einzelnen Enantiomere zu erhalten. Eine Methode der Enantiomerentrennung liegt in der Bildung von diastereomeren Komplexen und anschließender Kristallisation bzw. durch Chromatographie. Eine direkte Trennung beider Enantiomere mittels Chromatographie kann lediglich unter Verwendung von Säulen mit chiraler stationärer Phase erfolgen. Eine weitere Variante bietet die kinetische Racematspaltung, in der sich die Geschwindigkeitskonstanten der beiden Enantiomere zu den korrespondierenden Produkten unterscheiden. Grundlegend ist, dass ein Enantiomer durch einen Katalysator selektiv umgesetzt wird, während das andere in enantiomerenreiner Form verbleibt. Ein erheblicher Nachteil beider Methoden ist eine theoretische maximale Ausbeute von 50 % relativ zu der eingesetzten Stoffmenge racemischen Startmaterials. Um jedoch die theoretische Ausbeute von bis zu 100 % zu erzielen, muss die Methode der dynamisch kinetischen Racematspaltung angewendet werden. Das Grundprinzip zur kinetischen Racematspaltung ist identisch, sodass ein Enantiomer schneller umgesetzt wird. Der Unterschied ist allerdings, dass das reagierende Enantiomer durch Umwandlung des anderen Enantiomers nachgebildet wird. Dies ist jedoch nicht auf jedes Enantiomergemisch anwendbar, da eine Racemisierung beider Enantiomere grundlegend ist.

In Zukunft wird sich der Mensch weiterhin an der Natur orientieren und diese als Startpunkt in der Forschung verwenden. Hierbei gilt es vor allem neue Naturstoffe zu isolieren, deren Wirkmechanismus zu entschlüsseln und diesen anschließend auf andere Systeme zu übertragen. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Natur immer noch einen einzigartigen Pool an bis jetzt noch unbekanntem Strukturmotiven und den damit verbundenen biologischen Aktivitäten besitzt.^[46, 47] Diesen gilt es zukünftig zu entdecken, um anschließend effektive Synthesemethoden zu vollkommen neuartigen Wirkstoffklassen zu entwickeln. Der aufkommende Therapiebedarf an neu entdeckten Krankheiten und immer wiederkehrende Resistenzbildungen machen es erforderlich, dass eine stetige Weiterentwicklung der chemischen Synthese hinsichtlich effektiver und vor allem stereo- und enantioselektiver Synthesemethoden hin zu chiralen Zielverbindungen von immer aktueller Bedeutung sein wird.

2 Motivation und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation bestand darin, einen synthetischen Zugang zur Naturstoffklasse der Altersolanole **1** zu finden, die bereits seit Mitte der 1960er Jahre bekannt sind und pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Diese Naturstoffe besitzen sowohl eine antibakterielle als auch eine antitumorale Wirkung, sodass diese Naturstoffklasse eine interessante Leitstruktur in der Entwicklung neuer Krebsmedikamente darstellt. In der Betrachtung der nun seit etwa 50 Jahren andauernden Geschichte dieser Naturstoffklasse ist zu erkennen, dass es bis zum heutigen Stand lediglich zwei Totalsynthesen von racemischen Produkten gibt.

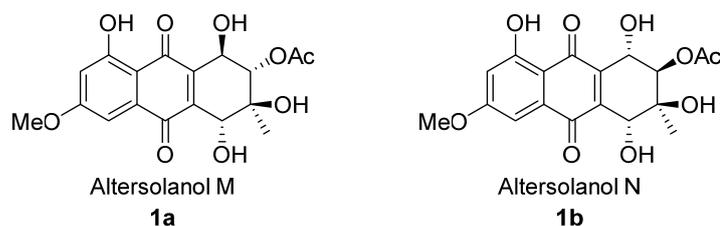
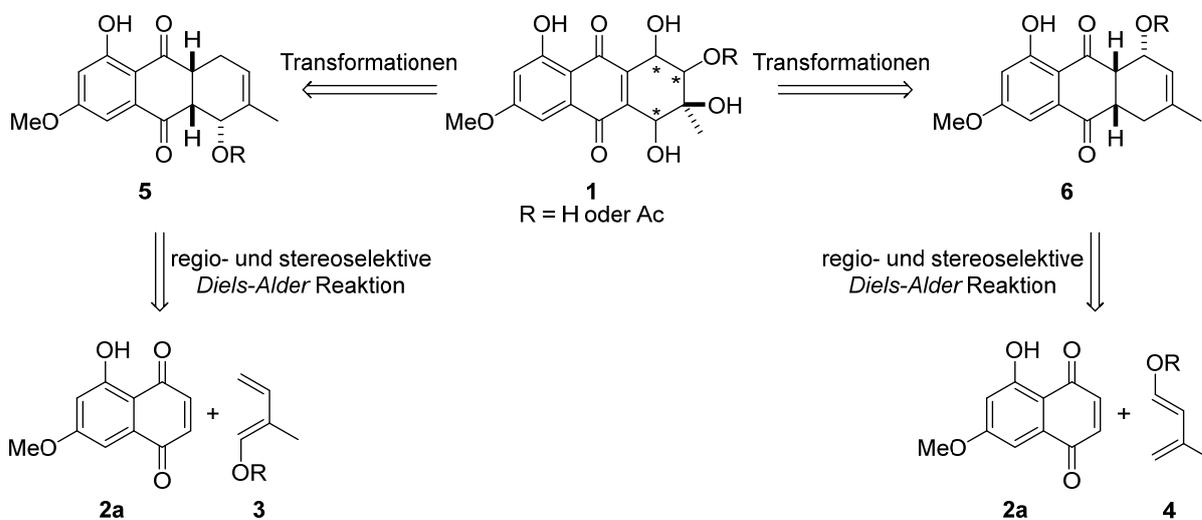


Abbildung 1: Struktur der acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**).

In dieser Arbeit lag das Hauptaugenmerk auf der Totalsynthese von enantiomerenreinen Altersolanolen, wobei der Fokus auf die mono-acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**) gelegt wurde (Abbildung 1). Unter Betrachtung des allgemeinen Strukturmotivs der Altersolanole **1** bestand die große synthetische Herausforderung im Aufbau des chiralen aliphatischen Ringes, einhergehend mit der Untersuchung der absoluten Konfiguration. Von besonderer Bedeutung war die Methylgruppe am aliphatischen Ring, die stets die gleiche Position sowie Konfiguration aufweist. Dieser Umstand machte es nötig, dass neben der Entwicklung einer enantioselektiven Methode auch die Regio- und Stereoselektivität von großer Relevanz war. In Schema 1 ist der verfolgte synthetische Zugang zu der Naturstoffklasse der Altersolanole allgemein dargestellt.



Schema 1: Retrosynthetische Analyse zu Altersolanolen **1**.

Die Schlüsselreaktion sollte eine *Diels-Alder* Reaktion darstellen, in der das substituierte 1,4-Naphthochinon **2a** mit einem 1-oxygenierten Dien **3** bzw. **4** umgesetzt und das substituierte Kohlenstoffgrundgerüst **5** bzw. **6** regio- und stereoselektiv aufgebaut werden sollte. Die Einführung der zusätzlichen Hydroxygruppen der finalen Altersolanole **1** sollte durch Transformationen wie z. B. Epoxidierung und anschließender Öffnung oder *cis*-Dihydroxylierungen erfolgen. Zu Beginn lag der Fokus auf der Totalsynthese von racemischen Altersolanolen **1**, an denen die relative Konfiguration untersucht bzw. erforscht werden sollte. Anschließend sollte eine asymmetrische Methode entwickelt und angewendet werden, sodass eine enantioselektive Totalsynthese der Naturstoffe möglich wäre. Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollte eine Synthesestrategie zu den mono-acetylierten Altersolanolen M (**1a**) und N (**1b**) konzipiert werden, in der der optimale Zeitpunkt der selektiven Monoacetylierung in 2-Position herausgefunden werden sollte. Neben der Totalsynthese der racemischen mono-acetylierten Altersolanole **1a** und **1b** galt es diese auch in enantiomerenangereicherter Form herzustellen.

3 Kenntnisstand

3.1 Sekundärmetabolismus

3.1.1 Der Stoffwechsel

Der Stoffwechsel (Metabolismus) von lebenden Organismen wie Pflanzen, Tieren und Menschen kann als Gesamtheit aller ablaufenden chemischen Reaktionen verstanden werden. Hierbei muss allerdings zwischen dem Primär- und dem Sekundärmetabolismus unterschieden werden.^[48] Der Primärmetabolismus wird als Grundstoffwechsel verstanden, in dem Prozesse für das Wachstum und das Überleben eines Individuums stattfinden. Hauptverantwortlich für diese Prozesse sind der Anabolismus (Aufbau) und der Katabolismus (Abbau). Beide Prozesse werden dem Energiestoffwechsel zugeordnet und sind eng miteinander verknüpft. Im katabolen Stoffwechsel werden energiereiche Nährstoffe wie z. B. Kohlenhydrate, Fette oder Proteine unter Energieproduktion zu einfachen organischen Verbindungen wie z. B. Pyruvat, Acetyl-CoA oder Aminosäuren abgebaut. Im anabolen Stoffwechsel werden diese Verbindungen dann unter Verbrauch von Energie zu neuen körpereigenen Substanzen verknüpft. Im Allgemeinen besitzt der Primärmetabolismus in nahezu allen Lebewesen große Übereinstimmung. Im Gegensatz dazu steht der Sekundärmetabolismus, der nicht an lebensnotwendigen Prozessen des Individuums beteiligt ist, jedoch nützlich für den Organismus sein kann.^[48] Seine zentrale Funktion liegt dabei in der Wechselbeziehung des Individuums mit seiner Umwelt, wobei der Sekundärmetabolismus häufig mit bakteriellen Systemen, in erster Linie jedoch mit höheren Pflanzen in Verbindung gebracht wird. Dies führt dazu, dass Naturstoffe aus Pflanzen allgemein als sekundäre Pflanzenstoffe oder Sekundärmetabolite bezeichnet werden. Mittlerweile sind mehr als 200 000 Strukturen von sekundären Pflanzenstoffen bekannt, die ein hohes Maß an Komplexität und biologischer Aktivität aufweisen.^[49] Diese werden ausschließlich aus einer begrenzten Anzahl an Vorläuferverbindungen (u. a. Isopentenyleinheiten oder Acetyl-CoA) aus dem Primärmetabolismus aufgebaut, die in unterschiedlichen Biosynthesewegen zu hochkomplexen Strukturen umgesetzt werden. Eine Klassifizierung der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe kann anhand der verwandten Strukturmerkmale in folgende Gruppen stattfinden: Polyketide, Phenylpropanoide, Isoprenoide (Terpenoide und Steroide), Alkaloide sowie Zucker (Abbildung 2).

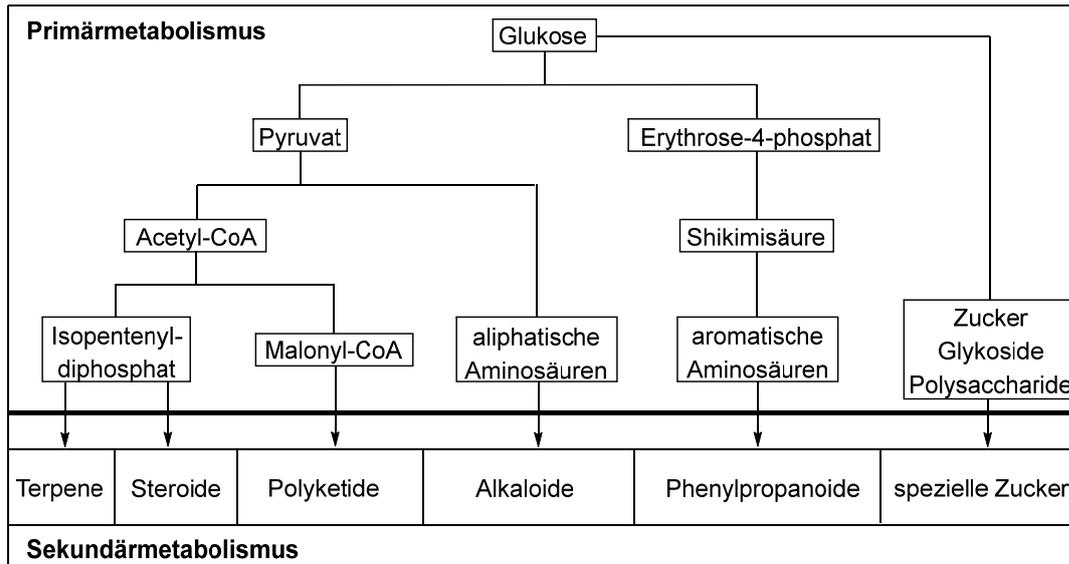


Abbildung 2: Verbindung zwischen Primär- und Sekundärmetabolismus.

3.1.2 Pflanzen und Endophyte – eine innige Freundschaft

Sekundärmetabolite werden insbesondere von Pflanzen, Bakterien, Pilzen und Tieren (z. B. marine Schwämme und Insekten) produziert, wobei die Pflanze als Hauptquelle eine bedeutende Stellung einnimmt. Bereits seit mehreren Jahrhunderten wird der Sekundärmetabolismus von Pflanzen erforscht, wobei die Arbeiten von *Julius Sachs*^[50] und *Kerner von Marilaun*^[51] grundlegend für das Verständnis von Sekundärmetaboliten sind. Während *Julius Sachs* Sekundärmetabolite lediglich als Abfallprodukt verstand und ihnen keine bedeutende Rolle zuwies, kam *Kerner von Marilaun* zu dem Entschluss, dass diese einen Schutz gegen Herbivoren ausbilden und damit sehr wohl von großer Bedeutung für die Pflanze selbst sind. Heutzutage wird die Erklärung in der Ökologie der Pflanze und deren Interaktionen mit ihrer Umwelt angegeben.^[52] Neben der Abwehr gegenüber pathogenen Bakterien und Fressfeinden können Sekundärmetabolite einen Schutz gegen UV-Strahlung, Kälte sowie Austrocknung bieten.^[53, 54] Ebenso können sie förderlich für den Pflanzenwuchs sein und die Stresstoleranz der Wirtspflanze erhöhen. Zudem konnte in nahezu allen 300 000 Arten von Höheren Pflanzen gezeigt werden, dass diese mit Endophyten in einem gegenseitigen Gleichgewicht leben.^[55] Der Begriff Endophyt wurde 1866 von *Heinrich Anton de Bary* eingeführt und setzt sich aus „endos“, griechisch für „innen“, und „phyton“, griechisch für „Pflanze“ zusammen und grenzt sich gegenüber den Epiphyten ab, die auf der Blattoberfläche einer Pflanze vorkommen.^[56] Endophyten umfassen hauptsächlich Pilze oder Bakterien, die das lebende Gewebe einer Wirtspflanze besiedeln ohne Krankheitssymptome hervorzurufen.^[57-59] Bis heute sind die Wechselwirkungen von Endophyten und Pflanzen nicht vollständig erforscht, sodass von einer mutualistischen Symbiose bis hin zu Pathogenität ausgegangen werden kann. Während der endophytische Pilz Nährstoffe und Wasser aus der Wirtspflanze bezieht, produziert dieser biologisch aktive Substanzen, die von großen Nutzen für die Pflanze sind.^[60] Beispielsweise konnte in Gräsern der Gattung *Festuca pratensis* der endophytische

Pilz *Neotyphodium uncinatum* gefunden werden, der verantwortlich für die Produktion von Lolin-Alkaloiden ist und damit einen aktiven Schutz der Gräser gegenüber Fressfeinden ausbildet.^[61] Allerdings kann es auch zu negativen Eigenschaften kommen, die zum Pflanzentod führen können. Hier kann davon ausgegangen werden, dass der Endophyt und die Pflanze in einem genau austarierten Gleichgewicht leben, welches durch Verletzung oder Schwächung der Pflanze gestört werden kann.^[62, 63] Dadurch wirken dann die durch den pathogenen Pilz hergestellten Wirkstoffe toxisch auf die Pflanze selbst. In einigen Studien konnten endophytische Pilze dieselben Naturstoffe produzieren, die bisher nur aus Pflanzen isoliert werden konnten. Ein bekanntes Beispiel stellt das Arzneimittel Paclitaxel (Abraxane[®]) dar, welches gegen Krebs eingesetzt werden kann. Es wurde ursprünglich aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) extrahiert und ging als „Blockbuster“-Präparat in die Geschichte ein.^[64, 65] Aufgrund der hervorragenden zytostatischen Wirkung gegenüber malignen Tumoren musste der Wirkstoff in ausreichenden Mengen hergestellt bzw. isoliert werden. Allerdings konnte die natürliche Gewinnung nicht annähernd den jährlichen Bedarf decken,^[66] sodass eine Ausrottung der pazifischen Eibe unumgänglich gewesen wäre. Die publizierten chemischen Totalsynthesen der Arbeitsgruppe um Nicolaou^[67] und Holton^[68, 69] fanden aufgrund ihrer Komplexität und der damit verbunden hohen Kosten keine Anwendung in der Industrie. Nachdem erstmals Stierle *et al.* 1993 Paclitaxel aus dem Endophyten *Taxomyces andreanae* isolieren konnte,^[70] konnte auf Grundlage dessen von Robert A. Holton und Iwao Ojima eine Partialsynthese zu Paclitaxel entwickelt werden. Hierzu wurden Baccatin III oder 10-Deacetyl-Baccatin-III aus den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) gewonnen,^[71-73] wobei der nun leichte Zugang der Taxane eine Semisynthese zu weiteren Derivaten ermöglichte.^[74-76] Heutzutage stellt die Firma Phytion Biotech[®] durch Fermentationsprozesse pflanzlicher Zellen der chinesischen Eibe (*Taxus chinensis*) bis zu 900 mg/L Paclitaxel her, wodurch sie zum Weltmarktführer werden.^[77, 78]

Am Beispiel von *Paclitaxel* lässt sich eindrucksvoll zusammenfassen, dass Naturstoffe aus endophytischen Pilzen eine große Bedeutung in der Entwicklung neuartiger Medikamente einnehmen. Nachdem der erste Endophyt vor über 100 Jahren entdeckt und ihm keinerlei besondere Beachtung geschenkt wurde,^[79] hat sich dies in den letzten Jahrzehnten drastisch geändert. Das Interesse an endophytischen Pilzen nimmt mit der Entdeckung von *Taxomyces andreana* jährlich zu, sodass unzählige endophytische Mikroorganismen untersucht und kultiviert werden konnten. Hierbei konnten Naturstoffe mit vielfältigen Strukturmotiven und biologischen Aktivitäten entdeckt werden.^[58, 60, 80-82] Noch bemerkenswerter ist, dass es nach heutigem Wissensstand schätzungsweise zwischen 2.2 und 5.1 Millionen Pilzarten weltweit geben soll,^[83, 84] von denen bisher nur 100 000 bekannt sind.^[85] Darauf basierend stellen endophytische Pilze ein potenzielles Forschungsgebiet in der zukünftigen Entwicklung und Identifizierung neuartiger Wirkstoffe dar.^[86, 87]

3.2 Die Naturstoffklasse der Altersolanole

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, besitzen endophytische Pilze eine bedeutende Stellung in der zukünftigen Entwicklung neuartiger Wirkstoffe. Bis zum heutigen Tag konnten endophytische Pilze an extremen Standorten wie z. B. der Wüste,^[88] heißen Quellen,^[89] den Tropen,^[90] der Arktis^[91, 92] oder der Tiefsee^[93, 94] gefunden werden. Die Anpassung an das jeweilige ökologische System geht mit einer großen Diversität an sekundären Naturstoffen einher. Eine interessante und große Gruppe der Sekundärmetabolite stellen Tetrahydroanthrachinone und Anthrachinone dar, deren chinoide Struktur in über 700 verschiedenen Verbindungen nachgewiesen wurde.^[95, 96] Ein Beispiel hierfür ist die Naturstoffklasse der Altersolanole **1**, die in verschiedenen Gattungen von Schwärzepilzen (*Alternaria*,^[97-101] *Cladosporium*,^[102] *Stemphylium*,^[103-105] *Phoma*,^[106] und *Phomopsis*^[107, 108]) und Schlauchpilzen (*Ampelomyces*^[109] und *Pleospora*^[110]) isoliert wurden und antibakterielle,^[102, 110] antifungale^[102] sowie zytotoxische^[105, 107, 110] Wirkung zeigten.

3.2.1 Struktur

Die Naturstoffklasse der Altersolanole **1** leitet sich von der Grundstruktur der Anthrachinone **7** ab (Abbildung 3), dessen IUPAC-Nomenklatur sich an die Nummerierung von Anthracen anlehnt und wie dargestellt erfolgt. Dieses Strukturmotiv ist in der Literatur nicht unbekannt und zeigte in einigen Publikationen eine hohe Diversität an Anthrachinonen **7** mit unterschiedlichen Substituenten wie z. B. -OH, -CH₃, -OCH₃, -CHO, oder CH₂CH₃ an den aromatischen Positionen C-1 bis C-8.^[95, 96] Im Vergleich zum Motiv der Anthrachinone **7** weist die Grundstruktur von Altersolanolen **1** ein 1,2,3,4-Tetrahydroanthrachinon auf. Seitdem der erste Vertreter dieser Naturstoffklasse entdeckt wurde konnten mehrere Isomere und Derivate isoliert werden, bei denen die Reste R¹ bis R³ entweder -H, -OH oder -OAc und die Reste R⁴ und R⁵ -H oder -Me waren. Im Fall einer Hydroxy- oder Acetatgruppe an R¹ bis R³ führt dies zu entsprechend verschiedenen Kohlenstoffatomen, sodass stereogene Zentren entstehen, die sowohl (*R*)- als auch (*S*)-Konfiguration besitzen können. Des Weiteren konnten dimere Strukturen – Alterporriole **8** – isoliert werden, die entweder aus zwei Altersolanolen **1**, zwei Anthrachinonen **7** oder aus jeweils einer Einheit von Altersolanol **1** und Anthrachinon **7** aufgebaut sind. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass die Biarylverknüpfung an unterschiedlichen Positionen der Untereinheiten erfolgt, sodass Alterporriole mit 2,2'-, 2,10'-, 4,4'- und 5,5'-Verknüpfung isoliert wurden. Neben der Verknüpfung führt die Variation der unterschiedlichen Reste an beiden Untereinheiten zu einer großen Vielzahl an möglichen Derivaten, sodass mittlerweile 24 verschiedene Vertreter der Alterporriole als Naturstoffe identifiziert werden konnten. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass zwei Atropisomere ausgebildet werden, deren Reste zwar identisch angeordnet sind, sich jedoch in ihrer axialen Chiralität unterscheiden.^[95, 96, 103, 111-114] Im weiteren Verlauf dieser vorliegenden Arbeit wird der Fokus auf die Naturstoffklasse der Altersolanole **1** gelegt.

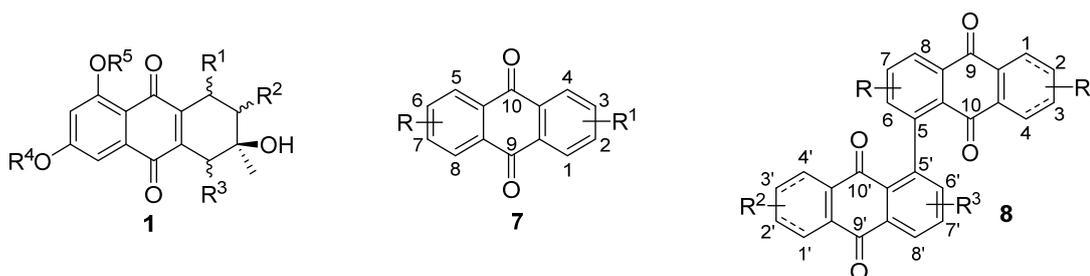


Abbildung 3: Allgemeine Struktur von Altersolanolen **1**, Anthrachinonen **7** und Alterporriolen **8**.

Der erste Vertreter der Naturstoffklasse der Altersolanole **1** wurde 1967 aus dem endophytischen Pilz *Alternaria solani* durch *Albert Stoessl* isoliert und Altersolanol A (**1c**) genannt (Abbildung 4).^[115] Es wurde beobachtet, dass Altersolanol A (**1c**) Ähnlichkeiten zu einer bereits 1964 berichteten chinoiden Verbindung aufweist,^[116] sodass ein erster Strukturvorschlag getätigt werden konnte. Erst zwei Jahre später veröffentlichte *Albert Stoessl* einen Vorschlag zur relativen Konfiguration von Altersolanol A (**1c**), indem er die isolierte Verbindung als Acetonid darstellte und die restlichen Hydroxygruppen acetylierte.^[117] Die absolute Konfiguration von Altersolanol A (**1c**) wurde erst 2012 durch die Arbeit von *Kanamaru et al.* mittels Circular dichroismus (CD)-Spektroskopie bestimmt.^[111] Bereits 1972 konnte der zweite Vertreter der Altersolanole durch *Gordon et al.* isoliert und die relative Konfiguration bestimmt werden.^[118] Die Verbindung wurde in Analogie als Altersolanol B (**1d**) bezeichnet, bei der die Konstitution ebenfalls durch Acetonidbildung und Acetylierung aufgeklärt wurde. Ende der 1970er Jahre publizierten *Kelly et al.* die erste Totalsynthese von racemischem Altersolanol B (**1d**), in der sie den Einfluss von *Lewis*-Säuren auf die *Diels-Alder* Reaktion studierten (eine genauere Darstellung der Totalsynthese des racemischen Altersolanols B (**1d**) erfolgt im Kapitel 3.3.2).^[119] In den folgenden Jahren konnten mehrere Arbeitsgruppen zeigen, dass verschiedene endophytische Pilze die Altersolanole A (**1c**) und B (**1d**) produzieren konnten.^[99, 108, 120] 1979 konnte erneut *Albert Stoessl* ein weiteres Derivat aus der Reihe der Altersolanole **1** isolieren, welches den Namen Altersolanol C (**1e**) bekam.^[97] Seitdem konnten im Verlaufe der Jahrzehnte weitere Vertreter der Altersolanole isoliert und deren Struktur aufgeklärt werden, welche in Abbildung 4 in vier Unterklassen zusammenfassend dargestellt werden.^[98, 103, 105, 112, 113, 121-125]

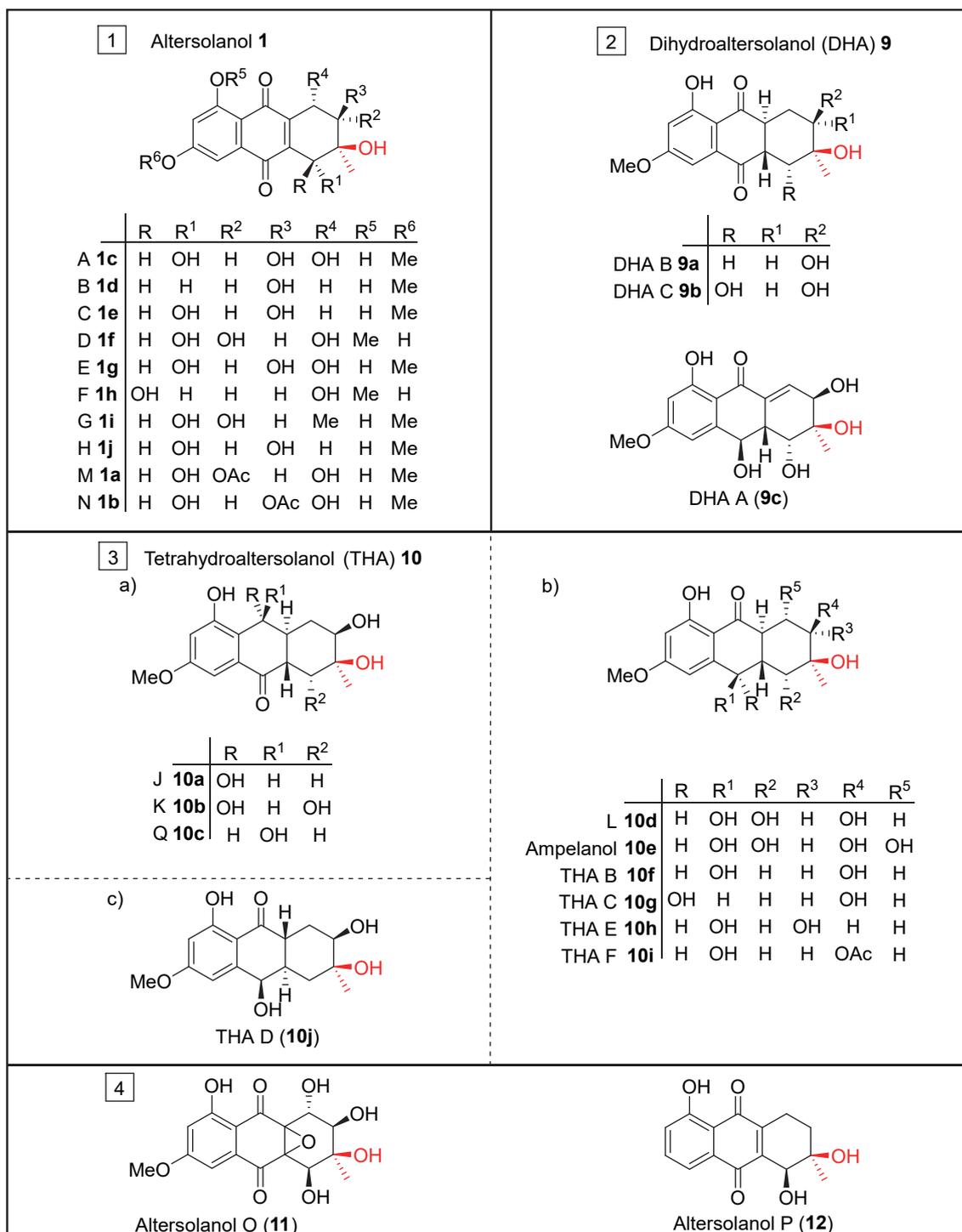


Abbildung 4: Strukturelle Einordnung von Altersolanolen **1** und Derivaten in die Unterklassen 1–4 (Dihydroaltesolanole (DHA) **9**, Tetrahydroaltesolanole (THA) **10** und nicht zuzuordnende Vertreter **11** und **12**).

Während die Altersolanole A–N (**1a–j**) das Strukturmotiv eines Tetrahydroanthrachinons aufweisen (Klasse 1), wurde die Naturstoffklasse der Altersolanole auf Dihydroaltesolanole (**9**, DHA, Klasse 2) und Tetrahydroaltesolanole (**10**, THA, Klasse 3) ausgeweitet. Die strukturellen Unterschiede liegen hierbei nicht am Kohlenstoffgrundgerüst selbst, welches in allen Vertretern exakt identisch ist, viel mehr unterscheiden sie sich in der mittleren Sechsringeinheit. Während die Altersolanole A–

N (**1a–j**) das Motiv eines 1,2,3,4-Tetrahydroanthrachinons aufweisen (Klasse 1), ist im DHA B (**9a**) und C (**9b**) die Doppelbindung durch formale *anti*-Addition von Wasserstoff reduziert. Lediglich in DHA A (**9c**) liegt eine isomerisierte Doppelbindung vor (Klasse 2). Die THA **10** können auch als Hexahydroanthronole bezeichnet werden, zu denen die Altersolanole J (**10a**), K (**10b**), Q (**10c**) und L (**10d**) sowie Ampelanol (**10e**) und die THA B–F (**5f–j**) zählen. Diese Klasse der THA **10** unterscheiden sich von den Altersolanolen **1** bzw. DHA **9** dementsprechend, dass im mittleren Ring eine der beiden Carbonylgruppen zum Alkohol und die Doppelbindung durch formale *anti*-Addition von Wasserstoff reduziert vorliegen (Klasse 3). Die Unterteilung in die Klasse 3a und 3b erfolgte ausschließlich anhand der unterschiedlichen Position des reduzierten Alkohols im mittleren Ring, welcher jeweils eine (*R*)- oder (*S*)-Konfiguration besitzen kann. Die *anti*-stehenden Wasserstoffatome besitzen hingegen gleiche Konfiguration. THA D (**5j**) gehört anhand der reduzierten Carbonylgruppe zur Klasse 3b, weist aber eine umgekehrte Konfiguration der *anti*-stehenden Wasserstoffatome auf, sodass dieses die Klasse 3c bildet. In Klasse 4 sind die Altersolanole O (**11**) und P (**12**) aufgeführt, die keiner der anderen Klassen zuzuordnen sind. Vergleicht man jedoch die Strukturen aller vier Unterklassen, so weisen am aliphatischen Ring sowohl die Methylgruppe als auch der tertiäre Alkohol eine feste Konfiguration auf, welche in Abbildung 4 in Rot hervorgehoben ist.

3.2.2 Biosynthese

Altersolanole **1** gehören strukturell zu den Polyketiden, die durch die Polyketidsynthese (PKS) gebildet werden.^[126-128] Die Polyketidbiosynthese ähnelt sehr stark der Fettsäurebiosynthese, in der ein multifunktionaler Enzymkomplex kurzkettige Moleküle zu einer sich wiederholenden Kette verknüpft. Hierbei werden Carbonsäurederivate kovalent über eine Thioesterbindung an das Coenzym A (CoA) (**13**) gebunden, sodass u. a. aktivierte Verbindungen wie Acetyl-CoA (**14**) und Malonyl-CoA (**15**) erhalten werden. Die chemische Struktur von Coenzym A (**13**) besteht aus drei Komponenten, einer Cysteamin-, einer Panthothensäure- und einer phosphorylierten Adenosindiphosphat-Einheit (Abbildung 5). Im ersten Schritt der Biosynthese wird der Coenzym-A-Thioester in die Polyketidsynthese gebunden und in weiteren Synthesestufen zum Polyketid umgesetzt. Die große Strukturvielfalt der Polyketide lässt jedoch vermuten, dass es verschiedene Polyketidsynthasen gibt, welche die Polyketidklassen nach unterschiedlichen Mechanismen aufbauen.

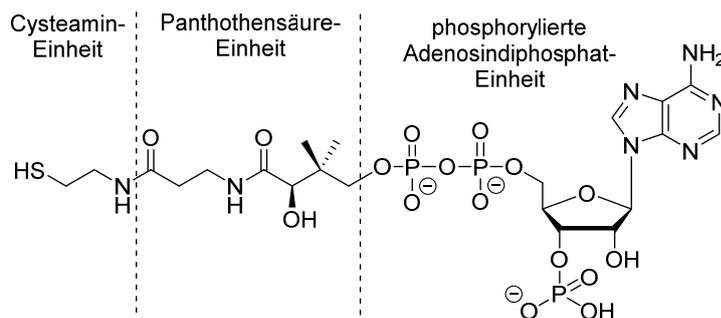


Abbildung 5: Struktur von Coenzym A (13).

Die Polyketidsynthese kann in verschiedene Typen unterteilt werden, wobei diese zusätzlich auch kombiniert vorliegen können.^[127, 129] Die PKS des Typs I ist in Pilzen und Bakterien zu finden, wohingegen der Typ II nur in Bakterien und der Typ III meistens nur in Pflanzen vorliegt. Grundlage ihrer Unterscheidung liegt im Aufbau und im Reaktionsmechanismus, sodass daraus die große Vielfalt an gebildeten Produkten resultiert (Tabelle 1). An dieser Stelle sind vor allem der Shikimatweg in Höheren Pflanzen und der Acetat-Malonat-Weg bei Pilzen und Bakterien hervorzuheben, die sich grundlegend in ihren Startverbindungen und den daraus resultierenden Naturstoffen unterscheiden. Im weiteren Verlauf soll näher auf den Acetat-Malonat-Weg eingegangen werden.

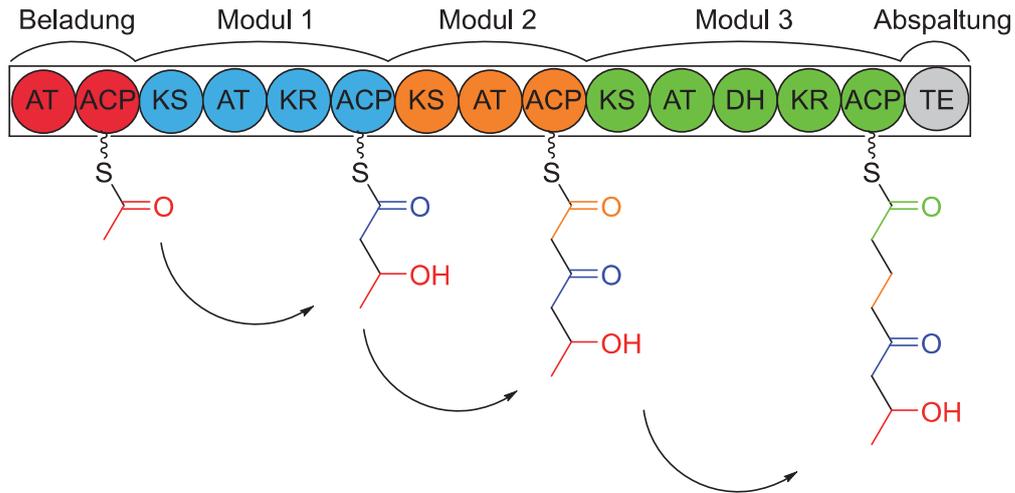
Tabelle 1: Überblick und Vorkommen der PKS-Typen.^[127, 129]

PKS-Typ	Verlängerungseinheit	Organismus	Strukturmerkmal der Naturstoffe
I (modular)	ACP, verschiedene Verlängerungseinheiten	Bakterien	reduziert
I (iterativ)	ACP, nur Malonyl-CoA	meistens Pilze, einige Bakterien	reduziert und aromatisch
II (iterativ)	ACP, nur Malonyl-CoA	Bakterien	aromatisch
III (iterativ)	Acetyl-CoA, Malonyl-CoA	meist in Pflanzen, einige Pilze und Bakterien	aromatisch

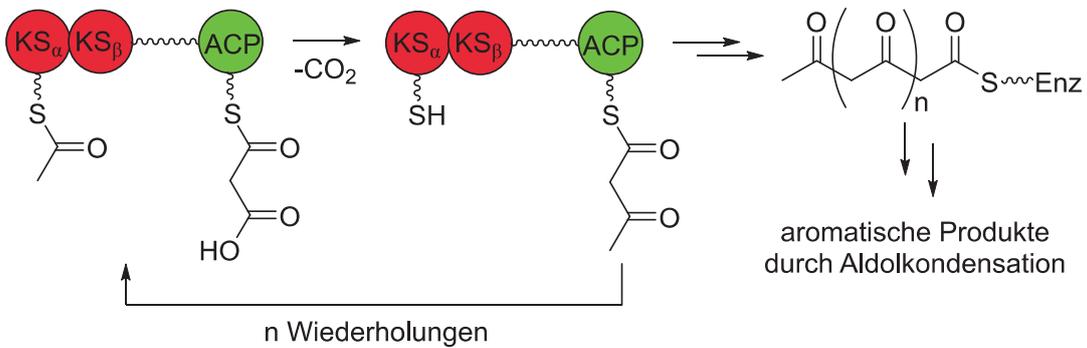
Die Polyketidsynthese des Typs I wird in die modulare und die iterative PKS unterteilt, die jeweils einen multifunktionalen Enzymkomplex darstellt und in Pilzen und Bakterien zu finden ist (Abbildung 6). Die modulare PKS des Typs I kommt nur in Bakterien vor und besteht aus kovalent verbundenen Modulen, die Acetyl-CoA oder Propionyl-CoA in einer linearen Synthesesequenz um zwei bzw. drei Kohlenstoffatome verlängert. Zusätzlich können durch die PKS Modifikationen wie Reduktionen oder Dehydratationen erfolgen. Jedes einzelne dieser katalytischen Module besteht mindestens aus einer β -Ketosynthase (KS)-, einer Acyltransferase (AT)- und einer Acyl-Carrier-Protein (ACP)-Domäne. Zusätzlich können die Module spezifische Domänen wie die Ketoreduktase (KR), die Dehydratase (DH) oder die Enoylreduktase (ER) besitzen, welche die Vielfalt an charakteristischen Strukturmotiven der unterschiedlichen Polyketidklassen ausbilden. Am Ende des letzten Moduls besitzt die PKS eine Thioesterase- (TE) Domäne, die das Polyketid abspaltet und häufig auch zyklisiert (Abbildung 6, A).^[130] Im Vergleich dazu wird

die Polyketidkette am Ende des letzten Verlängerungszyklus einer pilzlichen PKS des Typs I erneut umgesetzt, sodass diese in mehrfachen Katalysezyklen verlängert wird. Als Produkte werden nach Zyklisierung ausschließlich aromatische Polyketide erhalten, wohingegen die modulare PKS nur reduzierte Makrozyklen synthetisiert. Ein weiterer Unterschied der modularen und iterativen PKS des Typs I liegt in den eingebauten Verlängerungseinheiten, die in der iterativen PKS auf Malonyl-CoA (**14**) beschränkt ist, in der modularen PKS jedoch verschieden sein können (Tabelle 1, Eintrag 1 und 2). Die Typ II PKS ist ausschließlich iterativ und nur in Bakterien vorzufinden (Tabelle 1, Eintrag 3).^[131] Der wichtigste Bestandteil der Typ II PKS ist die „minimale“ PKS, die aus zwei kondensierten β -Ketosynthasen (KS), der KS_{α} - und KS_{β} -Einheit, und einem ACP besteht (Abbildung 6, B). Die Kondensation der Kettenverlängerungseinheiten erfolgt ausschließlich an der KS_{α} , wobei die wachsende Polyketidkette immer auf das ACP übertragen wird. Die Reaktion erfolgt nur an der KS_{α} -Einheit, da diese im aktiven Zentrum ein Cystein aufweist, welches die Malonyl-CoA-Einheit kovalent binden kann. Die KS_{β} -Einheit ist durch Mutation inaktiviert und kontrolliert ausschließlich die Kettenlänge und die Verknüpfungsstellen des aufgebauten Polyketides.^[131] Die dritte Gruppe der PKS (Typ III) kommt vermehrt in Pflanzen vor, konnte jedoch auch in einzelnen Bakterien und Pilzen gefunden werden (Tabelle 1, Eintrag 4).^[132, 133] Die Struktur und der Mechanismus der PKS des Typs III unterscheiden sich grundlegend von den beiden Polyketidsynthasen des Typs I und II (Abbildung 6, C). Sie besteht aus einem Homodimer, in dem jedes Monomer ein aktives Zentrum besitzt. Hier erfolgt die komplette Polyketidbiosynthese, beginnend mit der Anbindung der Kettenverlängerungseinheit über die Kettenverlängerung, bis hin zur Zyklisierung der Polyketidkette zu aromatischen Produkten. Das Besondere der PKS des Typs III ist, dass die Verlängerungseinheiten nicht über ein Acyl-Carrier-Protein (ACP), sondern über einen freien CoA-Thioester binden. Im Vergleich zu der Typ I und II PKS können jene des Typs III eine Vielzahl an verschiedenen Startverbindungen umsetzen, was zu einem großen Produktspektrum führt, sodass diese auch unter dem Namen Stilben-, Chalcon- oder Pyron-Synthasen bekannt sind.

A) PKS Typ I (modular)



B) PKS Typ II (iterativ)



C) PKS Typ III (iterativ)

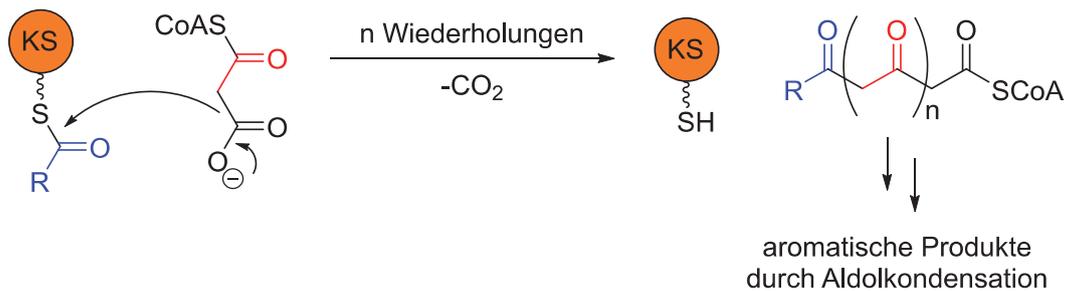
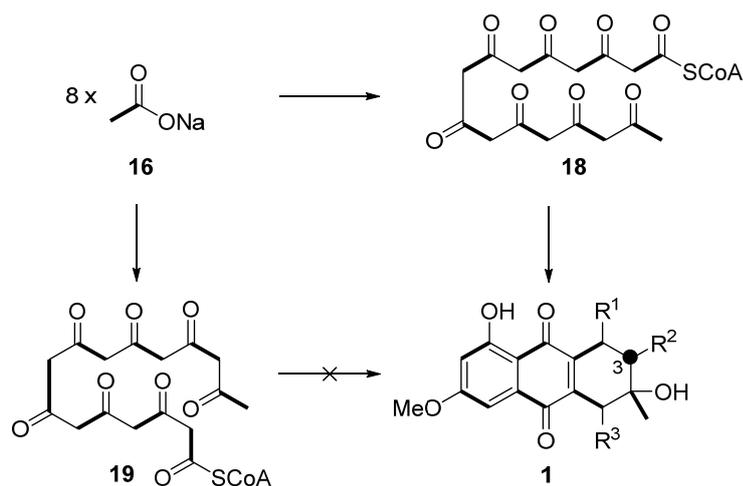


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Polyketidsynthese (PKS) der Typen I–III. **A)** Die PKS des Typs I wird in unterschiedliche Module eingeteilt, in denen das Polyketid jeweils um mindestens zwei Kohlenstoffatome verlängert wird, wobei zusätzlich spezifische Reduktionen oder Dehydratation durchgeführt werden können. Letztendlich wird an der Thioesterase (TE)-Domäne das vollständige Polyketid cyclisiert und abgespalten. **B)** Die PKS des Typs II besitzt zwei kondensierte β -Ketosynthase (KS)- Domänen und eine Acyl Carrier Protein (ACP)-Domäne, an denen das Polyketid in mehreren Zyklen nacheinander aufgebaut wird. **C)** Die PKS des Typs III ist ein Homodimer, in dessen aktiven Zentrum alle notwendigen Schritte der Polyketidbiosynthese stattfinden.^[129]

Die PKS der Typen I–III können eine Vielzahl an unterschiedlichen Polyketidketten synthetisieren und freisetzen, die das Kohlenstoffgrundgerüst mit festen Positionen an

Sauerstofffunktionalitäten der Naturstoffe ausbilden. Erst mit den anschließenden Modifikationen wird die große strukturelle Vielfalt der Naturstoffe erzielt.^[134, 135] Ein Großteil der Post-PKS-Modifikationen werden durch Oxidoreduktasen katalysiert, zu denen Oxygenasen, Oxidasen, Peroxidasen, Reduktasen oder Dehydrogenasen zählen. Im Allgemeinen werden sauerstoffhaltige funktionelle Gruppen wie Hydroxygruppen, Aldehyde, Ketone oder Epoxide durch Oxidation und Reduktion eingeführt bzw. umgesetzt. Alle Modifikationen haben einen Einfluss auf die räumliche chemische Struktur, da Stereozentren auf- und abgebaut werden können. Weitere Post-PKS-Modifikationen können durch Transferasen geschehen, zu denen Methyltransferasen oder Glykosyltransferasen zählen, die Alkyl- oder Zuckerreste auf Sauerstoff-, Stickstoff- oder direkt auf Kohlenstoffatome übertragen. Einen weitaus größeren Einfluss auf die Struktur der Naturstoffe haben Cyclasen oder Aromatasen, welche die Poly- β -ketokette durch ihren räumlichen Aufbau vor spontaner Zyklisierung schützen und sowohl den Zeitpunkt als auch die Position der zyklisierten C-C-Knüpfung selektiv steuern. Weitere Modifikationen bilden C-C-Bindungsbrüche und anschließende Neuverknüpfungen, wobei auch Umlagerungsreaktionen stattfinden können. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in den verschiedenen PKS Typen lediglich das substituierte Kohlenstoffgrundgerüst aufgebaut wird, welches dann durch Post-PKS-modifizierende Enzyme in die fertigen Naturstoffe umfunktionalisiert wird. Hervorzuheben ist hierbei die Einbringung von hydrophilen Gruppen, die zu einer Verbesserung der Löslichkeit führen bzw. die biologische Aktivität der Verbindung erst ermöglichen.

Die Biosynthese der Tetrahydroanthrachinone, zu denen die Naturstoffklasse der Altersolanole **1** gehört, erfolgt über den Acetat-Malonat-Weg mit einer Typ I iterativen PKS (siehe Kapitel 3.2.2).^[136] Zudem konnte in den publizierten Arbeiten von *Stoessl et al.* die Biosynthese über den Acetat-Malonat-Weg durch isotopenmarkiertes Natriumacetat (1,2-¹³C₂) (**16**) bestätigt werden, wobei zusätzlich auch die Bestimmung der Positionen der Aldolkondensation und der damit verbundenen Verknüpfung einher ging (Schema 2).^[97, 137] Für die biosynthetische Studie wurde das isotopenmarkierte Natriumacetat (**16**) zu einer wachsenden Kultur des endophytischen Pilzes *Alternaria solani* gegeben, von der anschließend die markierten Derivate Altersolanol A (**1c**), Altersolanol C (**1e**) und Macrosporin (**17**) isoliert wurden. Mithilfe von entkoppelten ¹³C-NMR-Spektren wurde die Isotopenmarkierung in den Naturstoffen bewiesen, wobei die ¹³C-¹³C-Kopplungskonstanten der jeweiligen Verbindungen bestimmt und mit denen des ¹³C-markierten Natriumacetats verglichen wurden. Es konnte festgestellt werden, dass das Oktaketid **18** durch stringente Kettenverlängerung aus acht Acetat-Einheiten aufgebaut wurde und keine Umlagerungen stattgefunden haben. Die Auswertung des entkoppelten ¹³C-NMR-Spektrums von Produkten **1** ergab, dass C-3 die Multiplizität eines Singulets ausbildete, sodass die Zyklisierung eindeutig vom Oktaketid **18** und nicht aus der alternativen Form **19** stattgefunden haben musste.



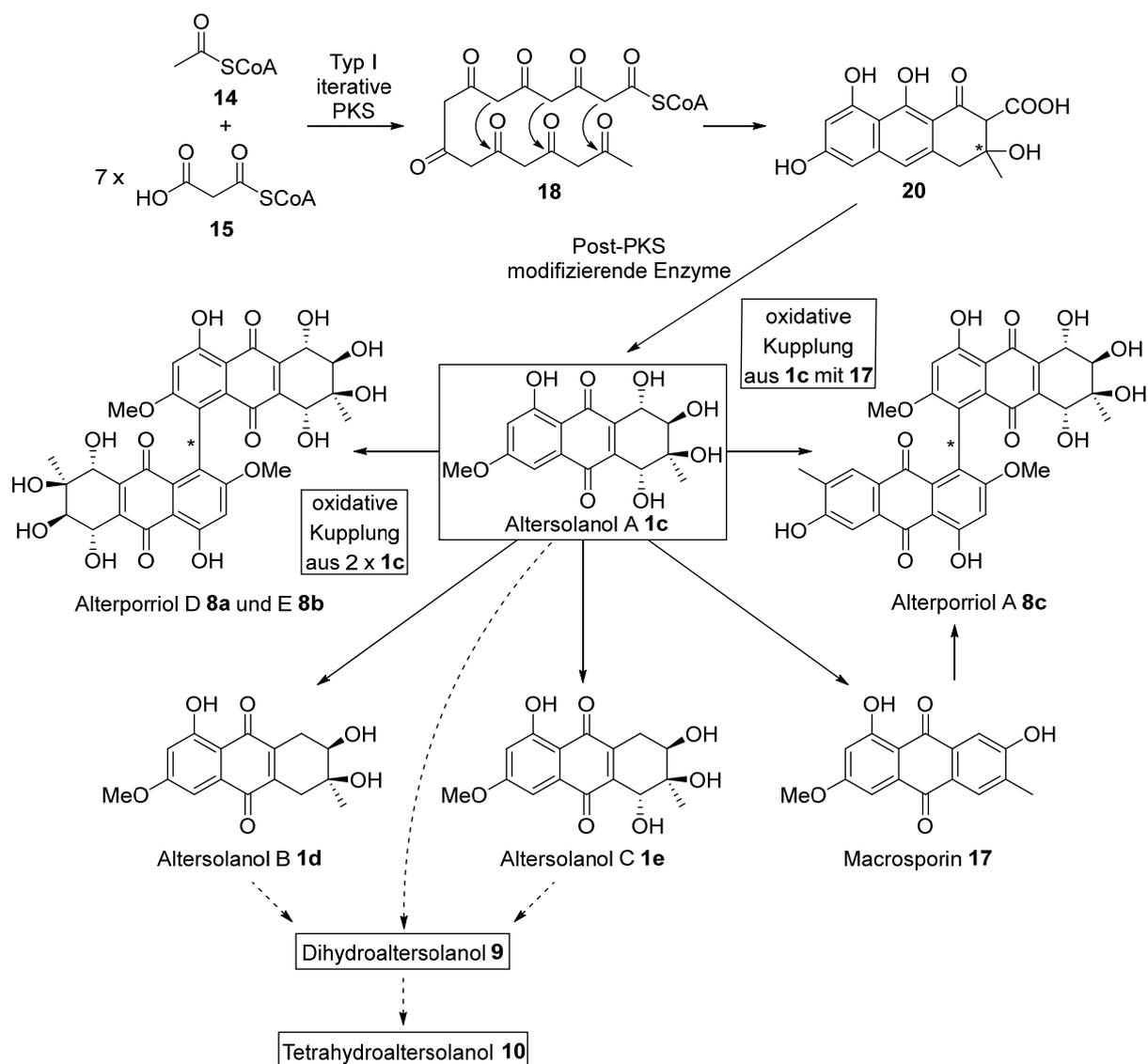
Schema 2: Biosynthese von Altersolanolen **1** mit ^{13}C -markierten Natriumacetat (**19**) (schwarzer Punkt: ^{13}C -markiert, schwarzer Balken: eine Acetat-Einheit).

Eine allgemeine Beschreibung der Biosynthese der Altersolanole **1** ist in Schema 3 dargestellt. Hierbei wird in der iterativen PKS des Typs I eine Einheit Acetyl-CoA (**14**) mit sieben Einheiten Malonyl-CoA (**15**) in mehreren Zyklen durch *Claisen*-Kondensation und unter Decarboxylierung zu einem Oktaketid **18** verknüpft. Als nächstes wird durch Aromatasen und Cyclasen das Intermediat **20** unter Enolisierung gebildet. An dieser Stelle kann vermutet werden, dass das stereogene Zentrum am tertiären Alkohol enantioselektiv aufgebaut wird, welches in allen chemischen Strukturen der Altersolanole **1** mit fester Konfiguration vorliegt. Allerdings kann diese Hypothese durch keine wissenschaftlichen Untersuchungen belegt werden.

In Untersuchungen zur Biosynthese von Altersolanolen konnten *Stoessel et al.* feststellen, dass Altersolanol A (**1c**) eine besondere Stellung besitzt und als Vorstufe für weitere Derivate fungiert.^[97] Es muss daher davon ausgegangen werden, dass Intermediat **20** durch mehrere Oxidationsschritte, Decarboxylierung und *O*-Methylierung durch Post-PKS-modifizierende Enzyme direkt zu Altersolanol A (**1c**) umfunktionalisiert wird.^[138] *Stoessel et al.* zeigten, dass Altersolanol A (**1c**) durch den endophytischen Pilz *Alternaria solani* in die Derivate Altersolanol B (**1d**), Altersolanol C (**1e**) und das aromatisierte Produkt Macrosporin (**18**) umgewandelt wird, wobei keine genaue Erklärung des Mechanismus angegeben wurde.^[97, 137]

Die Biosynthese der Alterporriole **8** sowie die der Di- und Tetrahydroaltersolanole **9** und **10** konnte bis zum heutigen Zeitpunkt nicht eindeutig geklärt werden. Es kann jedoch vermutet werden, dass die Biosynthese der Alterporriole **8** auf eine oxidative Kupplung zurückgeht (siehe Schema 3). Diese kann durch Oxidasen wie z. B. Cytochrom P450 (CYP) erfolgen, die aufgrund ihrer räumlichen Struktur sowohl die Position und die Konfiguration der Verknüpfung als auch die Wahl der jeweiligen Monomereinheit steuern können.^[139] Beispielhaft sind die beiden Alterporriole D (**8a**) und E (**8b**) aus der publizierten Arbeit von *Suemitsu et al.* angegeben, die aus zwei Einheiten von Altersolanol A mit 5,5'-Verknüpfung gebildet werden.^[140] Der einzige Unterschied liegt in der axialen Chiralität, sodass zwei Atropisomere vorliegen. Im Gegensatz dazu führt die Verknüpfung von

Altersolanol A (**1c**) mit Macrosporin (**17**) zum Alterporriol A (**8c**). Die Biosynthese der Di- und Tetrahydroaltersolanole **9** und **10** kann auf die Post-PKS-Modifikation einer Reduktase zurückgeführt werden, die die Doppelbindung bzw. eine der beiden Carbonylgruppen regioselektiv reduziert (siehe Schema 3).^[134] Im Falle der Tetrahydroaltersolanole **10** kann jedoch nur vermutet werden, dass diese aus Dihydroaltersolanolen **9** durch Reduktion der Carbonylgruppe entstehen. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass die Reihenfolge der Reduktionsschritte umgekehrt stattfindet.



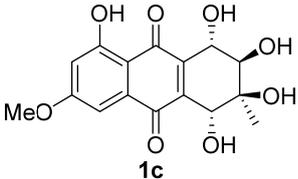
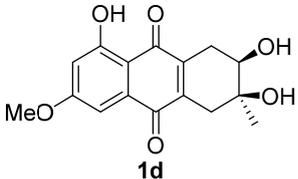
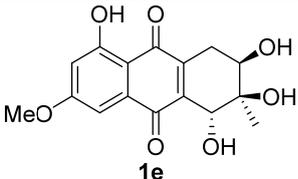
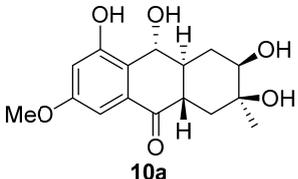
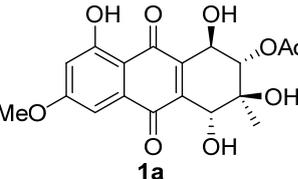
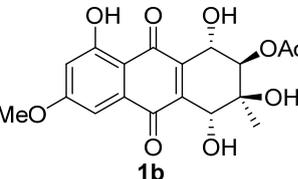
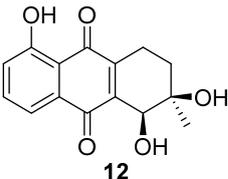
Schema 3: Vorgeschlagene Biosynthese der Naturstoffklasse der Altersolanole.

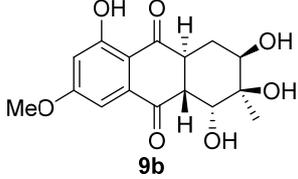
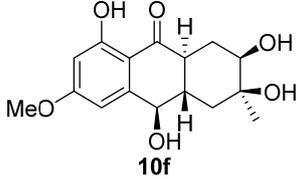
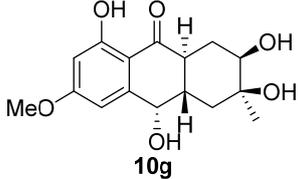
3.2.3 Biologische Aktivität

Einige Vertreter der Naturstoffklasse der Altersolanole **1** zeigten in einer Vielzahl von pharmakologischen Tests biologische Aktivität, sodass diese von großem Interesse sind.^[101, 103-105, 107, 109, 110, 114, 124, 125, 141-143] Ein Überblick über die in der Literatur beschriebenen biologischen Eigenschaften ist in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt, in denen die Altersolanole **1** antibakterielle,^[110, 123] antivirale,^[114] antimikrobielle^[142, 143] und

zytotoxische^[105, 107, 124] Eigenschaften besitzen. Eine explizite Aussage der Struktur-Aktivitätsbeziehung der Naturstoffklasse der Altersolanole **1** kann nicht angegeben werden.^[109, 114, 125, 143]

Tabelle 2: Übersicht verschiedener Altersolanole **1**, Dihydroaltesolanole **9** und Tetrahydroaltesolanole **10** und deren biologische Aktivität.

Struktur	Name	Biologische Aktivität
 <p>1c</p>	Altersolanol A	zytotoxisch gegenüber murinen und humanen Krebszelllinien; ^[104, 105, 107, 109, 124, 141] antibakteriell, ^[105, 124] antimikrobiell; ^[142-144] antimykotisch; ^[124] Proteinkinaseinhibitor ^[103]
 <p>1d</p>	Altersolanol B	zytotoxisch gegenüber murinen und humanen Krebszelllinien; ^[110, 125] antimikrobiell ^[142]
 <p>1e</p>	Altersolanol C	zytotoxisch gegenüber murinen und humanen Krebszelllinien; ^[101, 110, 125, 141] antibakteriell ^[114]
 <p>10a</p>	Altersolanol J	antibakteriell; ^[124] antimykotisch ^[124]
 <p>1a</p>	Altersolanol M	zytotoxisch gegenüber humanen Krebszelllinien; ^[124] antibakteriell; ^[124] antimykotisch ^[124]
 <p>1b</p>	Altersolanol N	zytotoxisch gegenüber der murinen Krebszelllinie L5178Y ^[105]
 <p>12</p>	Altersolanol P	antibakteriell ^[123]

 <p style="text-align: center;">9b</p>	Dihydroaltersolanol C	zytotoxisch gegenüber der murinen Krebszelllinie L5178Y ^[125]
 <p style="text-align: center;">10f</p>	Tetrahydroaltersolanol B	antimikrobiell ^[142]
 <p style="text-align: center;">10g</p>	Tetrahydroaltersolanol C	antiviral ^[114]

Zytotoxizität und Inhibierung von Proteinkinasen

Bei Betrachtung der in der Literatur getätigten pharmakologischen Tests wurde vor allem Altersolanol A (**1c**) die meisten biologischen Eigenschaften zugeordnet. In einer Studie von *Mishra et al.* wurde Altersolanol A (**1c**) in einem *in-vitro-Assay* gegen 34 unterschiedliche humane Krebszelllinien aus u. a. der Blase, dem Zentralnervensystem, dem Darm, der Lunge, der Haut, der Prostata und der Niere getestet.^[107] Die inhibitorischen Konzentrationen (IC) wurden als IC₅₀- und IC₇₀-Werte angegeben, wobei der IC₅₀-Wert in 17 Fällen und der IC₇₀-Wert in 11 Fällen unterhalb von 3 nM lag. Das arithmetische Mittel aller 34 getesteten Krebszelllinien lag bei einem IC₅₀-Wert von 15 nM und einem IC₇₀-Wert von 71 nM. *Debbab et al.* testeten Altersolanol A (**1c**) auf die Wachstumsinhibierung gegenüber der murinen Lymphomzelllinie L5178Y und führten Proteinkinase-Aktivitätsassays mit 24 verschiedene Proteinkinasen durch.^[103] Sie konnten feststellen, dass eine vollständige Wachstumsinhibierung der murinen Lymphomzelllinie L5178Y mit einer Konzentration von 30 µM erfolgte und in 14 von 24 Fällen eine Inhibierung der Proteinkinasen stattfand. Die IC₅₀-Werte wurden auf eine maximale Konzentration von 30 µM festgelegt. Vor allem gegenüber den Kinasen Aurora-B und der Cyclin-abhängigen Kinase 4 (CDK4/CycD1), welche häufig in Tumorzellen vorliegen,^[145-147] zeigte Altersolanol A (**1c**) sehr geringe IC₅₀-Werte von 2.3 µM bzw. 1.9 µM. In weiteren Tests konnte *Zhang et al.* zeigen, dass Altersolanol A (**1c**) zudem eine Zytotoxizität gegenüber Krebszelllinien des Knochens (MG-63) und der Leber (SMMC-7721) aufweist.^[141] Die bestimmten IC₅₀-Werte lagen bei 1.6 µM (MG-63) und 8.7 µM (SMMC-7721). Die *Proksch*-Arbeitsgruppe testete die Zytotoxizität gegenüber der Leukämiezelllinie K562 und der Lungenkrebszelllinie A549, wobei ebenso eine Hemmung der NF-κB-abhängigen Transkription in TNF-toleranten Zellen beobachtet wurde.^[104] Die Abkürzung NF-κB (*engl.* für *nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer'*) ist ein spezifischer Transkriptionsfaktor, der von großer Bedeutung für die Regulierung des Zellwachstums und des Zelltodes ist, während der Tumor Nekrose Faktor (TNF) bei Aktivierung des Immunsystems gebildet wird und zytotoxische Wirkung gegen Tumorzellen aufweist. In der publizierten Arbeit von

Liu et al. konnte eine vollständige Wachstumsinhibierung der murinen Lymphomzelllinie L5178Y durch die Altersolanole A–C (**1c–e**) und Dihydroaltersolanol (DHA) C (**9b**) festgestellt werden, deren IC_{50} -Werte alle im einstelligen mikromolaren Bereich lagen [2.5 μ M (**1c**), 3.8 μ M (**1d**), 4.7 μ M (**1e**) und 3.4 μ M (**9b**)].^[125] In der Publikation von *Ge et al.* wurden Toxizitätsassays gegenüber den humanen Krebszelllinien SW1116 und K562 durchgeführt, in denen Altersolanol B (**1d**) einen IC_{50} -Wert von 10.8 μ M für SW1116-Zellen und einen IC_{50} -Wert von 12.2 μ M für die K562-Zellen besaß.^[110] In den Tests konnte mit Altersolanol C (**1e**) sogar eine erhöhte Zytotoxizität gegenüber beiden Krebszelllinien festgestellt werden [IC_{50} = 2.5 μ M (SW1116) und IC_{50} = 4.1 μ M (K562)]. In weiteren Publikationen der *Proksch*-Arbeitsgruppe konnten die acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**) eine leicht erhöhte Zytotoxizität im Vergleich zu Altersolanol A (**1c**) aufweisen.^[105, 124]

Antibakterielle, -mykotische und -virale Wirkung

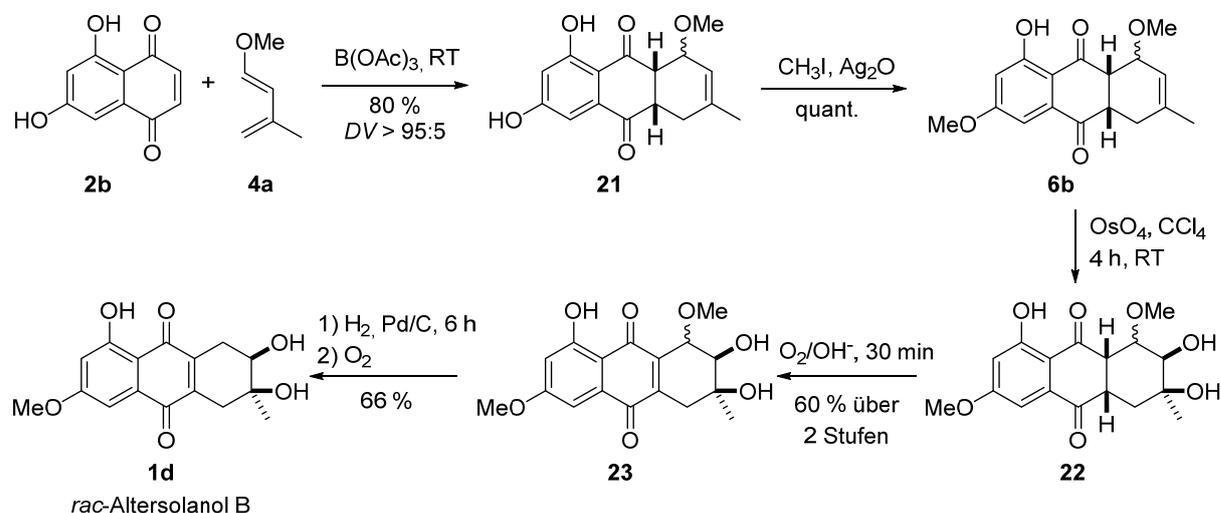
In der *Proksch*-Arbeitsgruppe konnte die antibakterielle und antimykotische Wirkung von Altersolanol A (**1c**), J (**9a**), M (**1a**) und N (**1b**) nachgewiesen werden.^[105, 124] Hierbei wurden multiresistente Bakterien (MRSA), gramnegative (*Enterobacter cloacae*) und grampositive Bakterien (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) sowie Pilze (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus faecalis*, *Candida albicans*) gegenüber den einzelnen Altersolanolen getestet, wobei die IC_{50} -Werte im mikromolaren Bereich (IC_{50} zwischen 23 μ M und 186 μ M) lagen. Auch hier zeigten die mono-acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**) die besten biologischen Aktivitäten.^[105, 124] *Ondeyka et al.* beschrieben in ihrer Publikation, dass Altersolanol P (**12**) antibakteriell gegenüber grampositiven Bakterien wirkt, wobei die ermittelten MIC-Werte (engl. *minimal inhibitory concentration*) im einstelligen mikromolaren Bereich lagen (MIC = 3 μ M).^[123] In der Arbeit von *Zhou et al.* wurde berichtet, dass sowohl die Altersolanole A–C (**1c–e**) als auch das Tetrahydroaltersolanol (THA) B (**9f**) antibakteriell auf grampositive Bakterien (*Bacillus subtilis* und *Kocuria rhizophila*) wirken (MIC = 2.1–8.2 μ M).^[142] Letztendlich wurde von *Zheng et al.* eine antivirale Wirkung von Tetrahydroaltersolanol (THA) C (**9g**) gegenüber dem *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome* (PRRS)-Virus beschrieben.^[114]

3.3 Die chemischen Synthesen von Altersolanolen

Obwohl es bis zum heutigen Tage viele Studien zu den biologischen Aktivitäten der Altersolanole gibt, verwundert es dennoch sehr, dass diese ausschließlich aus Pilzkulturen isoliert wurden. Nachdem die endophytischen Pilze kultiviert und mit organischen Lösungsmitteln extrahiert worden sind, mussten die einzelnen Derivate mühselig aus einem Substratgemisch durch semipräparative HPLC-Verfahren aufgetrennt werden. Als Beispiel kann die publizierte Arbeit von *Debbab et al.* angegeben werden, in der Altersolanole in reiner Form und in einer Menge von 1.5–9.5 mg erhalten wurden.^[103] Eine Alternative und ein Zugang zu größeren Mengen von Altersolanolen sollte die chemische Totalsynthese darstellen. In der Literatur sind hierzu nur die Totalsynthesen von racemischem Altersolanol A (**1c**)^[148] und Altersolanol B (**1d**)^[119] bekannt, wobei im Patent von *Pretsch et al.*^[124] ebenfalls Totalsynthesen von racemischem Altersolanol M (**1a**) angegeben werden. Diese werden in den folgenden Unterkapiteln in chronologischer Reihenfolge dargestellt und erläutert.

3.3.1 Totalsynthese von racemischem Altersolanol B (**1d**)

Die erste Totalsynthese eines Vertreters der Naturstoffklasse der Altersolanole gelang *T. Ross Kelly* und *Michael Montury* 1978, indem sie racemisches Altersolanol B (**1d**) über eine *Lewis*-Säure-katalysierte *Diels-Alder* Reaktion herstellten.^[119]



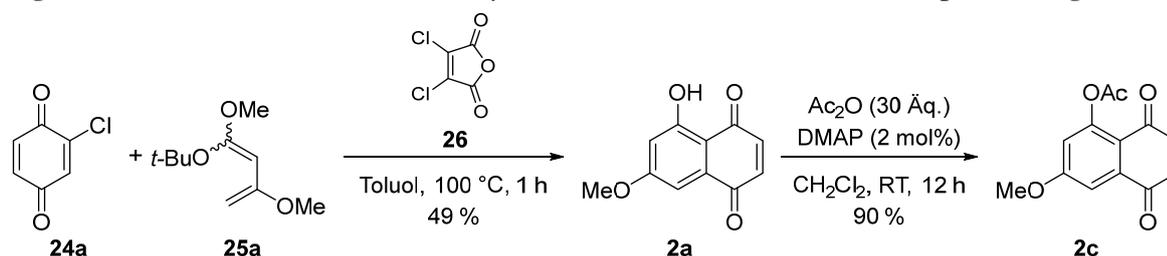
Schema 4: Totalsynthese von racemischem Altersolanol B (**1d**) durch *Kelly* und *Montury*.^[119]

Wie in Schema 4 dargestellt, wurde das Juglon-basierte Dienophil **2b** mit dem Dien **4a** unter Verwendung der *Lewis*-Säure Triacetylborat umgesetzt und das *Diels-Alder* Produkt **21** als einziges Konstitutionsisomer und in einem hohen Diastereomerenverhältnis ($DV > 95:5$) erhalten. In der publizierten Arbeit wird dem *Diels-Alder* Produkt **21** keine *endo*- bzw. *exo*-Selektivität zugeordnet, sodass die relative Konfiguration der Methoxygruppe nicht explizit angegeben werden kann. Als nächstes wurde eine phenolische Hydroxylgruppe in einer Silberoxid-katalysierten Methylierung chemoselektiv umgesetzt und das Produkt **6b** erhalten. Im folgenden Schritt wurde eine

cis-Dihydroxylierung mit OsO₄ zum Diol **22** durchgeführt, welches unter basisch oxidativen Bedingungen zum Produkt **23** umgesetzt wurde. Schlussendlich wurde die Methoxygruppe im aliphatischen Ring unter reduktiven Bedingungen entfernt und mittels Luftsauerstoff zum racemischen Altersolanol B (**1d**) oxidiert.

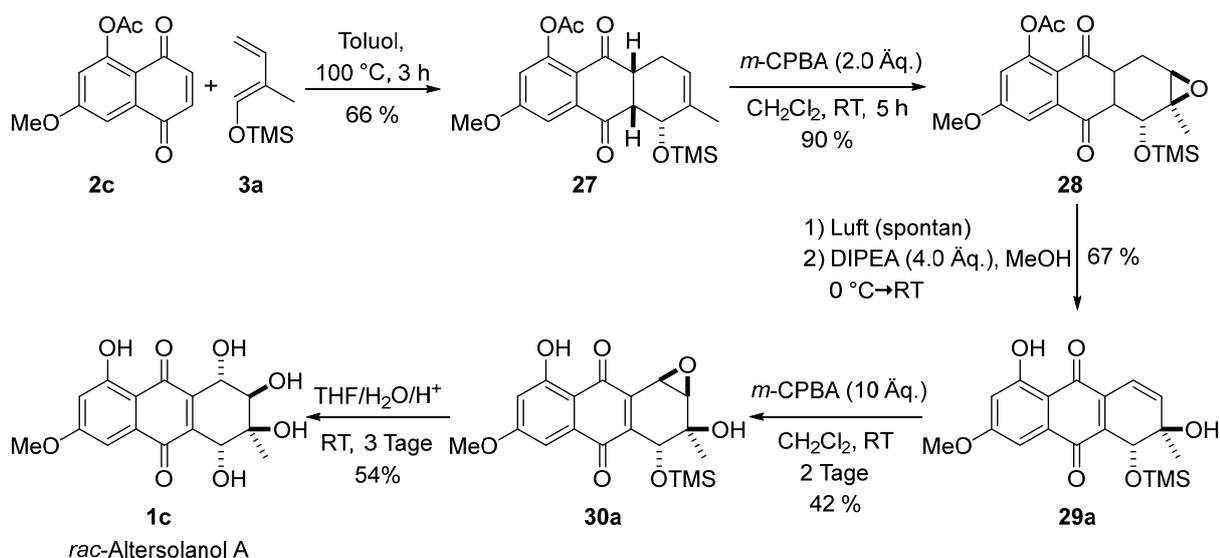
3.3.2 Totalsynthese von racemischem Altersolanol A (**1c**)

Die erste Totalsynthese von racemischem Altersolanol A (**1c**) wurde 1988 von *Krohn et al.* publiziert.^[148] Zunächst musste das Dienophil **2c** hergestellt werden (Schema 5). Hierfür wurde 2-Chlorbenzoquinon (**24a**) mit dem *Brassard*-Dien **25a** unter Einsatz von Dichlormaleinsäureanhydrid (**26**) in einer *Diels-Alder* Reaktion zum Naphthochinon **2a** umgesetzt, welches anschließend acetyliert wurde und das finale Dienophil **2c** ergab.



Schema 5: Synthese des acetylierten Dienophils **2c**.

Die abschließenden Stufen zur Totalsynthese von racemischem Altersolanol A (**1c**) sind in Schema 6 dargestellt. Hier wurde das Dienophil **2c** mit dem Dien **3a** zum *Diels-Alder* Produkt **27** umgesetzt, welches mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) zum Epoxid **28** überführt wurde. Die spontane Oxidation an Luft und die anschließende basenvermittelte Epoxidöffnung ergaben das mono-TMS-geschützte *trans*-Diol **29a**. Im folgenden Schritt wurde Verbindung **30a** mittels Epoxidierung (*m*-CPBA) in 42 % Ausbeute gebildet, welches dann unter saurer Hydrolyse zum racemischen Altersolanol A (**1c**) geöffnet wurde.

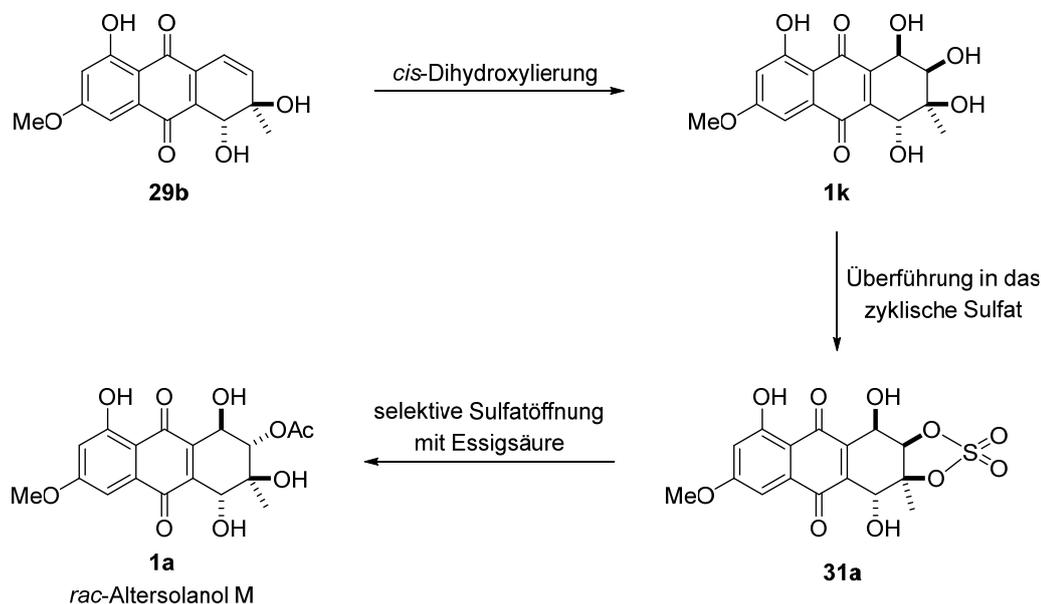


Schema 6: Totalsynthese von racemischem Altersolanol A (**1c**) ausgehend von Dienophil **2c**.

3.3.3 Totalsynthese von racemischem Altersolanol M (1a)

Die Beschreibung der Totalsynthese von racemischem Altersolanol M (**1a**) wurde gleichzeitig mit der Entdeckung dieser neuen Verbindung im Patent von *Pretsch et al.* veröffentlicht.^[124] Bei genauerer Betrachtung der publizierten Totalsynthese handelt es sich vielmehr um drei mögliche Synthesewege, die zum finalen Produkt führen könnten. Diese These wird durch die fehlenden Angaben der Versuchsvorschriften unterstützt, in denen die Ausbeuten und die gesamte Analytik der synthetisierten Zwischenprodukte fehlen. Dennoch sollen diese drei Methoden im Folgenden dargestellt und erläutert werden.

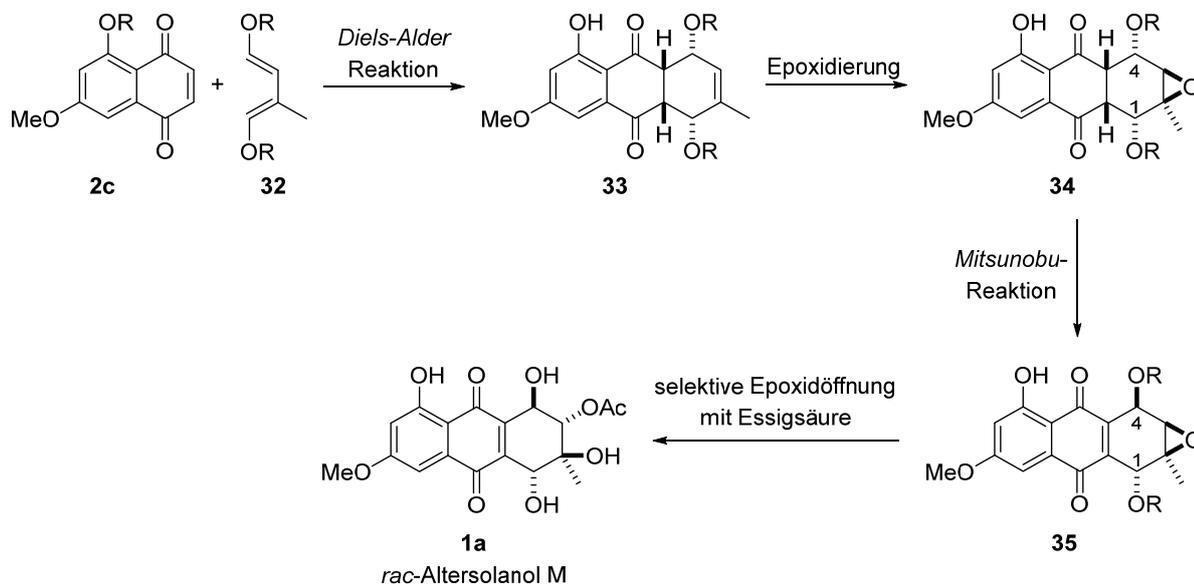
Die erste Methode lehnte sich an die publizierte Totalsynthese von Altersolanol A (**1c**) durch die Arbeit von *Krohn et al.*^[148] an (Schema 7, vergleiche dazu auch Kapitel 3.3.2). Das synthetisierte *trans*-Diol **29b** wurde im ersten Schritt durch *cis*-Dihydroxylierung in das Produkt **1k** umgesetzt. Allerdings bleibt im Patent unerwähnt, welche Reagenzien verwendet wurden, ebenso wird keine Angabe zur Diastereoselektivität der Reaktion angegeben. Im nächsten Schritt wurde Verbindung **1k** in einer zweistufigen Synthesesequenz, bestehend aus Umsetzung mit Thionylchlorid zum Sulfid und anschließender Oxidation mit $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, in Anlehnung an die Synthesevorschrift von *Gao et al.*, in das zyklische Sulfat **31a** überführt.^[149] Im letzten Schritt wurde das Sulfat **31a** durch Essigsäure nach einer Synthesevorschrift von *Byyn et al.* zu Altersolanol M (**1a**) geöffnet.^[150]



Schema 7: Der erste mögliche Syntheseweg zu Altersolanol M (**1a**).

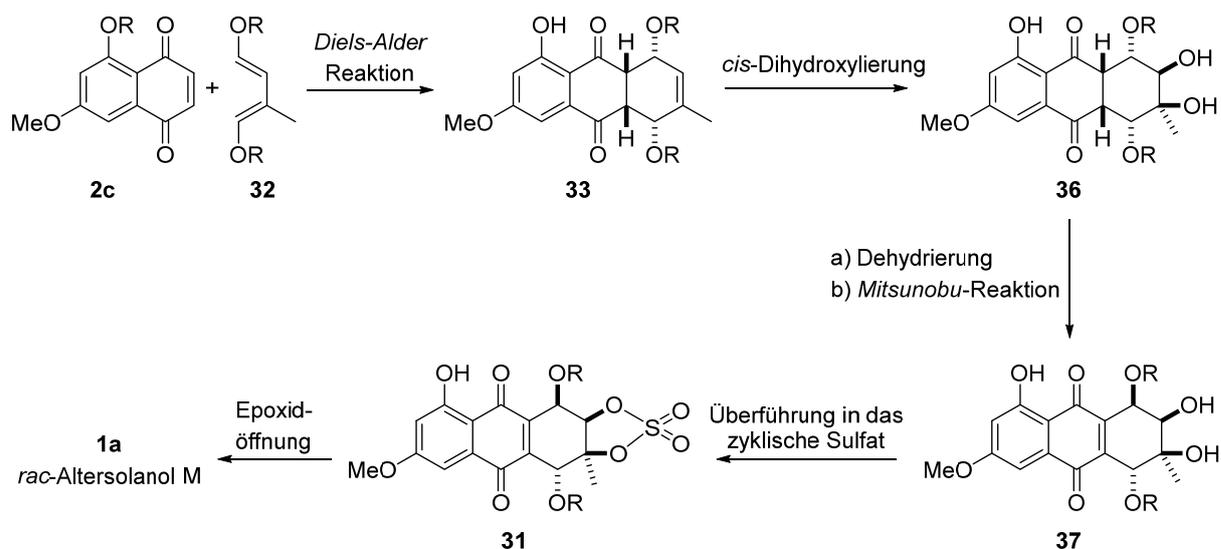
Der zweite Syntheseweg war erneut an die Publikation von *Krohn et al.* angelehnt,^[148] wobei diesmal das geschützte Naphthochinon **2c** als Startmaterial verwendet wurde (Schema 8). Dieses wurde in einer *Diels-Alder* Reaktion mit einem 1,4-dioxygenierten Dien **32** in das entsprechende Produkt **33** umgesetzt, wobei zusätzlich die phenolische Schutzgruppe abgespalten wurde. Dann wurde dieses in das Epoxid **34** überführt. Ohne den Rest R genauer definiert zu haben, erfolgte im nächsten Schritt eine Inversion des stereogenen

Zentrums an C-4 Position mittels *Mitsunobu*-Reaktion, sodass die Verbindung **35** erhalten wurde. Im letzten Schritt wurde das Epoxid **35** regioselektiv mit Essigsäure geöffnet, sodass Altersolanol M (**1a**) als Endprodukt entstand. Auch in dieser Synthese werden die verwendeten Reagenzien und die genauen Reaktionsführungen nicht angegeben. Zusätzlich fehlen alle Angaben zur Diastereo- und Regioselektivität in der *Diels-Alder* Reaktion, der *Mitsunobu*-Reaktion sowie der Epoxidöffnung.



Schema 8: Zweiter Syntheseweg zu Altersolanol M (**1a**).

Die dritte und letzte beschriebene Totalsynthese von Altersolanol M (**1a**) stellt eine Kombination der ersten beiden möglichen Synthesewege dar (Schema 9). Im ersten Schritt wurde erneut das *Diels-Alder* Produkt **33** aus dem Dienophil **2c** und dem Dien **32** synthetisiert. Dann wurde eine *cis*-Dihydroxylierung zum Diol **36** durchgeführt, bei dem erneut das stereogene Zentrum an C-4 Position durch eine *Mitsunobu*-Reaktion invertiert wurde und Verbindung **37** entstand. Diese wurde im nächsten Schritt nach der Vorschrift von *Gao et al.*^[149] in das zyklische Sulfat **31** überführt und durch regioselektive Epoxidöffnung mit Essigsäure zu Altersolanol M (**1a**) umgesetzt. Auch in diesem vorgestellten Syntheseweg werden keine Angaben zu den Schutzgruppen R, den Ausbeuten sowie den einzelnen Reaktionsführungen getätigt. Zudem fehlen Erläuterungen der beobachteten Selektivitäten in der *Diels-Alder* Reaktion, der *cis*-Dihydroxylierung, der *Mitsunobu*-Inversion und der Epoxidöffnung durch Essigsäure.



Schema 9: Dritter Syntheseweg zu Altersolanol M (**1a**)

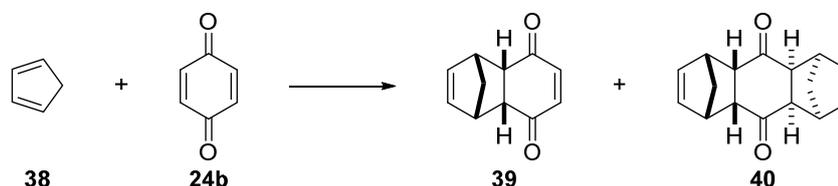
Zusammengefasst können die drei Synthesewege von Altersolanol M (**1a**) lediglich als theoretische Synthesevorschläge angesehen werden. Die einzelnen Synthesewege weisen erhebliche Mängel auf und die Tatsache, dass lediglich die analytischen Daten von Altersolanol M (**1a**) und nicht die der einzelnen Zwischenprodukte im Patent angegeben werden, bestätigen diesen Eindruck zusätzlich. Neben der fehlenden Analytik werden auch keine Angaben der Reaktionsführung, den erzielten Ausbeuten und vor allem den beobachteten Diastereo- und Regioselektivitäten angegeben. Unter Beachtung all dieser Punkte können deutliche Zweifel an der Glaubwürdigkeit der patentierten Methoden geäußert werden.

3.4 Die *Diels-Alder* Reaktion

„Denn es scheint uns die Möglichkeit der synthetischen Gewinnung selbst komplizierterer, mit Naturprodukten nahe verwandter oder damit identischer Stoffe, wie Terpene, Sesquiterpene, vielleicht auch Alkaloide, in nahe Aussicht gerückt.“

(Otto Diels und Kurt Alder, 1928)^[151]

Ende der 1920er Jahre beschrieben *Otto Diels* und *Kurt Alder* die erste [4+2]-Cycloaddition, in der Cyclopentadien (**38**) mit 1,4-Benzochinon (**24b**) zu den Produkten **39** und **40** umgesetzt wurde (Schema 10).^[151] Sie waren sich schnell der immensen Bedeutung ihrer Entdeckung bewusst, sodass sie in ihrer Publikation das obige Zitat formulierten. Mittlerweile gehört die *Diels-Alder* Reaktion zu den effizientesten und atomökonomischsten Reaktionen in der Organischen Chemie, in der bis zu vier benachbarte Stereozentren selektiv aufgebaut werden können.



Schema 10: Die Entdeckung der *Diels-Alder* Reaktion durch Analyse der Reaktion von Cyclopentadien (**38**) mit 1,4-Benzochinon (**24b**).

Nachdem die *Diels-Alder* Reaktion zunächst stark limitiert und nur an wenigen Beispielen beobachtet worden war, besaß diese noch keine große Bedeutung und Anwendung in der Naturstoffsynthese. Infolgedessen entschieden sich *Otto Diels* und *Kurt Alder* dazu, den genauen Reaktionsverlauf der Cycloaddition zu untersuchen. Hierbei konnten sie eine stereospezifische *syn*-Addition feststellen, wobei zusätzlich die meisten zyklischen Dienophile die *endo*-Regel befolgten.^[152-155] Grundsätzlich ist in einer *Diels-Alder* Reaktion die Bildung eines *endo*- und eines *exo*-Produktes denkbar. Das *endo*-Produkt wird dabei unter kinetischer Kontrolle bevorzugt gebildet, wobei das *exo*-Produkt das thermodynamisch stabilere Produkt darstellt. In einer weiteren Studie wurde die Kinetik der Cycloaddition untersucht, in der eine Beschleunigung der Reaktion mit elektronenreichen Dienen beobachtet werden konnte. Ihre Investitionen in die Entdeckung und Entwicklung der „*Dien-Synthese*“, wie sie ursprünglich genannt wurde, wurden letztendlich 1950 mit dem Nobelpreis gewürdigt. Erst mit dieser Auszeichnung erlangte die *Diels-Alder* Reaktion weltweit eine größere Aufmerksamkeit, sodass sie in den Folgejahren erstmals in der Naturstoffsynthese angewendet wurde. Hierbei müssen unweigerlich die Synthesen der Steroide Cortison und Cholesterol durch *Woodward et al.*^[156] sowie jene von Morphin durch *Gates et al.*^[157, 158] genannt werden. Einige Jahre später untersuchten *Yates et al.* den Einfluss von Aluminiumchlorid in der *Diels-Alder* Reaktion, wobei eine Verbesserung der Regioselektivität festgestellt werden konnte.^[159] Erstmals wurde 1972 in der Totalsynthese von Tetrodotoxin durch *Kishi et al.* eine *Lewis*-Säure-katalysierte *Diels-Alder* Reaktion als Schlüsselreaktion eingesetzt.^[160] Noch im selben Jahr beschrieben *Dickinson et al.* die

Totalsynthese von Estronmethylether, in der ebenfalls eine regioselektive *Diels-Alder* Reaktion unter Verwendung der *Lewis*-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ die Schlüsselreaktion darstellte.^[161] Erst mit der Entwicklung der *Woodward-Hoffmann*-Regeln zwischen den Jahren 1965 und 1969 konnten genaue Aussagen über die Konfiguration der Produkte von perizyklischen Reaktionen, zu denen die *Diels-Alder* Reaktion zählt, getroffen werden.^[162-165] Die von *Robert Woodward* und *Roald Hoffmann* verfassten Regeln besagen, dass alle konzertiert verlaufenden Reaktionen eine Erhaltung der Orbitalsymmetrie aufweisen, also „symmetrieerlaubt“ sein müssen. Generell können mit den *Woodward-Hoffmann*-Regeln und zusätzlichen theoretischen Berechnungen qualitative und quantitative Erklärungen zu den beobachteten Regio- und Diastereoselektivitäten sowie der Reaktivität der einzelnen Reaktionspartner getroffen werden.^[166-168] Neben den *Woodward-Hoffmann*-Regeln basieren weitere Erklärungsansätze auf den Grenzorbitalen, dem energetisch höchsten mit Elektronen besetzten Molekülorbital HOMO (engl.: *Highest Occupied Molecular Orbital*) und dem energetisch niedrigsten mit Elektronen unbesetzten Molekülorbital LUMO (engl.: *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Unter Berücksichtigung der in Abbildung 7 dargestellten Grenzorbitale ist eindeutig zu erkennen, dass die Vorzeichen der äußeren Orbitalappen vom Dien mit denen des Dienophils übereinstimmen müssen, um den Kriterium des Orbitalerhaltungssatzes zu genügen, unabhängig davon welche HOMO/LUMO-Kombination betrachtet wird. Infolgedessen lassen sich zwei Fälle unterscheiden: a) die „normale“ *Diels-Alder* Reaktion, in der das HOMO des Diens mit dem LUMO des Dienophils wechselwirkt (**A**) und b) die „inverse“ *Diels-Alder* Reaktion, in der das LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils interagiert (**B**). Es muss darauf hingewiesen werden, dass immer beide Wechselwirkungen möglich sind, diese sich jedoch in ihrer Relevanz unterscheiden.

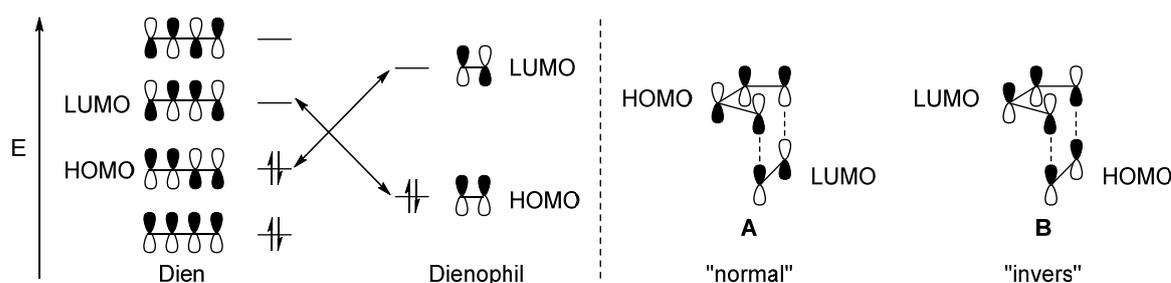


Abbildung 7: Grenzorbitale eines Diens und Dienophils (links), die je nach Wechselwirkung in eine „normale“ und eine „inverse“ *Diels-Alder* Reaktion unterschieden werden können (rechts).

Es kann nur eine Reaktion erfolgen, wenn beide Grenzorbitale energetisch nahe beieinanderliegen. Einen sehr großen Einfluss besitzen elektronenziehende bzw. -schiebende Substituenten an beiden Reaktanden, die die Grenzorbitale in ihrer Energie angeheben bzw. absenken können. Hiermit kann eine Verringerung der Energiedifferenz zwischen den beiden Grenzorbitalen HOMO und LUMO erzielt werden, sodass diese schlussendlich miteinander wechselwirken und eine Reaktion eingehen können. Zusätzlich beeinflussen Substituenten die Größe der Orbitalkoeffizienten im Dien und im Dienophil, was sich auf die Regioselektivität der *Diels-Alder* Reaktion auswirkt. Als Beispiel hierfür soll die Umsetzung von 1-Methoxybutadien (**41a**) mit Acrolein (**42**)

betrachtet werden, in der die Verbindung **43** regioselektiv hergestellt und keine Produktbildung zum Addukt **44** beobachtet wird (Abbildung 8). Diese Beobachtung ist mit den Orbitalkoeffizienten erklärbar. Hier verdeutlichen vor allem die Vorzeichen, dass die Reaktion symmetrieerlaubt ist, wobei die Regioselektivität vom Betrag der Koeffizienten und den verwendeten Reaktionsbedingungen abhängt (siehe Abbildung 8).

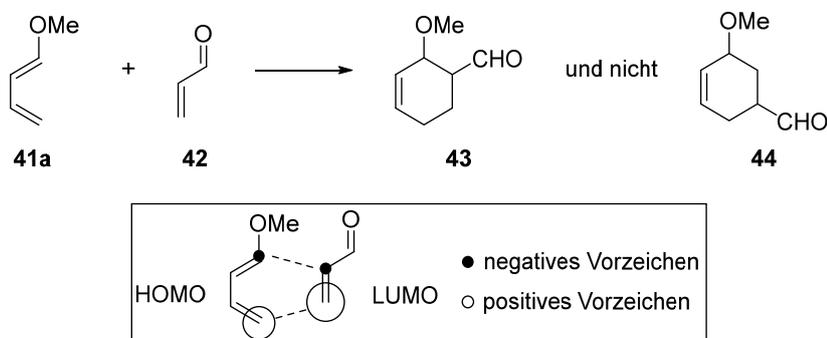


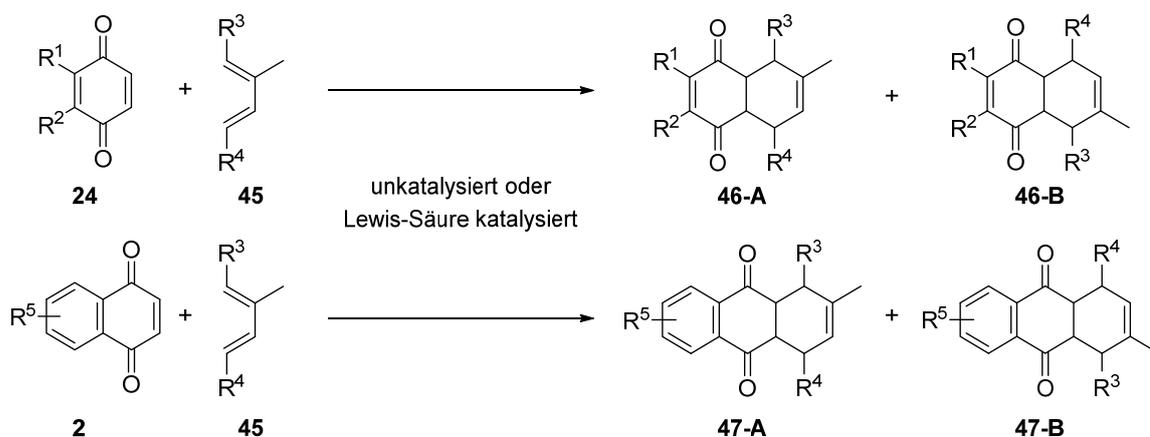
Abbildung 8: Regioselektive *Diels-Alder* Reaktion am Beispiel von 1-Methoxybutadien (**41a**) mit Acrolein (**42**) und der Betrachtung der Grenzorbitalkoeffizienten.

Die Regioselektivität der *Diels-Alder* Reaktion kann durch den Einsatz von *Lewis*-Säuren verbessert werden, sodass das Doppelbindungssystem stärker polarisiert wird und dadurch eine Änderung der Orbitalkoeffizienten erfolgt. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass *Lewis*-Säuren an mehreren Stellen der Startverbindung koordinieren können, sodass keine eindeutige Aussage zur Produktbildung getroffen werden kann. Nichtsdestotrotz besitzt die *Lewis*-Säure-katalysierte *Diels-Alder* Reaktion eine große Rolle in der Organischen Chemie, sodass unter Verwendung von chiralen *Lewis*-Säure-Katalysatoren Produkte in enantiomerenangereicherter Form hergestellt werden können. Die erste katalytische, enantioselektive [4+2]-Cycloaddition wurde in der Publikation von *Hashimoto et al.* beschrieben, in der ein chiraler Alkoxyaluminium-Katalysator eingesetzt wurde und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 72 % *ee* erzielte.^[169] In den nachfolgenden Jahrzehnten wurden viele weitere potentielle Katalysatorsysteme entwickelt, in denen sowohl das Zentralatom als auch die chiralen Liganden variierten.^[170-172] Auf Basis der große Variabilität und Vielfalt konnten viele chirale Methoden entwickelt werden, sodass komplexe Naturstoffe mithilfe der *Diels-Alder* Reaktion als Schlüsselreaktion synthetisiert werden konnten.^[173, 174] Das grundlegende Mechanismusverständnis, die hohe Atomökonomie sowie die Durchführung von enantio- und regioselektiven [4+2]-Cycloadditionen ermöglichen, dass die *Diels-Alder* Reaktion heutzutage zu den wichtigsten Reaktionen in der Organischen Chemie zählt und in der industriellen Chemie Anwendung findet.^[175]

3.4.1 Das Selektivitätsproblem von Benzo- und Naphthochinonen in der *Diels-Alder* Reaktion

Eines der größten Selektivitätsprobleme der *Diels-Alder* Reaktion tritt in unkatalysierten Reaktionen von substituierten 1,4-Benzochinonen **24** oder 1,4-Naphthochinonen **2** mit nicht symmetrischen Dienen **45** auf (Schema 11). Allerdings ist nicht die

Diastereoselektivität (*endo*-/*exo*-Isomerie) in diesen *Diels-Alder* Reaktion problematisch, da eine Dominanz des *endo*-Produkt vorliegt. Einen deutlich größeren Anteil nimmt die Regioselektivität ein, welche durch die doppelte Aktivierung der beiden Carbonylgruppen beeinflusst wird. Die Aktivierung führt zu einer entgegenschläufigen Polarisierung der elektronenarmen Doppelbindung des Dienophils, sodass keine eindeutige Unterscheidung der Orbitalkoeffizienten des Dienophils stattfinden können. Liegt zudem eine nicht besonders ausgeprägte Polarisierung des Diens vor, so vergrößert sich das Selektivitätsproblem abermals. Daraus resultierend werden meistens Produktgemische der Naphthochinone **46-A** und **46-B** sowie der Tetrahydroanthrachinone **47-A** und **47-B** erhalten.



Schema 11: Die *Diels-Alder* Reaktionen von unsymmetrische Benzochinonen **24** oder Naphthochinonen **2** mit verschiedenen substituierten Dienen **45** resultieren jeweils in einem Produktgemisch.

Die *Corey*-Arbeitsgruppe entwickelte zu dem sich hier dargestellten Selektivitätsproblem einige Regeln, mit denen sich die bevorzugte Koordinationsstelle eines *Lewis*-Säure-Katalysators vorhersagen lässt (Abbildung 9).^[176] In dieser Studie wurde das substituierte 1,4-Benzochinon **24c** als Dienophil eingesetzt und das chirale Oxazaborolidinium-Kation **48** als Katalysator verwendet. In den durchgeführten *Diels-Alder* Reaktionen konnte eine Koordination am basischeren Carbonylsauerstoffatom festgestellt werden, wobei vor allem das freie Elektronenpaar des Sauerstoffs auf der C-H-Seite bevorzugt wurde. Zudem erfolgte die [4+2]-Cycloaddition immer an der weniger substituierten Doppelbindung.

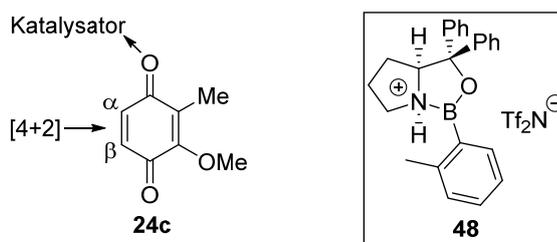
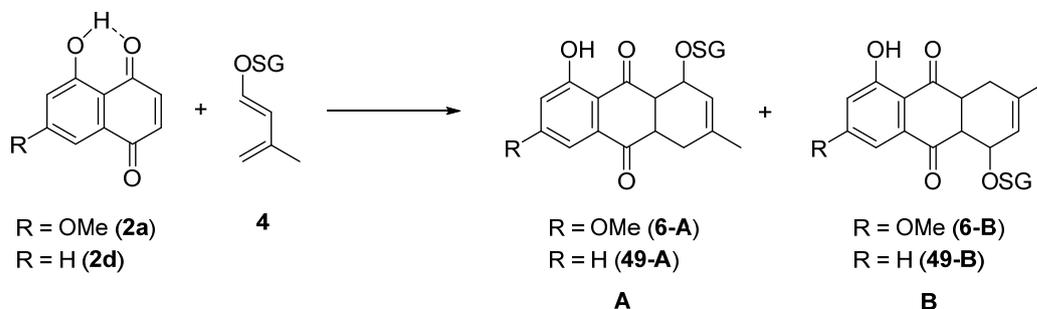


Abbildung 9: Untersuchung der Selektivität der *Diels-Alder* Reaktion nach *Corey*.^[176]

Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit ist die Untersuchung der *Diels-Alder* Reaktion aus Juglon-basierten Dienophilen und 1-oxygenierten Dienen. Als Beispiel ist die

Reaktion aus 5-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Juglon) (**2d**) bzw. 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**2a**) mit dem 1-oxygenierten Dien **4** zu den Produkten **6-A** und **6-B** bzw. **49-A** und **49-B** dargestellt (Schema 12). Bereits Ende der 1950er Jahre stellte die *Muxfeldt*-Arbeitsgruppe fest, dass die unkatalysierte Cycloaddition zu einem Produktgemisch aus den Konstitutionsisomeren **A** und **B** führte.^[177, 178]



Schema 12: Selektivitätsproblem der *Diels-Alder* Reaktion von Juglon-basierten Dienophilen **2a** bzw. **2d** mit einem 1-oxygenierten Dien **4**.

Ein erster Ansatz zur Erklärung der beobachteten Regioselektivität lieferte *Birch et al.* 1970, indem sie der *peri*-Hydroxylgruppe eine intramolekulare Aktivierung zusprach, in der das phenolische Proton als schwache *Lewis*-Säure fungiert und die benachbarte Carbonylgruppe aktivierte.^[179] Um dieses Konzept zu bestätigen bzw. zu widerlegen, verfolgten *Boeckman et al.* einen anderen Ansatz.^[180] Sie schützten die *peri*-Hydroxygruppe mit elektronenschiebenden bzw. -ziehenden Schutzgruppen und verglichen die Regioselektivität der Cycloadditionen mit jener des ungeschützten Juglons. Während eine Methylschützung in Einklang mit der intrinsischen Regioselektivität, also der freien Hydroxygruppe, war, konnte eine Änderung der Regioselektivität mit der Acetat-Schutzgruppe beobachtet werden. In einer weiteren Untersuchung von *Böse et al.* wurde der Einfluss unterschiedlicher Reste an den Dienen und am Juglon beschrieben.^[181] Während Juglon **2d** mit acetylierten und TBS-geschützten Dienen **4** das Konstitutionsisomer **49-A** bevorzugt ergab (**49-A:49-B** = 80:20 bis zu 90:10), wurde ein kompletter Verlust der Regioselektivität (**6-A:6-B** = 50:50 bis 67:33) bei der Reaktion mit Dienophil **2a** beobachtet. Nachdem die zuvor beschriebenen unkatalysierten Synthesen ausschließlich Produktgemische ergaben, wurde 1977 erstmals durch *Trost et al.* eine drastische Verbesserung der Regioselektivität erzielt.^[182] Die Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als *Lewis*-Säure führte in der *Diels-Alder* Reaktion dazu, dass das Konstitutionsisomer **A** das Hauptprodukt darstellte und regioselektiv hergestellt wurde (**6-A:6-B** > 95:5). Ein Jahr später führten *T. Ross Kelly* und *Michael Montury* weitere Studien zur *Lewis*-Säure-katalysierten *Diels-Alder* Reaktion durch, in denen die unkatalysierte *Diels-Alder* Reaktion zu einem 1:1-Verhältnis der beiden Konstitutionsisomere **A** und **B** führte (siehe hierzu auch Kapitel 3.3.1).^[183] Wurden die Reaktionen mit den beiden *Lewis*-Säuren $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder $\text{B}(\text{OAc})_3$ durchgeführt, so wurde ausschließlich das Konstitutionsisomer **A** gebildet (**A:B** > 95:5), wogegen die Verwendung von MgI_2 zu einer nicht zu erklärenden Änderung der Regioselektivität führte und das Konstitutionsisomer **B** das Hauptprodukt bildete (**B:A** > 95:5).

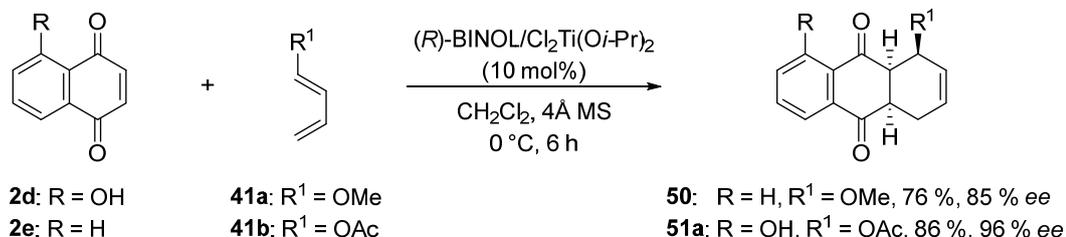
Zusammenfassend konnten mehrere Studien zeigen, dass die unkatalysierte *Diels-Alder* Reaktion mit Juglon-basierten Dienophilen ein Produktgemisch ergibt, wohingegen die Verwendung von *Lewis*-Säuren zu einer Verbesserung der Regioselektivität führt. Mit der publizierten Arbeit von *T. Ross Kelly* und *Michael Montury* konnte eindrucksvoll gezeigt werden,^[183] dass die Aktivierung mittels *Lewis*-Säuren immer für das jeweilige System untersucht werden muss und die Bildung eines Konstitutionsisomers nicht immer direkt hervorgesagt werden kann.

3.4.2 Enantioselektive *Diels-Alder* Reaktionen mit Juglon-basierten Dienophilen

Die Anwendung von chiralen *Lewis*-Säure-Katalysatoren in *Diels-Alder* Reaktionen ermöglicht die Synthese von optisch aktiven Verbindungen. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind viele chirale Katalysatorsysteme in der Literatur bekannt, die exzellente Regio- und Enantioselektivitäten erzielen.^[170-173, 184-186] Im folgenden Abschnitt sollen ausgewählte Beispiele der enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion von Juglon-basierten Dienophilen präsentiert werden. Die jeweiligen chiralen Katalysatoren sollen hierbei beschrieben und in einen Kontext zur Totalsynthese von Naturstoffen gesetzt werden.

3.4.2.1 Der „*Mikami*“-Katalysator

Die Arbeitsgruppe um *Mikami* publizierte 1991 eine katalytische und zudem enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion, in der ein chiraler Titan-Komplex in der Reaktion von 1,4-Naphthochinon (**2e**) mit dem 1-oxygenierten Dien **41a** eingesetzt wurde. Als chiraler Ligand wurde (*R*)-1,1'-Bi-2-naphthol [(*R*)-BINOL] verwendet. Das Produkt **50** konnte in einer Ausbeute von 76 % und einem Enantiomerenüberschuss von 85 % *ee* hergestellt werden (Schema 13).^[187] In einer weiteren Publikation beschrieb die *Mikami*-Arbeitsgruppe 1994, dass die BINOL/Titan-katalysierte *Diels-Alder* Reaktion von Juglon (**2d**) mit dem acetylierten Dien **41b** das Produkt **51a** in 86 % Ausbeute und 96 % *ee* ergab.^[188] In beiden Fällen wurde der chirale BINOL/Titan-Katalysator *in situ* aus $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ und (*R*)-BINOL in Anwesenheit eines partial dehydratisierten Molekularsiebes (4Å MS) hergestellt. Mittlerweile ist dieses katalytische System in der Literatur auch unter der Bezeichnung „*Mikami*“-Katalysator bekannt.



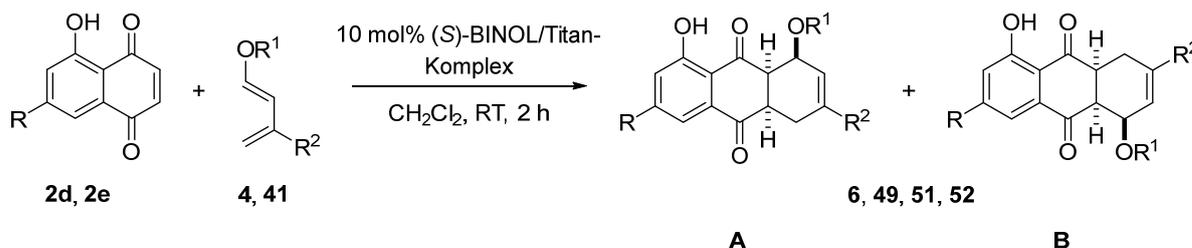
Schema 13: Enantioselektive *Diels-Alder* Reaktionen mit Verwendung des „*Mikami*“-Katalysators.

Bereits einige Jahre zuvor beschäftigte sich die *Mikami*-Arbeitsgruppe mit der Anwendung und der Entwicklung ihres Katalysators, wobei dieser zunächst in En-Reaktionen eingesetzt wurde und sehr gute Enantiomerenüberschüsse von bis zu 97 % *ee* erzielte.^[189, 190] In den

hierzu durchgeführten Optimierungsversuchen wurde der Katalysator aus den Titansalzen $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ und $\text{Br}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ hergestellt, wobei sehr ähnliche Enantiomerenüberschüsse von 95 % *ee* bzw. 94 % *ee* erhalten wurden. Allerdings kam dem Molekularsieb eine weitaus wichtigere Bedeutung zu. Wurde die enantioselektive En-Reaktion in Abwesenheit des Molekularsiebs durchgeführt, so konnten die synthetisierten Produkte mit lediglich 7–10 % *ee* isoliert werden. Wurde die Herstellung des „*Mikami*“-Katalysators wiederum unter Anwesenheit des Molekularsiebes hergestellt, dieses jedoch abfiltriert und anschließend eingesetzt, so konnten abermals sehr gute Enantiomerenüberschüssen von 95–97 % *ee* erhalten werden. Als der chirale Katalysator aus TiCl_4 und dem Dilithiumsalz des BINOLs hergestellt wurde, konnten die Produkte in 93 % *ee* in Abwesenheit des Molekularsiebs synthetisiert werden. Unter Berücksichtigung dieser Resultate postulierten *Mikami et al.*, dass das Molekularsieb den Austausch von Isopropanolat Liganden und BINOL förderte und somit die aktive Spezies des Katalysators ausbildete.^[188, 191] Infolgedessen sollten weitere Studien folgen, die sich mit der optimalen Herstellung und der Strukturaufklärung der aktivierten Spezies des „*Mikami*“-Katalysators beschäftigten. *Posner et al.* verwendeten 1996 den „*Mikami*“-Katalysator in einer enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion, in der das Produkt mit 95 % *ee* eine exzellente Enantioselektivität aufwies, allerdings wurden in der Mehrzahl der Versuche geringere Enantiomerenüberschüsse von 70 % *ee* erhalten.^[192] Daraufhin wurde neben der genauen Zusammensetzung vor allem der Wassergehalt des Molekularsiebes untersucht. Während die untersuchten Molekularsiebe bis auf kleine Abweichungen in den Spurenelementen nahezu identisch waren, konnte herausgefunden werden, dass ein Wassergehalt zwischen 15–16 Gew.% im Molekularsieb die besten Enantioselektivitäten lieferte. In der Studie von *Terada et al.* konnte ein Gehalt von 5 Gew.% Wasser im Molekularsieb nicht nur die Ausbildung der aktiven Spezies fördern, viel mehr fungierte das Molekularsieb als Base und fing freigesetztes HCl ab.^[193] Des Weiteren konnte durch Massenspektrometrie keine genaue Aussage über das Molekulargewicht des Katalysators angegeben werden, da dieses sich je nach Konzentration überraschenderweise unterschied.^[191] In einer weiteren Studie wurde ^{17}O -markiertes Wasser während der Herstellung des Katalysators eingesetzt und die aktive Spezies mittels ^{17}O -NMR-Spektroskopie untersucht.^[193, 194] Hierbei wurde entdeckt, dass die ^{17}O -markierten Sauerstoffatome ausschließlich als μ_3 -Oxo-Brücken fungierten und damit eine unbekannte Anzahl an Titan-Komplexen miteinander verbanden. Die Entstehung einer mindestens dimeren Struktur konnte durch die Ausbildung eines positiven nicht linearen Effekts [(+)-NLE] bestätigt werden, bei dem der „*Mikami*“-Katalysator aus BINOL (33 % *ee*) hergestellt wurde und dennoch Produkte mit 92 % *ee* und 92 % Ausbeute lieferte.^[188, 191, 195] Obwohl die Struktur der aktiven Spezies des „*Mikami*“-Katalysators bis zum heutigen Zeitpunkt nicht identifiziert werden konnte, fand dieser aufgrund seines großen Potentials Anwendung in verschiedenen Naturstoffsynthesen.^[192, 196-201] In allen Publikationen stellte die „*Mikami*“-katalysierte enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion jeweils den Schlüsselschritt dar, wobei ausschließlich substituierte 1,4-Benzochinone als Dienophile verwendet wurden.

In der Studie von Böse *et al.* wurde der „Mikami“-Katalysator mit Juglon-basierten Dienophilen umgesetzt, wobei eine Naturstoffsynthese von Altersolanolen **1** angestrebt wurde (Tabelle 3).^[181, 202] Aufgrund der festen Position der Methylgruppe im allgemeinen Strukturmotiv der Altersolanole **1** sollte der Fokus dieser Studie vor allem auf die Regioselektivität hinsichtlich der Konstitutionsisomere **A** und **B** sowie der Enantioselektivität gelegt werden (siehe hierzu Kapitel 3.2.1).

Tabelle 3: Ergebnisse der „Mikami“-katalysierten, enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion durch Böse *et al.*^[181]



Eintrag	R	Dienophil	R ¹	R ²	Dien	Produkt	A:B	<i>er</i> [%] ^a A	<i>er</i> [%] ^a B
1 ^b	H	2d	Ac	H	41b	51a	99:1	98:2	-
2	H	2d	Ac	H	41b	51a	28:72	76:23	97:03
3	H	2d	TBS	H	41c	51b	78:22	60:40	99:01
4	H	2d	Ac	Me	4b	49a	28:74	70:30	97:03
5	H	2d	TBS	Me	4c	49b	01:99	-	99:01
6	OMe	2a	Ac	H	41b	52a	10:90	77:23	96:04
7	OMe	2a	TBS	H	41c	52b	17:83	n. b.	n. b.
8	OMe	2a	Ac	Me	4b	6a	01:99	-	99:01
9	OMe	2a	TBS	Me	4c	6b	01:99	-	99:01

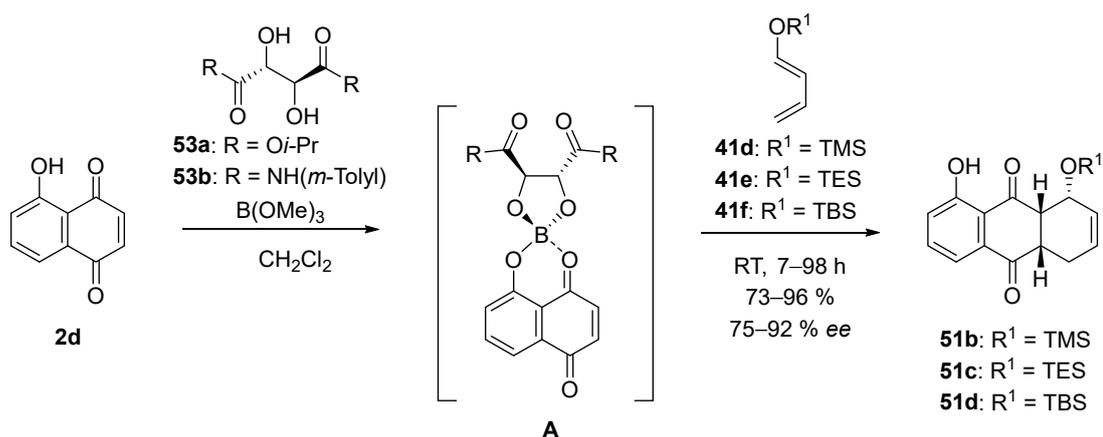
^a Enantioselektivitäten wurden mittels HPLC-Analyse bestimmt. ^b Literaturwert^[188]

Hierbei wurde zunächst das in der Literatur bekannte Experiment von Mikami *et al.* reproduziert, in dem Juglon (**2d**) mit dem acetylierten Dien **41b** umgesetzt wurde (Eintrag 1).^[188] Allerdings konnte überraschenderweise eine Änderung der Regioselektivität festgestellt werden (Eintrag 2). Während in der Literatur das Konstitutionsisomer **51a-A** als einziges Produkt mit einem exzellenten Enantiomerenverhältnis von 98:2 *er* isoliert wurde, wurde von Böse *et al.* das Konstitutionsisomer **51a-B** als Hauptprodukt und 97:3 *er* erhalten. Das zu erwartende Konstitutionsisomer **51a-A** wies dagegen ein Enantiomerenverhältnis von 76:23 *er* auf. Wurde die Acetatschutzgruppe durch eine TBS-Schutzgruppe getauscht, konnte eine Selektivitätsänderung zum Konstitutionsisomer **51b-A** beobachtet werden (Eintrag 3). Dieses wies allerdings ein sehr schlechtes Enantiomerenverhältnis von 60:40 *er* auf, wobei das Konstitutionsisomer **51b-B** in 99:1 *er* hergestellt wurde. Als Juglon **2d** mit den Dienen **4b** und **4c** umgesetzt wurde, wurden die Konstitutionsisomere **49a-B** und **49b-B** als Hauptprodukte und in 97:3 *er* synthetisiert (Eintrag 4 und 5). Insgesamt zeigte die *Diels-Alder* Reaktion mit Juglon (**2d**) als Dienophil deutlich schlechtere Regioselektivitäten (Eintrag 3–5), wobei die Enantiomerenverhältnisse des jeweiligen

Konstitutionsisomere **A** eher mäßig, die des Konstitutionsisomers **B** allerdings sehr gut waren. Im Vergleich dazu konnten deutlich bessere Regioselektivitäten mit 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**2a**) erhalten werden (Eintrag 6–9), wobei immer das jeweilige Konstitutionsisomer **B** das Hauptprodukt darstellte und zudem sehr gute Enantiomerenverhältnisse zwischen 96:4 *er* und 99:1 *er* besaß. Im Hinblick auf das Kohlenstoffgrundgerüst der Altersolanole **1** war die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion mit dem Acetat- bzw. TBS-geschützten Dien **4b** und **4c** mit dem Dienophil **2a** von besonderer Bedeutung (Eintrag 8 und 9). Ausgerechnet hier zeigten die „*Mikami*“-katalysierten Cycloadditionen die besten Regio- und Enantioselektivitäten, wobei allerdings die unerwünschten Konstitutionsisomere **6a-B** und **6b-B** die Hauptprodukte waren (**A:B** = 1:99, *er* = 99:1). Hinsichtlich der Totalsynthese von Altersolanolen **1** war die dargestellten Cycloadditionen nicht zielführend. *Mikami et al.* nahmen fälschlicherweise an, dass der BINOL/Titan-Komplex an die *peri*-Hydroxygruppe bindet und zusätzlich an der Carbonylgruppe koordiniert und so die *Diels-Alder* Reaktion zum Konstitutionsisomer **A** katalysiert.^[188] Die Ergebnisse von *Böse et al.* deuten viel mehr auf eine Koordination des Katalysators an der anderen Carbonylgruppe hin, sodass eine Änderung der Regioselektivität zum Konstitutionsisomer **B** stattgefunden hat.

3.4.2.2 Chirale Weinsäureamid/Bor-Reagenzien

Maruoka et al. untersuchten die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion von Juglon (**2d**) unter Anwesenheit chiraler Bor-Reagenzien, die sich aus Borsäuretrimethylester und unterschiedlichen Weinsäuren **53** zusammensetzten (Schema 14).^[203] Der Komplex **A** wurde *in situ* durch Kondensation aus B(OMe)₃, Juglon (**2d**) und einem Weinsäurederivat **53** hergestellt, wobei die *Lewis*-Säure und das jeweilige Weinsäurederivat in leicht überstöchiometrischen Mengen (1.2 Äq.) eingesetzt wurden. Bei dem postulierten Komplex **A** ist eindeutig zu erkennen, dass die chirale *Lewis*-Säure über die *peri*-Hydroxygruppe bindet und zusätzlich über die nebenstehende Carbonylgruppe koordiniert wird. Nach Zugabe von 1-Silyloxy-geschützten Butadienen **41d–f** konnten die *Diels-Alder* Produkte **51b–d** in bis zu sehr guten Ausbeuten von 96 % und Enantiomerenüberschüssen von bis zu 92 % *ee* erhalten werden. Die Ausbildung des anderen Konstitutionsisomers wurde nicht beschrieben, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die chirale *Lewis*-Säure die Regioselektivität der *Diels-Alder* Reaktion steuerte.

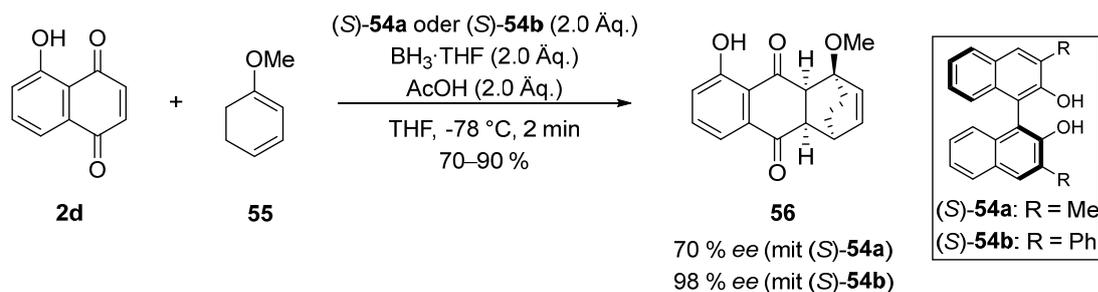


Schema 14: Enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion nach *Maruoka et al.*^[203]

In der enantioselektive Cycloaddition unter Verwendung des Weinsäureesters **53a** reagierte Juglon (**2d**) mit dem TMS-geschützten Dien **41d** zum Produkt **51b**, welches jedoch eine schlechte Enantioselektivität von 9% ee zeigte. Wurden stattdessen Weinsäureamide als chirale Liganden verwendet, so konnte die Enantioselektivität auf über 80% ee verbessert werden, wobei es keinen Unterschied machte, ob ein aliphatischer oder aromatischer Rest am Stickstoffatom vorlag. Die Ausbeuten waren in allen Fällen sehr gut (80–96%), allerdings konnte ein schnellerer Umsatz mit Weinsäureamiden beobachtet werden. Wurde stattdessen das TES-geschützte Dien **41e** mit Juglon (**2d**) unter Verwendung von Weinsäureamid **53b** umgesetzt, so konnte das Produkt **51c** in 92% ee erhalten werden. Als das sterisch anspruchsvollere TBS-geschützte Dien **41f** verwendet wurde, konnte das Produkt **51d** in lediglich 79% ee erhalten werden. Zusammenfassend führte die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion unter Verwendung von chiralen Weinsäureamid/Bor-Reagenzien zu sehr guten Ausbeuten der Cycloadditionsprodukte **51**. Allerdings konnte in nur einem Fall eine Enantioselektivität von über 90% ee erhalten werden, sodass vermutet werden kann, dass der sterische Anspruch des Restes der Weinsäureamide nicht ausreichend zu sein scheint.

3.4.2.3 Chirale BINOL/Bor-Reagenzien

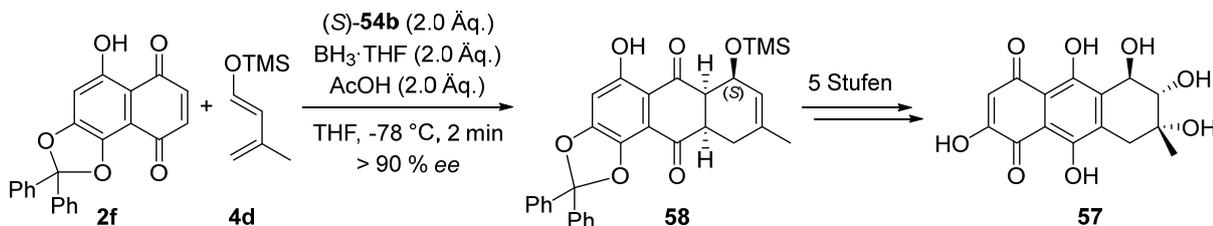
In Anlehnung an die Arbeit von *Maruoka et al.*^[203] entwickelten *Kelly et al.* ein sehr ähnliches chirales Reagenz, bei dem allerdings der Weinsäure-Ligand durch die BINOLe (*S*)-**54a** und (*S*)-**54b** ausgetauscht wurde.^[204] Als Testreaktion wurde die Cycloaddition von Juglon (**2d**) mit dem zyklischen Dien **55** zum Addukt **56** untersucht (Schema 15). Hierbei wurde das chirale BINOL/Bor-Reagenz in überstöchiometrischer Menge (2.0 Äq.) eingesetzt und die Reaktion auf ihre Enantio- bzw. Regioselektivität untersucht.



Schema 15: Die BINOL/Bor-vermittelte, enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion führt zum Konstitutionsisomer **56**, welches unter Verwendung des Liganden (S)-**54b** in einer hervorragenden Enantioselektivität von 98 % *ee* hergestellt wurde.

Die BINOL/Bor-vermittelte *Diels-Alder* Reaktion unter Verwendung des chiralen Liganden 3,3'-Dimethyl-BINOL [(S)-**54a**] ergab als einziges Konstitutionsisomer das Produkt **56** mit einer Enantioselektivität von 70 % *ee*. Es kann davon ausgegangen werden, dass die chirale *Lewis*-Säure zwischen der *peri*-Hydroxygruppe und der Carbonylgruppe koordiniert und somit die Regioselektivität der *Diels-Alder* Reaktion steuert (vergleiche Komplex **A** aus Schema 14). Nachdem der Ligand (S)-**54** eine eher moderate Enantioselektivität induzierte, sollte eine Modifikation des Liganden folgen, in dem die Methylreste durch die sterisch anspruchsvolleren Phenylreste ausgetauscht wurden. Infolgedessen wurde die *Diels Alder* Reaktion unter Verwendung des chiralen Liganden (S)-3,3'-Diphenyl-BINOL [(S)-**54b**] wiederholt, wobei das Produkt **56** erneut als einziges Konstitutionsisomer, jedoch in 98 % *ee* synthetisiert wurde. Mit diesem Resultat konnte eine sehr effektive und enantioselektive Methode entwickelt werden, die jedoch den Nachteil besitzt, dass das chirale Bor-Reagenz in überstöchiometrischen Mengen (2.0 Äq.) eingesetzt werden muss.

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration wurde einerseits durch *Mosher*-Veresterung andererseits durch die Totalsynthese von (+)-Bostrycin (**57**) bestimmt (Schema 16).^[205] In dieser wurde das Dienophil **2f** mit dem Dien **4d** unter Verwendung des chiralen Liganden (S)-**54b** zum *Diels-Alder* Produkt **58** umgesetzt, welches eine Enantioselektivität von > 90 % *ee* zeigte. In fünf weiteren Stufen konnte das enantiomerenangereicherte (+)-Bostrycin (**57**) synthetisiert werden. Hieraus resultierte eindeutig, dass der Ligand (S)-**54b** eine (S)-Konfiguration am Kohlenstoffatom des TMS-geschützten Alkohols im Produkt **58** ausbildete.

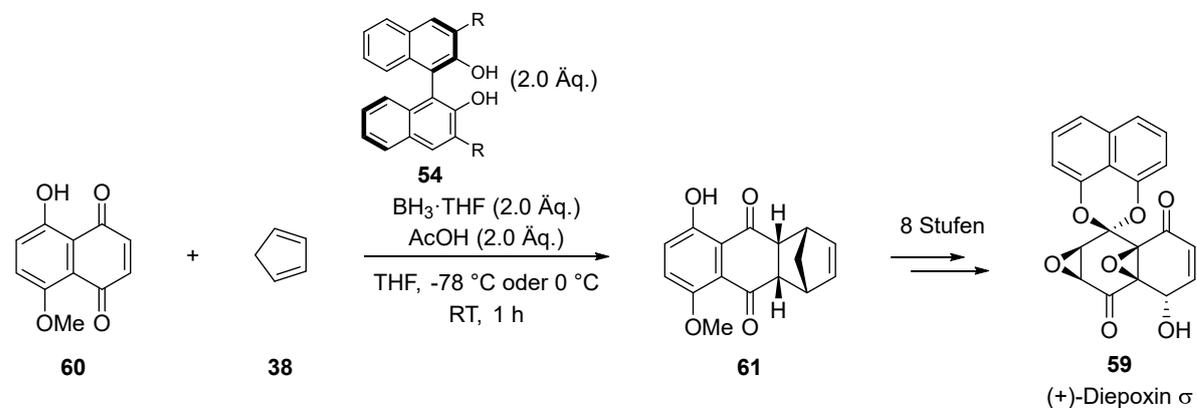


Schema 16: Beweis der absoluten Konfiguration durch die enantioselektive Totalsynthese von (+)-Bostrycin (**57**).

In der Totalsynthese von (+)-Diepoxin σ (**59**) griffen *Peter Wipf* und *Jae-Kyu Jung* die von *Kelly et al.* entwickelte Methode auf, wobei die Schlüsselreaktion die enantioselektive

Diels-Alder Reaktion von Dienophil **60** mit Cyclopentadien (**38**) zum Addukt **61** darstellte (Tabelle 4).^[206]

Tabelle 4: Totalsynthese von (+)-Diepoxin σ (**59**) mittels BINOL/Bor-vermittelter, enantioselektiver *Diels-Alder* Reaktion.



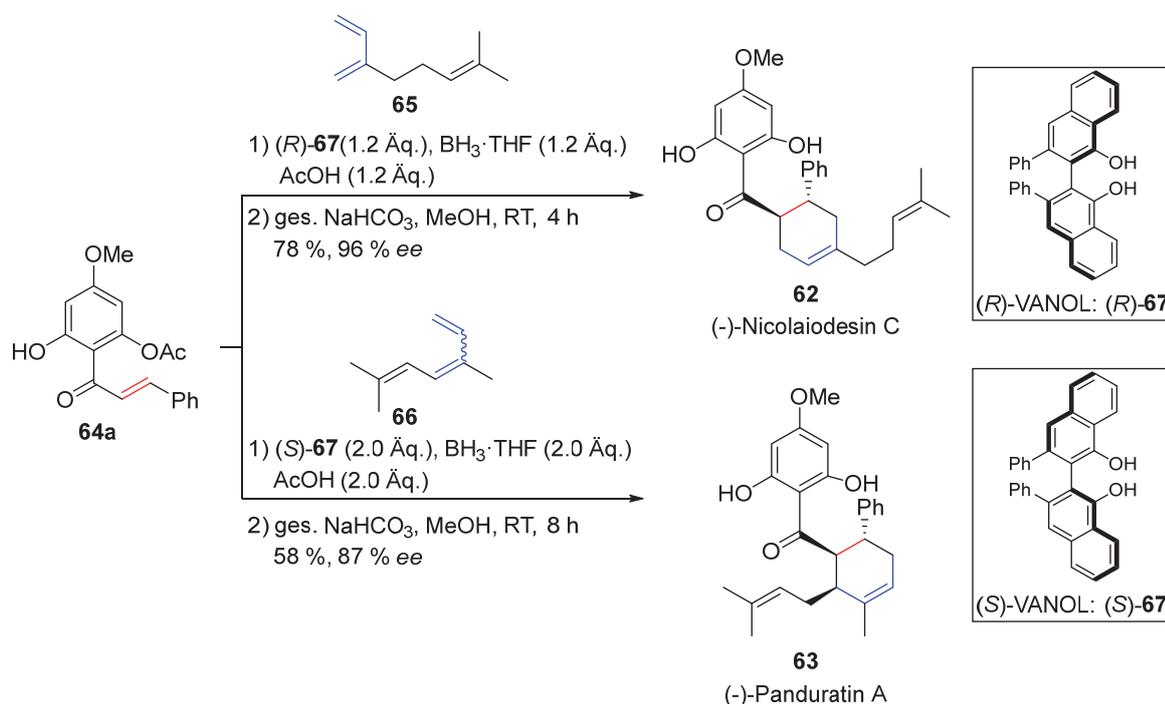
Eintrag	Katalysator	Rest	<i>ee</i> [%] ^a	
			0 °C	-78 °C
1	(<i>R</i>)- 54b		<30	-
2	(<i>R</i>)- 54c		-	88
3	(<i>R</i>)- 54d		-	93

^a Enantioselektivitäten wurden mittels HPLC-Analyse bestimmt.

Im Vergleich zu den bereits beschriebenen enantioselektiven [4+2]-Cycloadditionen stellt das Cyclopentadien (**38**) ein symmetrisches, wenig polarisiertes und sterisch nicht anspruchsvolles Dien dar, sodass das zuvor beschriebene Selektivitätsproblem völlig umgangen wird. Während der chirale Ligand **54b** in den Studien von *Kelly et al.* sehr gute Enantioselektivitäten ausbildete, konnten *Peter Wipf* und *Jae-Kyu Jung* lediglich Enantiomerenüberschüsse von maximal 30 % *ee* bei 0 °C erzielen. Die Reaktion wurde bei -78 °C nicht getestet (Eintrag 1). Aufgrund der geringen Sterik der Ausgangsverbindungen wurden neue Anforderungen an das chirale Reagenz gestellt, sodass sterisch anspruchsvollere Reste verwendet werden mussten. Hierzu wurden Biphenyl und 2-Phenyl-naphthalen als Reste an BINOL addiert, sodass die Derivate (*R*)-**54c** und (*R*)-**54d** als neue Liganden getestet wurden. Die *Diels-Alder* Reaktionen wurden diesmal bei einer Temperatur von -78 °C durchgeführt, wobei das Produkt **61** mit 88 % *ee* unter Verwendung des Liganden (*R*)-**54c** hergestellt wurde (Eintrag 2). Mit dem sterisch noch anspruchsvolleren Liganden (*R*)-**54d** konnte sogar eine Enantioselektivität von 93 % *ee* erzielt werden (Eintrag 3). Nachdem ein enantioselektiver Zugang zum Produkt **79** möglich war, konnte (+)-Diepoxin σ (**59**) in enantiomerenangereicherter Form in acht weiteren Stufen synthetisiert werden. In dieser Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass die BINOL/Bor-vermittelte, enantioselektive Cycloaddition auch auf nahezu symmetrische

Dienophile sowie Diene anwendbar ist, allerdings müssen dazu die Reste an 3- und 3'-Position des BINOLs eine gewisse sterische Hinderung aufweisen.

Als weiteres Anwendungsbeispiel des chiralen Bor-Reagenzes sollen als nächstes die Totalsynthesen von (-)-Nicolaiodesin C (**62**) und (-)-Panduratin A (**63**) durch *Li et al.* beschrieben werden.^[207] Diese wurden durch eine enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion des Dienophils **64a** mit den Dienen **65** und **66** synthetisiert (Schema 17). Anstelle des zuvor jeweils eingesetzten Juglon-Motivs wurde hier ein 2'-Hydroxychalkon als Dienophil verwendet, welches ebenfalls ein β -Hydroxyketon als Strukturmotiv aufweist, an dem die chirale *Lewis*-Säure koordinieren kann. Während in den zuvor beschriebenen enantioselektiven Cycloadditionen substituierte BINOLe **54** als C_2 -symmetrische Liganden eingesetzt wurden, verwendeten *Li et al.* den chiralen Liganden 3,3'-Diphenyl-2,2'-bi-1-naphthalol (VANOL) in (*R*)- und (*S*)-Konfiguration [(*R*)-VANOL, (*R*)-**67**; (*S*)-VANOL, (*S*)-**67**]. Während in den vorherigen enantioselektiven Methoden immer 2.0 Äquivalente des chiralen Bor-Reagenzes verwendet wurden, so reichten in der Totalsynthese von (-)-Nicolaiodesin C (**62**) lediglich 1.2 Äquivalente des Liganden (*R*)-**67** aus, um einen Enantiomerenüberschuss von 96 % *ee* zu erzielen. Im Gegensatz dazu wurde in der Totalsynthese von (-)-Panduratin A (**63**) (*S*)-VANOL [(*S*)-**67**] als Ligand eingesetzt, wobei wiederum 2.0 Äquivalente der chiralen *Lewis*-Säure verwendet wurden. Das Produkt **63** wurde mit 87 % *ee* synthetisiert.



Schema 17: Totalsynthese von (-)-Nicolaiodesin C (**62**) und (-)-Panduratin A (**63**) unter Verwendung eines 2'-Hydroxychalkons **64a** als Dienophil.^[207]

In derselben Publikation untersuchten *Li et al.* auch die Totalsynthesen von Kuwanon J (**68**) und Kuwanon I (**69**) (Tabelle 5).^[207] Hierbei wurde ein aryliertes Dien **70** mit einem substituierten 2'-Hydroxychalkon **64b** in einer *Diels-Alder* Reaktion umgesetzt, bei der ein *endo*-Produkt **68** (Kuwanon J) und ein *exo*-Produkt **69** (Kuwanon I) entstanden

sind. Im Vergleich zu den bisher vorgestellten Beispielen ist in dieser Reaktion die Diastereoselektivität von Bedeutung, da zum ersten Mal zwei Diastereomere entstanden und die *endo*-Regel nicht befolgt wurde. Während das *endo*-Produkt **68** mit einem Enantiomerenüberschuss von 97 % *ee* unter Verwendung des chiralen Liganden (*R*)-VANOL [(*R*)-**67**] hergestellt werden konnte (Eintrag 1), konnte das beste Resultat für das *exo*-Produkt **69** in lediglich 84 % *ee* mit (*S*)-8,8'-Dimethyl-VANOL [(*S*)-**67a**] erzielt werden (Eintrag 2). Zudem konnte in der Reaktion mit (*R*)-VANOL [(*R*)-**67**] das *endo*-Produkt **68** leicht bevorzugt synthetisiert werden (*endo:exo* = 52:48, Eintrag 1), während das *exo*-Produkt **69** in der Reaktion mit dem Ligand (*S*)-**67a** das Hauptprodukt darstellte (*endo:exo* = 35:65, Eintrag 2).

Tabelle 5: Enantioselective *Diels-Alder* Reaktion zu einem *endo*-Produkt **68** (Kuwanon J) und einem *exo*-Produkt **69** (Kuwanon I).

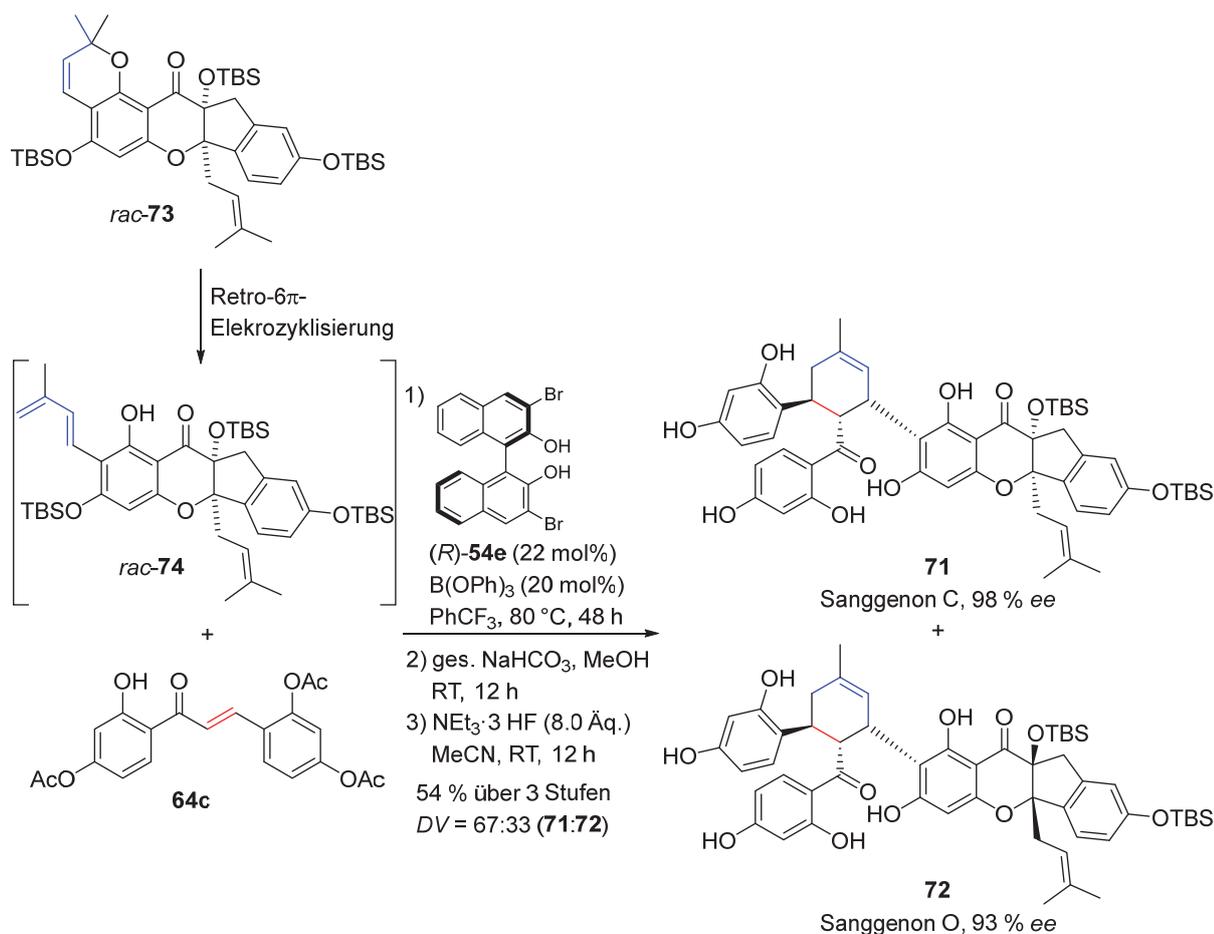
Eintrag	Ligand	Ausbeute [%] ^a	<i>endo:exo</i> ^b	<i>ee</i> [%] ^c	
				<i>endo</i> - 68	<i>exo</i> - 69
1	 (<i>R</i>)- 67	80	52:48	97	60
2	 (<i>S</i>)- 67a	54	35:65	86	84

^a Ausbeute des isolierten Produktgemisches. ^b Diastereoselektivität wurde mittels ¹H-NMR Analyse bestimmt. ^c Enantioselektivitäten wurden mittels chiraler HPLC-Analyse bestimmt.

Zusammenfassend zeigten die Resultate von *Li et al.*, dass die enantioselective *Diels-Alder* Reaktion unter Verwendung eines chiralen Bor-Reagenzes generell mit Chalkon-Dienophilen, die ein β -Hydroxyketon als Strukturmotiv aufweisen, durchführbar

sind. Der chirale Ligand muss hierbei nicht unbedingt ein Derivat des BINOLs sein, viel mehr können auch C_2 -symmetrische Analoga als chirale Liganden verwendet werden. Das Grundprinzip der Methode ist jedoch in allen Fällen gleich, wobei die eingesetzte Menge der chiralen *Lewis*-Säure variieren kann, diese allerdings immer mindestens leicht überstöchiometrisch sein muss.

Eine ähnliche enantioselektive Methode wählte die *Porco*-Arbeitsgruppe in den Totalsynthesen von Sanggenon C (**71**) und Sanggenon O (**72**) (Schema 18).^[208] Als Ausgangsverbindung wurde das Chromanon **73** *in situ* durch eine retro-6 π -Elektrozyklisierung bzw. eine formale [1,7]-sigmatrope Umlagerung in das Dien **74** überführt, welches dann mit dem substituierten 2'-Hydroxychalkon **64c** in einer Cycloaddition umgesetzt wurde. Diesmal wurde das chirale BINOL/Bor-Reagenz in katalytischen Mengen eingesetzt, wobei der Ligand (*R*)-3,3'-Br₂-BINOL [(*R*)-**54e**] verwendet wurde. Die enantioselektive Cycloaddition verlief unter *endo*-Selektivität zu den beiden Diastereomeren Sanggenon C (**71**) und Sanggenon O (**72**) mit Enantiomerenüberschüssen von 98 % *ee* bzw. 93 % *ee*, sodass die hier beschriebene Reaktion eine Racematspaltung des Chromanons **73** darstellte.

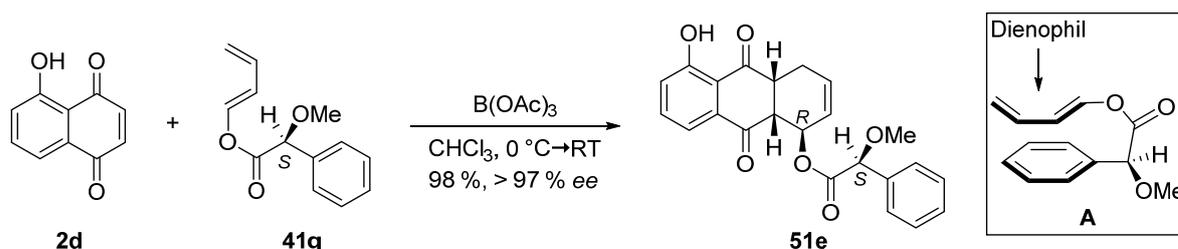


Schema 18: Enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion zu den Naturstoffen Sanggenon C (**71**) und Sanggenon O (**72**) mittels Racematspaltung des Chromanons *rac*-**73**.

3.4.2.4 Chirale Diene

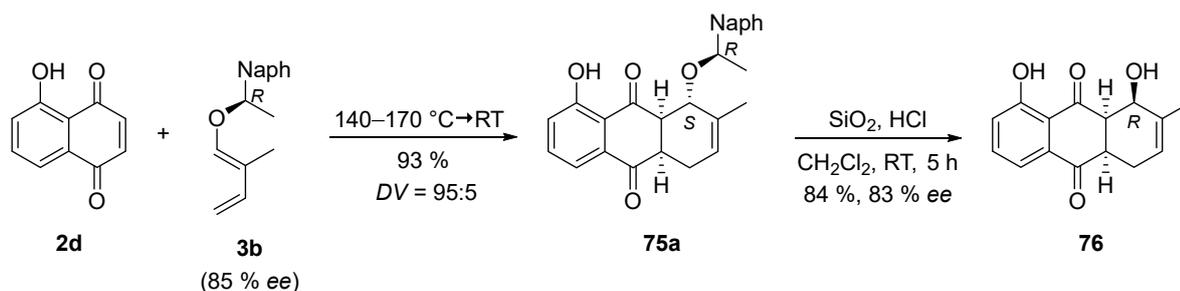
Nachdem im vorliegenden Kapitel die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion mittels chiraler *Lewis*-Säuren beschrieben wurde, gibt es in der Literatur auch Beispiele, in denen Diene mit chiralen Auxiliaren verwendet werden, um über eine diastereoselektive *Diels-Alder* Reaktion enantiomerenangereicherte Endprodukte aufzubauen. Im Folgenden soll diese Methode an wenigen Beispielen näher erläutert werden.

1980 veröffentlichten *Trout et al.* die erste diastereoselektive *Diels-Alder* Reaktion, in der Juglon (**2d**) mit dem chiralen Dien **41g** unter *Lewis*-Säure-Katalyse umgesetzt wurde und das Produkt **51e** als einziges Konstitutionsisomer in 98 % Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 97 % *ee* entstand (Schema 19).^[209] Das Dien beinhaltet den chiralen Rest der (*S*)-*O*-Methylmandelsäure und lag als konformere Struktur **A** vor, in der die Butadien-Einheit und der Phenylrest sich unter π - π -Wechselwirkung (π -Stacking) parallel anordnen. In dieser Ausrichtung blockiert der Phenylring die Unterseite des Butadiens, sodass die Reaktion mit einem Dienophil bevorzugt von der Oberseite stattfinden muss.



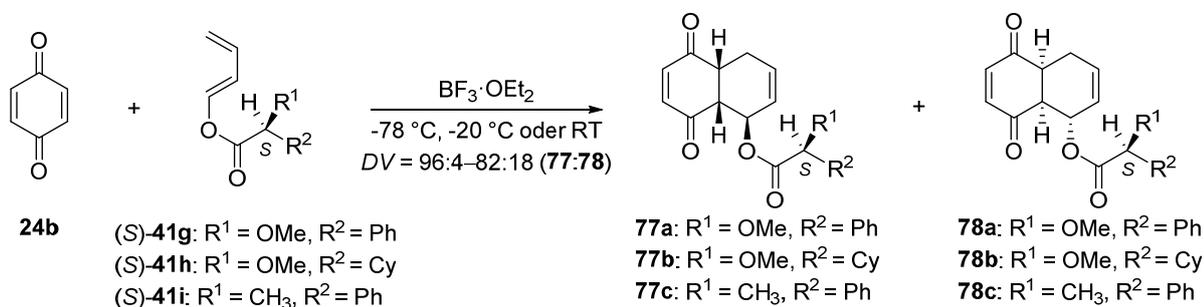
Schema 19: *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2d** mit dem chiralen Dien **41g** nach *Trout et al.*^[209]

In einer ähnlichen Studie verwendeten *Rainer Rieger* und *Eberhard Breitmaier* das chirale Dien **3b**, welches mit Juglon (**2d**) in einer *Diels-Alder* Reaktion umgesetzt wurde und das Produkt **75a** diastereoselektiv in 93 % Ausbeute ergab (Schema 20).^[210, 211] Die Auxiliarabspaltung gelang unter sauren Bedingungen, wobei diese unter Inversion des zuvor selektiv aufgebauten Stereozentrum mit (*S*)-Konfiguration der Verbindung **75a** verlief. Das so entstandene Produkt **76** wurde mit (*R*)-Konfiguration und 83 % *ee* erhalten, wobei der Enantiomerenüberschuss fast vollständig vom Dien **3b** übertragen wurde (85 % *ee*). In der Studie von *Rainer Rieger* und *Eberhard Breitmaier* wurde zudem ein auf (*R*)-1-Phenylethanol basierendes Dien mit verschiedenen elektronenarmen Dienophilen umgesetzt, wobei die Produkte jeweils in hervorragenden Enantio- und Diastereoselektivitäten erhalten wurden.^[210, 212]



Schema 20: Enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion mit dem chiralen Dien **93** nach Rieger und Breitmaier.^[210]

Die *Thornton*-Arbeitsgruppe untersuchte eingehend die *Diels-Alder* Reaktion mit chiralen Dienen. Hierzu wurden die chiralen Diene **41g–i** mit 1,4-Benzochinon (**24b**) in Anwesenheit der *Lewis*-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt und die jeweiligen Produkte **77** bzw. **78** auf ihre Diastereoselektivität untersucht wurden (Schema 21).^[213, 214]



Schema 21: Untersuchung der *Diels-Alder* Reaktion durch die *Thornton*-Arbeitsgruppe.^[213, 214]

In allen Reaktionen konnte die Ausbildung eines Produktgemisches beider Diastereomere **77** und **78** mit ähnlicher Diastereoselektivität beobachtet werden, wobei das Diastereomer **77** jeweils das Hauptprodukt bildete. Wurde die Reaktion allerdings ohne *Lewis*-Säure durchgeführt, so verschlechterten sich die Diastereoselektivitäten [$DV = 81:19-68:32$ (**77:78**)], wobei das Diastereomer **77** immer noch bevorzugt hergestellt wurde. Es konnte allerdings erwartet werden, dass die chiralen Diene **41g** und **41i**, die Phenyl als Rest R^2 aufweisen, im Vergleich zum Dien **41h**, in dem der Rest R^2 ein Cyclohexanring ist, eine deutlich höhere Diastereoselektivität ausbilden sollten. Diese Erwartungen können mit den beiden theoretischen Systemen **A** und **B** begründet werden, welche in der identischen Konformation dargestellt sind. Während es im System **A** zu einer π - π -Wechselwirkung zwischen der Butadien-Einheit und dem Phenylring und damit zu einer Komplexierung kommen kann, sollte im System **B** aufgrund der fehlenden π -Elektronen von Cyclohexan keine Komplexierung vorliegen, sodass um die Bindung zwischen dem Kohlenstoff am stereogenen Zentrum und dem Carbonylkohlenstoff des Esters frei rotiert werden kann (Abbildung 10). Unter Berücksichtigung der fehlenden Diskriminierung der Butadien-Einheit sollte die Reaktion mit einem Dienophil unselektiver erfolgen. Es ist allerdings zu beachten, dass eine Reaktion ausschließlich aus einer Reaktivkonformation erfolgt und die π - π -Wechselwirkungen lediglich einen Hinweis auf eine mögliche Stabilisierung des Komplexes angeben.

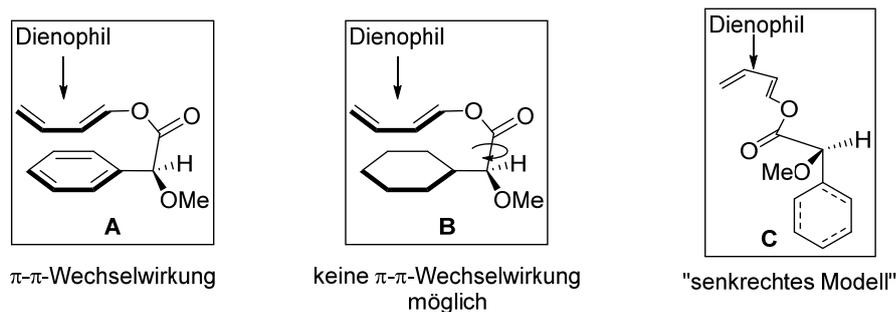
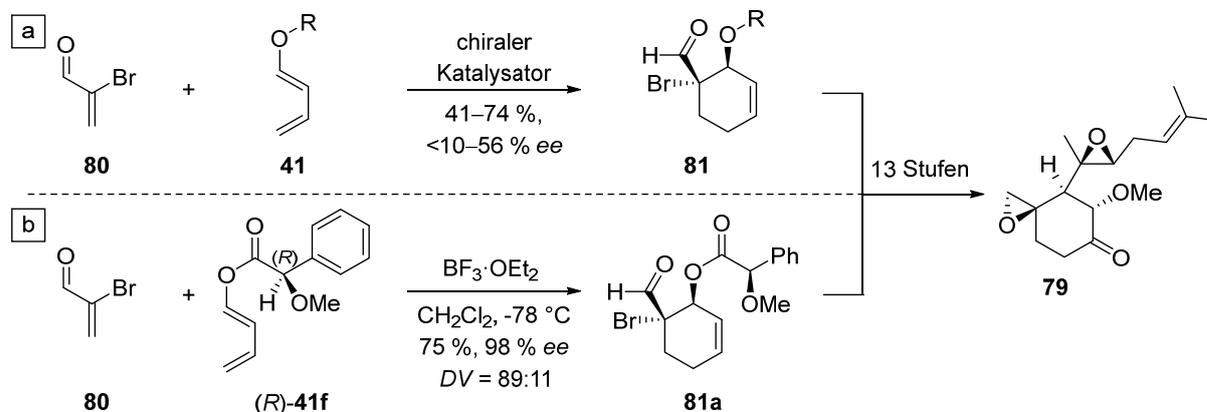


Abbildung 10: Strukturen zur Erläuterung der Selektivität in *Diels-Alder* Reaktionen von chiralen Dienen. Die zu erwartenden hervorragenden Diastereoselektivitäten konnten experimentell nicht beobachtet werden, sodass *Thornton et al.* daraufhin einen eigenen Alternativvorschlag mit dem „senkrechten Modell“ **C** postulierten. In diesem Modell stehen die Carbonylgruppe und die Methoxygruppe ekliptisch zueinander, sodass der sterisch anspruchsvolle Phenyl- bzw. Cyclohexanring senkrecht zu dieser Ebene steht. Anhand dieses Modells ist die Unterseite des Butadiens sterisch gehindert, sodass die folgende *Diels-Alder* Reaktion nur von der Oberseite erfolgen kann und somit eine Erklärung der experimentellen Ergebnisse liefert.

In der Totalsynthese von (-)-Ovalicin (**79**) sollte die Schlüsselreaktion eine *Diels-Alder* Reaktion von 2-Bromacrolein (**80**) mit einem 1-oxygenierten Dien **41** darstellen, in der das Produkt **81** enantioselektiv hergestellt werden sollte.^[215] Allerdings konnte das Produkt **81** mit den in der Literatur bekannten Katalysatoren von *Keck*,^[216] *Mikami*,^[188] *Corey*^[217] und *MacMillan*^[218] lediglich in mäßigen Ausbeuten zwischen 41–74 % und schlechten Enantioselektivitäten von bis zu maximal 57 % *ee* synthetisiert werden (Schema 22, a). Wurde stattdessen die *Diels-Alder* Reaktion von 2-Bromacrolein (**80**) mit dem chiralen Dien (*R*)-**41f** durchgeführt, so konnte das Produkt **81a** mit *endo*-Selektivität, einem Diastereomerenverhältnis von 89:11, einer Ausbeute von 75 % und einer Enantioselektivität von 98 % *ee* erhalten werden (Schema 22, b).



Schema 22: Zwei unterschiedliche Ansätze zur Totalsynthese von (-)-Ovalicin (**79**), in der die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion a) mittels chiralen Katalysatoren nicht zielführend war und b) unter Verwendung des chiralen Diens (*R*)-**41f** die erwünschte Enantioselektivität lieferte.

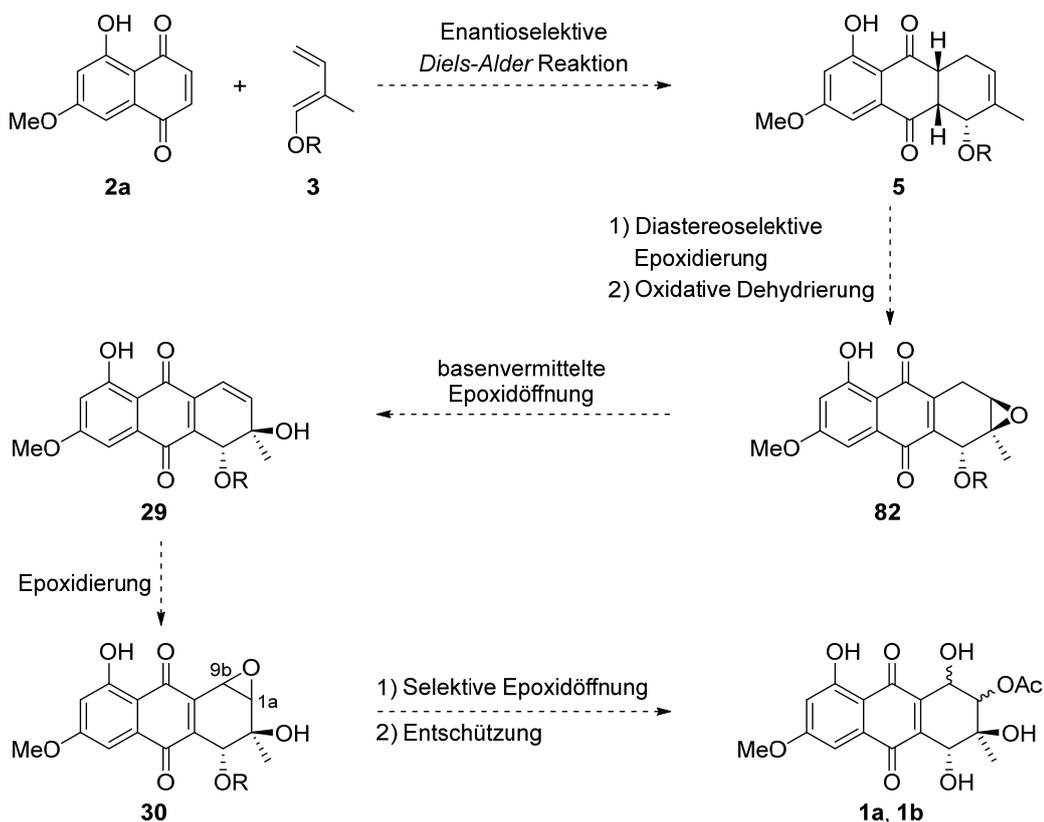
Dieses Beispiel verdeutlicht sehr eindrucksvoll, dass chirale Diene **41g-i** eine echte Alternative zu chiralen *Lewis*-Säure-Katalysatoren in *Diels-Alder* Reaktionen und somit auch in der Totalsynthese von Naturstoffen darstellen können. Ein großer Nachteil der chiralen Diene liegt allerdings in der Abspaltung des chiralen Auxiliars. Je nach Stabilität des *Diels-Alder* Produktes kann die Auxiliarabspaltung zu einer vollständigen Aromatisierung und dem gleichzeitigen Verlust aller zuvor aufgebauten Stereozentren führen. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass die Entschützung unter Inversion abläuft, sodass ein unerwünschtes Diastereomer synthetisiert wird. Unter diesen Aspekten muss eine geeignete Methode der Auxiliarabspaltung entwickelt werden, deren aufgebaute absolute Konfiguration überprüft und auf das jeweilige System angepasst werden muss.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Untersuchung der „Mikami“-katalysierten *Diels-Alder* Reaktion

4.1.1 Synthesepfad der mono-acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**)

In der Synthese der mono-acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**) sollte die „Mikami“-katalysierte *Diels-Alder* Reaktion die Schlüsselreaktion darstellen. Wie bereits in Kapitel 3.4.2.1 beschrieben, erzielten Böse *et al.* hervorragende Regio- und Enantioselektivitäten unter Verwendung des „Mikami“-Katalysators, allerdings wurde das unerwünschte Konstitutionsisomer regioselektiv synthetisiert (vergleiche Tabelle 3).^[181] Anhand dieser Ergebnisse wurde die Synthesestrategie angepasst, in der nun das Dienophil **2a** mit dem modifizierten Dien **3**, in der sich die Methylgruppe nun an der C-2 Position befindet, in das erwünschte Konstitutionsisomer **5** umgesetzt werden sollte (Schema 23).



Schema 23: Synthesestrategie zur enantioselectiven Totalsynthese der mono-acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**) mittels „Mikami“-katalysierter *Diels-Alder* Reaktion als Schlüsselschritt.

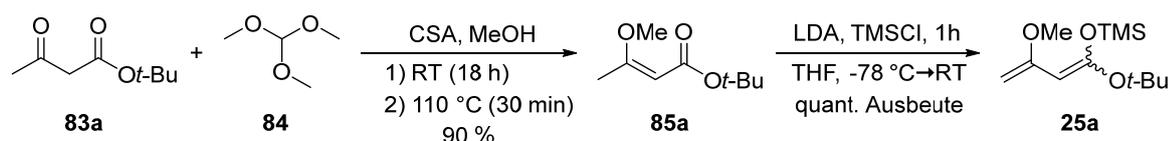
In der Studie von Böse *et al.* konnten mit dem acetylierten und dem OTBS-geschützten Dien **4b** und **4c** die besten Ergebnisse erhalten werden, sodass diese beiden Schutzgruppen in der hier geplanten Synthesestrategie ebenfalls Anwendung fanden. Die TBS-Schutzgruppe sollte aufgrund ihrer Orthogonalität zu der Acetatgruppe in den Endprodukten **1a** und **1b** im Fokus stehen. Nachdem das Kohlenstoffgrundgerüst **5** enantioselectiv aufgebaut wurde, dürfte dieses im nächsten Schritt in einer

diastereoselektiven Epoxidierung mit anschließender oxidativer Dehydrierung zum Epoxid **82** transformiert werden. In der folgenden basenvermittelten Epoxidöffnung würde das mono-geschützte *trans*-Diol **29** hergestellt werden, welches an die Synthesevorschrift von *Krohn et al.* angelehnt ist.^[148] Die anschließende Epoxidierung des Allylalkohols **29** mittels *m*-CPBA ist unselektiv zu erwarten, sodass die beiden diastereomeren Epoxide **30** entstehen, deren jeweilige absolute Konfiguration eindeutig bestimmt werden muss. Als Alternative sollen die diastereoselektiven Epoxidierungen mittels *Sharpless*-Reagenz^[219] oder Vanadylacetylacetonat und *tert*-Butylhydroperoxid untersucht werden.^[220] Im letzten Schritt müssen die Epoxide **30** regioselektiv an der C-1a Position durch nukleophilen Angriff eines Acetats geöffnet werden, sodass die Endprodukte **1a** bzw. **1b** erhalten werden.^[221]

4.1.2 Synthese der Ausgangsverbindungen

4.1.2.1 Synthese von Dienophil **2a**

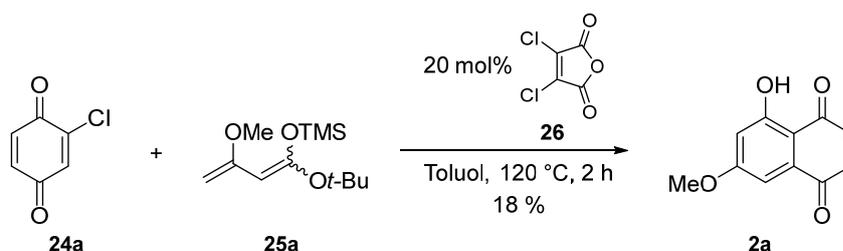
Die Synthese der Ausgangsverbindung 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**2a**) erfolgte nach der in der Literatur bekannten Methode von *Krohn et al.*^[148] Hierfür wurde als erstes das *Brassard*-Dien **25a** synthetisiert (Schema 24).^[148, 202]



Schema 24: Synthese des *Brassard*-Diens **25a**.

In der zweistufigen Synthese des *Brassard*-Diens **25a** wurde im ersten Schritt *tert*-Butylacetoacetat (**83a**) mit Orthoameisensäuretrimethylester (**84**) unter Säurekatalyse (Camphersulfonsäure, CSA) zur Reaktion gebracht, sodass der Enolether **85a** in 90 % Ausbeute erhalten wurde. Im zweiten Schritt wurde zunächst mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert und mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) geschützt, sodass das *Brassard*-Dien **25a** in quantitativer Ausbeute und in ca. 90 % Reinheit erhalten wurde. Die Reinheit wurde mittels ¹H-NMR Analyse bestimmt, wobei die Verunreinigungen nicht eindeutig bestimmt werden konnten.

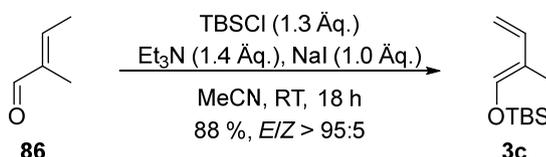
Die Synthese von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**2a**) erfolgte durch anschließende *Diels-Alder* Reaktion von 2-Chlorbenzochinon (**24a**) mit dem *Brassard*-Dien **25a** unter zusätzlicher Verwendung von Dichlormaleinsäureanhydrid (**26**) (Schema 25).^[148] Das Dienophil **2a** konnte in maximal 18 % Ausbeute synthetisiert werden, wobei die publizierte Ausbeute von 49 % nicht ansatzweise reproduziert werden konnte. Es stellte sich heraus, dass das Produkt **2a** eine hohe Affinität zu Kieselgel zeigte und damit starke Probleme in der säulenchromatographischen Reinigung bereitete.



Schema 25: Synthese von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**2a**).

4.1.2.2 Synthese von 1-Silyloxy-1,3-butadien **3c** und 1-Acetoxy-1,3-butadien **3d**

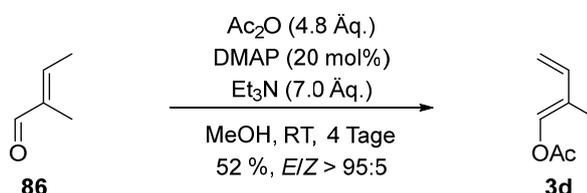
Die Herstellung der 1-oxygenierten 1,3-Butadiene **3** erfolgte an einer in der Literatur bekannten Methode.^[181, 202, 222-226] In der Arbeit von *Cazeau et al.* wurde eine sehr milde Synthesevorschrift beschrieben, in der Aldehyde mit Natriumiodid aktiviert, durch Triethylamin deprotoniert und unter Einsatz von Silylchloriden zu den erwünschten Produkten bei Raumtemperatur umgewandelt wurden (Schema 26).^[224]



Schema 26: Synthese des OTBS-geschützten Diens **3c**.

Die Methode von *Cazeau et al.* wurde auf den α,β -ungesättigten Aldehyd **86** angewandt, sodass das OTBS-geschützte Dien **3c** in 88 % Ausbeute und in einer sehr guter (*E*)-Selektivität (*E/Z* > 95:5) synthetisiert werden konnte.

Die Synthese des acetylierten Diens **3d** erfolgte in Anlehnung an die beschriebene Synthesevorschrift von *Dietrich Böse*.^[181, 202] Hierbei wurde erneut der Aldehyd **86** zunächst mit Triethylamin deprotoniert und anschließend mit Essigsäureanhydrid unter Katalyse von 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) geschützt. Das Produkt **3d** wurde nach einer Reaktionszeit von vier Tagen in 52 % Ausbeute und ebenfalls sehr guter (*E*)-Selektivität (*E/Z* > 95:5) erhalten (Schema 27).

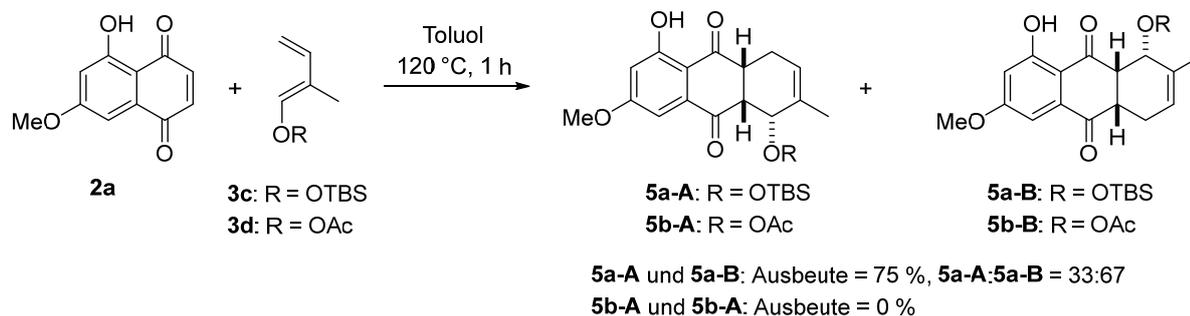


Schema 27: Synthese des acetylierten Diens **3d**.

4.1.3 Versuche zur enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion

Nachdem die Synthese des Dienophils **2a** und der Diene **3c** und **3d** erfolgreich gelang, sollten zunächst die jeweiligen racemischen *Diels-Alder* Reaktionen durchgeführt werden, in

denen der Fokus auf der Strukturaufklärung der synthetisierten Konstitutionsisomere **5a-A** und **5a-B** bzw. **5b-A** und **5b-B** gelegt wurde (Schema 28).



Schema 28: Racemische *Diels-Alder* Reaktion zwischen Dienophil **2a** mit den Dienen **3c** und **3d**.

Wie in Schema 28 dargestellt, wurde das Dienophil **2a** mit den Dienen **3c** und **3d** in Toluol unter Rückfluss zur Reaktion gebracht. Nach einer Stunde konnte durch $^1\text{H-NMR}$ Analyse ein vollständiger Umsatz beobachtet werden, wobei die Produktgemische **5a-A** und **5a-B** bzw. **5b-A** und **5b-B** entstanden. Es zeigte sich jedoch, dass die acetylierten Produkte **5b-A** und **5b-B** instabil gegenüber Kieselgel waren und schnell aromatisierten, welches ein in der Literatur beschriebenes und bekanntes Problem ist.^[183, 188, 204] Eine Isolierung war nicht möglich. Im Vergleich dazu wurden die TBS-geschützten Produkte **5a-A** und **5a-B** nach Säulenchromatographie als Produktgemisch (**5a-A:5a-B** = 33:67) erhalten. Eine Trennung beider Konstitutionsisomer gelang mittels MPLC, sodass die chemische Struktur beider Produkte durch ein- und zweidimensionale $^1\text{H-NMR}$ Analyse ermittelt werden konnte. Die genaue Zuordnung erfolgte ausschließlich durch die Auswertung der jeweiligen $^1\text{H-}^{13}\text{C-HMBC}$ Spektren (HMBC, engl.: *heteronuclear multiple bond correlation*), bei denen vor allem die 3J -Fernkopplung zwischen einem Wasserstoff- und Kohlenstoffatom detektierbar ist (Abbildung 11).

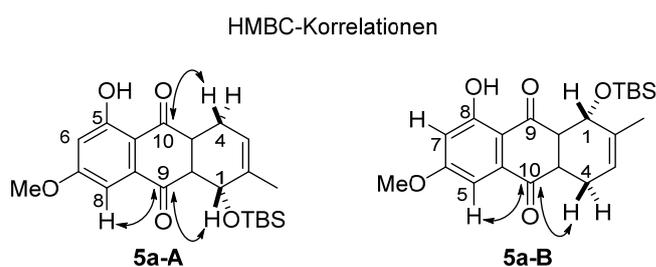


Abbildung 11: Chemische Struktur der *Diels-Alder* Produkte **5a-A** und **5a-B**.

Im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum bildet das Protonensignal der phenolischen Hydroxygruppe in C-5 bzw. C-8 Position ein charakteristisches Signal aus, welches eine chemische Verschiebung von 11.91 ppm bzw. 12.53 ppm besitzt. Im HMBC-Spektrum zeigt dieses eine Korrelation mit dem Kohlenstoffatom in C-6 bzw. C-7 Position, sodass im HSQC-Spektrum eine eindeutige Zuordnung des jeweiligen Protons möglich war. Daraus resultierend konnte das jeweils andere aromatische Protonensignal 8-H bzw. 5-H eindeutig zugeordnet werden. Als nächstes wurde erneut das HMBC-Spektrum betrachtet. Hier konnte eine Korrelation von 8-H mit C-9 bzw. von 5-H mit C-10 detektiert werden, die eine eindeutige Zuordnung

beider Carbonylkohlenstoffatome C-10 bzw. C-9 zuließ. Die endgültige Strukturaufklärung von Konstitutionsisomer **5a-A** erfolgte durch die HMBC-Korrelation von C-9 mit 8-H und 1-H, während zusätzlich C-10 mit einem der beiden diastereotopen Protonen an C-4 Position wechselwirkte. Im Falle von Konstitutionsisomer **5a-B** konnte eine Korrelation von C-10 mit 5-H und zusätzlich mit einem der beiden diastereotopen Protonen an C-4 beobachtet werden. Eine Korrelation von C-9 mit 1-H wurde diesmal nicht ausgebildet.

Nachdem jedes Protonen- und Kohlenstoffsignal in beiden Konstitutionsisomeren eindeutig bestimmt und zugeordnet wurde, sollte zudem die Zuweisung der *endo/exo*-Selektivität über $^1\text{H-NMR}$ Analyse erfolgen (Abbildung 12 und Abbildung 13). Hierbei wurde das Protonensignal von 1-H ausgewertet und die 3J -Kopplungskonstante zwischen 1-H und 9a-H bestimmt. Im Konstitutionsisomer **5a-A** wurde für 1-H ein Dublett detektiert, dessen Kopplungskonstante $^3J_{1,9a} = 3.5 \text{ Hz}$ relativ klein ist. Diese deutet auf eine *cis*-Stellung beider Protonen, was gleichbedeutend mit einer *endo*-Selektivität ist (Abbildung 12). Im Konstitutionsisomer **5a-B** bildet das Protonensignal von 1-H ebenfalls ein Dublett aus, welches eine kleine Kopplungskonstante von $^3J_{1,9a} = 3.0 \text{ Hz}$ zeigt, sodass erneut von einer *cis*-Stellung beider Protonen und damit *endo*-Selektivität ausgegangen werden kann (Abbildung 13). In beiden Fällen wurde kein *exo*-Produkt gefunden, sodass die *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2a** mit dem Dien **3c** unter vollständiger *endo*-Selektivität zu den beiden Konstitutionsisomeren **5a-A** und **5a-B** erfolgte.

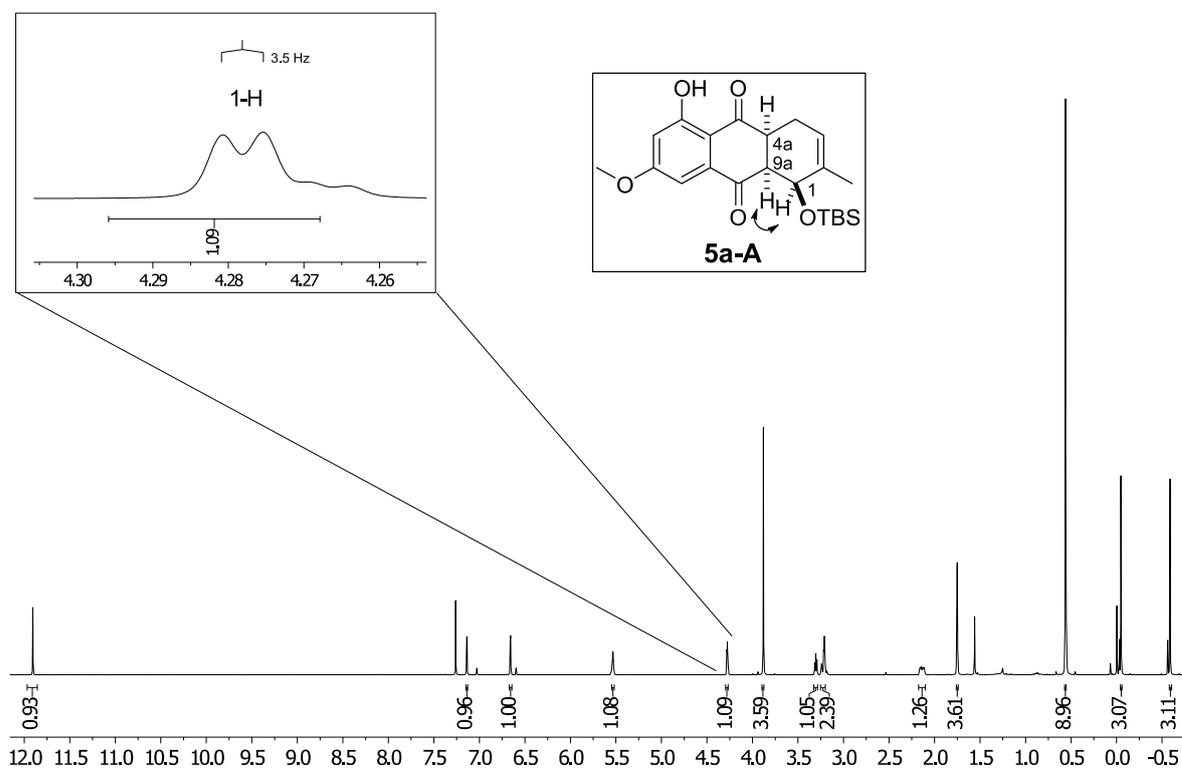


Abbildung 12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Konstitutionsisomer **5a-A** (CDCl_3 , 600 MHz), bei dem das Signal von 1-H hervorgehoben ist.

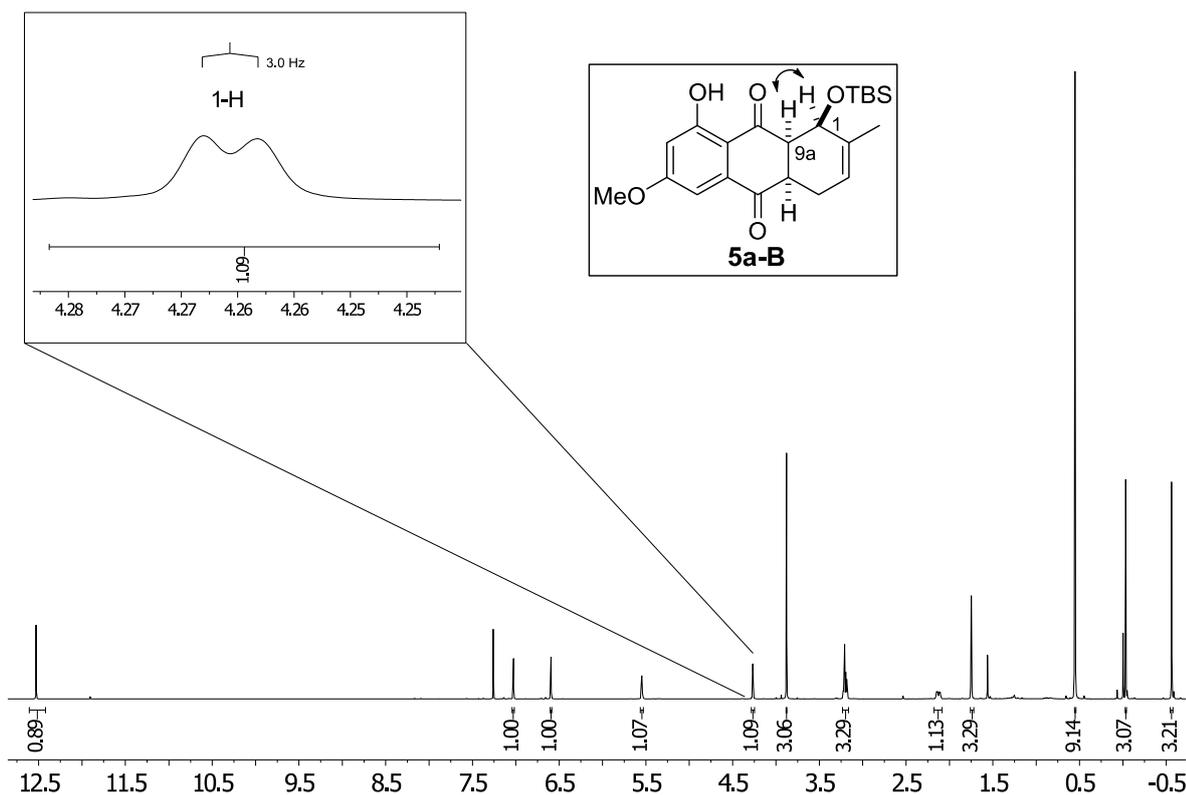
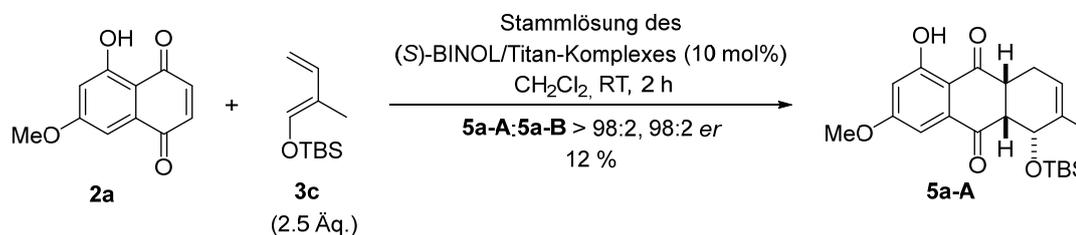


Abbildung 13: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Konstitutionsisomer **5a-B**, bei dem das Signal von 1-H hervorgehoben ist.

Die Bildung der beiden Konstitutionsisomere **5a-A** und **5a-B** entsprach den Erwartungen und kann auf die unterschiedliche Aktivierung der Doppelbindung im Dienophil zurückgeführt werden. Hierbei ist vor allem das Proton der *peri*-Hydroxygruppe hervorzuheben, welches am C-4 Carbonylsauerstoff des Dienophils **2a** koordiniert und damit eine Polarisierung der Doppelbindung ausübt, sodass das Konstitutionsisomer **5a-B** als Hauptprodukt entstand (**5a-B**: **5a-A** = 2:1). Unter Berücksichtigung der von Böse *et al.* publizierten Ergebnisse konnte exakt dasselbe Produktverhältnis erhalten werden, wobei davon auszugehen ist, dass sich die Regioselektivität mittels „Mikami“-Katalysator zu Gunsten des erwünschten Konstitutionsisomer **5a-A** ändert.^[181, 202]

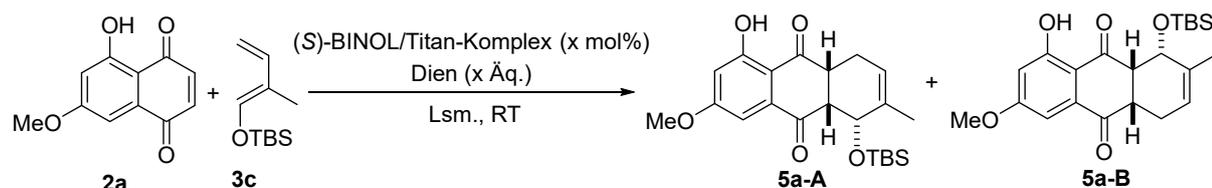
Als nächstes wurden 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**2a**) und (*E*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-2-methyl-1,3-butadien (**3c**) in der „Mikami“-katalysierten *Diels-Alder* Reaktion umgesetzt, wobei die optimierten Reaktionsbedingungen von Dietrich Böse angewendet wurden (Schema 29).^[181, 202] Dazu wurde zuerst eine Stammlösung des „Mikami“-Katalysators hergestellt. Dies erfolgte folgendermaßen: Nachdem das 4 Å Molekularsieb (MS) für 2 Tage an Luft vollständig hydratisiert wurde, wurde dieses dann für 90 min bei 120 °C im Trockenschrank partial dehydratisiert. Anschließend wurde das Molekularsieb mit (*S*)-BINOL in Dichlormethan suspendiert und eine eigens hergestellte 1M $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ -Lösung zugeben. Die Entfernung des Molekularsiebes erfolgte über Zentrifugation, wobei die verwendeten Zentrifugenröhrchen unter Stickstoffatmosphäre standen. Das Lösungsmittel wurde unter inerten Bedingungen am Rotationsverdampfer entfernt und der zurückgebliebene braune Feststoff unter Argonatmosphäre zur Vergrößerung der Oberfläche zerkratzt. Schlussendlich wurde eine 30 mg/mL

Stammlösung des „*Mikami*“-Katalysators in Toluol hergestellt und eingesetzt. Nachdem diese Stammlösung hergestellt wurde, konnte die enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion untersucht werden. In dieser konnte das Konstitutionsisomer **5a-A** als Hauptprodukt mit einem sehr guten Enantiomerenverhältnis von 98:2 *er* und einer sehr guten Regioselektivität (**5a-A:5a-B** > 98:2) erhalten werden, lediglich die Ausbeute von 12 % war sehr niedrig. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte zwar nach 2 h einen vollständigen Umsatz des Diens **3c**, wobei dieses allerdings nicht mit dem Dienophil **2a** reagierte. Viel mehr war dieses gegenüber den *Lewis*-sauen Reaktionsbedingungen instabil, sodass eine Entschützung der TBS-Schutzgruppe zum Aldehyd **86** führte. Die schlechten Umsätze von OTBS-geschützten Dienen konnte *Dietrich Böse* in seiner Studie zur „*Mikami*“-katalysierten *Diels-Alder* Reaktion ebenfalls feststellen.^[181, 202] Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass nur einmalig eine hervorragende Regio- und Enantioselektivität erhalten wurde. Mit jeder Herstellung und Verwendung einer Stammlösung des „*Mikami*“-Katalysators wurden Unterschiede in der Regio- und in der Enantioselektivität beobachtet, sodass keine reproduzierbaren Ergebnisse möglich waren. Es kann vermutet werden, dass die Hauptursache in der Herstellung des „*Mikami*“-Katalysators lag und unterschiedlich aktive Spezies erhalten wurden. Einerseits wurde der genaue Wassergehalt des Molekularsiebes nach partieller Dehydratisierung nicht bestimmt, andererseits kann nicht hundertprozentig sichergestellt werden, dass unter komplett inerten Bedingungen gearbeitet wurde, da die Zentrifugation und das Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer unter Argon- bzw. Stickstoffatmosphäre schwer durchführbar waren.



Schema 29: „*Mikami*“-katalysierte *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2a** mit dem TBS-geschützten Dien **3c**.

Unter Berücksichtigung der schlecht reproduzierbaren Ergebnisse sollte die „*Mikami*“-katalysierte Reaktion trotzdem hinsichtlich der Ausbeute des Konstitutionsisomers **5a-A** optimiert werden, wobei zusätzlich der Fokus auf die Regio- und die Enantioselektivität gerichtet wurde. Damit die Ergebnisse vergleichbar sind, wurden alle Reaktionsoptimierungen mit einer Stammlösung des „*Mikami*“-Katalysators durchgeführt. Die Resultate sind in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6: Optimierungsversuche der „Mikami“-katalysierten *Diels-Alder* Reaktion.

Eintrag	Lsm. ^a	Kat. x mol%	Äq. Dien	A:B ^b	Umsatz 2a [%] ^b (Reaktionszeit)	Umsatz 3c [%] ^b	er [%] ^c A
1	CH ₂ Cl ₂	10	2.5	98:2	12 (2 h)	100	98:2
2	CH ₂ Cl ₂	10	5.0	62:28	37 (4 h)	100	n. b.
3	CH ₂ Cl ₂	10	7.5	50:50	52 (4 h)	88	n. b.
4	CH ₂ Cl ₂	10	10.0	33:67	86 (4 h)	83	n. b.
5	Toluol	10	2.5	50:50	60 (22 h)	95	77:23
6	Et ₂ O ^d	10	2.5	85:15	63 (22 h)	67	90:10
7	CHCl ₃	10	2.5	33:67	22 (2 h)	100	75:25
8	THF	10	2.5	29:71	89 (22 h)	54	61:39
9	MTBE ^e	10	2.5	29:71	38 (48 h)	100	n. b.
10	MeCN	10	2.5	23:77	100 (22 h)	40	61:39
11	DMF	10	2.5	16:84	77 (2 h)	70	n. b.
12	CH ₂ Cl ₂	20	2.5	74:26	39 (4 h)	100	94:6
13	CH ₂ Cl ₂	30	2.5	67:33	37 (4 h)	100	91:9

^a 13 mL/mmol. ^b Regioselektivität und Umsätze wurde mittels ¹H-NMR Analyse des Rohproduktes bestimmt. ^c Enantioselektivitäten wurden mittels HPLC-Analyse bestimmt. ^d 30 mL/mmol. ^e 60 mL/mmol.

Die in Tabelle 6 dargestellten Ergebnisse verdeutlichen, dass sowohl die eingesetzten Äquivalente des Diens **3c**, das Lösungsmittel, als auch die Katalysatormenge einen Einfluss auf den Umsatz sowie die Regioselektivität der *Diels-Alder* Reaktion ausüben. Als die Menge des Diens **3c** von 2.5 auf bis zu 10 Äquivalente erhöht wurden (Einträge 1–4), konnte das Dienophil **2a** in bis zu 84 % umgesetzt werden (Eintrag 4), wobei das Dien **3c** noch in der Reaktionslösung vorlag. Einhergehend mit der Umsatzsteigerung verschob sich die Produktbildung zu Gunsten des unerwünschten Konstitutionsisomer **5a-B** (**5a-A:5a-B** = 33:67), sodass die unkatalysierte Hintergrundreaktion bevorzugt stattgefunden haben musste. Wurde die „Mikami“-katalysierte *Diels-Alder* Reaktion hinsichtlich des Lösungsmittels optimiert, so konnten Unterschiede in der Selektivität und im Umsatz des Dienophils **2a** und des Diens **3c** festgestellt werden (Einträge 5–11). Während sich in Toluol ein 50:50-Gemisch beider Konstitutionsisomere **5a-A** und **5a-B** bildete (Eintrag 5), konnte neben Dichlormethan nur in Diethylether das erwünschte Konstitutionsisomer **5a-A** als Hauptprodukt (**5a-A:5a-B** = 85:15) erhalten werden (Eintrag 6). In allen anderen getesteten Lösungsmitteln war das Konstitutionsisomer **5a-B** das Hauptprodukt (Einträge 7–11). Während das Dien **3c** lediglich in Chloroform und Dichlormethan vollständig zum Aldehyd **86** umgesetzt wurde, wurde in fast allen anderen

getesteten Lösungsmitteln eine deutlich höhere Stabilität beobachtet (Einträge 5–11). Infolgedessen konnte in Acetonitril sogar ein vollständiger Umsatz des Dienophils **2a** erzielt werden (Eintrag 10). Im Vergleich zum besten Ergebnis aus Schema 29 wurde in den Optimierungsreaktionen das Konstitutionsisomer **5a-A** in deutlich schlechteren Enantiomerenverhältnissen von 61:39 *er* bis 90:10 *er* erhalten (Einträge 5–11). Als die Reaktion erneut in Dichlormethan durchgeführt und die Katalysatormenge auf 20 bzw. 30mol% erhöht wurde, konnte zwar eine Verbesserung der Enantioselektivität (91:9 *er* und 94:6 *er*) erhalten werden, allerdings verschlechterte sich der Umsatz des Dienophils **2a** auf 37 bzw. 39 % (Einträge 12 und 13). Insgesamt konnte mit den durchgeführten Optimierungsversuchen keine Verbesserung in der Ausbeute und der Enantioselektivitäten von Konstitutionsisomer **5a-A** erzielt werden, sodass ein neuer synthetischer Ansatz verfolgt werden muss.

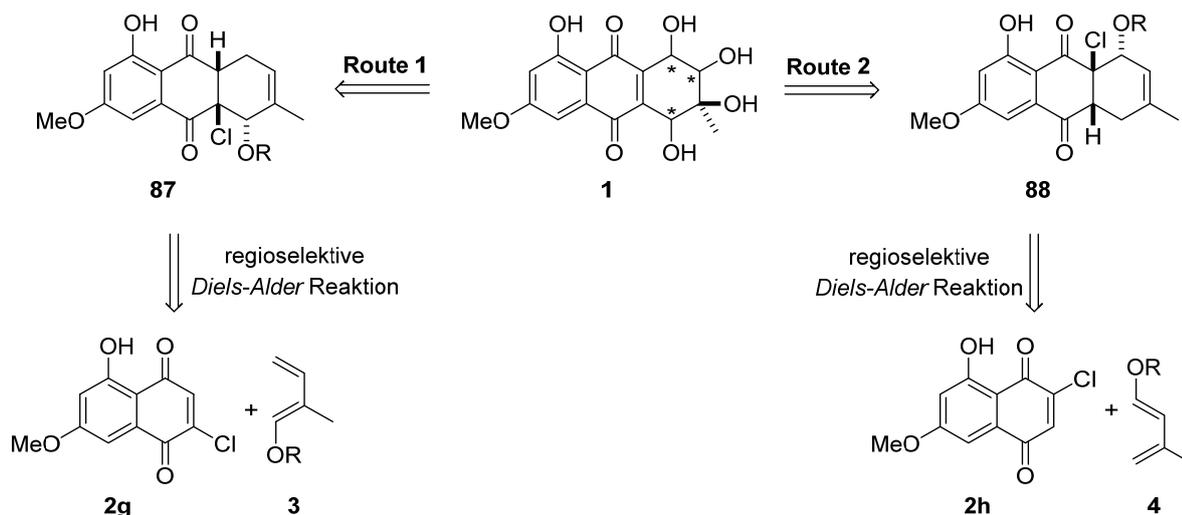
4.1.4 Zusammenfassung des Kapitels

1. Die Synthese entsprach exakt den Erwartungen, bei denen das racemische Konstitutionsisomer **5a-B** das Hauptprodukt darstellte (**5a-A:5a-B** = 1:2). Beide Konstitutionsisomere zeigten eine *endo*-Selektivität.
 2. In der „*Mikami*“-katalysierten, enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion fand eine Änderung der Regioselektivität zum erwünschten Konstitutionsisomer **5a-A** stand (**5a-A:5a-B** > 98:2), wobei dieses in 98:2 *er*, jedoch in einer niedrigen Ausbeuten von 12 % erhalten wurde.
 3. Die in Tabelle 6 dargestellten Optimierungsversuche waren nicht von Erfolg gekrönt.
 4. Aufgrund von nicht reproduzierbaren Ergebnissen war eine zielführende Synthese zu Altersolanolen **1** nicht möglich.
 - Hauptursache war die Herstellung des „*Mikami*“-Katalysators in jeweils unterschiedlicher Aktivität, obwohl dieser augenscheinlich immer auf dieselbe Weise hergestellt wurde.
- **Entwicklung einer neuen Synthesestrategie**

4.2 Versuche zur Totalsynthese von racemischen Altersolanolen

4.2.1 Retrosynthese zu racemischen Altersolanolen 1

Nachdem die „*Mikami*“-katalysierte, enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion nicht die erhofften Ergebnisse lieferte, sollte eine neue Synthesestrategie verfolgt werden. In dieser wurde der Fokus auf die Totalsynthese von racemischen Altersolanolen **1** gelegt. Die retrosynthetische Analyse ist in Schema 30 dargestellt.



Schema 30: Retrosynthetische Analyse der Totalsynthese von racemischen Altersolanolen **1**.

In der retrosynthetischen Analyse sollen zwei mögliche Ansätze zu racemischen Altersolanolen führen, deren Kohlenstoffgrundgerüst jeweils durch eine regiospezifische *Diels-Alder* Reaktion aufgebaut werden soll. In Route 1 wird dazu das Dienophil **2g** mit einem geschützten Dien **3** zur Verbindung **87** umgesetzt, während in Route 2 die Verbindung **88** durch das Dienophil **2h** und das Dien **4** entsteht. Die jeweiligen *Diels-Alder* Produkte **87** und **88** sollen in weiteren diastereoselektiven Transformationen schlussendlich zu Altersolanolen umgesetzt werden. Die detaillierten Synthesestrategien sind in den jeweiligen Kapiteln dargestellt und werden dort näher erläutert (siehe Schema 33 und Schema 47).

Die Schlüsselreaktion der retrosynthetischen Analyse stellt in beiden Ansätzen eine regiospezifische *Diels-Alder* Reaktion dar, bei der bewusst auf den Einsatz von *Lewis*-Säuren verzichtet werden soll. In der Literatur sind einige Beispiele bekannt, in denen halogenierte Dienophile mit elektronenreichen und stark polarisierten Dienen umgesetzt und die Produkte immer in sehr guter Regiospezifität hergestellt wurden.^[227-233] In dieser Arbeit sollten die chlosubstituierten Dienophile **2g** und **2h** verwendet werden, wobei die Wahl des Halogensubstituenten lediglich mit dem kostengünstigeren Erwerb der Ausgangsverbindungen begründet war. In der Literatur sind neben den chlorierten Verbindungen ausschließlich bromierte Analoga bekannt,^[233, 234] iodidierte und fluorierte Dienophile fanden keine Anwendung in *Diels-Alder* Reaktionen. Die in der Literatur beschriebene Regiospezifität ist einerseits auf die intramolekulare Aktivierung der

Carbonylgruppe durch das Proton der *peri*-Hydroxygruppe und andererseits auf den Halogensubstituenten selbst zurückzuführen (Abbildung 14).



Abbildung 14: Polarisierung der Dienophile **2g** und **2h** bezogen auf den -I-Effekt des Chloratoms sowie der 1-oxygenierten Diene **3** und **4** bezogen auf den +M-Effekt des Sauerstoffatoms.

Die in Abbildung 14 dargestellte Polarisierung der beiden Dienophile **2g** und **2h** ist jeweils auf den -I-Effekt des Chlor-Substituenten bezogen, bei der jeweils in C-3 Position eine partial positive Ladung vorliegen sollte. Es fällt jedoch auf, dass im Dienophil **2g** eine entgegengesetzte Polarisierung der Doppelbindung durch den Chlor-Substituenten und der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet wird, welches zu einem Produktgemisch führen könnte. Im Gegensatz dazu führt in Dienophil **2h** sowohl die Koordination des Protons der *peri*-Hydroxygruppe als auch der -I-Effekt des Chlor-Substituenten zu einer partial positiven Ladung des C-3 Kohlenstoffatoms. Die jeweils dargestellte Polarisierung der Diene **3** und **4** ist auf den +M-Effekt des Sauerstoffatoms in C-1 Position bezogen, welches zu einer partial positiven Ladung in C-1 Position und zu einer partial negativen Ladung in C-4 Position führt. Unter Berücksichtigung aller dargestellten Polarisierungen ist schlussendlich davon auszugehen, dass in den *Diels-Alder* Reaktionen die beiden neu aufgebauten σ -Bindungen zwischen C-3 des Dienophils und C-4 des Diens und C-2 des Dienophils und C-1 des Diens entstehen.

Neben der Polarisierung, die zur regioselektiven *Diels-Alder* Reaktion führt, besitzt der Chlor-Substituent einen weiteren wichtigen Vorteil im Vergleich zu dem unsubstituierten Dienophil **2a**. Nachdem die Produkte **87** und **88** synthetisiert wurden, soll eine basenvermittelte HCl-Eliminierung einen einfachen Zugang zum Strukturmotiv des Naphthochinons ermöglichen, sodass auf eine unkontrollierbare oxidative Dehydrierungen verzichtet werden kann.^[148, 235, 236] Allerdings könnte genau dies zugleich ein erheblicher Nachteil in der verfolgten Strategie sein, da in der Literatur eine Instabilität der halogenierten *Diels-Alder* Produkte gegenüber sauren und basischen Bedingungen beschrieben wurde, was in einer schnellen Aromatisierung und dem damit gleichzeitigen Verlust aller aufgebauten Stereozentren endet.^[227-233] Infolgedessen ist die Entwicklung einer geeigneten synthetischen Methode zur HCl-Eliminierung von besonderer Bedeutung, bei der auf dieser Eliminierungsstufe angehalten und nicht vollständig aromatisiert wird. Unweigerlich damit verbunden ist eine geeignete Schutzgruppenstrategie, in der die eingeführte Schutzgruppe am Dien unter den Bedingungen der HCl-Eliminierung nicht abgespalten wird. In diesem Fall soll die TBS- und die TMS-Schutzgruppe untersucht werden, welche beide im Hinblick auf die Synthese von mono-acetylierten Altersolanolen **1a** und **1b** eine orthogonale Entschützung im Vergleich zum Acetat

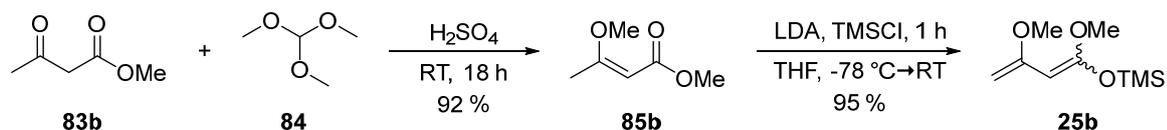
aufweisen. Die TMS-Schutzgruppe ist zudem mit der publizierten Arbeit von *Krohn et al.* begründet,^[148] in der diese verwendet wurde. Unter Berücksichtigung der in der Literatur bekannten Zwischenprodukte soll eine geeignete Analytikmethode entwickelt werden, in der die jeweilige relative Konfiguration bestimmt werden soll. Basierend auf allen Ergebnissen soll letztendlich eine geeignete Synthesestrategie der mono-acetylierten Altersolanole **1a** und **1b** konzipiert werden.

4.2.2 Synthese der Ausgangsverbindungen

Der retrosynthetischen Analyse aus Schema 30 folgend, mussten zunächst die chloresubstituierten Dienophile **2g** und **2h** sowie die geschützten Diene **3a**, **4b** und **4c** hergestellt werden. Die Synthese der Startmaterialien erfolgte in Anlehnung an die in Kapitel 4.1.2 dargestellten Reaktionsbedingungen und soll in den beiden folgenden Abschnitten näher beschrieben werden.

4.2.2.1 Synthese der chlorierten Dienophile **2g** und **2h**

Die Darstellung der chlorierten Dienophile **2g** und **2h** erfolgte nach der publizierten Synthesevorschrift von *Savard et al.*,^[228] in der im ersten Schritt diesmal das *Brassard*-Dien **25b** synthetisiert werden sollte (Schema 31).

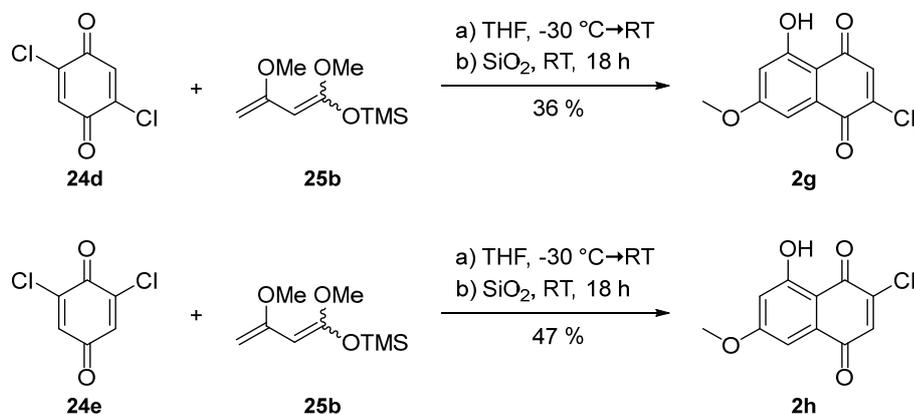


Schema 31: Synthese des *Brassard*-Diens **25b** ausgehend von Acetessigsäuremethylester (**83b**)

Dieses wurde in einer zweistufigen Synthese hergestellt, wobei im ersten Schritt Acetessigsäuremethylester (**83b**) mit Orthoameisensäuremethylester (**84**) umgesetzt und der Enoether **85b** mit einer Ausbeute von 92 % hergestellt wurde. Anschließend wurde dieser mit LDA deprotoniert und mit TMSCl geschützt, sodass das erwünschte *Brassard*-Dien **25b** in 95 % Ausbeute und ohne Verunreinigungen erhalten wurde. Im Vergleich zum *Brassard*-Dien **25a** konnte das Dien **25b** über mehrere Monate bei -18 °C gelagert werden, ohne dass sich Zersetzungsprodukte bildeten.

Die Synthese der Dienophile **2g** und **2h** erfolgte durch die jeweilige *Diels-Alder* Reaktion von 2,5-Dichlor-1,4-benzochinon (**24d**) bzw. 2,6-Dichlor-1,4-benzochinon (**24e**) mit dem *Brassard*-Dien **25b** nach der Synthesevorschrift von *Savard et al.* (Schema 32).^[228] Bereits nach 30 min konnte ein vollständiger Umsatz des *Brassard*-Dien **25b** beobachtet werden, wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR Analyseerfolgte. Wurde der Reaktionsansatz allerdings über Nacht und bei Raumtemperatur weitergerührt, konnte im Vergleich zu einer direkten Aufarbeitung eine bessere Ausbeute generiert werden. Die Aromatisierung wurde unter leicht sauren Bedingungen durch Adsorption auf Kieselgel erreicht. Im nächsten Schritt wurden die jeweiligen Rohprodukte aus dem Kieselgel herausgewaschen. Es zeigte sich, dass eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes von Dienophil **2g** aufgrund einer hohen Affinität zum Kieselgel nicht möglich war. Als jedoch zuerst mit

Diethylether umgefällt und dann in Petrolether umkristallisiert wurde, konnte das Dienophil **2g** in 36 % Ausbeute erhalten werden. Im Gegensatz dazu gelang die Isolierung des Dienophils **2h** in 47 % Ausbeute durch einfache Säulenchromatographie. Im Vergleich zur Synthese von Dienophil **2a**, welches in lediglich 18 % Ausbeute synthetisiert wurde, waren die chlorierten Analoga **2g** und **2h** in deutlich besseren Ausbeuten zugänglich.



Schema 32: Synthese der chloresubstituierten Dienophile **2g** und **2h**.

4.2.2.2 Synthese der 1-Silyloxy-1,3-butadiene **3a**, **4c** und **4d**

Die 1-Silyloxydiene **3a**, **4c** und **4d** wurden nach den Synthesevorschriften von *Cazeau et al.*^[224] und *Böse et al.*^[181, 202] hergestellt. Hierbei wurden die α,β -ungesättigten Aldehyde **86** und **89** unter basischen Bedingungen mit den entsprechenden Silylchloriden umgesetzt, sodass die Diene **3a**, **4c** und **4d** in Ausbeuten von bis zu 80 % Ausbeute nach Vakuumdestillation erhalten wurden.

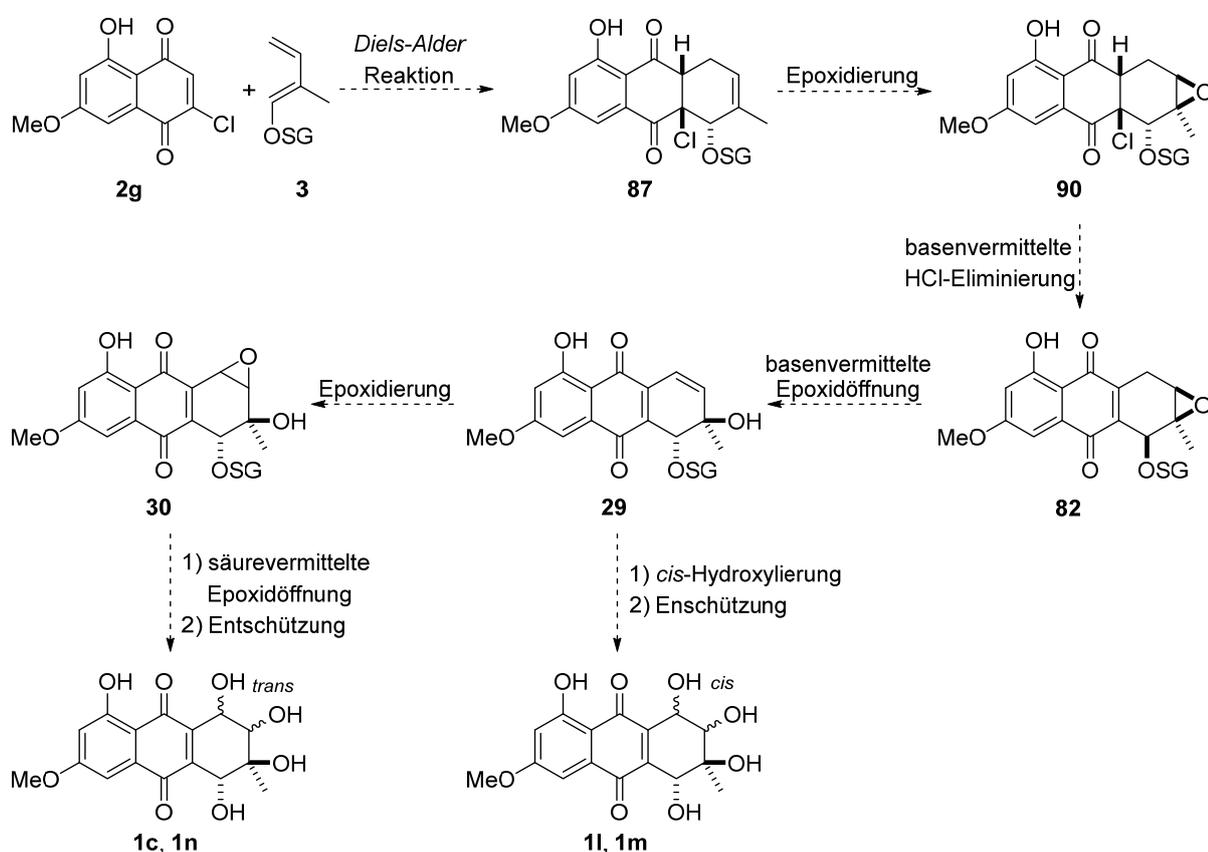
Tabelle 7: Synthese der 1-Silyloxy-1,3-butadiene **3a**, **4c**, und **4d**.

Eintrag	Aldehyd		Nr.	Schutzgruppe	Struktur	Nr.	Ausbeute ^a
	R ¹	R ²		R ³			
1	Me	H	86	TMS		3a	53
2	H	Me	89	TBS		4c	80
3	H	Me	89	TMS		4d	76

^a Isolierte Ausbeute.

4.2.3 Totalsynthese von racemischen Altersolanolen nach Route 1

Nachdem die Retrosynthese in zwei mögliche Ansätze unterteilt wurde (siehe Kapitel 4.2.1), soll im folgenden Abschnitt die Syntheseroute 1 näher beschrieben werden. Die verfolgte Synthesestrategie ist in Schema 33 dargestellt.



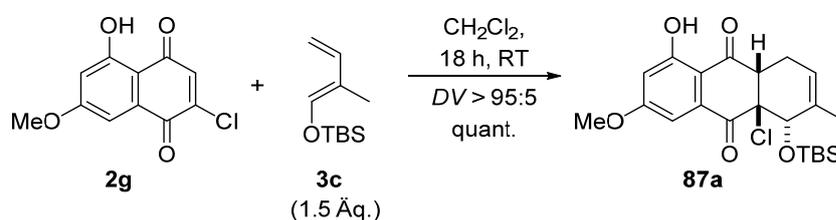
Schema 33: Synthesestrategie zur Totalsynthese von racemischen Altersolanolen **1**.

Im ersten Schritt soll die *Diels-Alder* Reaktion des chloresubstituierten Dienophils **2g** mit dem geschützten Dien **3** das Produkt **87** regioselektiv aufbauen. Diese Reaktion stellt den Schlüsselschritt der gesamten Totalsynthese dar. Als nächstes führt eine diastereoselektive Epoxidierung zur Verbindung **90**, welche durch HCl-Eliminierung das Epoxid **82** ausbildet. Die nachfolgende basenvermittelte Epoxidöffnung ergibt den Allylalkohol **29**. Diese gesamte Synthesesequenz soll in Anlehnung an die publizierte Vorschrift von *Krohn et al.* erfolgen.^[148] Hierbei gilt es allerdings zu prüfen, ob alle Zwischenprodukte isolierbar sind. Falls dies nicht der Fall sein sollte, soll eine konsekutive Synthesestrategie verfolgt werden. Schlussendlich kann der Allylalkohol **29** einerseits in einer *cis*-Dihydroxylierung zu den Altersolanolen **1l** und **1m** umgesetzt werden, andererseits würde die Überführung in das Epoxid **30** mit anschließender Ringöffnung zu den *trans*-Altersolanolen **1c** und **1n** führen. Neben der Optimierung der jeweiligen Reaktionsbedingungen liegt der Fokus auf der Aufklärung der relativen Konfiguration aller synthetisierten Zwischenprodukte. Eine wichtige analytische Methode soll hierbei die NMR-Spektroskopie darstellen. In Anlehnung an die in der Literatur bekannten Zwischenprodukte gilt es zunächst ein Grundverständnis hinsichtlich der Auswertung von

räumlichen NMR-Spektren anzueignen, sodass die relative Konfiguration eindeutig bestimmt werden kann. Resultierend hieraus sollen Aussagen zu den einzelnen Reaktionsmechanismen getroffen werden, sodass schlussendlich mit dem erlangten Wissen eine geeignete Synthesestrategie der mono-acetylierten Altersolanole entwickelt werden kann. Hierbei gilt es vor allem herauszufinden, zu welchem Zeitpunkt der Totalsynthese die Acetatgruppe idealerweise eingeführt wird.

4.2.3.1 Untersuchung der racemischen *Diels-Alder* Reaktion

Nachdem die Ausgangsverbindungen synthetisiert wurden, soll im Folgenden zunächst die racemische *Diels-Alder* Reaktion des chlorierten Dienophils **2g** mit dem TBS-geschützten Dien **3c** durchgeführt und hinsichtlich der Regio- und Diastereoselektivität untersucht werden (Schema 34).



Schema 34: Racemische *Diels-Alder* Reaktion des chlorierten Dienophils **2g** mit dem TBS-geschützten Dien **3c** zum Produkt **87a**.

In der *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2g** mit dem TBS-geschützten Dien **3c** konnte in der $^1\text{H-NMR}$ Analyse des Rohproduktes die Herstellung von lediglich einem Produkt festgestellt werden. Allerdings bereitete die chromatographische Aufarbeitung einige Probleme, sodass im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lediglich ein Produktgemisch detektiert werden konnte. Eine Zuordnung der jeweiligen Protonen- und Kohlenstoffsignale war durch ein- und zweidimensionale NMR Analyse nicht möglich. Die Reaktion wurde unter denselben Reaktionsbedingungen erneut durchgeführt, wobei diesmal anstelle der Säulenchromatographie zuerst das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Petrolether umgefällt wurde. Dies führte dazu, dass die überschüssigen Äquivalente des Diens **3c** im Petrolether gelöst wurden und das Produkt **87a** als Feststoff ausfiel und in quantitativer Ausbeute isoliert werden konnte. In den ein- und zweidimensionalen NMR Experimenten konnte das *Diels-Alder* Produkt **87a** in reiner Form ausgewertet werden, wobei die detektierten Korrelationen im HMBC-Spektrum ausschlaggebend für die Strukturaufklärung waren (Abbildung 15).

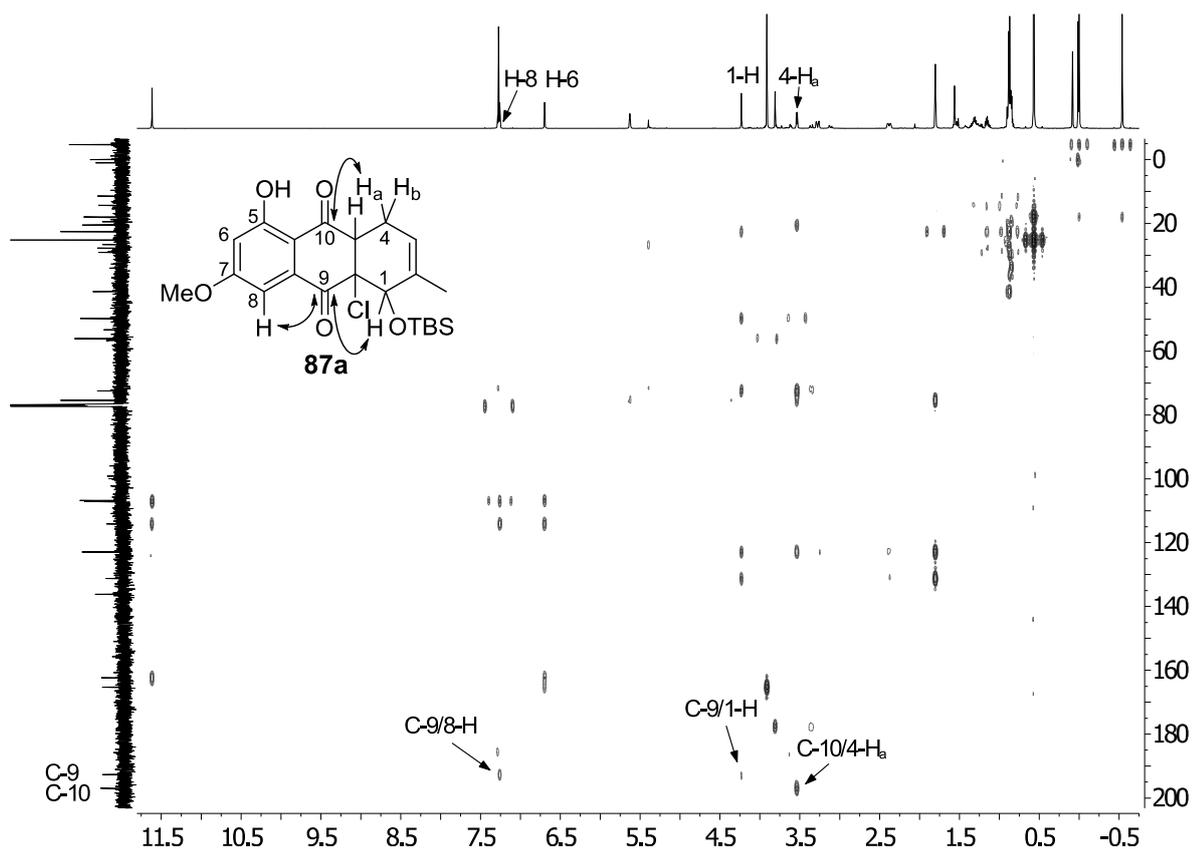


Abbildung 15: HMBC-Spektrum des *Diels-Alder* Produktes **87a**.

Als erstes wurden die Signale der aromatischen Protonen 6-H und 8-H zugeordnet, sodass anschließend die beiden Carbonylkohlenstoffatome C-9 und C-10 unterschieden und eindeutig identifiziert werden konnten (siehe hierzu Kapitel 4.1.3). Im vorliegenden HMBC-Spektrum sind die relevanten Korrelationen hervorgehoben und beschriftet. Während das Carbonylkohlenstoffatom C-9 eine Korrelation mit 8-H und 1-H zeigt, wechselwirkt das Carbonylkohlenstoffatom C-10 nur mit einem der beiden diastereotopen Protonen an C-4 Position. Mit diesen Korrelationen konnte die chemische Grundstruktur der Verbindung **87a**, wie in Abbildung 15 dargestellt, eindeutig bestimmt werden. Nachdem das Kohlenstoffgrundgerüst von Verbindung **87a** grundlegend über ein- und zweidimensionale NMR-Experimente aufgeklärt werden konnte, konnte diese durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden. Zusätzlich war es möglich die relative Konfiguration zu bestimmen (Abbildung 16).

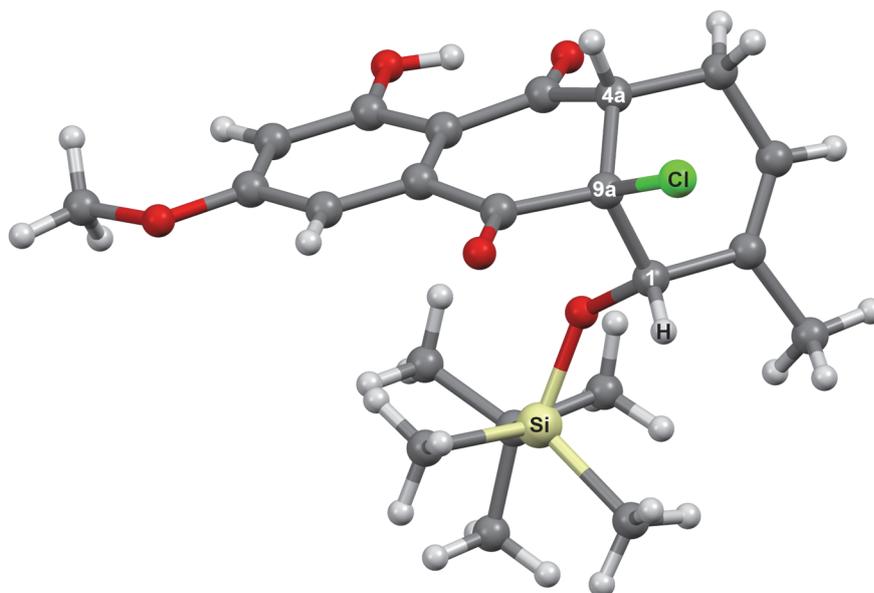


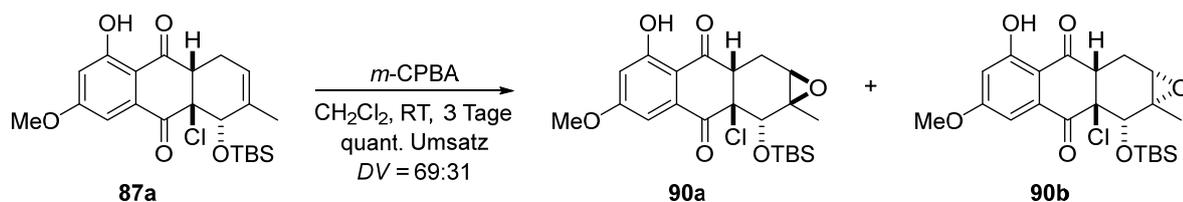
Abbildung 16: Struktur des *Diels-Alder* Produktes **87a** im Kristall (Kristallisierung als Racemat).¹

In der Kristallstruktur von Verbindung **87a** kann neben der Aufklärung des Kohlenstoffgrundgerüsts und der damit verbundenen Regioselektivität der *Diels-Alder* Reaktion auch eine *endo*-Zuordnung bestimmt werden. Diese ist auf die *cis*-Stellung des Chloratoms an C-9a Position und dem Proton 1-H zurückzuführen. Zusätzlich ist die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der *peri*-Hydroxygruppe und dem Carbonylsauerstoffatom an C-10 zu erkennen. Ebenso fällt auf, dass der neu gebildete Sechsring stark verzerrt ist.

4.2.3.2 Versuche zur Synthese des mono-geschützten Diols **29**

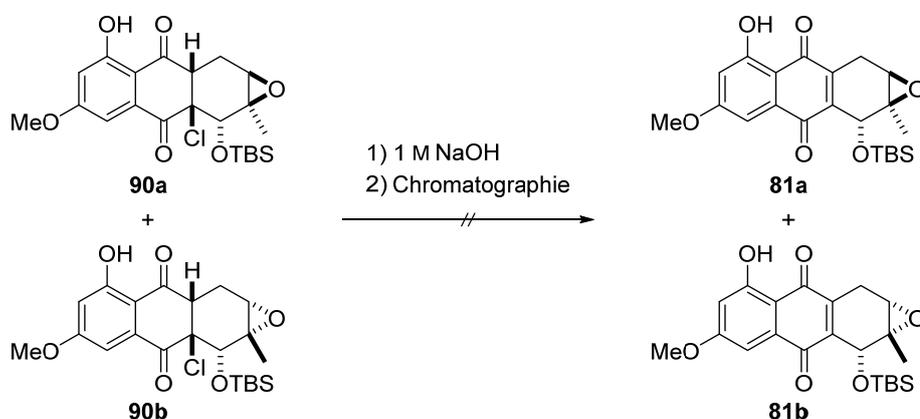
Nachdem die regioselektive *Diels-Alder* Reaktion das erwünschte Konstitutionsisomer ausbildete, sollten daraufhin die weiteren Stufen der Synthesestrategie auf ihre Realisierbarkeit überprüft werden. Nachdem das *Diels-Alder* Produkt **87a** erhalten wurde, sollte dieses mit *m*-CPBA in Dichlormethan umgesetzt werden (Schema 35). In der ¹H-NMR Analyse des Rohproduktes konnte ein vollständiger Umsatz nach drei Tagen beobachtet werden, wobei die beiden Epoxide **90a** und **90b** in einem Diastereomerenverhältnis von 69:31 erhalten wurden. Die unselektive Epoxidierung kann sehr gut durch die Kristallstruktur der Verbindung **87a** erklärt werden. In dieser befindet sich die sterisch anspruchsvolle TBS-Schutzgruppe nicht in räumlicher Nähe der Doppelbindung, sodass eine Diskriminierung hinsichtlich einer Seite nicht möglich ist. Es kann allerdings vermutet werden, dass der Angriff der Peroxycarbonsäure von der Oberseite der dargestellten Kristallstruktur leicht bevorzugt stattfindet (*anti*-Epoxidierung zur OTBS-Gruppe) und durch das Epoxid **90a** das Hauptprodukt darstellt.

¹ Die Röntgenkristallstrukturanalyse wurde von Dr. *Wolfgang Frey*, Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart, durchgeführt.



Schema 35: Epoxidierung des *Diels-Alder* Produktes **87a** zu den Epoxiden **90a** und **90b**.

Die überschüssigen Äquivalente von *m*-CPBA sollten durch Waschen mit 1 M NaOH-Lösung entfernt werden, wobei zusätzlich die HCl-Eliminierung stattfinden könnte (Schema 36). Die $^1\text{H-NMR}$ Analyse zeigte das vollständige Entfernen der Peroxycarbonsäure und eine vollständige Umsetzung beider Epoxide **90a** und **90b**. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten die Eliminierungsprodukte **82a** und **82b** nicht isoliert werden. Stattdessen wurden nicht zu identifizierende Produktgemische in der $^1\text{H-NMR}$ Analyse detektiert.

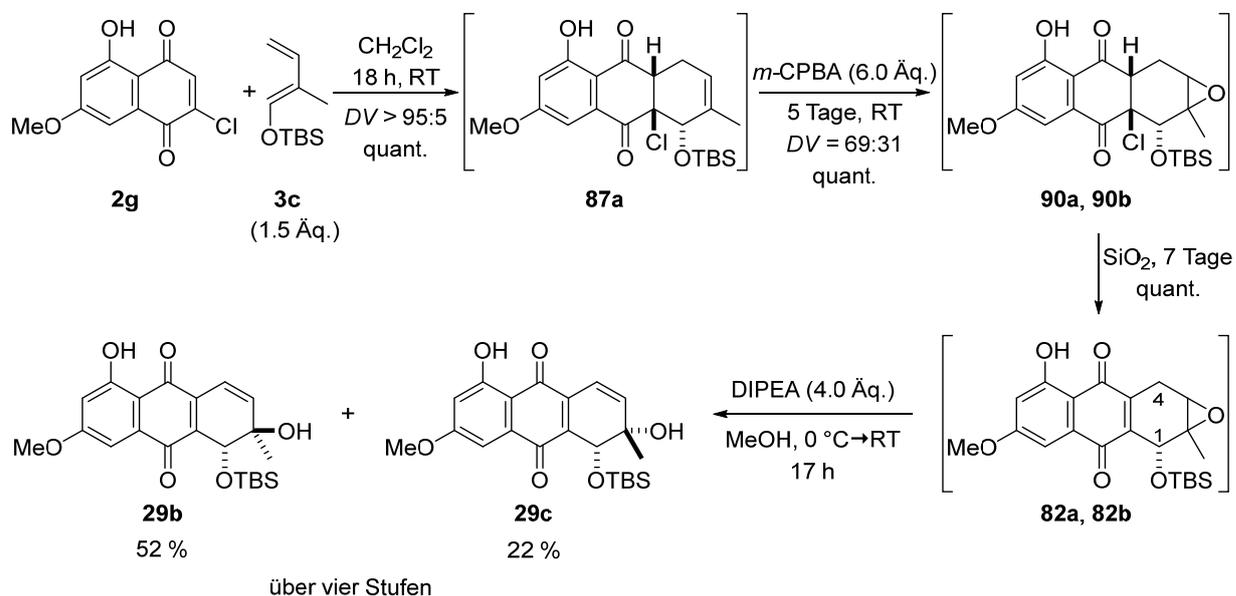


Schema 36: Versuche zur basenvermittelten HCl-Eliminierung.

Der Umstand, dass sowohl die Epoxide **90a** und **90b** als auch die Eliminierungsprodukte **82a** und **82b** nicht isoliert werden konnten und diese eine geringe Stabilität gegenüber den verwendeten Aufarbeitungsmethoden aufwiesen, machte eine Anpassung der Synthesestrategie unumgänglich. Hierzu sollte die direkte Epoxidierung des *Diels-Alder* Produktes **87a** in Anwesenheit der überschüssigen Äquivalente des Diens **3c** untersucht werden, Dies würde einen Aufarbeitungsschritt sparen und möglicherweise zu einer Verbesserung der Gesamtausbeute führen. Zusätzlich sollte eine Methode zur Entfernung der überschüssigen Äquivalente an *m*-CPBA und der HCl-Eliminierung entwickelt werden.

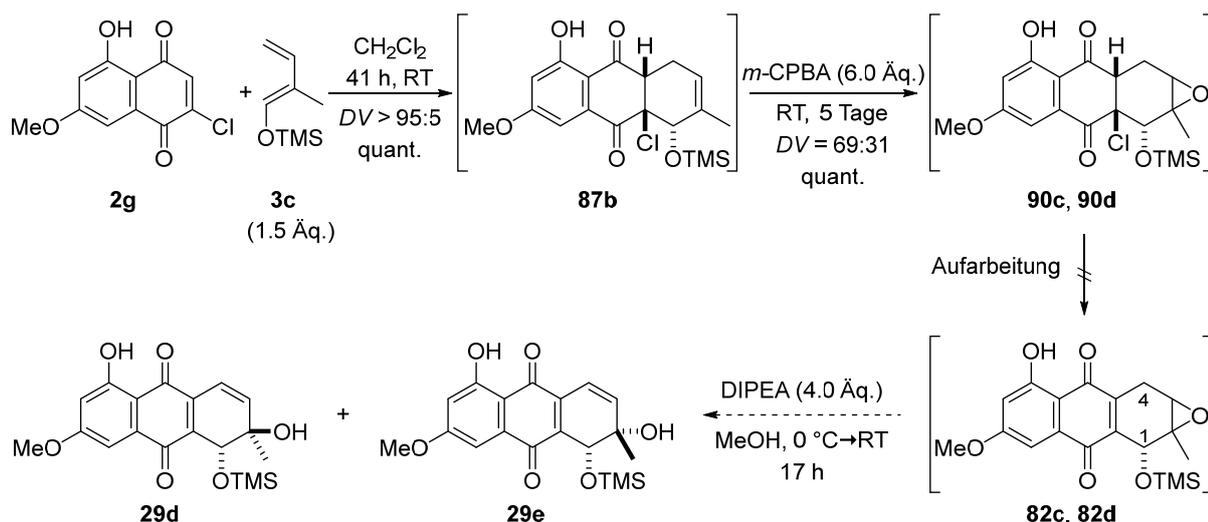
Als erstes wurde die konsekutive Reaktionsvariante der *Diels-Alder* Reaktion mit direkter Epoxidierung untersucht (Schema 37). Hierzu wurde erneut das Dienophil **2g** mit dem Dien **3c** zum Produkt **87a** umgesetzt. Nachdem die Reaktion vollständigen Umsatz zeigte, wurde ohne Aufarbeitung ein Überschuss an *m*-CPBA zu der Reaktionslösung zugegeben und die Reaktion mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse überprüft. Das Protonensignal der phenolischen Hydroxygruppe wurde als Referenzsignal ausgewählt. Nach fünf Tagen konnte ein vollständiger Umsatz zu den beiden Epoxiden **90a** und **90b** beobachtet werden, wobei

erneut ein Diastereomerenverhältnis von 69:31 ausgebildet wurde. Als nächstes wurde der Reaktionsansatz mit einer wässrigen Natriumsulfit-Lösung und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, was zu einer vollständigen Entfernung der Peroxycarbonsäure führte. Die HCl-Eliminierung sollte diesmal durch Adsorption auf Kieselgel in Anlehnung an die Synthese der chlorierten Dienophile **2g** und **2h** erfolgen (siehe hierzu Kapitel 4.2.2.1). Nach sieben Tagen konnte im ¹H-NMR-Spektrum ein vollständiger Umsatz beider Epoxide **90a** und **90b** zu den Eliminierungsprodukten **82a** und **82b** in quantitativer Ausbeute beobachtet werden, wobei keine weiteren Zersetzungsprodukte ausgebildet wurden. Während die Adsorption auf Kieselgel bei den Dienophilen **2g** und **2h** zu einer vollständigen Aromatisierung führte, erfolgte bei den Epoxiden **90a** und **90b** lediglich die HCl-Eliminierung. Es kann vermutet werden, dass das Vorhandensein des Epoxids eine vollständige Aromatisierung verhinderte. Im nächsten Schritt wurden die Eliminierungsprodukte **82a** und **82b** in der basenvermittelten Epoxidöffnung umgesetzt, sodass das mono-TBS-geschützte *trans*-Diol **29b** in 53 % Ausbeute und das *cis*-Diol **29c** in 22 % Ausbeute ausgehend vom Dienophil **2g** über vier Stufen erhalten wurden. Die Verwendung von Diisopropylethylamin (DIPEA) als sterisch anspruchsvolle Base erfolgte in Anlehnung an die publizierte Synthesevorschrift von Krohn *et al.*^[148] Die Base deprotonierte eines der beiden aciden Protonen an der C-4 Position der Verbindungen **82a** und **82b**, sodass das Epoxid zu dem jeweils tertiären Alkohol **29b** bzw. **29c** geöffnet wurde. Eine Deprotonierung des Protons an C-1 Position wurde nicht beobachtet, was mit der Ausbildung eines sekundären Alkohols verbunden gewesen wäre.



Schema 37: Die optimierte Synthesesequenz führte zum mono-TBS-geschützten *trans*- und *cis*-Diol **29b** bzw. **29c** ausgehend vom Dienophil **2g** über vier Stufen.

Nachdem mit der konsekutiven Synthesestrategie die beiden Diole **29b** und **29c** in einer sehr guten kombinierten Gesamtausbeute von 74 % über vier Stufen hergestellt werden konnten, sollte als nächstes das TMS-geschützte Dien **3a** unter Nutzung dieser Strategie umgesetzt werden. Die Ergebnisse hierzu sind in Schema 38 dargestellt.



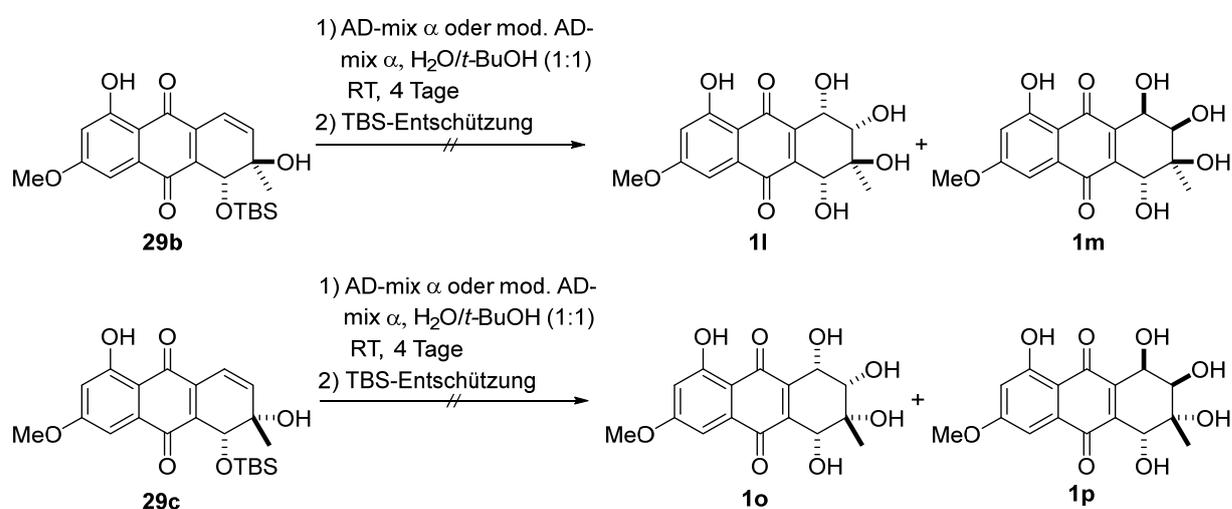
Schema 38: Versuch der konsekutiven Synthesestrategie zu den mono-TMS-geschützten Diolen **29d** und **29e**.

Die regioselektive *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2g** mit dem TMS-geschützten Dien **29a** lieferte das Produkt **87b**, welches anschließend ohne Aufarbeitung epoxidiert wurde. Nach fünf Tagen wurde ein vollständiger Umsatz beobachtet, sodass die Epoxide **90c** und **90d** mit einem Diastereomerenverhältnis von 69:31 erhalten wurden. Allerdings bereitete die anschließende HCl-Eliminierung Probleme, die sowohl mittels Adsorption auf Kieselgel als auch durch Waschen mit 1 M NaOH-Lösung nicht die erwünschten Produkte **82c** und **82d** ergab. Stattdessen wurden unbekannte Zersetzungsprodukte gebildet, deren Strukturen durch $^1\text{H-NMR}$ Analyse nicht eindeutig bestimmt werden konnten. Infolgedessen wurde auf weitere Reaktionsoptimierungen verzichtet.

Zusammengefasst konnte eine Synthesesequenz etabliert und dementsprechend optimiert werden, sodass die beiden mono-TBS-geschützten Diole **29b** und **29c** in 52 % bzw. 22 % Ausbeute ausgehend vom Dienophil **2g** in vier Reaktionsstufen zugänglich sind. Das größte Problem stellte die Instabilität des *Diels-Alder* Produktes **87a**, der Epoxide **90a** und **90b** sowie der Eliminierungsprodukte **82a** und **82b** gegenüber sauren, basischen und oxidativen Bedingungen dar. Infolgedessen wurde die Anzahl der Aufarbeitungsschritte auf drei minimiert: 1) Waschen mit wässriger Na_2SO_3 -Lösung zum Entfernen der überschüssigen Äquivalente von *m*-CPBA, 2) Lösen der Eliminierungsprodukte **82a** und **82b** vom Kieselgel und 3) eine finale Säulenchromatographie zur Isolation der Diole **29b** und **29c**. Grundlegend für den Erfolg der konsekutiven Synthesestrategie war die HCl-Eliminierung, die durch Kieselgel als Adsorbens gelang und somit unter sehr milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden konnte. Überraschenderweise erfolgte diese in quantitativer Ausbeute zu einem Produktgemisch von **82a** und **82b**, wobei in der $^1\text{H-NMR}$ Analyse keine Zersetzungs- oder Aromatisierungsprodukte beobachtet wurden. Allerdings konnte die vierstufige Synthesesequenz nicht auf das TMS-geschützte Dien **3a** übertragen werden, sodass die erwünschten Produkte **29d** und **29e** nicht synthetisiert wurden.

4.2.3.3 Synthese von Altersolanolen

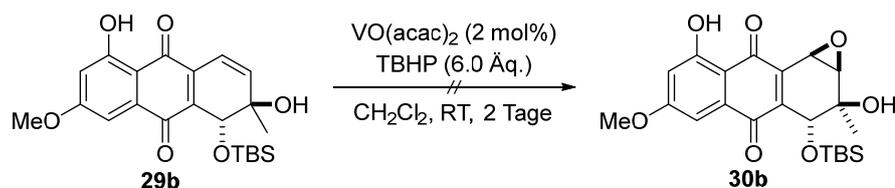
Nachdem ein effektiver Zugang zu den mono-TBS-geschützten Allylalkoholen **29b** und **29c** gefunden wurde, sollten diese als erstes mittels *Sharpless*-Dihydroxylierung und TBS-Entschützung in die Verbindungen **1l**, **1m**, **1o** und **1p** überführt werden (Schema 39).^[219] Als Reagenz wurde das kommerziell erhältliche AD-mix α verwendet, welches sich aus den Komponenten $K_2O_5O_2(OH)_4$, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 und dem Liganden $(DHQ)_2PHAL$ zusammensetzt. Allerdings konnte keine Reaktion der Allylalkohole **29b** und **29c** mit AD-mix α festgestellt werden. Wurde stattdessen ein modifizierter AD-mix α verwendet, bei dem die katalytische Menge an Kaliumosmat verdrei- bzw. verfünffacht wurde, konnte ebenfalls kein Umsatz beobachtet werden.^[237, 238] Infolgedessen wurde auf eine Reaktion mit AD-mix β verzichtet.



Schema 39: Versuche der *Sharpless*-Dihydroxylierung von *trans*- und *cis*-Diol **29b** und **29c**.

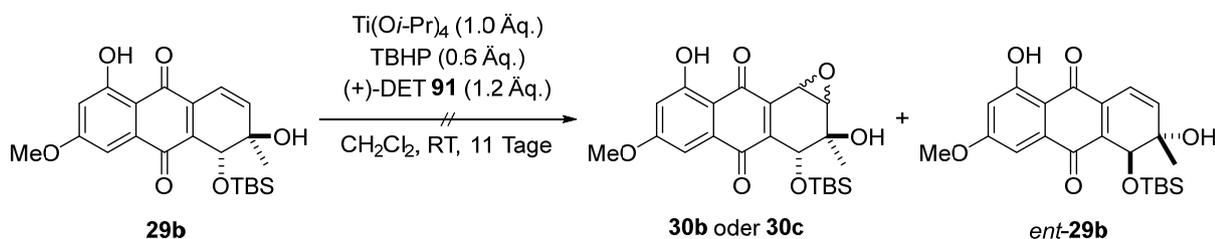
Nachdem die *cis*-Dihydroxylierung keinen Umsatz zeigte, sollte auf die zweistufige Synthesestrategie ausgewichen werden, in der das *trans*- und *cis*-Diol **29b** und **29c** zunächst epoxidiert und anschließend zu Altersolanolen **1** geöffnet werden sollte. Im Folgenden soll zuerst die Epoxidierung von *trans*-Diol **29b** beschrieben werden.

Als erste Möglichkeit sollte der Allylalkohol **29b** mittels *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) und Vanadyl(IV)-bisacetylacetonat $(VO(acac)_2)$ diastereoselektiv durch *syn*-Epoxidierung in das Epoxid **30b** überführt werden (Schema 40).^[220] Nachdem die Reaktion einen vollständigen Umsatz nach zwei Tagen zeigte, konnte ein Hauptprodukt mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (DC) separiert werden. In der 1H -NMR Analyse konnten die detektierten Protonen- und Kohlenstoffsignale aufgrund von starken Verunreinigungen nicht eindeutig zugeordnet werden, sodass die Bestimmung der relativen Konfiguration nicht möglich war. Daraufhin wurde auf weitere Optimierungen bezüglich der Reaktionsdurchführung und Aufarbeitung verzichtet und das *cis*-Diol **29c** unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht getestet.



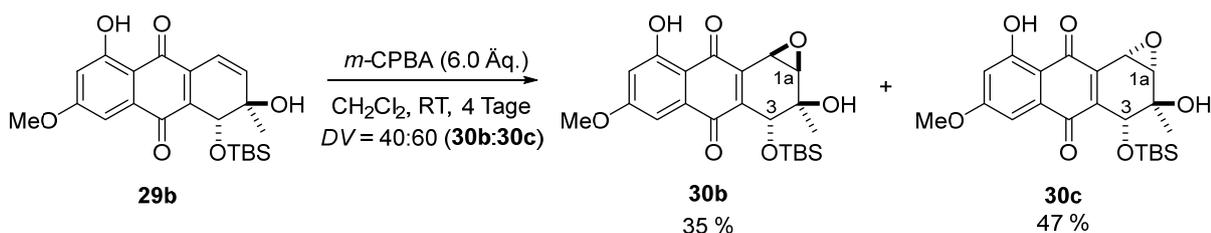
Schema 40: Versuch der vanadiumkatalysierten Epoxidierung von *trans*-Diol **29b**.

Als zweite Möglichkeit sollte das *trans*-Diol **29b** in einer *Sharpless*-Epoxidierung umgesetzt werden, in der (+)-Weinsäurediethylester (**91**) (DET; Diethyltartrat) als chiraler Ligand verwendet wurde. Hier war zu erwarten, dass bei einer erfolgreichen Umsetzung eine kinetische Racematspaltung zu den enantiomerenangereicherten Produkten **30b** oder **30c** und *ent*-**29b** stattfinden könnte (Schema 41).^[239] Aufgrund dessen wurden 0.6 Äquivalente an TBHP in der Reaktion verwendet. Nachdem der Reaktionsansatz für 11 Tage gerührt und kein Umsatz der Ausgangsverbindung **29b** beobachtet wurde, wurde darauf verzichtet weitere Untersuchungen zu dieser Epoxidierungsmethode anzustellen.



Schema 41: Versuch einer kinetischen Racematspaltung von Allylalkohol **29b** durch *Sharpless*-Epoxidierung.

Nachdem die ersten beiden Methoden der enantio- bzw. diastereoselektiven Epoxidierung nicht erfolgreich waren, sollte die Epoxidierung von *trans*-Diol **29b** mit *m*-CPBA folgen (Schema 42).



Schema 42: Epoxidierung von Allylalkohol **29b** mit *m*-CPBA zu den Epoxiden **30b** und **30c** in 35 % bzw. 47 % Ausbeute.

Die Epoxidierung des *trans*-Diols **29b** gelang nach vier Tagen, wobei in der $^1\text{H-NMR}$ Analyse des Rohproduktes die beiden diastereomeren Produkte **30b** und **30c** ($DV = 40:60$) bestimmt wurden. Eine Separation beider Diastereomere gelang durch Säulenchromatographie bzw. präparativer DC, sodass das Epoxid **30b** in 35 % und das Epoxid **30c** in 47 % Ausbeute isoliert werden konnte. Im Anschluss sollte die Untersuchung der relativen Konfiguration beider synthetisierter Epoxide folgen.

Die Unterscheidung der beiden diastereomeren Epoxide **30b** und **30c** erfolgte über ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie. Während die HBMC- und HSQC-Spektren die chemische Grundstruktur beider Verbindungen eindeutig zeigten, sollte das ^1H -NMR-Spektrum eine eindeutige Aussage zu den jeweiligen relativen Konfigurationen liefern. Nachdem die Signale von 1a-H und 3-H im Protonenspektrum identifiziert wurden, sollte eine Auswertung der Multiplizität der jeweiligen Signale folgen (Abbildung 17 und Abbildung 18). Im ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **30b** wurde für 1a-H ein Dublett detektiert, welches eine Kopplungskonstante von $^3J_{1a,9b} = 3.8$ Hz besitzt. Dieselbe Kopplungskonstante konnte ebenfalls im Signal von 9b-H vorgefunden werden. Die Tatsache, dass die detektierte Kopplungskonstante relativ klein und typisch für *cis*-ständige Protonen ist, kann von einer *cis*-Stellung der beiden Protonen ausgegangen werden (Abbildung 17). Im Gegensatz dazu bildet 3-H ein Singulett aus, sodass eine Wechselwirkung mit anderen Protonen auszuschließen war. Wurde nun das ^1H -NMR-Spektrum von Epoxid **30c** betrachtet (Abbildung 18), so fällt direkt auf, dass sich die Multiplizitäten der signifikanten Protonensignale unterscheiden. Hier bildet 1a-H ein Dublett vom Dublett (dd) aus, wobei die Kopplungskonstanten von $J = 2.6$ Hz und $J = 3.7$ Hz bestimmt wurden. Unter Berücksichtigung des Dubletts von 9b-H, welches ebenfalls eine Kopplungskonstante von $J = 3.7$ Hz aufwies, konnte die *cis*-Stellung von 1a-H und 9b-H bestimmt werden. Das Protonensignal von 3-H bildet ein Dublett mit der Kopplungskonstante $J = 2.6$ Hz aus, welche eindeutig auf eine 4J -Fernkopplung von 1a-H und 3-H schließen lässt ($^4J_{1,3} = 2.6$ Hz). Diese Fernkopplung ist in der Literatur auch unter der Bezeichnung „W-Kopplung“ bekannt, deren Name damit begründet ist, dass die Anordnung der Wasserstoff- und der dazwischenliegenden Kohlenstoffatome dem Buchstabe W ähneln. Nachdem diese charakteristische „W-Kopplung“ im ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **30c** detektiert wurde, kann eindeutig von einer *cis*-Beziehung von 1a-H und 3-H ausgegangen werden. Dies hat zu Folge, dass das Epoxid *trans*-ständig zum tertiären Alkohol ist. Im Gegensatz dazu konnte keine „W-Kopplung“ im ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **30b** bestimmt werden, sodass 1a-H und 3-H eine *trans*-Beziehung besitzen und das Epoxid *cis*-ständig zum tertiären Alkohol ist.

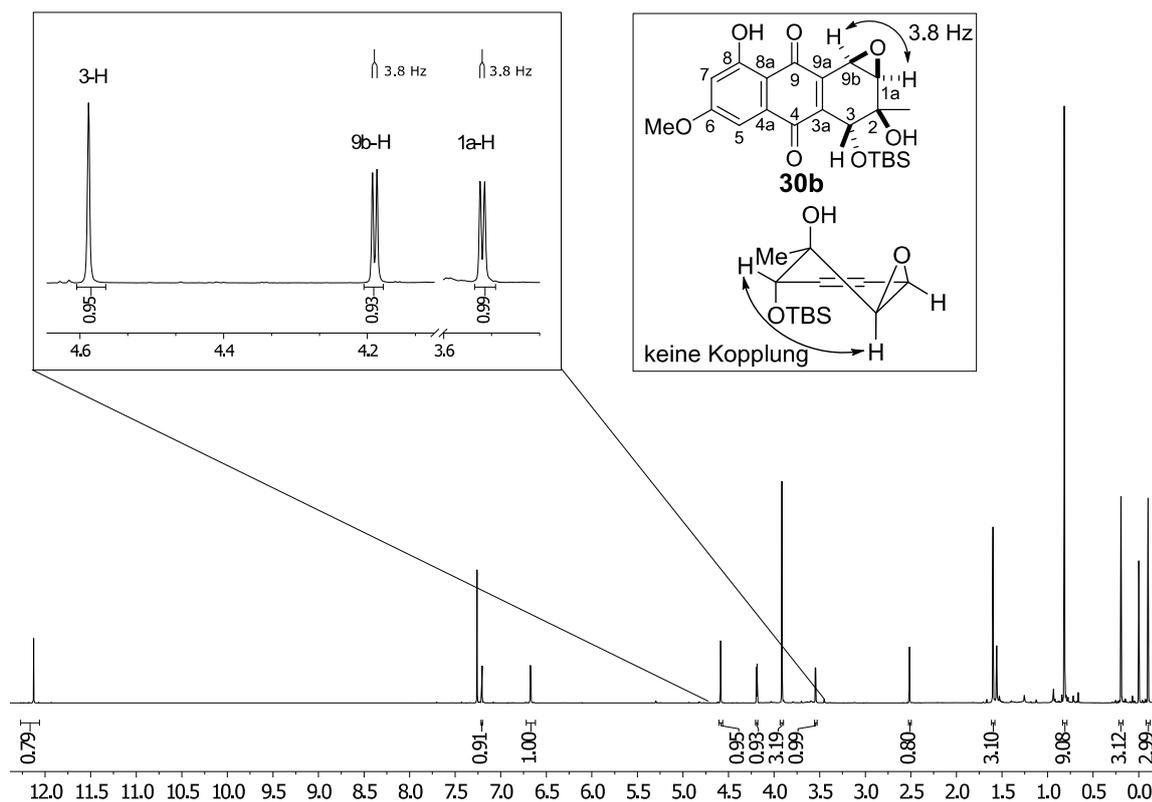


Abbildung 17: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Epoxid **30b** unter Betrachtung der Multiplizität von 1a-H, 3-H und 9b-H. Es ist darauf zu achten, dass der herangezoomte Bereich eine Unterbrechung in der chemischen Verschiebung besitzt.

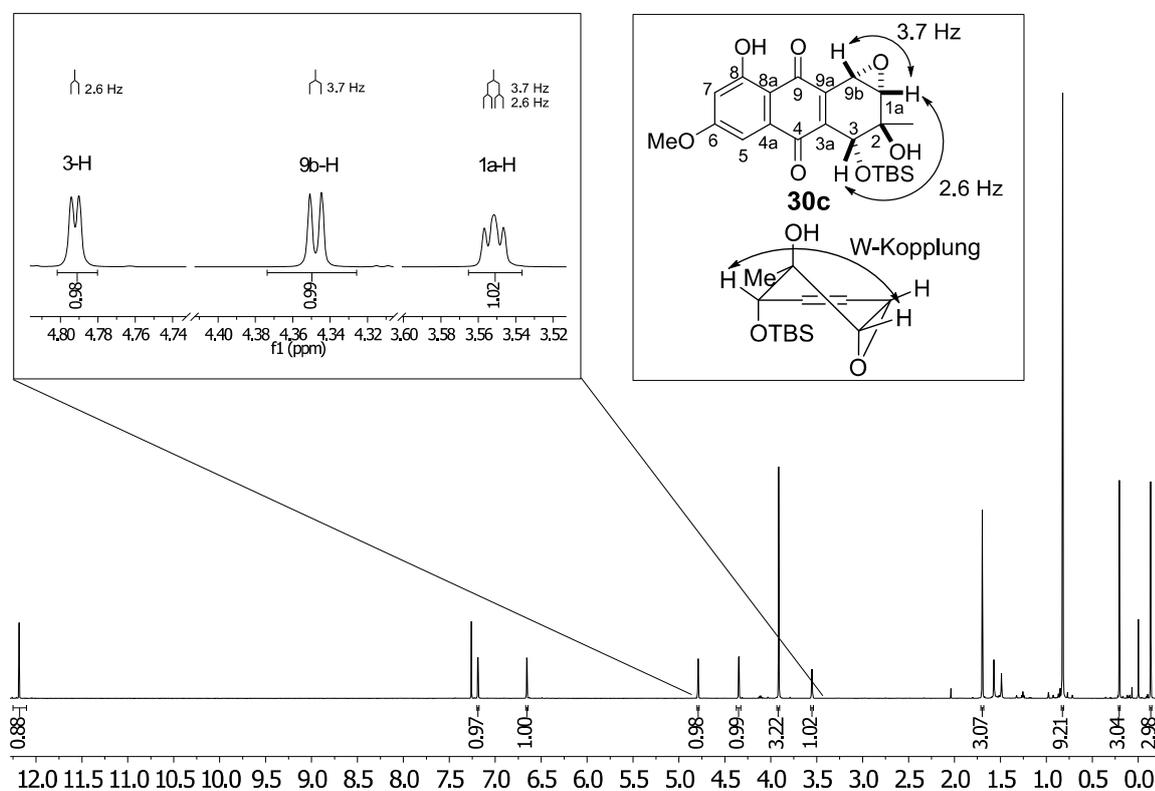
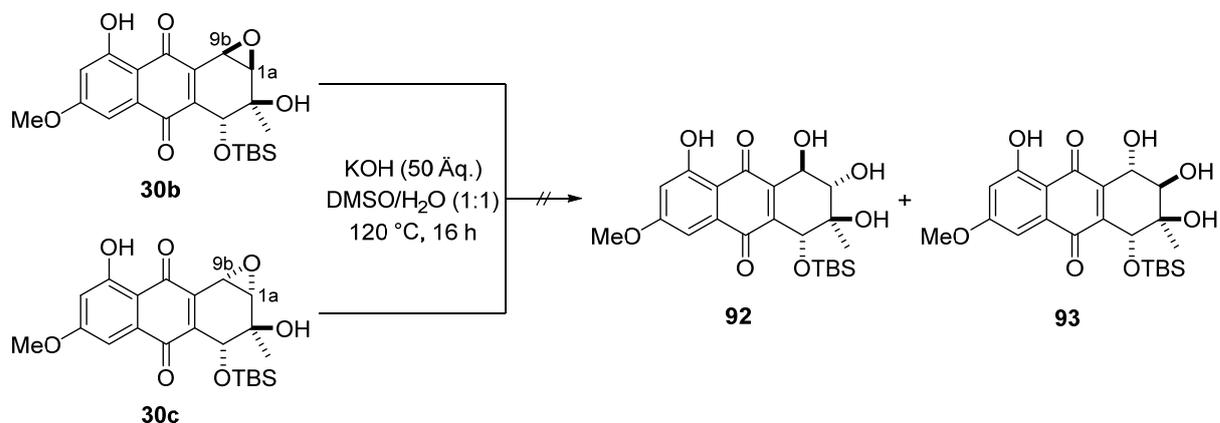


Abbildung 18: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Epoxid **30c** unter Betrachtung der Multiplizität von 1a-H und 3-H und 9b-H. Es ist darauf zu achten, dass der herangezoomte Bereich eine Unterbrechung in der chemischen Verschiebung besitzt.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass sowohl eine *cis*-Dihydroxylierung mit (modifiziertem) AD-mix α sowie Methoden der selektiven Epoxidierungen unter Anwendung des VO(acac)₂/TBHP-Systems oder einer *Sharpless*-Epoxidierung nicht erfolgreich durchführbar waren. Schlussendlich konnte die Epoxidierung mit *m*-CPBA erreicht werden, in der das *trans*-Diol **29b** in die diastereomeren Epoxide **30b** und **30c** umgesetzt werden konnte. Die Bestimmung der relativen Konfiguration der beiden Verbindungen erfolgte durch ¹H-NMR Analyse, in der das Epoxid **30c** die charakteristische „W-Kopplung“ in den Protonensignalen von 1a-H und 3-H aufwies, die einhergehend mit einer *cis*-Beziehung dieser ist. Diese ⁴J-Fernkopplung konnte im ¹H-NMR-Spektrum von Epoxid **30b** nicht beobachtet werden, sodass 1a-H und 3-H eine *trans*-Beziehung aufweisen müssen. Mit der erfolgreichen Aufklärung der relativen Konfiguration der Epoxide **30b** und **30c** sollte im nächsten Schritt die Epoxidöffnung untersucht werden.

Als erste Methode wurde die basenvermittelte Ringöffnung der Epoxide **30b** und **30c** nach der publizierten Synthesevorschrift von *Lepage et al.* getestet.^[240] Die Epoxidöffnung kann an C-1a oder an C-9b Position erfolgen, sodass die Produkte **92** und **93** synthetisiert werden können. Letztendlich sollte der Fokus auf der Produktisolierung und der Strukturaufklärung der synthetisierten Produkte liegen. Abschließend wird damit die Position der Epoxidöffnung bestimmt.

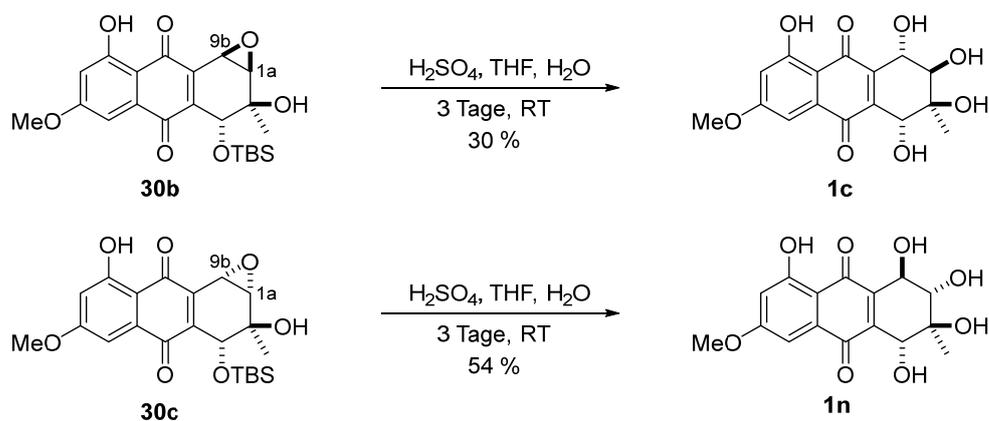


Schema 43: Basenvermittelte Epoxidöffnung der Verbindungen **30b** und **30c** nach *Lepage et al.*^[240]

Wie in Schema 43 zu erkennen ist, konnten die Produkte **92** und **93** nicht isoliert werden, vielmehr wurden Zersetzungsreaktionen beobachtet, dessen Produkte nicht zu identifizieren waren. Es kann vermutet werden, dass die Reaktionsbedingungen zu harsch gewählt wurden und es deshalb vermehrt zur Zersetzung kam. Daraus resultierend wurde auf weitere Reaktionsoptimierungen verzichtet.

Nachdem die basenvermittelte Epoxidöffnung nicht die erwünschten Ergebnisse lieferte, wurde als nächstes auf die Brønsted-Säure-katalysierte Epoxidöffnung nach der publizierten Synthesevorschrift von *Krohn et al.* zurückgegriffen (Schema 44).^[148] Die beiden Ausgangsverbindungen **30b** und **30c** wurden unter saurer Hydrolyse für drei Tage bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei das Rohprodukt nach Neutralisation und Extraktion mittels präparativer DC aufgereinigt und die jeweiligen farbigen Spots isoliert wurden.

Während die meisten Spots nicht zu identifizierende Produktgemische aufwiesen, konnte Altersolanol A (**1c**) in einer Ausbeute von 30 % ausgehend von Epoxid **30b** und das all-*trans* Produkt **1n** in 54 % Ausbeute aus dem Epoxid **30c** erhalten werden. Die eindeutige Zuordnung der synthetisierten Produkte erfolgte durch die von *Krohn et al.* angegebene NMR Analytik.^[148] Daraus resultierend musste die jeweilige Epoxidöffnung an C-9b Position erfolgen. Diese Position scheint durch die benachbarte Doppelbindung aktiviert zu sein, sodass ein nukleophiler Angriff bevorzugt in der Allylposition stattfindet. Insgesamt konnte in der Brønsted-Säure-katalysierten Epoxidöffnung zusätzlich die TBS-Schutzgruppe abgespalten werden, sodass im Vergleich zur ursprünglichen Synthesestrategie aus Schema 33 ein Reaktionsschritt gespart werden konnte.



Schema 44: Die Epoxidöffnung unter saurer Hydrolyse nach der Synthesevorschrift von *Krohn et al.* ergab das racemische Altersolanol A (**1c**) ausgehend von Epoxid **30b** in 30 % Ausbeute, während das Epoxid **30c** zum Produkt **1n** mit einer Ausbeute von 54 % umgesetzt wurde.

Mit dem Wissen der relativen Konfiguration der jeweiligen Verbindungen **1c** und **1n** stellten diese ein geeignetes Testsystem im Hinblick auf die Synthese von weiteren diastereomeren Derivaten bzw. der mono-acetylierten Altersolanole **1a** und **1b** dar. Nachdem im ^1H -NMR-Spektrum beider Verbindungen nur geringfügige Unterschiede in der chemischen Verschiebung und der Multiplizität beobachtet werden konnten, sollten weitere NMR-Experimente durchgeführt werden, die die relative Konfiguration beider Produkte **1c** und **1n** eindeutig bestätigen sollten. Als erstes wurden ROESY-Experimente (abgekürzt für: **R**otating frame **O**verhauser **E**nhancement **S**pectroscop**Y**) aufgenommen, bei denen der Kern-Overhauser-Effekt (engl. Nuclear Overhauser Effect, NOE) im rotierenden Koordinatensystem gemessen wurde, welches zu einer Wechselwirkung von räumlich benachbarten Protonen führte. Neben der Aufnahme der Spektren sollte vor allem der Fokus auf die Auswertung und dem Erkennen von wichtigen ROE-Signalen gelegt werden. Zusätzlich sollte unter Berücksichtigung dieser und der bekannten relativen Konfiguration der jeweiligen Verbindungen **1c** und **1n** eine Unterscheidung der beiden Konformere **A** und **B** bzw. **C** und **D** getroffen werden (Abbildung 19). Vor allem die pseudo-axiale bzw. -äquatoriale Position der Methylgruppe sollte einen großen Einfluss im Cyclohexenring einnehmen, da diese den größten Rest darstellen und somit die konformere Form entscheidend prägen sollte. Je nach Position der Methylgruppe sollten sich die räumlichen Abstände der Protonen bzw. Hydroxygruppen an den Positionen C-1 bis C-4

zueinander unterscheiden, sodass hieraus resultierend unterschiedliche ROE-Korrelationen zu erwarten waren.

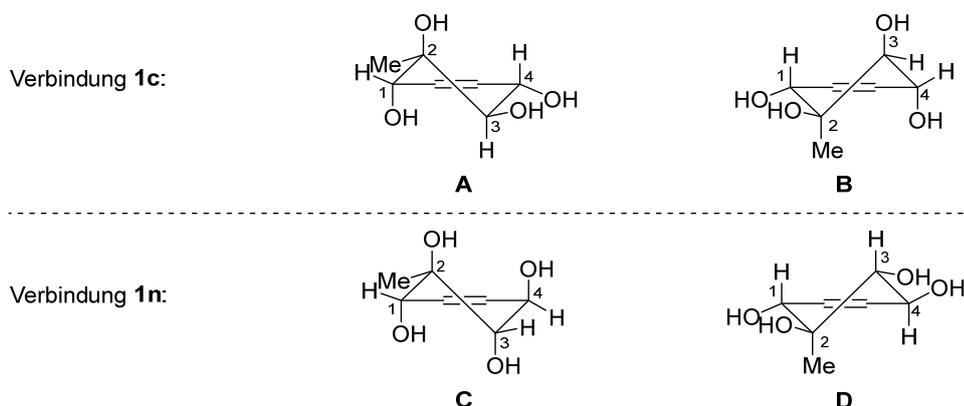


Abbildung 19: Darstellung der beiden möglichen Konformere **A** oder **B** von Verbindungen **1c** sowie die Konformere **C** und **D** von Verbindung **1n**.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der ROESY-Experimente beschrieben werden, die in Zusammenarbeit mit *Kevin Bochinsky* und *Rudolf Hartmann* aufgenommen wurden. Um eine eindeutige Bestimmung der ROE-Signale zu gewährleisten, mussten neben den ROESY-Experimenten sogenannte TOCSY (engl. **T**Otal **C**orrelation **S**pectroscop**Y**)-Experimente durchgeführt werden, die ähnlich der COSY (engl. **C**ORrelation **S**pectroscop**Y**)-Experimente waren. Während im COSY-Experiment lediglich eine direkte Korrelation zwischen zwei Protonen hergestellt werden kann (bevorzugt $^2J_{\text{HH}}$ - und $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung), können im TOCSY-Experiment Korrelationen zwischen allen Protonen generiert werden, die zu einem zusammenhängenden Spinsystem gehören, auch wenn diese nicht direkt miteinander koppeln (\geq^3J_{HH} -Kopplung). Im ROESY-Spektrum werden neben den eigentlichen ROE-Signalen zusätzlich auch TOCSY-Signale detektiert, obwohl diese im eigentlichen Sinne nicht „über den Raum“ miteinander wechselwirken. Damit die ROE-Signale allerdings eindeutig von den TOCSY-Signalen unterschieden werden können, müssen die jeweiligen ROESY- und TOCSY-Spektren aufgenommen und dann überlagert werden. Fällt ein ROE-Signal und ein TOCSY-Signal zusammen, darf dieses für die Auswertung der räumlichen Wechselwirkung nicht berücksichtigt werden. Wird im Allgemeinen das TOCSY-Spektrum vom ROESY Spektrum subtrahiert, so bleiben die eigentlichen ROE-Signale über, die jeweils anderen Spots dürfen nicht bezüglich der räumlichen Wechselwirkung ausgewertet werden. In Abbildung 20 ist das ROESY- und TOCSY-Spektrum vom synthetisierten, racemischen Altersolanol A (**1c**) übereinanderliegend dargestellt. Die Spektren wurden jeweils in deuterierten DMSO aufgenommen.

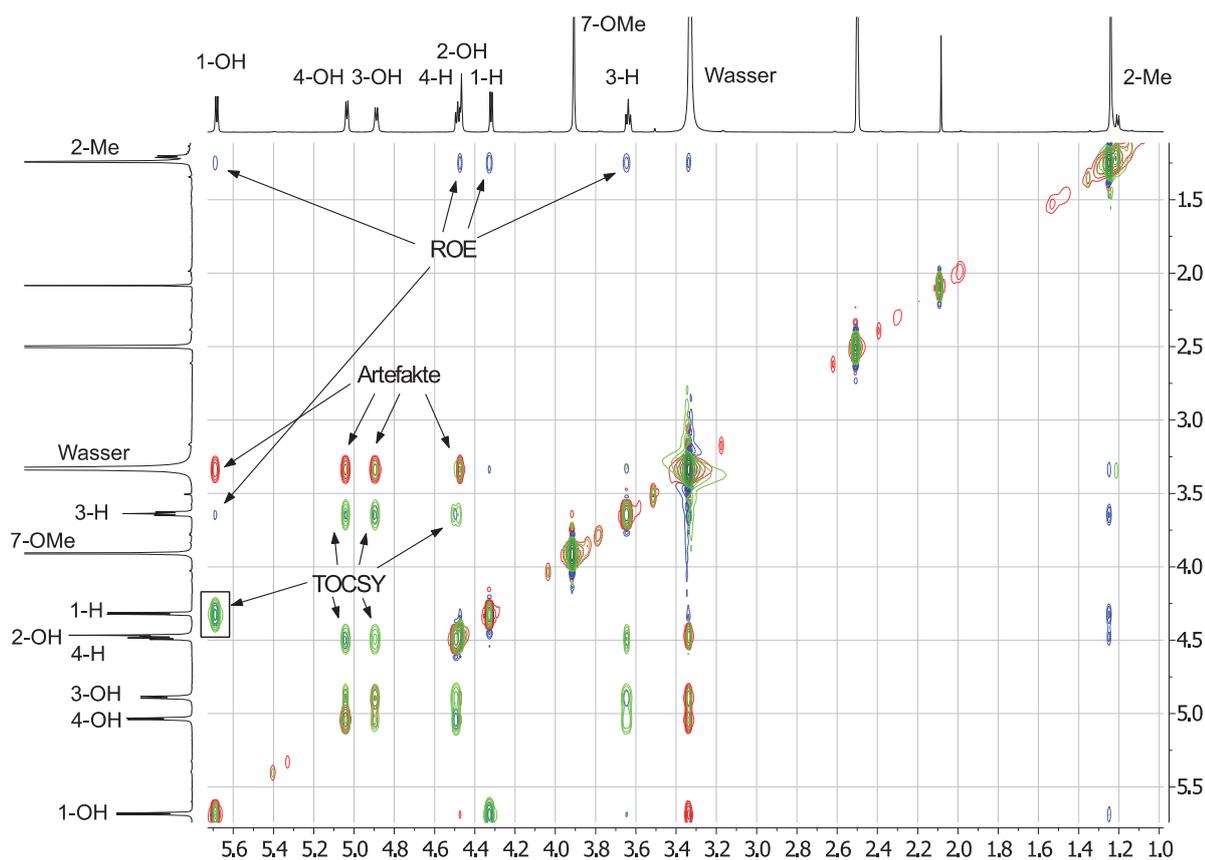


Abbildung 20: Überlagerung des ROESY-Spektrums (rot und blau) mit dem TOCSY-Spektrum (grün) zur eindeutigen Bestimmung der reinen ROE-Korrelationen von Altersolanol A (**1c**). Neben den ROE- und TOCSY-Signalen konnten Artefakte detektiert werden, die durch einen Protonenaustausch von Wasser mit den Hydroxygruppen 1-OH bis 4-OH entstehen und damit keine räumliche Kopplung darstellen.

Die Korrelationen des ursprünglichen ROESY-Spektrums sind in den Farben Blau und Rot dargestellt, wobei die Farbgebung auf die Magnetisierung zurückzuführen ist und unterschiedliche Phasen verdeutlicht. Während Artefakte in Phase mit der Diagonalen sind (rot), werden ROE-Signale entgegen der Phase dargestellt (blau). Die hier abgebildeten Artefakte zeigen den Protonenaustausch zwischen Wasser mit den vier aliphatischen Hydroxygruppen 1-OH bis 4-OH und werden in der Auswertung des ROESY-Spektrums nicht berücksichtigt. Die Signale des TOCSY-Spektrums sind in Grün dargestellt, wobei es zum Teil zu Überlagerungen von ROESY- und TOCSY-Spektrum kommt. Als Beispiel kann die Korrelation von 1-OH mit 1-H angegeben werden, die in der Auswertung der räumlichen Wechselwirkung nicht berücksichtigt werden darf. Wie zuvor beschrieben sollte der Fokus der Auswertung auf die Korrelationen der Methylgruppe mit den räumlich benachbarten Protonen und Hydroxygruppen gelegt werden. Nach Abzug des TOCSY-Spektrums konnten deutliche Korrelationen der Methylgruppe mit 1-H, 3-H, 1-OH und 2-OH festgestellt werden. Zudem zeigte 1-OH eine vergleichsweise schwache Korrelation mit 3-H. Die Ergebnisse der ROE-Korrelationen sind in Abbildung 21 dargestellt.

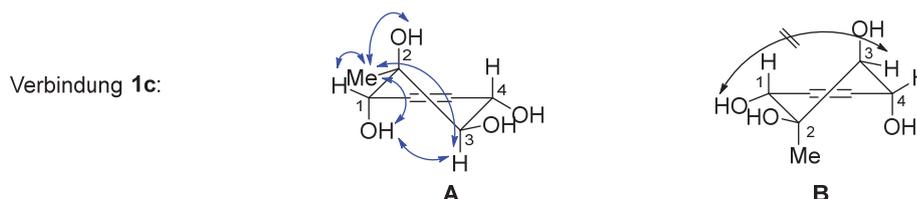


Abbildung 21: Die detektierten ROE-Korrelationen von Altersolanol A (**1c**) deuten auf die konformere Sesselform **A**, in der vor allem die schwache Korrelation von 1-OH mit 3-H bedeutend ist.

In Anbetracht der zwei möglichen konformerer Sesselformen **A** und **B** (siehe dazu Abbildung 19) konnte mit den detektierten ROE-Signalen eine Bevorzugung des Konformers **A** bestimmt werden. Ausschlaggebend war die schwache Korrelation von 1-OH mit 3-H, die in Konformer **B** aufgrund eines zu großen Abstandes nicht zu erwarten war, wohingegen die pseudo-1,3-diaxiale Wechselwirkung in Konformer **A** deutlich wahrscheinlicher war. Zusätzlich konnten mit Konformer **A** alle weiteren ROE-Korrelationen der Methylgruppe eindeutig erklärt werden, in der diese eine pseudo-äquatoriale Stellung einnahm. Diese sollte zudem energetisch begünstigt gegenüber der pseudo-axialen Position in Konformer **B** sein.

Als weiterer Beweis der Ausbildung von Konformer **A** sollte in Zusammenarbeit mit *Kevin Bochinsky* und *Rudolf Hartman* das Power-Gated-Decoupling-Verfahren auf Altersolanol A (**1c**) angewendet werden, in dem grundsätzlich alle ^{13}C - ^1H -Kopplungen im ^{13}C -NMR-Spektrum gemessen werden können. Im Falle von Altersolanol A (**1c**) sollte dieses Verfahren die Kopplungskonstante zwischen C-9 und 1-H ergeben, sodass über die *Karplus*-Beziehung der Winkel zwischen der Carbonylbindung an C-9 und der Bindung von C-1 mit 1-H ungefähr abgeschätzt werden sollte. Es ist allerdings zu beachten, dass die *Karplus*-Beziehung vor allem in Cyclohexan-Systemen gilt und nicht exakt auf einen Cyclohexenring übertragen werden kann. Unter Berücksichtigung dieses Fehlers sollte dennoch eine Unterscheidung der pseudo-äquatorialen bzw. -axialen Position von 1-H erzielt werden. Als Grundlage sollte die Korrelation von C-9 mit 1-H und 8-H dienen, welche im HMBC-Experiment detektiert werden konnte und zur Strukturaufklärung diente (Abbildung 22). Überraschenderweise wurde keine Korrelation von C-10 mit 4-H beobachtet, sodass die Bindung von 4-H mit C-4 fast senkrecht zu der Carbonylbindung stehen muss.

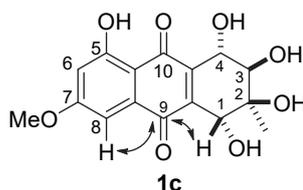


Abbildung 22: HMBC-Korrelation von Altersolanol A (**1c**) unter Berücksichtigung der 3J -Fernkopplung von C-9 mit 1-H und 8-H.

Im gekoppelten ^{13}C -NMR Spektrum konnte die Multiplizität eines Dubletts von Dublett (dd) für C-9 unter Anwendung des Power-Gated-Decoupling-Verfahrens bestimmt werden. Diese ist mit der Kopplung von C-9 mit 1-H sowie 8-H begründet. Um jedoch nur

die $^{13}\text{C}_{\text{C9}}\text{-}^1\text{H}_{1\text{H}}$ -Kopplungskonstante zu bestimmen, wurde zusätzlich die Continuous-Wave-Methode angewendet. In dieser wurde zusätzlich mit der Frequenz von 8-H eingestrahlt, die sich aus der chemischen Verschiebung des ^1H -NMR-Spektrums ableiten ließ. Wurde die Continuous-Wave-Methode nun angewendet, konnte im gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum nur noch ein Dublett für C-9 detektiert wurde, dessen Kopplungskonstante $^3J_{\text{C},1\text{H}} = 2.8 \text{ Hz}$ sehr klein ist und nach der *Karplus*-Beziehung einen Winkel zwischen 50° und 60° ergibt. Im Folgenden soll exemplarisch die Bestimmung der konformer Sesselform von Altersolanol A (**1c**) beschrieben werden. Mittels MM2-Berechnung wurden die beiden energetisch optimierten *Chem3D*-Strukturen beider Konformere **A** und **B** von Altersolanol A (**1c**) erhalten, in denen jeweils der Winkel zwischen der Carbonylbindung an C-9 und der Bindung von C-1 mit 1-H bestimmt wurde (Abbildung 23). Während in Konformer **B** ein Winkel von 70° erhalten wurde, konnte im Konformer **A** ein Winkel von 54° identifiziert werden. Unter Berücksichtigung des Winkelbereiches aus der *Karplus*-Beziehung müsste das Konformer **A** bevorzugt vorliegen und 1-H eine pseudo-äquatoriale Position einnehmen. Dieses Ergebnis bestätigt die Resultate aus den ROESY-Experimenten.

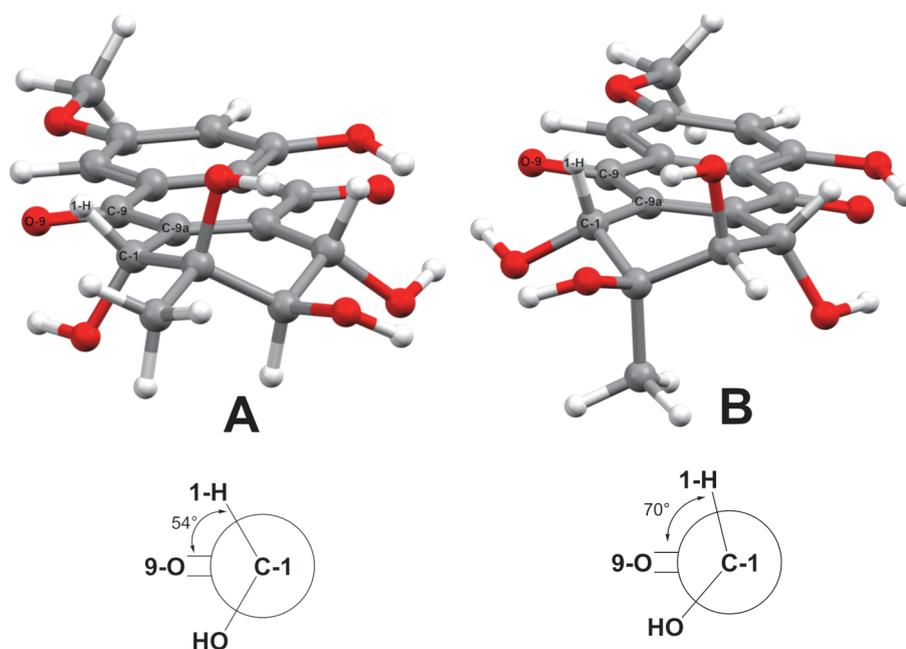


Abbildung 23: Darstellung der energetisch optimierten *Chem3D*-Strukturen beider Konformere **A** und **B** von Altersolanol A (**1c**) mittels MM2-Berechnung (oben) sowie den daraus resultierenden Winkeln zwischen der Carbonylbindung und der Bindung von C-1 zu 1-H.

Nachdem zu Beginn die eigenen NMR-Daten des synthetisierten, racemischen Altersolanol A (**1c**) mit denen aus der Arbeit von *Krohn et al.* verglichen wurden und diese identisch waren, konnte die zuvor bekannte relative Konfiguration durch eigene ROE-Experimente und das Power-Gated-Decoupling-Verfahren unter zusätzlicher Anwendung der Continuous-Wave-Methode belegt werden. Im Hinblick auf die Strukturaufklärung von weiteren Derivaten konnte eine geeignete analytische Methode etabliert werden, die als nächstes auf die all-*trans* Verbindung **1n** angewendet werden sollte. Die relative Konfiguration von Verbindung **1n** konnte durch die Arbeit von *Krohn et al.*^[148] ebenfalls als

bekannt vorausgesetzt werden, sodass die zuvor beschriebenen Methoden an einem zweiten Testsystem erprobt werden konnten. Als erstes wurden erneut die ROESY- und TOCSY-Spektren aufgenommen, die in Abbildung 24 übereinanderliegend dargestellt sind.

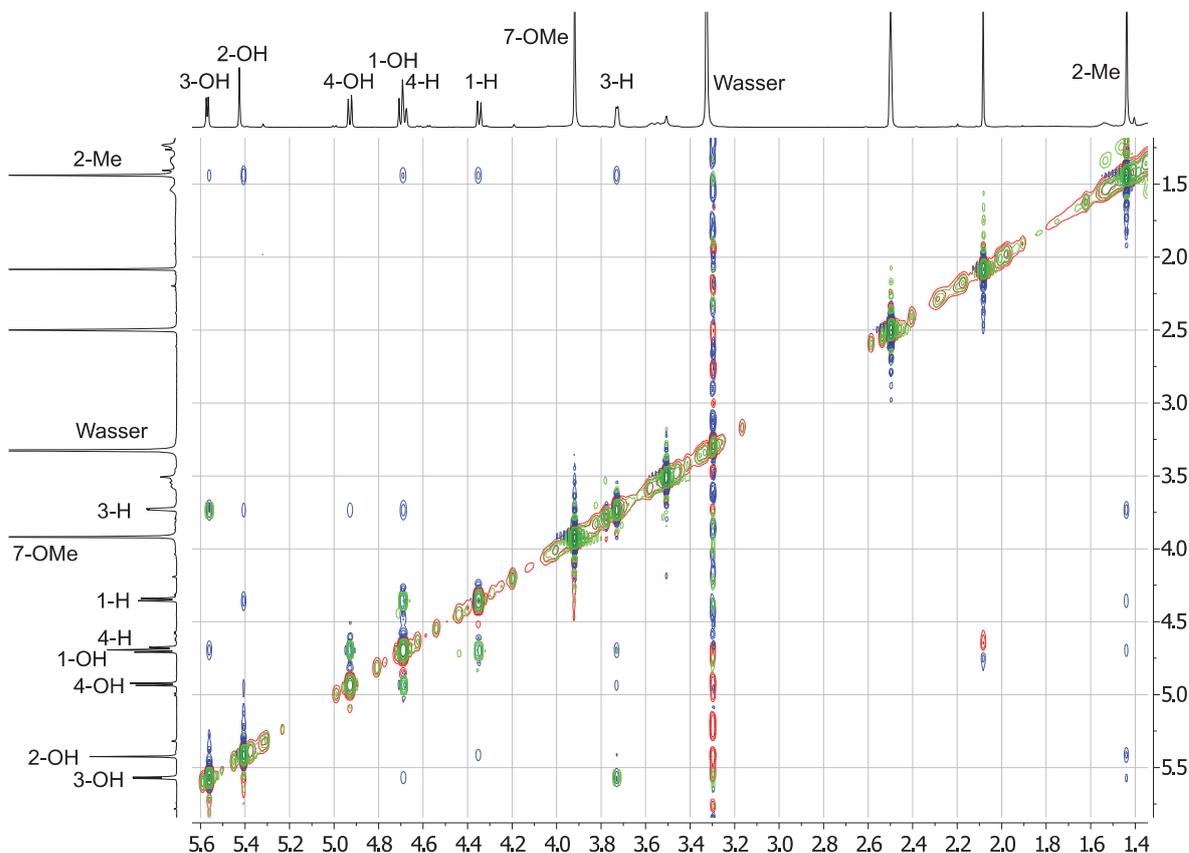


Abbildung 24: Überlagerung des ROESY-Spektrums (rot und blau) mit dem TOCSY-Spektrum (grün) zur eindeutigen Bestimmung der reinen räumlichen Korrelationen (ROE-Signale) des all-*trans* Produktes **1n**. Neben den ROE- und TOCSY-Signalen wurden diesmal keine Signale beobachtet, die auf Artefakte zurückzuführen waren.

Bei der Auswertung der übereinandergelegten ROESY- und TOCSY-Spektren fiel im Vergleich zu denen von Altersolanol A (**1c**) auf, dass deutlich mehr ROE-Signale (blau) detektiert wurden. Es wurden starke ROE-Korrelationen von 2-Me mit 1-H, 3-H, 1-OH, 2-OH und eine schwache zu 3-OH bestimmt. Ebenso konnten Korrelationen von 3-H mit 4-H, 2-OH und 4-OH, sowie von 1-H mit 2-OH und 1-OH mit 4-H beobachtet werden. Zusätzlich wurden drei TOCSY-Signale (grün) detektiert, die die Korrelation der jeweiligen Protonen mit den dazugehörigen Hydroxygruppen zeigten (1-H mit 1-OH, 3-H mit 3-OH und 4-H mit 4-OH). Die Ausbildung von Artefakten lag nicht vor, wobei das Signal von Wasser deutliche Schlieren in der Vertikalen zeigte. Die detektierten ROE-Signale sind in Abbildung 25 dreidimensional dargestellt. Eine Unterscheidung der beiden Konformere **C** und **D** erfolgte nicht nur auf Basis der ROE-Korrelationen, viel mehr war die Kopplungskonstante ${}^3J_{3,4} = 2.3$ Hz aus dem ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ausschlaggebend. Diese ist verhältnismäßig klein und deutet auf eine pseudo-äquatoriale Position von 3-H und 4-H hin. Im Vergleich würden diese beiden Protonen im Konformer **D** eine pseudo-*trans*-

diaxiale Beziehung besitzen, welches mit einer zu erwartenden Kopplungskonstante von $J = 6\text{--}8\text{ Hz}$ einhergehen würde.

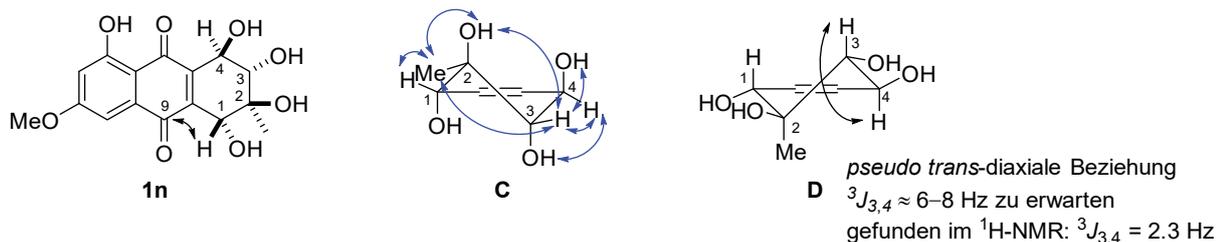


Abbildung 25: Bestimmung der Kopplungskonstante ${}^3J_{9C,1H}$ durch das Power-Gated-Decoupling-Verfahren mit zusätzlicher Continuous-Wave-Methode (links) und die dreidimensionale Darstellung der detektierten ROE-Signale des all-*trans* Produktes **1n** resultierend in Konformer **C** (rechts).

Zusätzlich wurde das Power-Gated-Decoupling-Verfahren mit der Continuous-Wave-Methode durchgeführt. Die detektierte Kopplungskonstante ${}^3J_{9C,1H} = 1.4\text{ Hz}$ ist sehr klein und verdeutlicht einen Winkel zwischen 60° und 75° nach der *Karplus*-Beziehung. Erneut wurde eine energetisch optimierte *Chem3D*-Struktur mittels MM2-Berechnung des Konformers **C** von Verbindung **1n** generiert (Abbildung 26). In dieser kann ein Winkel von 63° zwischen der Carbonylbindung und der Bindung von C-1 und 1-H bestimmt werden, sodass dieser im zu erwartenden Bereich liegt und die pseudo-äquatoriale Position von 1-H bestätigt.

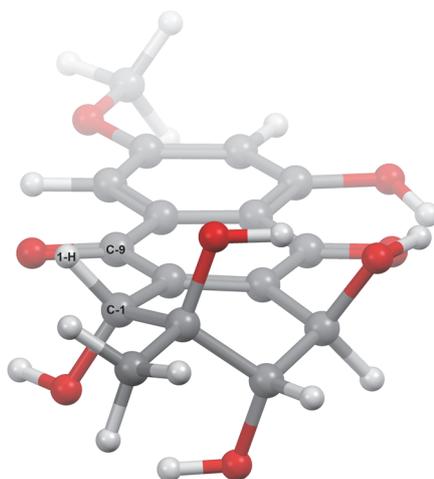
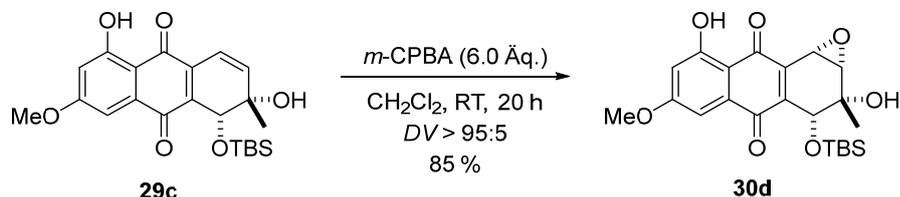


Abbildung 26: Mittels MM2-Berechnung optimierte *Chem3D*-Struktur des Konformers **C** von Verbindung **1n**.

Zusammenfassend konnte die relative Konfiguration der Verbindung **1n** durch NMR-Spektroskopie bestimmt und eindeutig bestätigt werden. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit sollen die vorgestellten Methoden der ein- und zweidimensionalen NMR-Spektroskopie zur Aufklärung der relativen Konfiguration von unbekanntem Altersolanolen angewendet werden.

Nachdem die Synthese der Produkte **1c** und **1n** ausgehend von *trans*-Diol **29b** eingehend beschrieben und ein detailliertes Wissen zur Auswertung der generierten NMR-Spektren

erlangt wurde, sollte als nächstes das *cis*-Diol **29c** in der zuvor erfolgreichen Zweistufensynthese, bestehend aus Epoxidierung und Ringöffnung, umgesetzt werden. Unter Berücksichtigung der etablierten Methoden der NMR-Spektroskopie sollte der Fokus erneut auf die Strukturaufklärung der synthetisierten Produkte gelegt werden.



Schema 45: Epoxidierung von *cis*-Diol **29c** mit *m*-CPBA zum Epoxid **30d** mit einer Ausbeute von 85 %.

Wie in Schema 45 dargestellt, konnte das *cis*-Diol **29c** mit einem Überschuss an *m*-CPBA in 85 % Ausbeute in das Epoxid **30d** überführt werden. In der $^1\text{H-NMR}$ Analyse des Rohproduktes konnte bereits nach 20 h ein vollständiger Umsatz festgestellt werden, wobei die Epoxidierung überraschenderweise diastereoselektiv erfolgte. Die Bestimmung der relativen Konfiguration erfolgte erneut über $^1\text{H-NMR}$ Analyse, in der als erstes die signifikanten Protonensignale von 1a-H und 3-H identifiziert wurden (Abbildung 27).

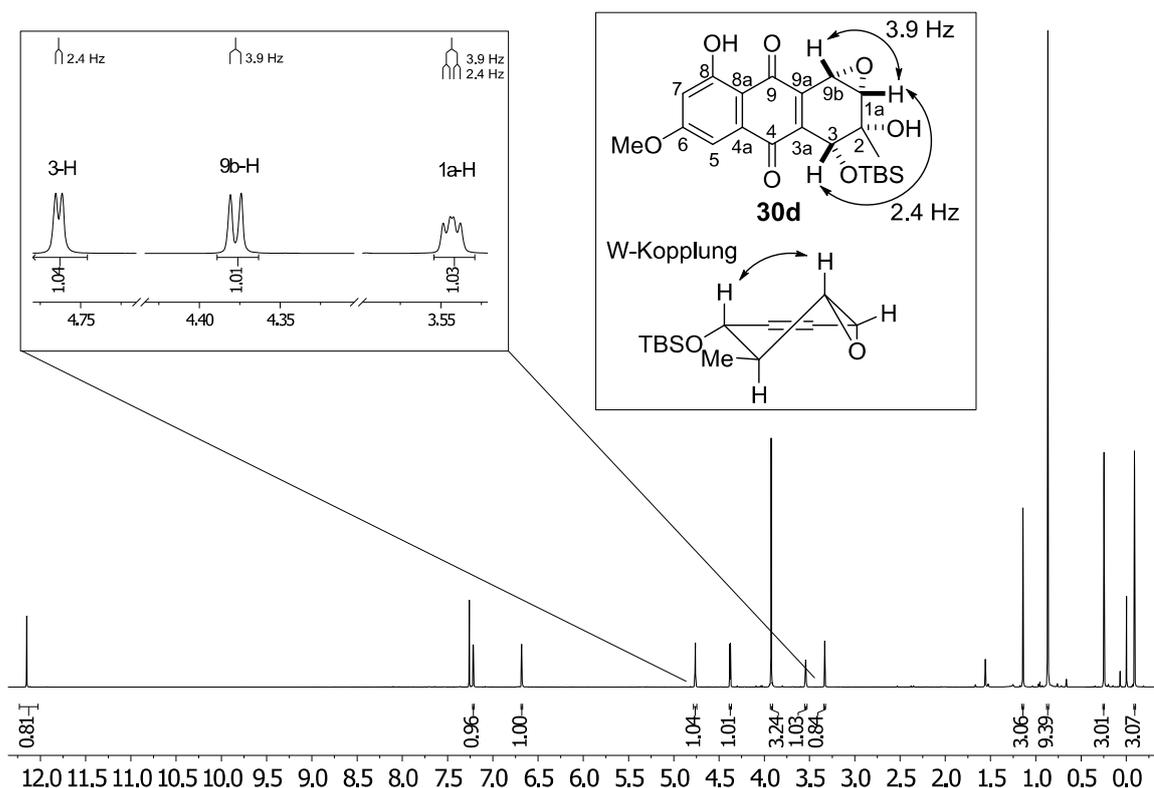
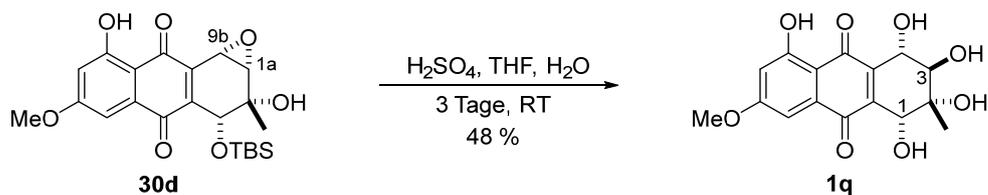


Abbildung 27: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) von Epoxid **30d** unter Betrachtung der Multiplizität der Protonen 1a-H, 3-H und 9b-H. Es ist darauf zu achten, dass der herangezoomte Bereich eine Unterbrechung der chemischen Verschiebung besitzt.

Die signifikanten Protonensignale von 1a-H und 3-H weisen jeweils dieselbe Multiplizität wie im Epoxid **30c** auf (siehe im Vergleich dazu Abbildung 18), wobei sich die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten leicht unterscheiden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Epoxid **30d** kann die Kopplungskonstante von $^3J_{1a,9b} = 3.8 \text{ Hz}$ in

den Protonensignalen von 1a-H und 9b-H bestimmt werden, die die *cis*-Stellung beider Protonen verdeutlicht. Des Weiteren kann eine „W-Kopplung“ mit einer Fernkopplungskonstanten von ${}^4J_{1a,3} = 2.4$ Hz für 1a-H und 3-H bestimmt werden, die auf eine *cis*-Beziehung beider Protonen deutet. Daraus abgeleitet sind die OTBS-Gruppe, der tertiäre Alkohol und das Epoxid jeweils *cis*-ständig zueinander. Es kann vermutet werden, dass der tertiäre Alkohol im *cis*-Diol **29c** eine pseudo-axiale Position besitzt und mit der Peroxycarbonsäure einen diastereoselektiven Angriff der Doppelbindung zum Epoxid **30d** steuert (*syn*-Epoxidierung). Dies würde auch den vollständigen Umsatz des *cis*-Diols **29c** nach bereits 20 h erklären, wobei das *trans*-Diol **29b** erst nach fünf Tagen vollständig umgesetzt wurde.

Im nächsten Schritt wurde das Epoxid **30d** unter den säurekatalytischen Bedingungen für drei Tage bei Raumtemperatur umgesetzt (Schema 46). Nach Neutralisation und Extraktion wurde das Rohprodukt mittels präparativer DC aufgetrennt, die einzelnen farbigen Spots isoliert und mittels ${}^1\text{H-NMR}$ Analyse untersucht. In den meisten Proben wurden Produktgemische unbekannter Verbindungen detektiert, deren Protonensignale nicht eindeutig zuzuordnen waren. Allerdings konnte ein sauberes Produkt **1q** in 48 % Ausbeute isoliert werden, dessen ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ähnliche chemische Verschiebungen und Multiplizitäten im Vergleich zu den Produkten **1c** und **1n** aufwies.



Schema 46: Säurekatalysierte Epoxidöffnung von Epoxid **30d** zum Produkt **1q**.

Als nächstes sollte die relative Konfiguration der isolierten Verbindung **1q** durch die zuvor etablierten analytischen Methoden der NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden. Hierzu wurde zunächst das ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Hinblick auf die charakteristische „W-Kopplung“ zwischen den Protonen 1-H und 3-H untersucht. Die Tatsache, dass diese allerdings nicht bestimmt werden konnte, müssen die beiden Protonen eine *trans*-Beziehung zueinander aufweisen. Demzufolge muss die Epoxidöffnung an C-1a Position stattgefunden haben, was im Gegensatz zu den Ringöffnungen der Epoxide **30b** und **30c** steht, deren Epoxidöffnung jeweils in aktivierter allylischer Position 9b erfolgte. Eine genaue Erklärung, warum sich die Position der Epoxidöffnung von Verbindung **30d** unterscheidet, kann an dieser Stelle nicht angegeben werden. Als nächstes wurden die ROESY- und TOCSY-Spektren und das gekoppelte ${}^{13}\text{C}$ -Spektrum unter Berücksichtigung des Power-Gated-Decoupling-Verfahrens aufgenommen.

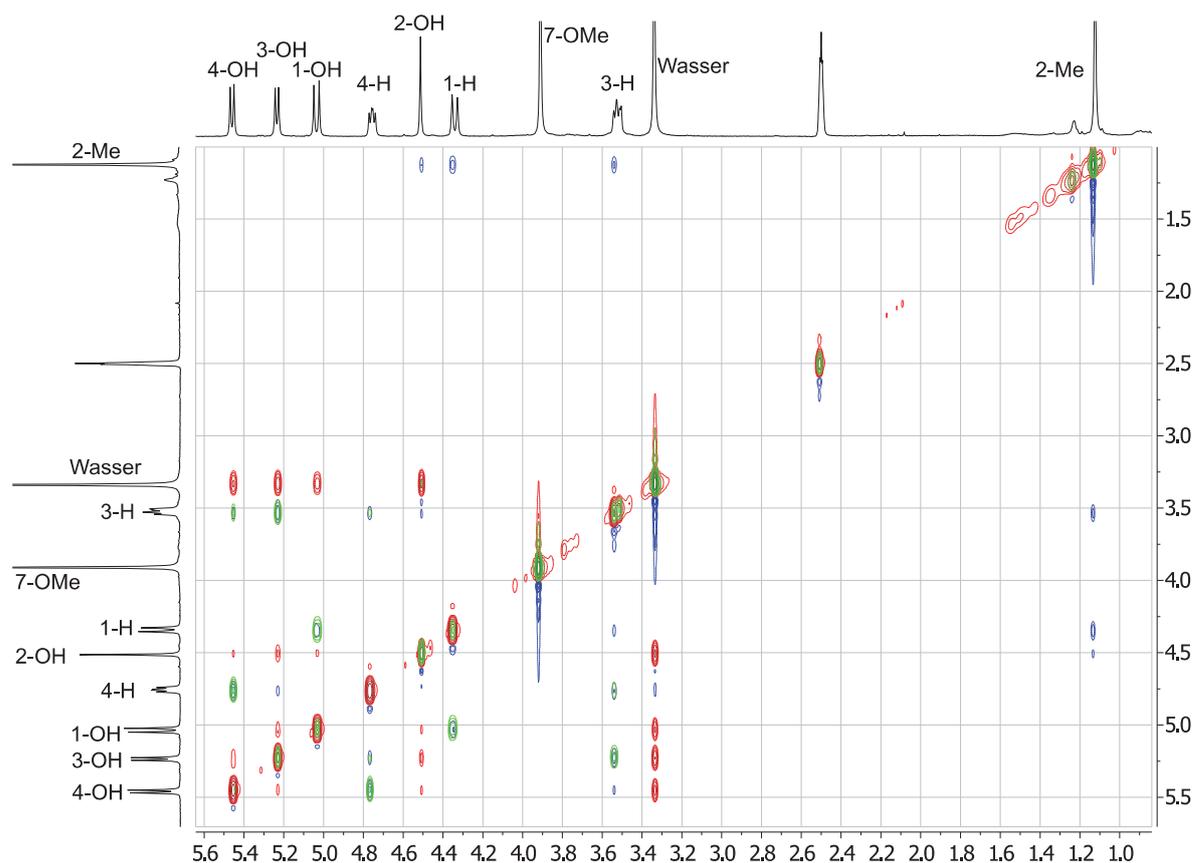


Abbildung 28: Überlagerung des ROESY-Spektrums (rot und blau) mit dem TOCSY-Spektrum (grün) zur eindeutigen Bestimmung der reinen ROE-Signale von Verbindung **1q**. Neben den drei wichtigen ROE-Signalen (blau) können viele Artefakte beobachtet werden, die durch Protonenaustausch der Hydroxygruppen untereinander und jener mit Wasser entstehen.

Wie in Abbildung 28 gezeigt, konnten in den übereinandergelegten ROESY- und TOCSY-Spektren deutliche ROE-Korrelationen von 2-Me mit 1-H, 3-H und 2-OH detektiert werden (blau). Ebenso wurden viele Artefakte beobachtet (rot), die auf den Protonenaustausch zwischen Wasser und Hydroxygruppen sowie den Hydroxygruppen untereinander zurückzuführen sind. In den detektierten TOCSY-Signalen korreliert 1-H mit 1-OH, 3-H mit 3-OH und 4-H sowie 4-H mit 3-OH und 4-OH (grün), die in der Auswertung der räumlichen Wechselbeziehung nicht berücksichtigt wurden. Zusätzlich wurde das gekoppelte ^{13}C -Spektrum unter Berücksichtigung des Power-Gated-Decoupling-Verfahrens mit der Continuous-Wave-Methode aufgenommen, in der die Fernkopplungskonstante $^3J_{\text{C},1\text{H}} = 2.1 \text{ Hz}$ bestimmt wurde und einen Winkel zwischen 60° und 70° ergeben muss. Dies konnte mithilfe der energetisch optimierten *Chem3D*-Struktur durch MM2-Berechnung von Verbindung **1q** bestätigt werden, da der Winkel zwischen der Carbonylbindung an C-9 und der Bindung zwischen C-1 und 1-H einen Wert von 66° zeigt (Abbildung 29). Daraus ableitend muss 1-H eine pseudo-axiale Position aufweisen.

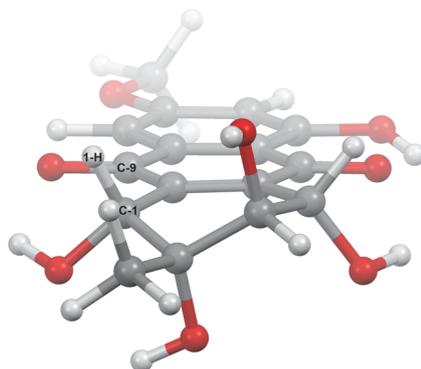


Abbildung 29: Energetisch optimierte *Chem3D*-Struktur der Verbindung **1q**.

Die Ergebnisse der NMR-Experimente können zusammengefasst durch das Konformer **E** angegeben werden, in dem die Methylgruppe erneut eine pseudo-äquatoriale Position aufweist und die Hydroxygruppen 2-OH, 3-OH und 4-OH eine pseudo-axiale Position besitzen (Abbildung 30). Aus Konformer **E** geht ebenfalls die pseudo-axiale Position von 1-H hervor, die durch das Power-Gated-Decoupling-Verfahren erhalten wurde. Im Vergleich zu den Produkten **1c** und **1n** ist in Verbindung **1q** die andere konformere Sesselform bevorzugt (vergleiche Abbildung 21 und Abbildung 25).

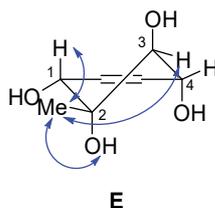


Abbildung 30: Dreidimensionale Darstellung der ROE-Signale von Verbindung **1q** durch das Konformer **E** unter Berücksichtigung der relativen Konfiguration.

4.2.3.4 Zusammenfassung des Kapitels

1. In der Syntheseroute 1 konnten die racemischen Verbindungen Altersolanol A (**1c**), das all-*trans* Produkt **1n** und das Derivat **1q** in sechs Stufen hergestellt werden.
2. Die Schlüsselreaktion stellte die regioselektive *Diels-Alder* Reaktion aus dem Dienophil **2g** mit dem Dien **3c** dar. Die relative Konfiguration des Produktes **87a** wurde durch HMBC-Korrelation und Kristallstrukturanalyse bestimmt $\rightarrow DV > 95:5$ und *endo*-Selektivität.
3. Die Entwicklung der konsekutiven Synthesestrategie ausgehend vom Dienophil **2g** führte zum *trans*-Diol **29a** und dem *cis*-Diol **29b** über vier Stufen mit einer Ausbeute von 52 % bzw. 22 %.
4. Während die Epoxidierung von *trans*-Diol **29a** unselektiv zu den Epoxiden **30b** und **30c** führte, konnte das Epoxid **30d** diastereoselektiv aus dem *cis*-Diol **29b** hergestellt werden.
5. Die Öffnung der Epoxide **30b** und **30c** erfolgte in aktivierter allylischer Position C-9b, sodass einerseits Altersolanol A (**1c**) und andererseits das all-*trans* Produkt **1n** erhalten

wurde. Im Gegensatz wurde das Epoxid **30d** in C-1a Position zur Verbindung **1p** geöffnet.

6. Die nach *Krohn et al.* bekannten Verbindungen Altersolanol A (**1c**) und das all-*trans* Produkt **1n** stellten ein ideales Testsystem zur Entwicklung einer analytischen Methode dar (NMR-Spektroskopie):
 - Die charakteristische „W-Kopplung“ im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verdeutlicht eine *cis*-Beziehung der jeweiligen Protonen.
 - ROESY-Experimente und das Power-Gated-Decoupling-Verfahren mit Continuous-Wave-Methode zeigen die räumlichen Korrelationen, sodass die konforme Sesselform der finalen Produkte bestimmt werden konnte.
7. Die Methoden der NMR-Spektroskopie wurden auf die unbekannte Verbindung **1p** angewendet, sodass die relative Konfiguration bestimmt werden konnte.

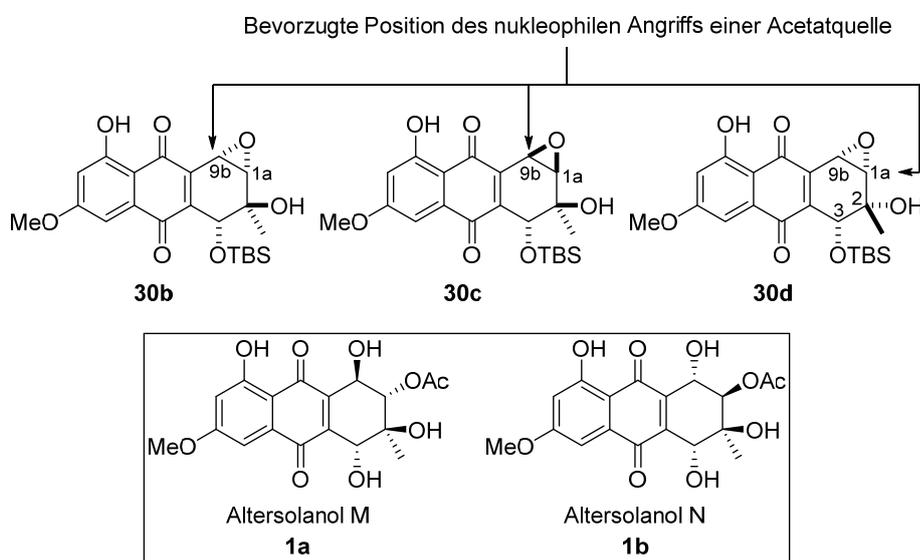


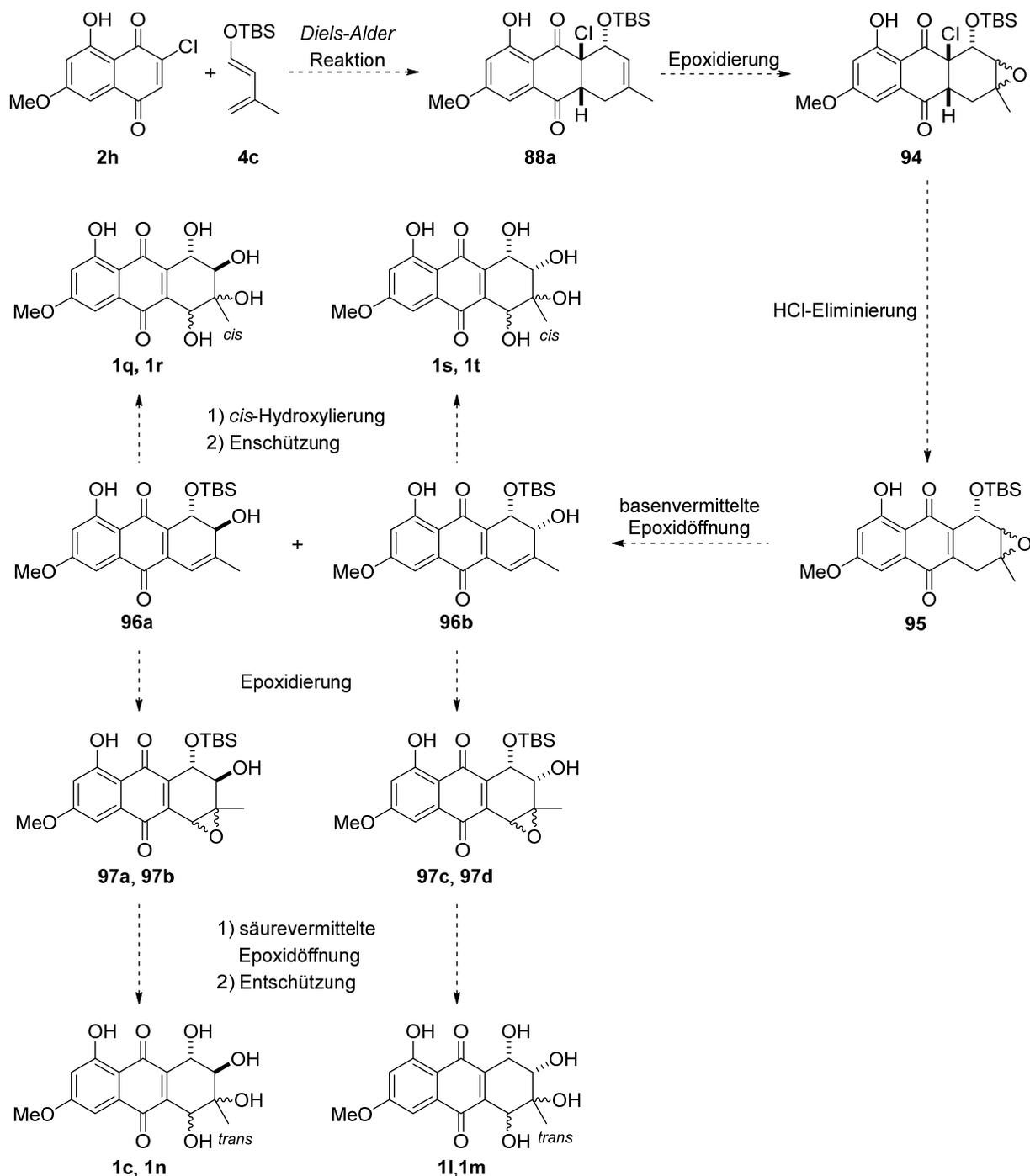
Abbildung 31: Überblick der Epoxidöffnung der Verbindungen **30b**, **30c** und **30d** mit Acetaten (oben) und den beiden Zielverbindungen **1a** und **1b** (unten).

Wie in Abbildung 31 gezeigt, würden die Epoxidöffnungen der Verbindungen **30b** und **30c** mit Essigsäure oder Acetaten im Hinblick auf die Synthese der mono-acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**) lediglich unerwünschte Konstitutionsisomere ergeben. Der nukleophile Angriff am Epoxid müsste selektiv an der Position C-1a erfolgen, was bei den Epoxiden **30b** und **30c** nicht beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu erfolgte die Epoxidöffnung von Verbindung **30d** an Position C-1a. Allerdings weisen die Hydroxygruppen an C-2 und die OTBS-Gruppe an C-3 eine *cis*-Beziehung auf, sodass hier ein unerwünschtes Diastereomer entstehen würde.

→ **Entwicklung einer neuen Synthesestrategie!**

4.2.4 Totalsynthese von racemischen Altersolanolen nach Route 2

Nachdem in Syntheseroute 1 wichtige Kenntnisse hinsichtlich der Durchführbarkeit und der Analytik der synthetisierten Verbindungen erlangt wurden, soll im folgenden Abschnitt die Synthesestrategie der Route 2 beschrieben werden (Schema 47). Obwohl in Kapitel 4.1.2.2 die Synthese des TMS-geschützten Diens **4d** beschrieben wurde, wurde aufgrund der Ergebnisse aus der Syntheseroute 1 auf eine Umsetzung verzichtet.



Schema 47: Synthesestrategie der Route 2 zur Totalsynthese von racemischen Altersolanolen.

Im ersten Schritt soll das chloresubstituierte Dienophil **2h** mit dem TBS-geschützten Dien **4c** in einer regioselektiven *Diels-Alder* Reaktion zum Produkt **88a** umgesetzt werden.

Strukturaufklärung erneut durch Auswertung der HMBC-Korrelationen erfolgte (Abbildung 32).

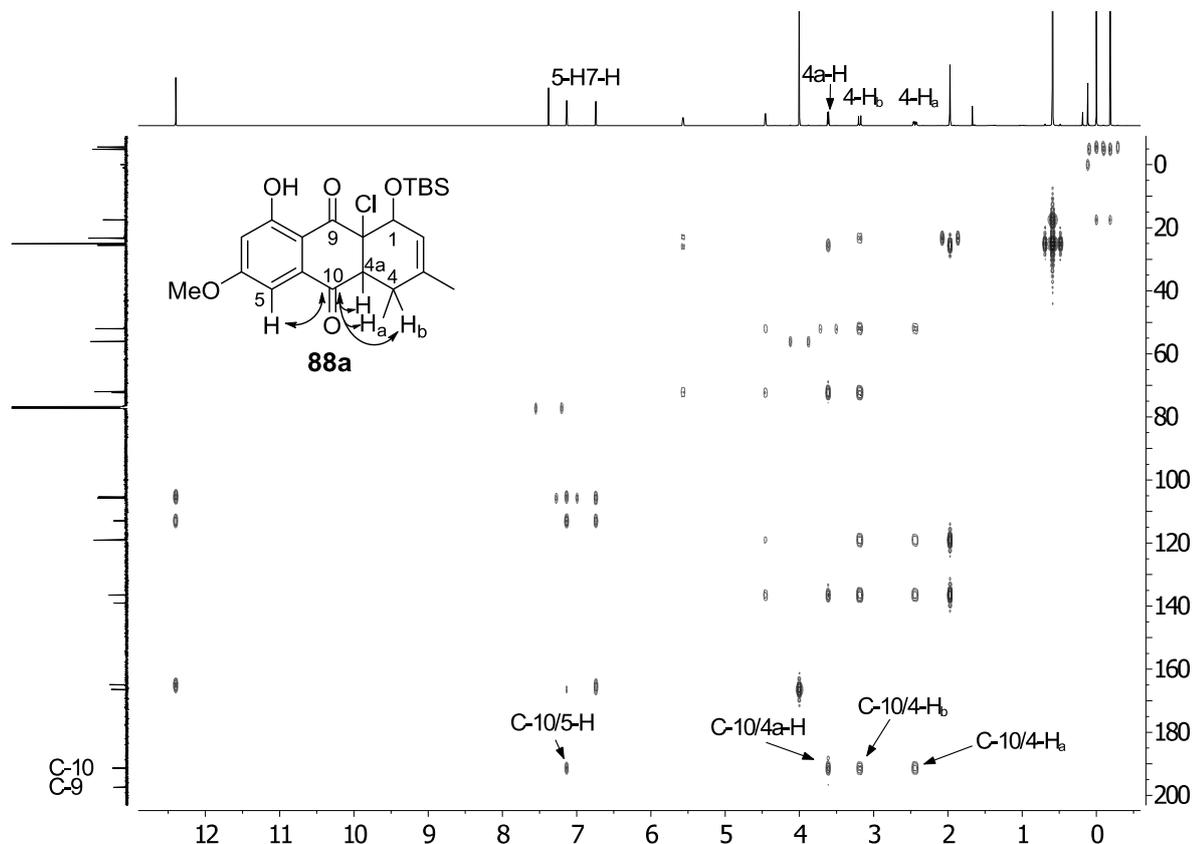


Abbildung 32: HMBC-Spektrum (CDCl_3 , 600 MHz) des *Diels-Alder* Produktes **88a** unter Berücksichtigung der charakteristischen Korrelationen.

Als erstes wurden erneut die Protonensignale von 5-H und 7-H im ^1H -NMR-Spektrum identifiziert und zugeordnet, sodass daraus eine Unterscheidung der beiden Carbonylkohlenstoffe C-9 und C-10 erfolgen konnte (siehe hierzu Kapitel 4.1.3). Im abgebildeten HMBC-Spektrum sind die wichtigsten Korrelationen der Carbonylkohlenstoffatome C-9 und C-10 mit den dazu gehörigen Protonen angegeben. Während C-9 keine Wechselwirkung mit 1-H zeigte, konnten HMBC-Korrelationen von C-10 mit 5-H, 4a-H, 4-H_a und 4-H_b beobachtet werden. Infolgedessen konnte die chemische Grundstruktur der Verbindung **88a** eindeutig angegeben werden, wobei die relative Konfiguration erneut durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden konnte (Abbildung 33).

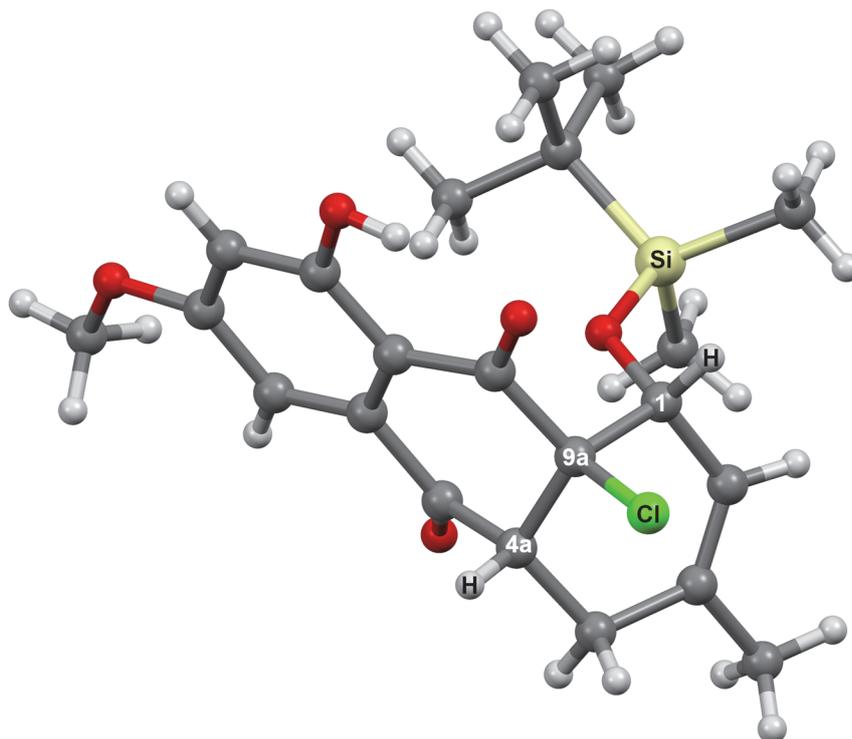


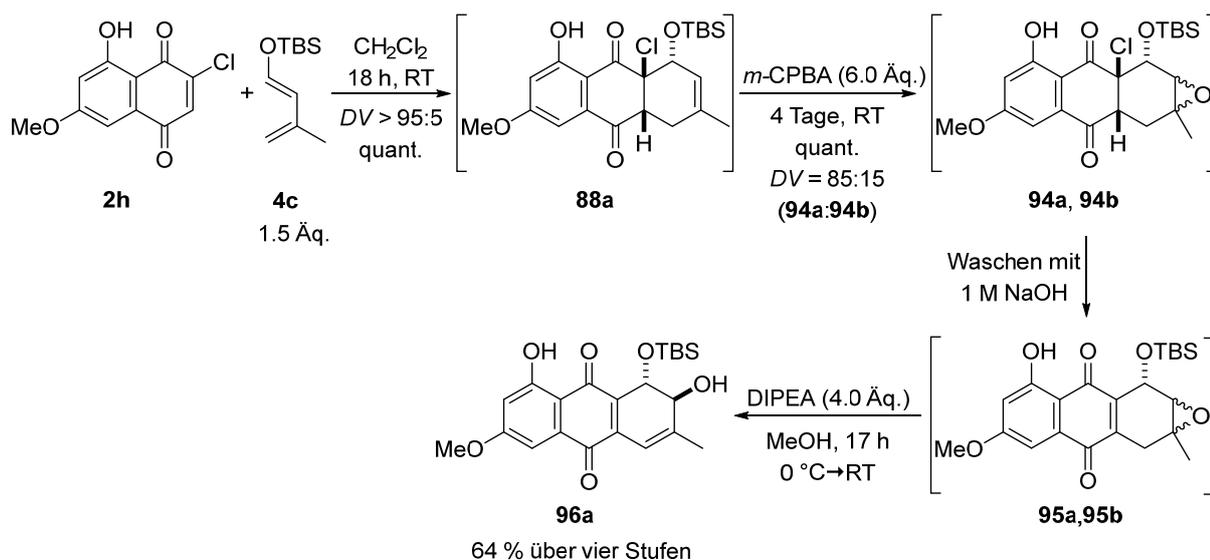
Abbildung 33: Struktur des *Diels-Alder* Produktes **88a** im Kristall (Kristallisation als Racemat).¹¹

In der Kristallstruktur des *Diels-Alder* Produktes **88a** kann die vorher bestimmte Kohlenstoffgrundstruktur bestätigt werden, wobei erneut auch eine *endo*-Zuordnung festgestellt werden kann. Diese ist auf die *cis*-Stellung des Chloratoms an C-9b mit dem Proton 1-H zurückzuführen. Neben der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen der *peri*-Hydroxygruppe und dem Carbonylsauerstoffatom an C-10 ist eine starke Verzerrung des neu gebildeten Sechsrings zu beobachten.

4.2.4.2 Synthese der mono-TBS-geschützten Diole **96**

Nachdem die *Diels-Alder* Reaktion das erwünschte Produkt **88a** ergab, sollten als nächstes die mono-TBS-geschützten Diole **96a** und **96b** synthetisiert werden. In Anlehnung an Syntheseroute 1 war die Isolierung der einzelnen Zwischenprodukte aufgrund ihrer Instabilität nicht zu erwarten, sodass hier erneut eine konsekutive Synthesestrategie verfolgt und angewendet wurde. Im Vergleich zu Route 1 sollte die HCl-Eliminierung hier erstmals durch Waschen mit 1 M NaOH-Lösung anstelle der Adsorption auf Kieselgel untersucht werden, sodass ein Zeitgewinn von mindestens einer Woche erzielt werden sollte. Die Ergebnisse der konsekutiven Synthesesequenz sind in Schema 49 dargestellt.

¹¹ Die Röntgenkristallstrukturanalyse wurde von Dr. *Wolfgang Frey*, Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart, durchgeführt.



Schema 49: Die konsekutive Synthesestrategie ausgehend vom Dienophil **2h** führte zum *trans*-Diol **96a** über vier Stufen.

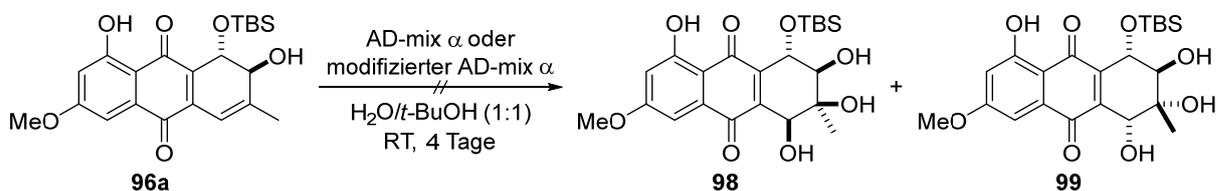
Im ersten Schritt wurde erneut das Dienophil **2h** mit dem Dien **4c** zum *Diels-Alder* Produkt **88a** umgesetzt. Nachdem die $^1\text{H-NMR}$ Analyse nach 18 Stunden einen vollständigen Umsatz zeigte, wurde ein Überschuss an *m*-CPBA zu der Reaktionslösung gegeben. Nach vier Tagen wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein vollständiger Umsatz beobachtet, wobei die Epoxide **94a** und **94b** in einem Diastereomerenverhältnis von 85:15 hergestellt wurden. Im Vergleich zu Route 1 kann vermutet werden, dass das Epoxid **94a** durch *anti*-Epoxidierung in Bezug auf die OTBS-Gruppe das Hauptprodukt darstellte, welches in der $^1\text{H-NMR}$ Analyse jedoch nicht eindeutig bestimmbar war. Während in Syntheseroute 1 die Epoxidierung des *Diels-Alder* Produktes **87a** in einem Diastereomerenverhältnis von 69:31 erfolgte, konnte in der Epoxidierung der Verbindung **88a** eine Erhöhung der Diastereoselektivität festgestellt werden. Dieses Ergebnis kann mit der Kristallstruktur von *Diels-Alder* Produkt **88a** erklärt werden (Abbildung 33). In dieser blockiert die TBS-Schutzgruppe die hintere Seite der Doppelbindung, sodass ein *anti*-Angriff der Peroxycarbonsäure in Bezug zur OTBS-Gruppe von der Vorderseite zum Epoxid **94a** begünstigt sein sollte. Die hier beschriebene sterische Hinderung ist im Vergleich zur Kristallstruktur des *Diels-Alder* Produktes **87a** deutlich ausgeprägter und erklärt die bessere Diastereoselektivität (vergleiche Abbildung 16).

Nachdem ein vollständiger Umsatz zu den Epoxiden **94a** und **94b** vorlag, wurde der Reaktionsansatz mit einer 1 M NaOH-Lösung gewaschen. Dies führte dazu, dass die überschüssigen Äquivalente der Peroxycarbonsäure entfernt wurden, was durch $^1\text{H-NMR}$ Analyse bestätigt wurde. Allerdings wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zusätzlich eine Änderung der chemischen Verschiebung des phenolischen Protons von Epoxid **94a** festgestellt. Nachdem anschließend mehrmals mit 1 M NaOH-Lösung gewaschen wurde, konnte eine vollständige Verschiebung dieses Protonensignals erzielt werden, wobei das andere keine Änderung in der chemischen Verschiebung zeigte. Bei genauer Betrachtung des

^1H -NMR-Spektrums dieses Produktgemisches fiel auf, dass das Protonensignal des Brückenkopffprotons 4a-H von Epoxid **94a** und **94b** fehlte, sodass eine HCl-Eliminierung und damit die Ausbildung der Doppelbindung zum Produkt **95a** bzw. **95b** stattgefunden haben musste. Dies konnte durch ^{13}C -NMR Analyse bestätigt werden, wobei im Bereich von 140–142 ppm charakteristische Kohlenstoffsignale detektiert wurden, die den Kohlenstoffatomen der neu aufgebauten Doppelbindung zuzuordnen waren. Im letzten Schritt wurde die beiden Eliminierungsprodukte **95a** und **95b** mit DIPEA umgesetzt, wobei hieraus lediglich das mono-TBS-geschützte *trans*-Diol **96a** isoliert werden konnte. Dieses war in einer Gesamtausbeute von 64 % nach vier Stufen ausgehend vom Dienophil **2h** zugänglich. Es kann vermutet werden, dass das Eliminierungsprodukt **95b** in der basenvermittelten Epoxidöffnung zum *cis*-Diol **96b** geöffnet wurde, dieses allerdings aufgrund einer Wassereliminierung und damit vollständigen Aromatisierung nicht isoliert werden konnte.

4.2.4.3 Synthese von Altersolanolen

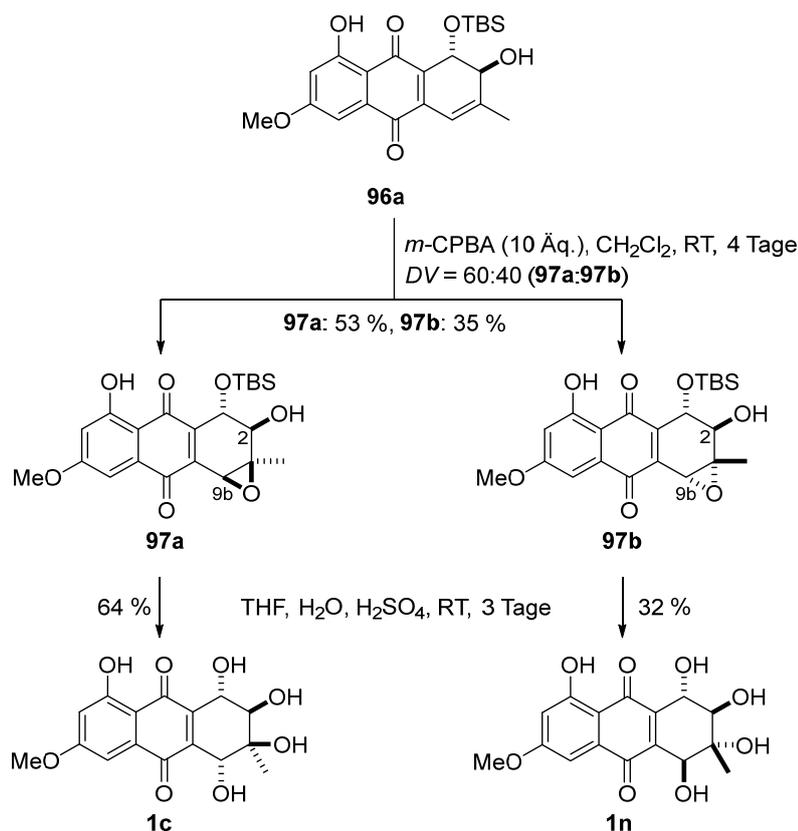
Als erstes sollte das *trans*-Diol **96a** durch *Sharpless*-Dihydroxylierung in die *cis*-ständigen Produkte **98** und **99** überführt werden (Schema 50).^[219] Wie schon in Route 1 beschrieben, zeigt die Doppelbindung eine sehr geringe Reaktivität, sodass mit kommerziell erhältlichem AD-Mix α und mit der modifizierten Variante keine Reaktion beobachtet wurde.^[237, 238] Auf weitere Optimierungsreaktionen der *cis*-Dihydroxylierung wurde verzichtet.



Schema 50: Versuch der *Sharpless*-Dihydroxylierung von *trans*-Diol **96a** mit (modifiziertem) AD-Mix α .

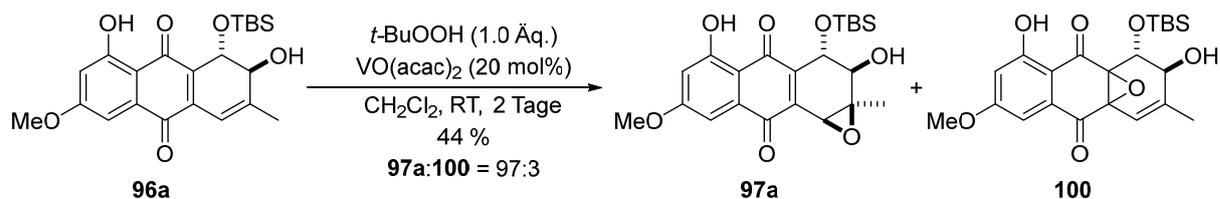
Nachdem die *cis*-Dihydroxylierung wie in Route 1 nicht durchführbar war, sollte im Folgenden erneut auf die erfolgreiche zweistufige Synthesestrategie aus Epoxidierung und Ringöffnung zurückgegriffen werden. Das *trans*-Diol **96a** wurde mit einem Überschuss an *m*-CPBA umgesetzt, wobei nach vollständiger Reaktion ein Diastereomerenverhältnis von 60:40 mittels ^1H -NMR Analyse des Rohproduktes festgestellt werden konnte (Schema 51). Durch Säulenchromatographie konnten die beiden Diastereomere getrennt werden, sodass das Epoxid **97a** in 53 % Ausbeute und das Epoxid **97b** in 35 % Ausbeute erhalten wurde. Die Strukturaufklärung der beiden Produkte sollte durch Auswertung der ^1H -NMR-Spektren erfolgen, in denen die charakteristische „W-Kopplung“ in den Protonensignalen von 2-H und 9b-H eindeutig das Epoxid **97a** angeben sollte. Allerdings überlagerten die beiden Protonensignale aufgrund einer sehr ähnlichen chemischen Verschiebung, sodass keine eindeutige Auswertung stattfinden konnte. Es kann in beiden Spektren allerdings vermutet werden, dass 9b-H ein breites Singulett ausbildet und daher in beiden Verbindungen keine „W-Kopplung“ vorliegt. Nachdem die relative Konfiguration der Epoxide **97a** und **97b** nicht bestimmt werden konnte, sollte als nächstes mit der säurekatalytischen Epoxidöffnung unter den etablierten Reaktionsbedingungen aus

der Syntheseroute 1 fortgeföhren werden. Wöhrend die Epoxidringöffnung von Verbindung **97a** zu Altersolanol A (**1c**) in 64 % Ausbeute föhrte, konnte das all-*trans* Produkt **1n** ausgehend von Epoxid **97a** in 32 % Ausbeute synthetisiert werden. Die ¹H-NMR-Spektren der beiden isolierten Produkte waren identisch zu denen aus Route 1, sodass die relative Konfiguration der synthetisierten Produkte bekannt war. Basierend auf diesen Ergebnissen konnte vermutet werden, dass ebenfalls eine Epoxidöffnung in allylischer Position stattgefunden haben musste, sodass das Epoxid **97a** durch *syn*-Epoxidierung bezogen auf den sekundären Alkohol und das Epoxid **97b** durch *anti*-Epoxidierung bezogen auf den sekundären Alkohol entstand.



Schema 51: Synthese von Altersolanol A (**1c**) und dem all-*trans* Produkt **1n** ausgehend vom *trans*-Diol **96a** in zwei Stufen. Die Unterscheidung der beiden diastereomeren Epoxide **97a** und **97b** wurde durch die in Route 1 erzielten Ergebnisse der Epoxidöffnung in Position C-9b abgeleitet.

Nachdem die relative Konfiguration in den Epoxiden **97a** und **97b** lediglich vermutet werden konnte, sollte zusätzlich das *trans*-Diol **96a** in einer diastereoselektiven *syn*-Epoxidierung mittels VO(acac)₂/TBHP-System umgesetzt werden. Hier wurde die Synthese des Epoxids **97a** erwartet, sodass neben einer eindeutigen Bestimmung der zuvor unselektiv synthetisierten Epoxide auch eine Verbesserung der Gesamtausbeute von Altersolanol A (**1c**) möglich sein sollte.



Schema 52: Diastereoselektive Epoxidierung von *trans*-Diol **96a**.

Wie in Schema 52 gezeigt, ergab die vanadiumkatalysierte *syn*-Epoxidierung das Epoxid **97a** mit einer Ausbeute von 44 %. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des hier synthetisierten Produktes war mit dem Epoxid, welches zu Altersolanol A (**1c**) geöffnet wurde, identisch. Daraus resultierend war die zuvor vermutete relative Konfiguration der Verbindungen **97a** und **97b** richtig.

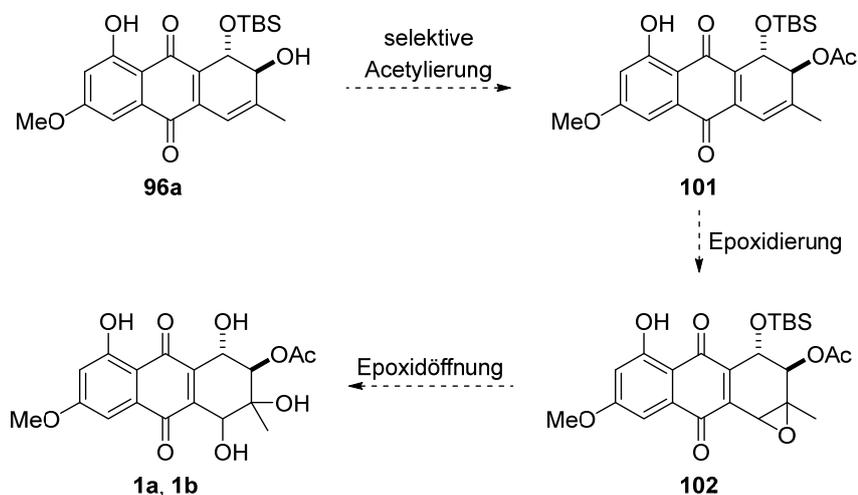
Im Protonenspektrum wurde zudem ein Nebenprodukt detektiert, das nicht dem Epoxid **97b** zuzuordnen war. Infolgedessen wurde das *cis*-ständige Epoxid **97a** mit einer Regio- und nicht Diastereoselektivität von 97:3 synthetisiert, da es sich bei dem Nebenprodukt aller Wahrscheinlichkeit nach um Verbindung **100** handelte. Während die Synthese des Epoxids **97a** auf die Koordination des Vanadiums mit TBHP durch die Hydroxygruppe zurückzuführen war, erfolgte die unkatalysierte Epoxidierung zum Epoxid **100** an der Doppelbindung des Tetrahydroanthrachinons. Insgesamt konnten mit dieser Studie die zuvor vermuteten chemischen Strukturen der Epoxide **97a** und **97b** bestätigt werden. Darauf basierend musste die jeweilige Epoxidöffnung zu den Produkten **1c** und **1n** in allylischer Position erfolgen. Allerdings konnte im Vergleich zu der unselektiven Epoxidierungen keine Ausbeutesteigerung durch die vanadiumkatalysierte Reaktion zum Epoxid **97a** erhalten werden (44 % im Vergleich zu 53 % Ausbeute), sodass im Falle einer enantioselektiven Synthese auf die unselektive Epoxidierung mit *m*-CPBA zurückgegriffen werden soll.

4.2.4.4 Zusammenfassung des Kapitels

1. In der Syntheseroute 2 konnten Altersolanol A (**1c**) und das all-*trans* Produkt **1n** hergestellt werden.
2. Die Schlüsselreaktion stellte auch hier die regioselektive *Diels-Alder* Reaktion aus dem Dienophil **2h** mit dem Dien **4c** dar. Die relative Konfiguration des Produktes **88a** wurde durch HMBC-Korrelation und Kristallstrukturanalyse bestimmt $\rightarrow DV > 95:5$ und *endo*-Selektivität.
3. Die Anwendung der konsekutiven Synthesestrategie ausgehend vom Dienophil **2h** ergab das *trans*-Diol **96a** mit einer Ausbeute von 64 % über vier Stufen.
4. Die Strukturaufklärung der Epoxide **97a** und **97b** konnte nicht durch Auswertung der charakteristischen „W-Kopplung“ im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erfolgen.
 - Rückschlüsse aus Route 1 unter Berücksichtigung der allylischen Epoxidöffnung in Position C-9b ließen die relative Konfiguration der Verbindungen **97a** und **97b**

vermuten. Die Bestätigung dieser erfolgte durch die diastereoselektive Epoxidierung mittels VO(acac)₂/THBP-System.

→ **Entwicklung einer möglichen Synthesestrategie!**

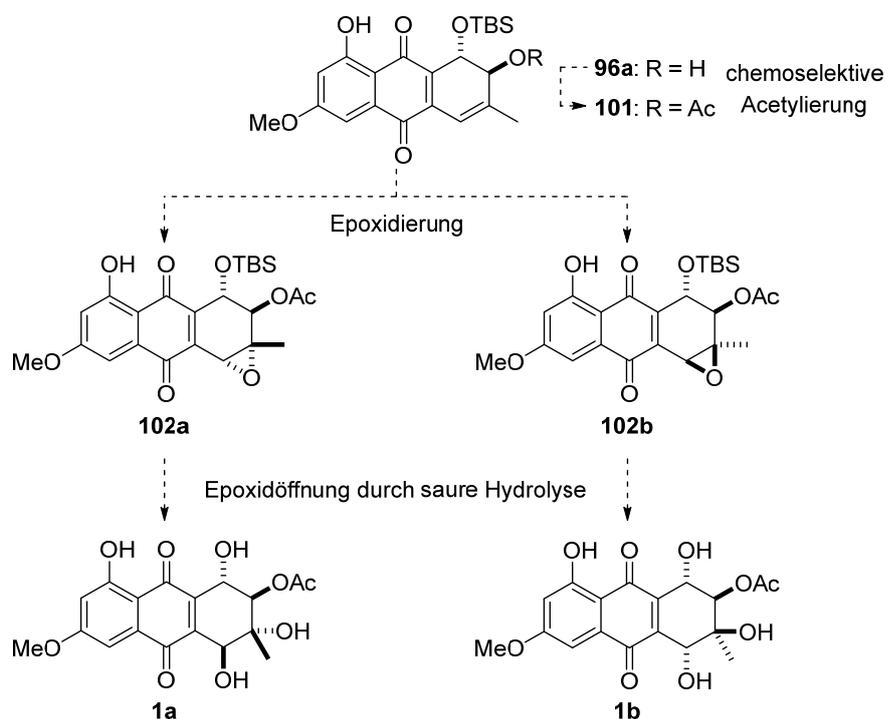


Schema 53: Die allgemeine Synthesestrategie ausgehend von *trans*-Diol **96a** zu den mono-acetylierten Produkten **1a** und **1b** mittels chemoselektiver Acetylierung, Epoxidierung und anschließender Öffnung.

Im Hinblick auf die Synthese der mono-acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**) würde eine chemoselektive Acetylierung von *trans*-Diol **96a** die erwünschte Acetatgruppe in C-2 Position im Produkt **101** ergeben. Nach anschließender Epoxidierung und Öffnung sollte eine Synthese der Zielverbindungen möglich sein, wobei zu untersuchen gilt, ob die Acetatgruppe unter den verwendeten Reaktionsbedingungen stabil ist.

4.2.5 Totalsynthese von racemischen mono-acetylierten Altersolanolen

In diesem Abschnitt soll die entwickelte Synthesestrategie ausgehend aus der Syntheseroute 2 zu den mono-acetylierten Altersolanolen M (**1a**) und N (**1b**) und die dadurch erzielten Ergebnisse beschrieben werden. In Schema 54 ist der konzipierte Synthesepfad dargestellt. Beginnend beim *trans*-Diol **96a** soll eine chemoselektive Acetylierung des sekundären Alkohols zum Acetat **101** führen, sodass die erwünschte Acetatposition wie in den finalen Produkten erhalten wird. Es ist jedoch zu beachten, dass mit der phenolischen Hydroxygruppe eine weitere reaktive Alkoholfunktionalität im Molekül vorliegt, die ebenso acetyliert werden kann. Bei einer erfolgreichen Acetylierung soll das Acetat **101** im nächsten Schritt mit *m*-CPBA epoxidiert werden, wobei eine unselektive Epoxidierung zu den Epoxiden **102a** und **102b** erwartet wird. Die jeweilige Brønsted-Säure-katalysierte Epoxidöffnung soll in Anlehnung an die Ergebnisse der Syntheserouten 1 und 2 an der allylischen Position erfolgen, sodass Altersolanol M (**1a**) aus dem Epoxid **102a** und Altersolanol N (**1b**) aus dem Epoxid **102b** entsteht. Hierbei gilt es eine geeignete Methode der Epoxidöffnung zu entwickeln, in der die Acetatgruppe unter den verwendeten Reaktionsbedingungen erhalten bleibt und nicht abgespalten wird. Zusätzlich sollen die einzelnen Zwischenprodukte isoliert und deren Struktur unter Anwendung der etablierten Methoden der NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden.



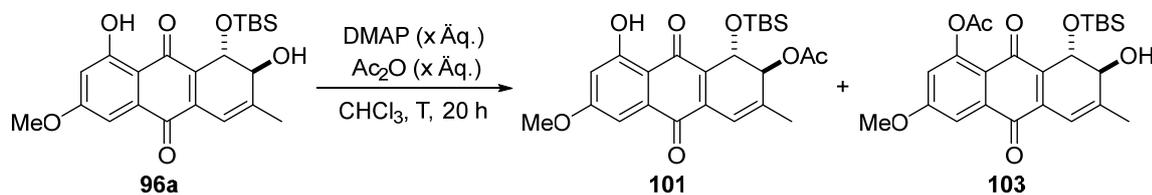
Schema 54: Syntheseroute zu Altersolanol M (**1a**) und N (**1b**) ausgehend von *trans*-Diol **96a** durch selektive Acetylierung, Epoxidierung und anschließender Öffnung durch saure Hydrolyse.

4.2.5.1 Untersuchung der chemoselektiven Acetylierung

Die Acetylierung von *trans*-Diol **96a** sollte in Anlehnung an eine Synthesevorschrift der *Porco*-Arbeitsgruppe erfolgen, in der ebenfalls ein sekundärer Alkohol in Gegenwart einer

phenolischen Hydroxygruppe chemoselektiv acetyliert wurde.^[241, 242] In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der chemoselektiven Acetylierung zusammengefasst.

Tabelle 8: Ergebnisse der chemoselektiven Acetylierung von *trans*-Diol **96a**.



Eintrag ^a	DMAP (x Äq.)	Ac ₂ O (x Äq.)	T [°C]	Ausbeute [%] ^b	
				101	103
1 ^[242]	0.1	1.2	-40	-	-
2 ^[241]	0.1	1.2	-5	-(60) ^c	-
3	0.1	6.0	-5	97	-
4	1	6.0	-5	28	-
5	1	6.0	22	13	87

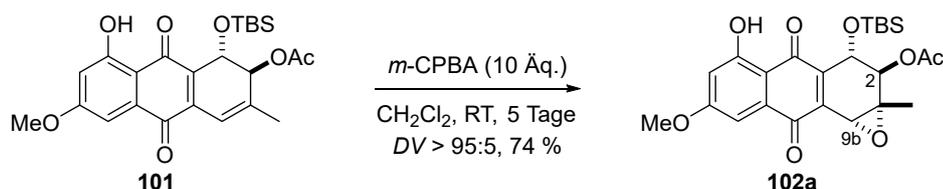
^a Substratkonzentration 25 µmol/mL. ^b Isolierte Ausbeute. ^c Isolierte Ausbeute nach Zugabe von weiteren 14 Äq. Ac₂O.

In Anlehnung an die Synthesevorschriften der *Porvo*-Arbeitsgruppe sollte die Acetylierung von *trans*-Diol **96a** bei -40 °C^[242] und -5 °C^[241] erprobt werden. Allerdings konnte kein Umsatz von *trans*-Diol **96a** bei einer Temperatur von -40 °C unter Verwendung von 1.2 Äquivalenten Essigsäureanhydrid und 0.1 Äquivalenten DMAP als Acylgruppentransferkatalysator festgestellt werden (Eintrag 1). Als die Reaktion bei einer Temperatur von -5 °C durchgeführt wurde, konnte nach 18 h erneut kein Umsatz beobachtet werden, sodass diesmal erneut Essigsäureanhydrid (14 Äq.) zum Reaktionsansatz zugegeben wurde. Die Reaktion wurde für weitere 15 h bei -5 °C umgesetzt, wobei das erwünschte Produkt **101** in 60 % Ausbeute zugänglich war und die Synthese von Produkt **103** nicht beobachtet wurde (Eintrag 2). Die gewählten Äquivalente an Essigsäureanhydrid erfolgten willkürlich und sollten lediglich überprüfen, ob eine Reaktion grundsätzlich möglich war. Daraus resultierend wurde die Reaktion bei -5 °C und 6.0 Äquivalenten an Essigsäureanhydrid durchgeführt. Das erwünschte Produkt **101** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 97 % isoliert werden (Eintrag 3). Wurde die Reaktion allerdings mit 1.0 Äquivalenten an DMAP und -5 °C durchgeführt, so konnte das Acetat **101** in lediglich 28 % Ausbeute erhalten werden, die Acetylierung der phenolischen Hydroxygruppe wurde auch hier nicht beobachtet (Eintrag 4). Bei Raumtemperatur konnte eine Änderung der Chemoselektivität beobachtet werden, sodass die Verbindung **103** mit einer Ausbeute von 87 % das Hauptprodukt bildete (Eintrag 5). Zusammengefasst zeigte die Untersuchung der chemoselektiven Acetylierung, dass die eingesetzten Äquivalente an DMAP und Essigsäureanhydrid einen entscheidenden Einfluss auf die Ausbeute des erwünschten Produktes **101** besaßen. Zudem konnte bei Raumtemperatur die Chemoselektivität der Acetylierung umgekehrt und das Acetat **103** als Hauptprodukt erhalten werden. Eine mögliche Erklärung könnte in der schnellen Bildung des reaktiven

Intermediates und der gleichzeitigen Freisetzung der schwachen Base (Acetat) liegen, welche die Protonierung des Phenols begünstigt. Damit verbunden ist eine erhöhte Nucleophilie, sodass die Acetylierung bevorzugt an dieser Position stattfindet.

4.2.5.2 Untersuchung der Epoxidierung und Epoxidöffnung

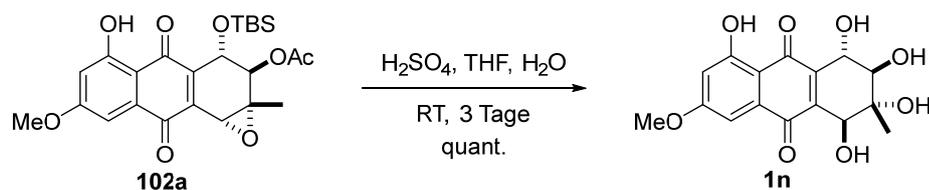
Nachdem das acetylierte Produkt **101** in nahezu quantitativer Ausbeute hergestellt wurde (Tabelle 8, Eintrag 3), wurde als nächstes mit *m*-CPBA epoxidiert und die Reaktion auf ihre Diastereoselektivität untersucht. Die ¹H-NMR Analyse des Rohproduktes offenbarte überraschenderweise, dass die Epoxidierung diastereoselektiv erfolgte, sodass letztendlich das Epoxid **102a** in 74 % Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 55).



Schema 55: Diastereoselektive Epoxidierung von *trans*-Acetat **101** zum Produkt **102a** in 74 % Ausbeute.

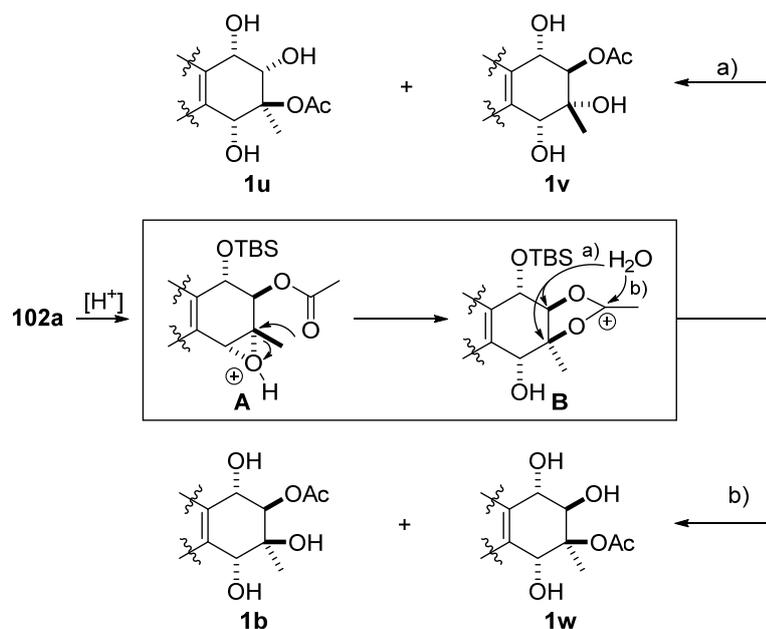
Die relative Konfiguration des Epoxids **102a** wurde durch Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums bestimmt, in dem erneut die ⁴J-Fernkopplung der Protonensignale von 2-H und 9b-H untersucht wurde. Während die „W-Kopplung“ der Epoxide **30b** und **30c** aus der Syntheseroute 1 eine Größe von 2.4 Hz bzw. 2.6 Hz besaßen, konnte in Verbindung **102a** lediglich die Kopplungskonstante ⁴J_{2,9b} = 0.8 Hz detektiert werden. Diese ist im Vergleich zu den Epoxiden **30b** und **30c** sehr klein und war kaum bestimmbar, sodass diese als nicht charakteristisch für eine „W-Kopplung“ eingeordnet wird. Unter Vorbehalt wird für das isolierte Produkt **102a** eine *trans*-Beziehung zwischen dem Epoxid und der Acetatgruppe angegeben.

Als nächstes sollte die Epoxidöffnung von Verbindung **102a**, wie in den Syntheserouten 1 und 2 beschrieben, durchgeführt und untersucht werden (Schema 56). Allerdings bewahrheiteten sich die Schwierigkeiten der Epoxidöffnung mit Erhalt der Acetatgruppe, da das all-*trans* Produkt **1n** in quantitativer Ausbeute entstand und durch ¹H-NMR Analyse eindeutig bestimmt werden konnte. Dieses Resultat zeigte, dass neben der Abspaltung der TBS-Schutzgruppe auch die des Acetats stattgefunden hat. Unter den aus Syntheserouten 1 und 2 berücksichtigten Ergebnissen sollte die Epoxidringöffnung bevorzugt an der allylischen Position erfolgen, sodass die zuvor bestimmte *trans*-Konfiguration des Epoxids **102a** bestätigt werden konnte.



Schema 56: Die Epoxidöffnung von Verbindung **102a** mittels saurer Hydrolyse führte zum all-*trans* Produkt **1n** in quantitativer Ausbeute.

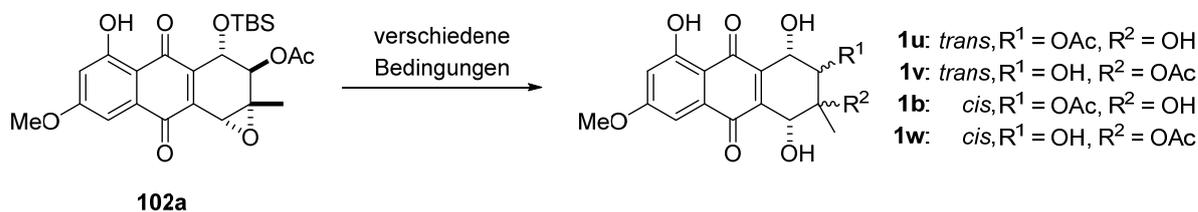
Infolgedessen musste die Synthesestrategie angepasst werden, in der das Epoxid in Verbindung **102a** nicht durch einen „äußeren“ nukleophilen Angriff, sondern durch einen intramolekularen Nachbargruppeneffekt der Acetatgruppe geöffnet werden sollte. In der Literatur sind hierzu einige Beispiele bekannt, in denen Epoxide durch den Nachbargruppeneffekt einer Acetatgruppe geöffnet wurden und deren Produkte anschließend die Acetatgruppe stets enthielten.^[243-248] Der postulierte Mechanismus und die daraus resultierenden Produkte sind in Schema 57 vereinfacht dargestellt. Im ersten Schritt entsteht durch Protonierung das aktivierte Epoxid **A**, welches durch den intramolekularen Angriff des Acetats in das zyklische Acetoxoniumion **B** umgewandelt wird. Die nachfolgende Addition von Wasser, während der Reaktion oder in der nachfolgenden Aufarbeitung, ist entscheidend für die Produktbildung der Reaktion. Hierbei ist die Reihenfolge der nachfolgenden Schritte nicht exakt hervorzusagen, jedoch sollte eine Abspaltung der TBS-Schutzgruppe zusammen mit der Öffnung des Acetoxoniumions **B** zu entweder a) den *trans*-ständigen acetylierten Produkten **1u** und **1v** oder b) den *cis*-ständigen Produkten Altersolanol N (**1b**) und dem Derivat **1w** führen. Die *trans*- bzw. *cis*-Beziehung ist hierbei auf die Acetatgruppe und dem tertiären Alkohol bezogen. Die Öffnung durch Weg a) würde einer *Prévost*-ähnlichen Hydroxylierung entsprechen, die normalerweise in Abwesenheit von Wasser durch S_N2-Substitution direkt am Cyclohexenring erfolgen würde.^[249] Im Weg b) würde der Angriff von Wasser am stabilisierten Carbeniumion des zyklischen Acetoxoniumions **B** einer *Woodward*-Reaktion gleichkommen, sodass zuerst ein zyklisches Hemiorthoacetat gebildet wird, welches nachfolgend in die *cis*-ständigen Produkte **1b** und **1w** gespalten wird.^[250] Anhand dieser postulierten Mechanismen sollte die Synthese von Altersolanol M (**1a**) nicht möglich sein, allerdings sollten die publizierten NMR-Daten aus dem Patent von *Pretsch et al.* als Referenz dienen.^[124]



Schema 57: Postulierter Mechanismus der intramolekularen Nachbargruppenbeteiligung zu den a) *trans*-ständigen acetylierten Produkten **1u** und **1v** und den b) *cis*-ständigen acetylierten Produkten **1b** und **1w**.

Im Folgenden wurde die Nachbargruppen-assistierte Epoxidöffnung von Verbindung **102a** mit den in der Literatur bekannten Reaktionsbedingungen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

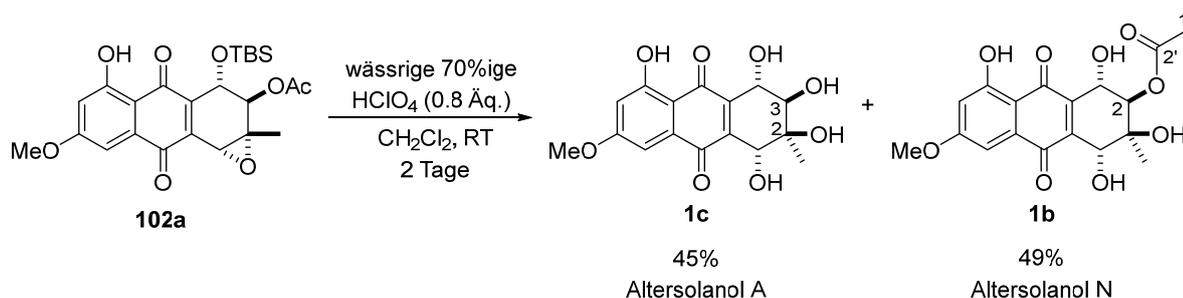
Tabelle 9: Versuche der intramolekularen Epoxidöffnung durch Nachbargruppenbeteiligung.



Eintrag ^a	Lösungsmittel	Säure	Temperatur [°C]	Ergebnis
1	CH ₂ Cl ₂	TFA	0	kein Umsatz
2	THF/H ₂ O (1:1)	TFA	0–22	kein Umsatz
3	THF	AcOH	50	kein Umsatz
4	THF	BF ₃ ·Et ₂ O	22	kein Umsatz
5	THF	HIO ₄ ·2 H ₂ O	22	kein Umsatz
6	THF	HClO ₄	22	vollständiger Umsatz nach 20 h

^a **102a** (32 μmol)

Während das Acetat **102a** mit Trifluoressigsäure (TFA),^[245, 251] Essigsäure,^[246] BF₃·Et₂O,^[244, 247] oder Periodsäure^[248] nach zwei Tagen nicht umgesetzt wurden (Eintrag 1–5), konnte bereits nach 20 h ein vollständiger Umsatz mit 70%iger (w/w) wässriger Perchlorsäure nach der Synthesevorschrift von Morrison *et al.*^[244] und der Ikekawa-Arbeitsgruppe^[243] festgestellt werden (Eintrag 6). Nachdem die Reaktion mittels präparativer DC gereinigt wurde, konnte im ¹H-NMR-Spektrum eines isolierten Spots die Bildung eines acetylierten Altersolanols erahnt, aber aufgrund einer starken Verunreinigung jedoch nicht eindeutig bestimmt werden. Infolgedessen wurde die Reaktion in einem größeren Maßstab wiederholt, wobei THF und Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet wurden. In der Reaktion mit dem Lösungsmittel THF konnte das zuvor erzielte Ergebnis reproduziert werden, wobei erneut kein sauberes ¹H-NMR-Spektrum des isolierten Produktes möglich war. Wurde stattdessen das Acetat **102a** in Dichlormethan mit der 70%igen (w/w) wässrigen Perchlorsäure umgesetzt, so konnte neben einem vollständigen Umsatz auch die Ausbildung eines roten Niederschlages im Reaktionsgefäß beobachtet werden. Die beiden intensivsten Spots auf der präparativen DC wurden separiert und zeigten saubere Produkte im ¹H-NMR-Spektrum. Die erste Verbindung konnte in 45 % Ausbeute erhalten und eindeutig als Altersolanol A (**1c**) identifiziert werden, während das andere Produkt in einer Ausbeute von 49 % synthetisiert wurde und Altersolanol N (**1b**) darstellte (Schema 58).



Schema 58: Epoxidöffnung von Acetat **102a** mit Perchlorsäure zu Altersolanol A (**1c**) und Altersolanol N (**1b**).

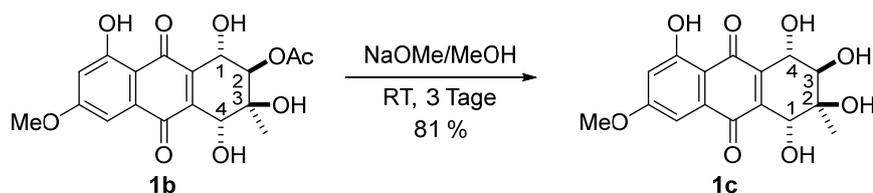
Die genaue Zuordnung der Acetatposition erfolgte durch die Auswertung des HMBC-Spektrums, in dem 2-H eine Korrelation mit C-2' zeigt und das Acetat somit an C-2 Position im Molekül vorliegen muss. Im Folgenden muss beachtet werden, dass sich die IUPAC-Benennung von Altersolanol N (**1b**) aufgrund der höheren Priorität der Acetatgruppe verglichen mit dem Altersolanol A (**1c**) ändert, was mit einer unterschiedlichen Nummerierung der einzelnen Kohlenstoffatome einhergeht. Die Tatsache, dass Altersolanol A (**1c**) synthetisiert wurde und eindeutig eine *cis*-Beziehung zwischen 3-OH und dem tertiären 2-OH vorliegt, kann davon ausgegangen werden, dass die *Woodward*-Reaktion in Weg b) gegenüber der *Prévost*-Reaktion in Weg a) favorisiert war (vergleiche Schema 57). Aus diesem Grund sollte das mono-acetylierte Produkt **1b** ebenfalls eine *cis*-Beziehung von 2-OAc und 3-OH aufweisen, welche es durch Vergleich der publizierten ¹H- und ¹³C-NMR-Daten von Altersolanol M (**1a**)^[124] und N (**1b**)^[105] zu überprüfen galt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Publierte ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten von Altersolanol M (**1a**) und Altersolanol N (**1b**).

#	Altersolanol M (1a) ^[124]		Altersolanol N (1b) ^[105]	
	δ_{H} (DMSO- d_6)	δ_{C}	δ_{H} (DMSO- d_6)	δ_{C}
1	4.68 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz)	65.9	4.68 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz)	65.9
2	5.25 (d, $J = 7.6$ Hz)	76.8	5.25 (d, $J = 7.6$ Hz)	76.7
2'	-	170.2	-	170.2
3	-	72.2	-	72.2
4	4.37 (d, $J = 5.9$ Hz)	68.6	4.37 (d, $J = 5.9$ Hz)	68.6
4a	-	142.0	-	142.0
5	7.04 (d, $J = 2.5$ Hz)	106.8	7.04 (d, $J = 2.5$ Hz)	106.8
6	-	165.5	-	165.5
7	6.85 (d, $J = 2.5$ Hz)	106.1	6.85 (d, $J = 2.5$ Hz)	106.1
8	-	163.2	-	163.2
8a	-	109.6	-	109.5
9	-	187.8	-	187.8
9a	-	143.8	-	143.8
10	-	183.4	-	183.4
10a	-	133.2	-	133.2
1'-Me	2.11 (s)	21.8	2.11 (s)	21.8
3-Me	1.13 (s)	20.9	1.13 (s)	20.9
6-OMe	3.91 (s)	56.3	3.91 (s)	56.3
1-OH	5.34 (d, $J = 6.2$ Hz)		5.34 (d, $J = 6.2$ Hz)	
3-OH	4.86 (s)		4.86 (s)	
4-OH	5.98 (d, $J = 6.0$ Hz)		5.98 (d, $J = 5.9$ Hz)	
8-OH	12.17 (s)		12.17 (s)	

Wie Tabelle 10 zu entnehmen ist, sind alle chemischen Verschiebungen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten der publizierten NMR-Daten von Altersolanol M (**1a**)^[124] und N (**1b**)^[105] exakt identisch. Dies führte dazu, dass die relative Konfiguration des synthetisierten Produktes nicht zweifelsfrei geklärt werden konnte. Aufgrund von fehlenden analytischen Daten (Drehwert!) kann schlussendlich vermutet werden, dass es sich bei beiden publizierten Naturstoffen **1a** und **1b** um ein und dieselbe Verbindung handelt, dessen absolute Konfiguration nicht eindeutig definiert zu sein scheint.

Der finale Beweis der relativen Konfiguration des synthetisierten Produktes sollte durch Entschützung der Acetatgruppe erfolgen, sodass entweder Altersolanol A (**1c**) oder das all-*trans* Produkt **1n** entsteht, bei denen die relative Konfiguration in den Syntheserouten 1 und 2 eindeutig durch NMR-Spektroskopie charakterisiert wurden. Würde stattdessen ein Derivat mit noch unbekannter chemischer Struktur entstehen, so müsste die relative Konfiguration der neuen Verbindung durch ROESY-Experimente bestimmt werden und dann auf das vorherige acetylierte Produkt übertragen werden.



Schema 59: Die Abspaltung der Acetatgruppe unter *Zemplén*-Bedingungen führte zu Altersolanol A (**1c**) in 81 % Ausbeute, resultierend in einer *cis*-Beziehung der Acetatgruppe mit dem tertiären Alkohol von Altersolanol N (**1b**).

Wie in Schema 59 gezeigt, gelang die Abspaltung der Acetatgruppe durch NaOMe/MeOH-Lösung (*Zemplén*-Bedingung^[252]), bei der Altersolanol A (**1c**) in 81 % Ausbeute als einziges Produkt isoliert wurde. Insofern musste die Ausgangsverbindung ebenfalls eine *cis*-Beziehung zwischen 2-OAc und 3-OH vorliegen, sodass Altersolanol N (**1b**) gleichgestellt mit 3-O-Acetyl-Altersolanol A ist. Die chemische Struktur der synthetisierte mono-acetylierten Verbindung **1b** entspricht jener in der publizierten Arbeit von *Debbab et al.*^[105]

Nachdem die relative Konfiguration von Altersolanol N (**1b**) experimentell bestimmt wurde (Schema 59), sollte diese durch NMR-Spektroskopie zusätzlich bewiesen werden. Als erstes konnte durch das Power-Gated-Decoupling-Verfahren die Kopplungskonstante $^3J_{10C,4H} = 2.4$ Hz zwischen C-10 und 4-H bestimmt werden, die auf eine pseudo-äquatoriale Position von 4-H deutet. Zusätzlich wurde die Kopplungskonstante $^3J_{1,2} = 7.7$ Hz im 1H -NMR-Spektrum bestimmt, die eine pseudo-*trans*-diaxiale Beziehung der Protonen 1-H und 2-H angibt. Im ROESY-Spektrum kann zudem eine starke Korrelationen von 3-Me mit 2-H, 4-H, 3-OH und 4-OH und eine schwache Korrelationen von 4-H mit 3-OH, 2-H mit 4-OH und 1-H mit 3-OH festgestellt werden (Abbildung 34). Aufgrund der geringen Substratkonzentration und der damit verbundenen höheren Konzentration von Wasser, welches durch das deuterierten DMSO- d_6 in die NMR Probe gelangte, wurden leider starke Schlieren in der Vertikalen und der Horizontalen im ROESY-Spektrum erhalten (blaue Schlieren). Diese erschwerten zwar die Auswertung, die wichtigen ROE-Signale waren allerdings nicht betroffen.

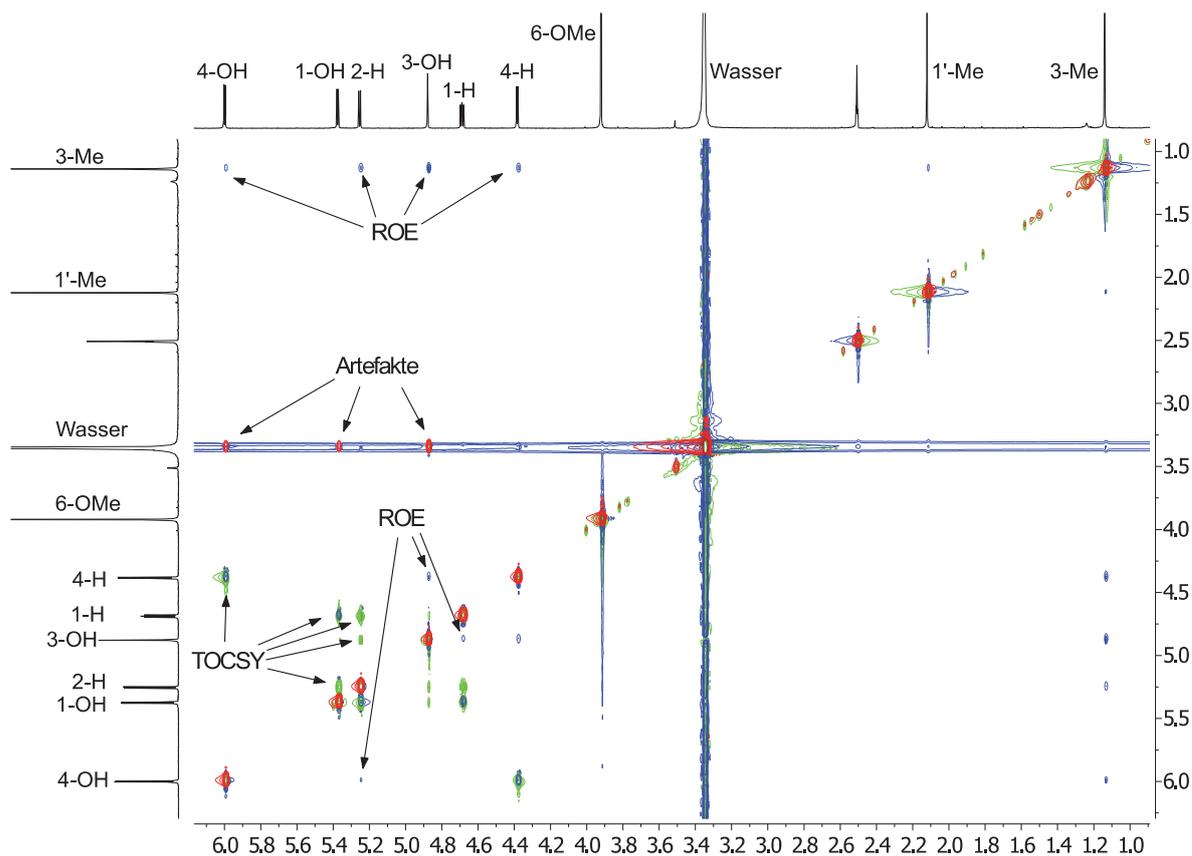


Abbildung 34: Übereinandergelegtes ROESY- und TOCSY-Spektrum von Alterssolanol N (**1b**).

In Abbildung 35 sind die räumlichen Wechselwirkungen der ROE-Signale im Konformer **F** dreidimensional dargestellt. Die Methylgruppe nimmt dabei erneut eine pseudo-äquatoriale Position ein, sodass 4-H ebenfalls eine pseudo-äquatoriale Position aufweist. Die detektierte Kopplungskonstante aus dem gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum durch Anwendung des Power-Gated-Decoupling-Verfahrens bestätigte zusätzlich die pseudo-äquatoriale Position von 4-H. Zudem besitzt 2-H eine pseudo-axiale Position, aus der die pseudo-*trans*-diaxiale Beziehung zu 1-H eindeutig hervorgeht. Sowohl die ROE-Korrelation von 2-H mit 4-OH als auch jene von 1-H mit 3-OH verdeutlicht eine *cis*-Beziehung bzw. eine pseudo-1,3-diaxiale Wechselwirkung der jeweiligen Protonen zueinander, sodass Alterssolanol N (**1b**) in der konformereren Sesselform **F** vorliegt.

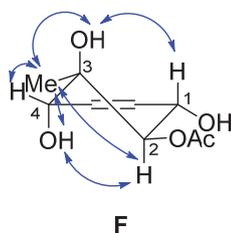


Abbildung 35: Dreidimensionale Darstellung der ROE-Signale und damit eindeutige Zuordnung der konformereren Sesselform **F** von Alterssolanol N (**1b**).

In einem weiteren Versuch wurde die Epoxidöffnung von Acetat **102a** unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen erneut durchgeführt, wobei der Reaktionsumsatz

mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse verfolgt wurde. In Abbildung 36 sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Reaktionskontrollen nach 14 h (2. v. o.), 38 h (mittig) und 62 Tagen (sic!) (2. v. u.) sowie die Referenzspektren von Altersolanol N (**1b**) (oben, rot) und Altersolanol A (**1c**) (unten, blau) dargestellt.

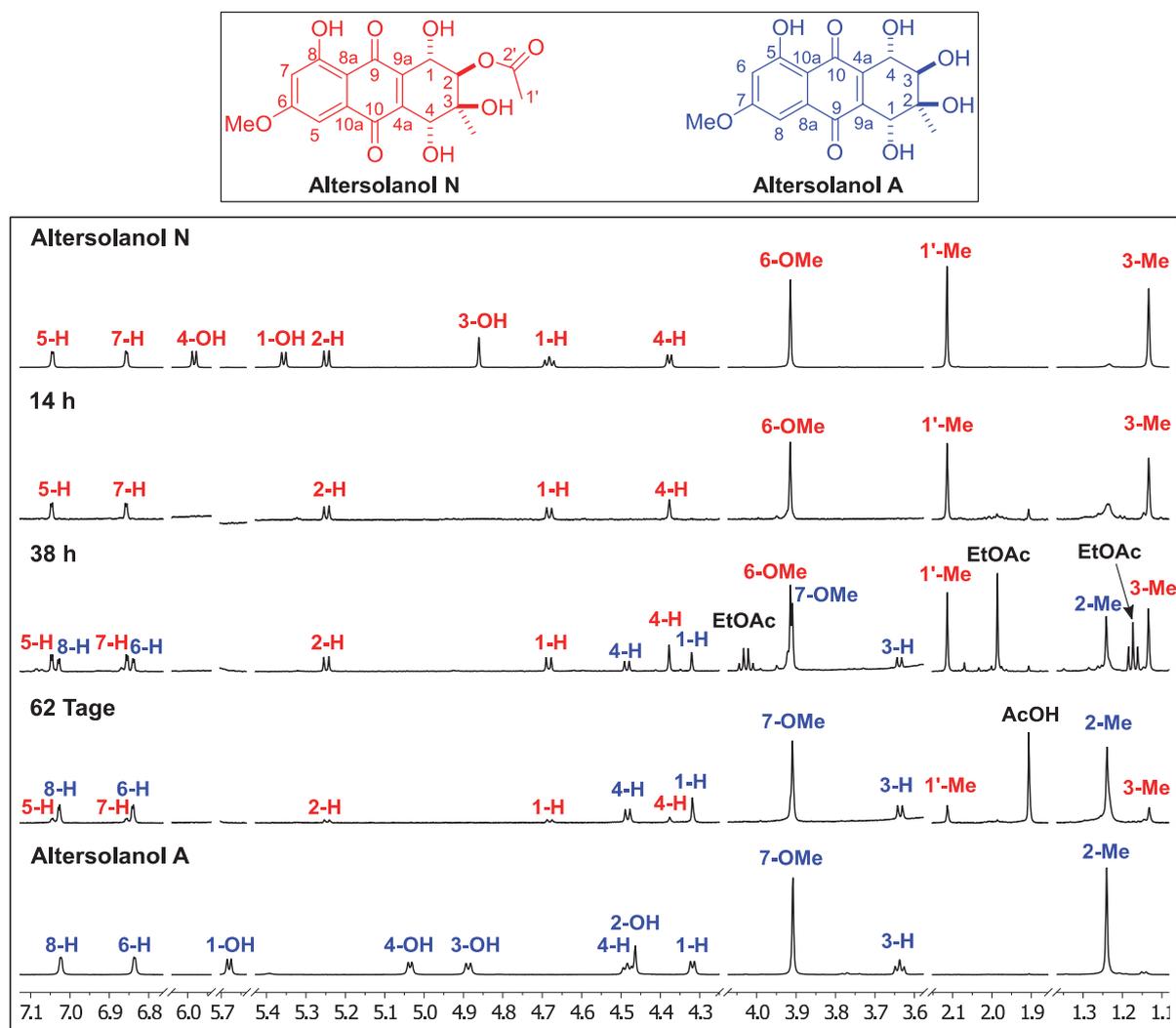
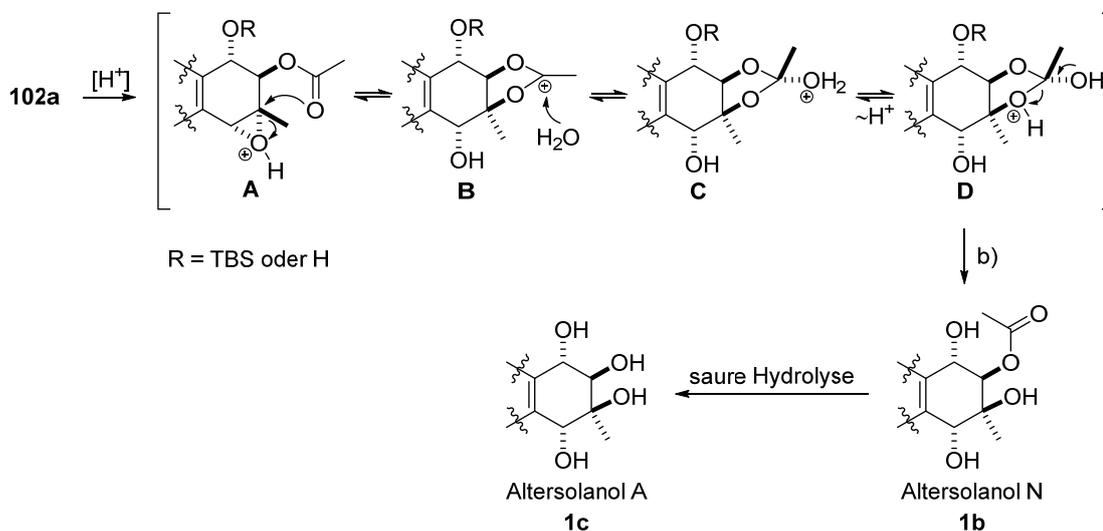


Abbildung 36: Übersicht der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (DMSO- d_6 , 600 MHz) der Epoxidöffnung von Verbindung **102a** nach 14 h, 38 h und 62 Tagen sowie den Referenzspektren von Altersolanol N (**1b**) (oben) und Altersolanol A (**1c**) (unten). Die jeweiligen Protonensignale von Altersolanol N (**1b**) sind in Rot, jene von Altersolanol A (**1c**) in Blau dargestellt.

Als nach 14 h die erste Reaktionskontrolle durchgeführt wurde, wurde überraschenderweise nur ein einziges Produkt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beobachtet, dessen Protonensignale eine identische chemische Verschiebung zu denen von Altersolanol N (**1b**) aufweisen (rot, 2. v. o.). Allerdings sind die Hydroxygruppen 1-OH, 2-OH und 4-OH nicht detektierbar, sodass diese nicht protoniert, sondern deuteriert zu sein scheinen. Damit einhergehend änderten sich die Multiplizitäten von 1-H, 2-H und 4-H, was mit der fehlenden Kopplung zu den jeweiligen Hydroxyprotonen begründet ist. Wurde die Reaktion allerdings weiter gerührt (38 h), konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Ausbildung von weiteren Protonensignalen beobachtet werden (blau). Diese zeigen eine identische

chemische Verschiebung zu denen von Altersolanol A (**1c**), wobei erneut die Hydroxygruppen nicht detektierbar sind und sich infolgedessen die Multiplizitäten der zugehörigen Protonen ändern. Als die Reaktion nach 62 Tagen erneut untersucht wurde, konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine fast vollständige Umsetzung zu Altersolanol A (**1c**) festgestellt werden (2. v. u.). Zudem konnte die Methylgruppe von Essigsäure als Hydrolyseprodukt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum detektiert werden. Mithilfe der NMR-Spektroskopie kann eindeutig beobachtet werden, dass das Epoxid **102a** regioselektiv zu Altersolanol N (**1b**) geöffnet wird. Anschließend wird die Acetatgruppe von Altersolanol N (**1b**) unter den sauren Bedingungen abgespalten, sodass Altersolanol A (**1c**) entsteht. Aufgrund der Tatsache, dass Altersolanol N (**1b**) schwer löslich in Dichlormethan ist und als roter Feststoff ausfällt, erfolgt die saure Hydrolyse der Acetatgruppe sehr langsam. Mit diesem Experiment konnte gezeigt werden, dass die Reaktionszeit in der Nachbargruppen-assistierten Epoxidöffnung von Verbindung **102a** entscheidend für die Ausbeute von Altersolanol N (**1b**) ist. Nachdem Altersolanol N (**1b**) in lediglich 49 % Ausbeute nach zwei Tagen erhalten wurde (vergleiche Schema 58), sollte eine Ausbeutesteigerung mit verkürzter Reaktionszeit möglich sein. Die ideale Reaktionszeit beträgt dabei maximal 14 h.

Anhand der gesamten experimentellen und spektroskopischen Ergebnisse kann ein plausibler Mechanismus der säurekatalysierten Epoxidöffnung von Verbindung **102a** durch den Nachbargruppeneffekt der Acetatgruppe angegeben werden (Schema 60).



Schema 60: Postulierter Mechanismus der Epoxidöffnung von Acetat **102a** zu Altersolanol N (**1b**) und Altersolanol A (**1c**).

Im ersten Schritt führt die Protonierung von Verbindung **102a** mittels wässriger Perchlorsäure zu einer Aktivierung des Epoxids **A**, die den nukleophilen Angriff der Acetatgruppe ermöglicht und daraufhin das Acetoxoniumion **B** ausbildet. Im nächsten Schritt addiert Wasser in Anlehnung an die *Woodward*-Reaktion von der sterisch weniger gehinderten Unterseite an das stabilisierte Carbeniumion, sodass das zyklische Hemioorthoacetat **C** entsteht. Anschließend wird durch Protonenwanderung auf das

Sauerstoffatom am tertiären Kohlenstoffatom Intermediat **D** ausgebildet, welches durch Abspaltung der TBS-Schutzgruppe und regioselektiver Öffnung Altersolanol N (**1b**) ausbildet. Die Reihenfolge der TBS-Entschützung und der Orthoacetatöffnung kann anhand der vorliegenden spektroskopischen Daten nicht genau angegeben werden. Die Tatsache, dass Altersolanol N (**1b**) jedoch als roter Feststoff in Dichlormethan ausfällt und somit aus dem Gleichgewicht der Reaktion entzogen wird, verhindert eine schnelle Hydrolyse der Acetatgruppe, sodass die Bildung von Altersolanol A (**1c**) erst mit verlängerter Reaktionszeit zu beobachten ist (vergleiche Abbildung 36).

Eine genaue Erklärung der regioselektiven Öffnung des aktivierten zyklischen Hemiorthoacetats **D** kann nicht eindeutig angegeben werden. Es kann allerdings vermutet werden, dass dieses Ergebnis mit stereoelektronischen Effekten begründet werden kann. Zu dieser Thematik wurden bereits mehrere Publikationen veröffentlicht, in denen die stereoelektronischen Effekte für genau diesen Fall untersucht wurden und einen Zusammenhang zwischen räumlicher Anordnung (Konformation) und Reaktivität zeigten.^[253-256] In den Publikationen der *Potter*-Arbeitsgruppe wurde die saure Hydrolyse von Orthoacetaten bzw. -benzoaten des *myo*-Inositols untersucht, wobei jeweils eine regioselektive Öffnung zu den entsprechenden Acetaten bzw. Benzoaten festgestellt wurde.^[255, 256] Hierbei nahmen die gebildeten Acetat- bzw. Benzoatgruppe immer eine axiale und die Hydroxygruppe eine äquatoriale Position ein. Diese Ergebnisse wurde mit der konformereren Sesselform und dem primären stereoelektronischen Effekt begründet, bei dem es zu einer Wechselwirkung eines besetzten bindenden oder nichtbindenden Orbitals (σ -, π - oder n-Orbital) mit einem unbesetzten antibindenden Orbital (σ^* - oder π^* -Orbital) kommt. In der Publikation der *Potter*-Arbeitsgruppe bilden die freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome im Hemiorthoester die besetzten nichtbindenden n-Orbitale aus, welche mit dem unbesetzten antibindenden σ^* -Orbital der zu brechenden Bindung (σ^*_{C-O}) wechselwirken. Eine Wechselwirkung kann allerdings nur dann erfolgen, wenn die Orbitale eine parallele Anordnung zueinander aufweisen.

Anhand der beschriebenen Ergebnisse der *Potter*-Arbeitsgruppe soll eine mögliche Erklärung der regioselektiven Öffnung des aktivierten zyklischen Hemiorthoacetats **D** hergeleitet werden. Hierzu müssen allerdings einige Annahmen getroffen werden, auf die sich der postulierte Mechanismus stützt. Hierzu wurde als erstes angenommen, dass die Addition von Wasser an dem planaren Acetoxoniumion-Motiv ausschließlich von der sterisch weniger gehinderten Unterseite erfolgt und dadurch lediglich ein Diastereomer entsteht (vergleiche Schema 60). Die energetisch optimierte *Chem3D*-Struktur des bevorzugten Konformers wurde mittels MM2-Berechnung erhalten, wobei eine bereits erfolgte Abspaltung der TBS-Schutzgruppe angenommen wurde. Zusätzlich wurde auf eine Aktivierung der Fluchtgruppe durch Protonierung verzichtet, sodass das Intermediat **E** als Ausgangslage verwendet wurde.

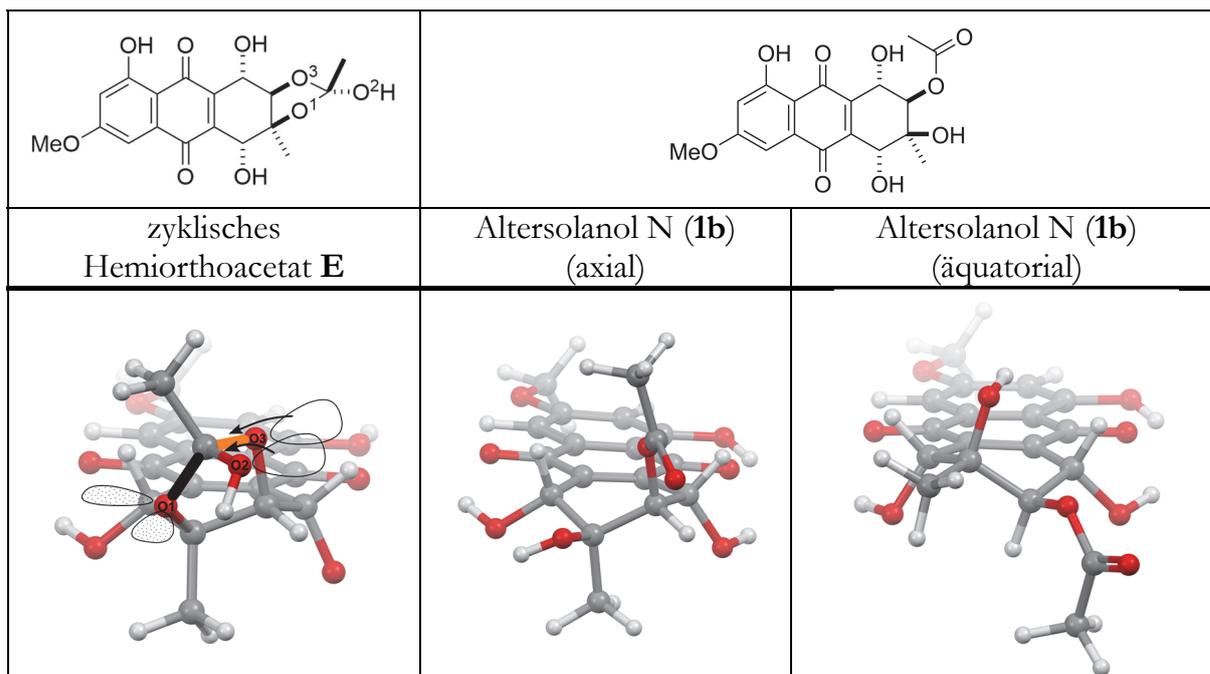


Abbildung 37: Darstellung der energetisch optimierten *Chem3D*-Strukturen des zyklischen Hemiorthoacetats **E** sowie den beiden Konformeren von Altersolanol N (**1b**).

Wie in Abbildung 37 graphisch dargestellt, weisen die Methylgruppe und das Sauerstoffatom O-3 des zyklischen Hemiorthoacetats eine pseudo-axiale Position in der energetisch optimierten *Chem3D*-Struktur des bevorzugten Konformers **E** auf, während das Sauerstoffatom O-1 des zyklischen Hemiorthoacetats eine pseudo-äquatoriale Position einnimmt (links). Zusätzlich sind die beiden nichtbindenden n-Orbitale an O-1 (n_{O-1}), sowie jeweils ein nichtbindendes n-Orbital der Sauerstoffatome O-2 und O-3 (n_{O-2} und n_{O-3}) schematisch dargestellt. Aufgrund der freien Drehbarkeit der Bindung zwischen dem Orthoesterkohlenstoffatom und dem Sauerstoffatom O-2 kommt es zu einer antiperiplanaren Anordnung eines nichtbindenden n-Orbitals von Sauerstoffatom O-2 (n_{O-2}) und der σ -Bindung zwischen Hemiorthoesterkohlenstoffatom und O-1 (schwarz) sowie dem Hemiorthoesterkohlenstoffatom und O-3 (orange). Dies bedeutet, dass die unbesetzten antibindenden Orbitale σ^*_{C-O1} und σ^*_{C-O2} eine parallele Anordnung zu dem nichtbindenden n-Orbital n_{O-2} besitzt und damit folgende Orbitalwechselwirkung vorliegen: $n_{O-2} \rightarrow \sigma^*_{C-O1}$ und $n_{O-2} \rightarrow \sigma^*_{C-O3}$. Zudem steht das nichtbindendes n-Orbital von Sauerstoffatom O-3 (n_{O-3}) ebenfalls antiperiplanar zu der Bindung zwischen Hemiorthoesterkohlenstoffatom und Sauerstoffatom O-1 (schwarz), sodass n_{O-3} eine parallele Anordnung mit σ^*_{C-O1} besitzt und eine Orbitalwechselwirkungen erfolgen kann. Dementgegen stehen die beiden nichtbindenden n-Orbitale von Sauerstoffatom O-1 (n_{O-1}) nicht antiperiplanar zu der Bindung von Hemiorthoesterkohlenstoffatom und Sauerstoffatom O-3 (orange) bzw. nicht parallel zum antibindenden σ^* -Orbital (σ^*_{C-O3}), sodass es zu keiner Orbitalwechselwirkungen kommt. Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Orbitalwechselwirkungen erfolgt ein Bindungsbruch zwischen dem Hemiorthoesterkohlenstoffatom und dem Sauerstoffatom O-1 (schwarz), sodass infolgedessen die Acetatgruppe eine pseudo-axiale und die Hydroxygruppe eine pseudo-äquatoriale Position einnehmen (Mitte). Dieses würde den publizierten

Ergebnissen der *Potter*-Arbeitsgruppe entsprechen.^[255, 256] Eine weitere Begründung der bevorzugten Ausbildung des pseudo-axialen Acetats liegt in der energetisch begünstigten *s-cis*-Konformation des Esters.^[254] Schlussendlich führt eine Konformationsänderung zum energetisch begünstigten Konformer von Altersolanol N (**1b**), in dem die Acetatgruppe eine pseudo-äquatoriale und die tertiäre Hydroxygruppe eine pseudo-axiale Position besitzt (rechts). Diese konformere Sesselform konnte bereits in der NMR Analyse mittels ROE-Korrelation bestimmt werden (vergleiche Abbildung 35).

Neben der bevorzugten Konformation beeinflusst der primäre stereoelektronische Effekt zudem die Nucleophilie der Sauerstoffatome im Hemiorthoacetat-Motiv, sodass eine Unterscheidung der möglichen Intermediate **D** und **F** angegeben werden kann (Abbildung 38).^[254] In dem hier dargestellten Beispiel sollte durch den primären stereoelektronischen Effekt eine erhöhte Nucleophilie (und damit korrelierte *Lewis*-Basizität) am Sauerstoffatom O-1 vorliegen.^[254] Dies führt dazu, dass das Gleichgewicht auf der Seite von Intermediat **D** verschoben sein sollte. Die Tatsache, dass die Nucleophilie eine kinetische Größe ist und Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt, kann infolgedessen davon ausgegangen werden, dass die regioselective Öffnung des Hemiorthoacetats **D** unter kinetischer Kontrolle erfolgt.

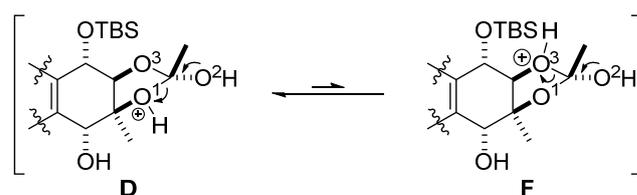


Abbildung 38: Darstellung der beiden möglichen protonierten Hemiorthoacetate **D** und **E**.

Die in dieser Arbeit vorliegende Startverbindung und das Produkt in Kombination mit der genannten Literatur lassen die Argumentation mit stereoelektronischen Effekten schlüssig erscheinen. Ein direkter Beweis kann letztendlich nicht angegeben werden. Hierfür wären aufwendige Rechnungen auf höherem Niveau nötig, um weitere Indizien für den postulierten Mechanismus zu erhalten.

4.2.5.3 Zusammenfassung des Kapitels

1. Entwicklung der Totalsynthese von racemischem Altersolanol N (**1b**) durch:
 - chemoselektive Acetylierung des *trans*-Diols **96a** zum Acetat **101** (97 % Ausbeute),
 - diastereoselektive Epoxidierung des Acetats **101** zum Epoxid **102a** (74 % Ausbeute) und
 - Nachbargruppen-assistierte Epoxidöffnung mittels wässriger Perchlorsäure zu Altersolanol N (**1b**) (49 % Ausbeute) und Altersolanol A (**1c**) (45 % Ausbeute).
2. Die Epoxidöffnung unter Verwendung von Schwefelsäure in Wasser und THF war nicht zielführend und führte zur Abspaltung der TBS-Schutzgruppe sowie der Acetatgruppe, sodass das all-*trans* Produkt **1n** in quantitativer Ausbeute erhalten wurde.

3. Die Aufklärung der relativen Konfiguration von Altersolanol N (**1b**) gelang durch Acetatabspaltung zu Altersolanol A (**1c**) in 81 % Ausbeute, da die publizierten NMR-Daten von Altersolanol M (**1a**)^[124] und N (**1b**)^[105] identisch waren.
 - Die chemische Struktur des mono-acetylierten Produktes **1b** entspricht schlussendlich der publizierten Arbeit von *Debbab et al.*,^[105] in der das Acetat und der tertiäre Alkohol *cis*-ständig zueinander sind.
4. Die Angabe eines plausiblen Reaktionsmechanismus der Nachbargruppen-assistierten Epoxidöffnung (Schema 60) war möglich durch:
 - Aufklärung der relativen Konfiguration von Verbindung **1b**.
 - Die *Woodward*-ähnliche Reaktion führte zu einer *cis*-Beziehung des Acetats und der tertiären Hydroxygruppe an C-2 bzw. C-3 Position (Schema 59).
 - Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR Analyse (Abbildung 36):
 - Die regioselektive Öffnung des zyklischen Orthoacetats **C** ergibt Altersolanol N (**1b**) als kinetisches Produkt, das in Dichlormethan zudem ausfällt.
 - Erst mit verlängerter Reaktionszeit findet eine saure Hydrolyse der Acetatgruppe von Verbindung **1b** statt, sodass Altersolanol A (**1c**) entsteht.
5. Die regioselektive Öffnung durch Nachbargruppeneffekt konnte mit stereoelektronischen Effekten erklärt werden.

→ **Beachtung der Reaktionszeit in einer möglichen enantioselektiven Synthese!**

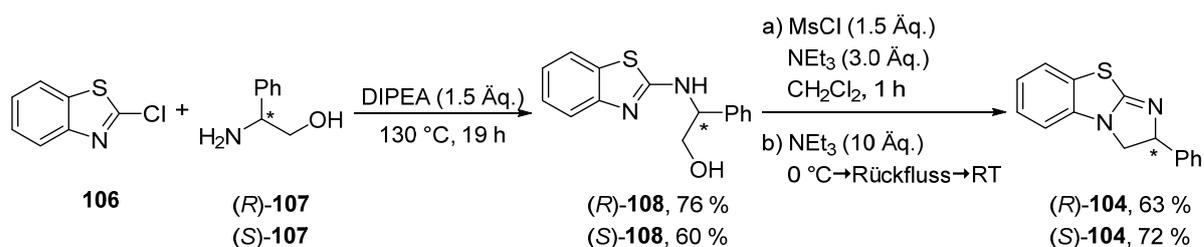
4.3 Versuche zur enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanolen

Im folgenden Kapitel soll die Synthese von enantiomerenreinen Altersolanolen im Fokus stehen. Nachdem in den vorherigen Kapiteln ein synthetischer Zugang zu den vier racemischen Vertretern der Altersolanole N (**1b**), A (**1c**), dem all-*trans* Produkt **1n** und dem Derivat **1q** möglich war, sollte nun eine verlässliche und effektive enantioselektive Methode entwickelt werden. Zur besseren Hervorhebung von racemischen Substraten soll im Folgenden das Präfix „*rac*“ in den entsprechenden Verbindungen verwendet werden. Basierend auf den Ergebnissen der racemischen Synthesen wurden zwei mögliche Ansätze verfolgt. Bei der ersten Möglichkeit handelte es sich um eine kinetische Racematspaltung von *trans*-Diol **96a**, die in Anlehnung an die publizierten Ergebnisse der *Porco*-Arbeitsgruppe erfolgen sollte, in der chirale Acylgruppentransferkatalysatoren zur Acetylierung des sekundären Alkohols verwendet wurden und sehr gute Selektivitäten mit E-Werten von $E > 146$ lieferten.^[241, 242] Allerdings hat die kinetische Racematspaltung den Nachteil, dass das acetylierte Produkt **101** in einer theoretischen Ausbeute von maximal 50 % erhalten werden kann. Ein alternativer Ansatz stellte die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion dar, die eine Vielzahl an chiralen Katalysatorsystemen anbietet und zusätzlich theoretische Ausbeuten von 100 % liefern kann. Die in Kapitel 3.4.2 dargestellten enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktionen sollten mit dem chlorsubstituierte Dienophil **2h** erprobt werden, wobei der „*Mikami*“-Katalysator aufgrund seiner unzuverlässigen Handhabung keine Beachtung finden sollte.

4.3.1 Versuche zur kinetischen Racematspaltung mittels chiraler DMAP-Analoga

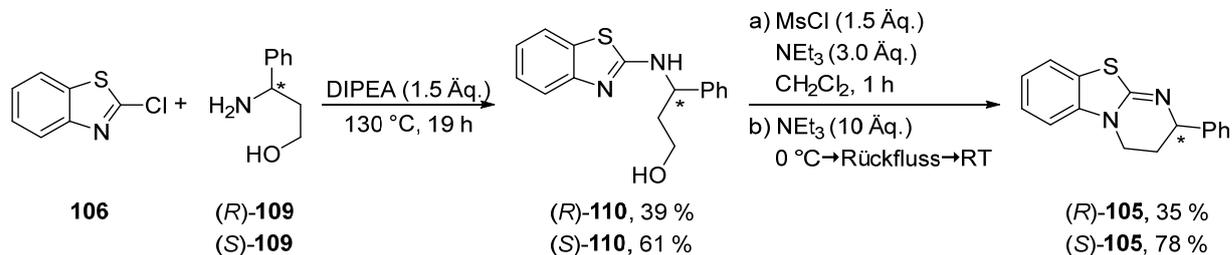
Die erste Strategie zur enantioselektiven Synthese von Altersolanolen sollte eine nichtenzymatische kinetische Racematspaltung des *rac-trans*-Diols **96a** darstellen. In der Literatur sind viele Methoden der (dynamischen) kinetischen Racematspaltungen bekannt,^[257, 258] in denen u. a. chirale DMAP-Analoga, wie z. B. planar-chirale Ferrocene,^[259] Benzetetramisole (BTM)^[260-262] oder Homobenzotetramisole (HBTM)^[241, 242, 263-265] als Acylgruppentransferkatalysatoren eingesetzt wurden. Nachdem bereits die Acetylierung von *rac-trans*-Diol **96a** in Anlehnung an die publizierte Synthesevorschrift der *Porco*-Arbeitsgruppe erfolgte, sollte die dort beschriebene kinetische Racematspaltung auf das *rac-trans*-Diol **96a** übertragen und untersucht werden.^[241, 242]

Die Herstellung der Acylgruppentransferkatalysatoren BTM **104** und HBTM **105** sollte nach der Vorschrift von *Vladimir Birman* und *Ximin Li* in einer zweistufigen Synthesesequenz sowohl in (*S*)- als auch in (*R*)-Konfiguration erfolgen, da die absolute Konfiguration der synthetisierten Produkte nicht vorhergesagt werden konnte (Schema 61 und Schema 62).^[260]



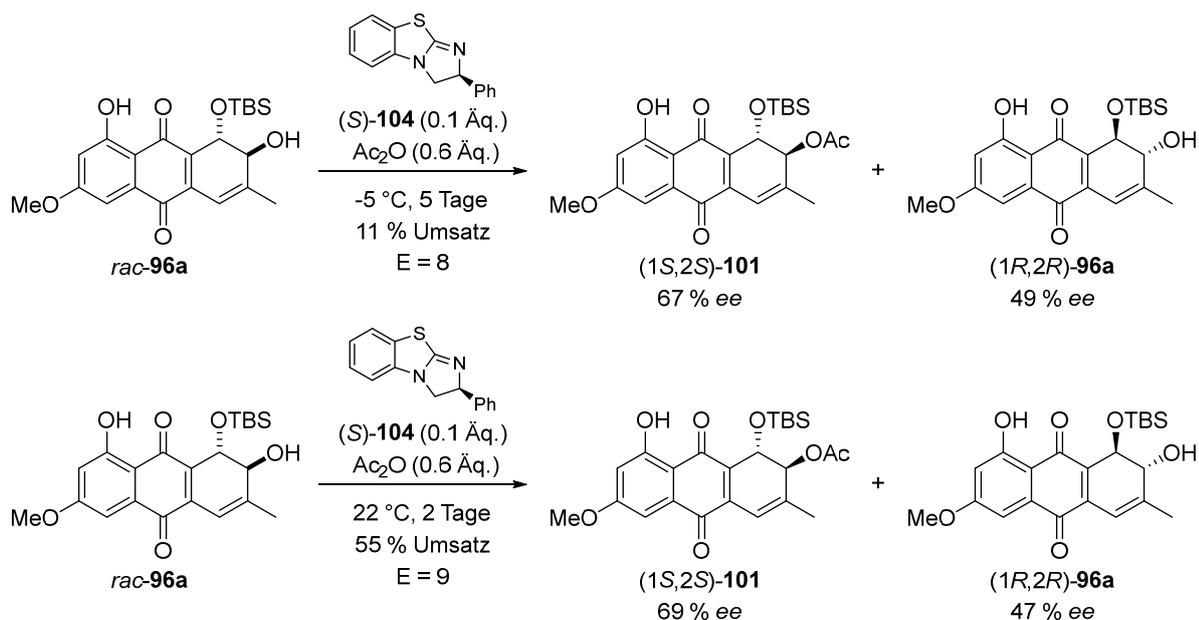
Schema 61: Synthese von (R)- und (S)-BTM [(R)- und (S)-**104**] ausgehend von 2-Chlorbenzothiazol **106** über zwei Stufen.

Das (R)-BTM [(R)-**104**] wurde über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 48 % isoliert, wohingegen das (S)-Enantiomer **104** in 43 % Ausbeute synthetisiert wurde (Schema 61). Im ersten Schritt der Synthesesequenz wurde 2-Chlorbenzothiazol (**106**) mit dem enantiomerenreinen 2-Amino-2-phenylethanol [(R)- und (S)-**107**] umgesetzt, sodass die Verbindungen (R)-**108** bzw. (S)-**108** entstanden. Im zweiten Schritt erfolgte zuerst eine Mesylierung der Alkoholgruppe, sodass unter basischen Bedingungen in die finalen Produkte (R)-**104** bzw. (S)-**104** cyclisiert werden konnte. In Analogie gelang die Synthese von (R)- und (S)-HBTM [(R)- und (S)-**105**] in einer Gesamtausbeute von 14 % bzw. 48 % (Schema 62). Die enantiomerenreinen 3-Amino-3-phenylpropanole [(R)-**109**] und [(S)-**109**] wurden jeweils mit 2-Chlorbenzothiazol (**106**) zu den chiralen Alkoholen (R)-**110** und (S)-**110** umgesetzt, die im zweiten Schritt zu den finalen Produkten (R)-**105** und (S)-**105** cyclisiert wurden.



Schema 62: Synthese von (R)- und (S)-HBTM [(R)- und (S)-**105**] ausgehend von 2-Chlorbenzothiazol (**106**) über zwei Stufe.

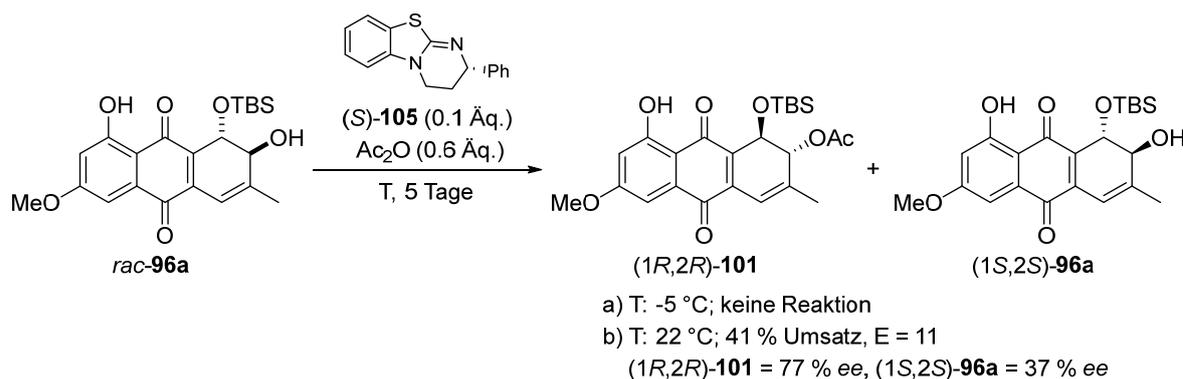
Zunächst sollte die kinetische Racematspaltung von *rac-trans*-Diol **96a** unter Anwendung von (S)-BTM [(S)-**104**] durchgeführt werden, wobei die Reaktion bei -5 °C und Raumtemperatur durchgeführt wurde (Schema 63). Die Benennung der absoluten Konfiguration erfolgte unter Vorbehalt und orientierte sich an den publizierten Ergebnissen der Porco-Arbeitsgruppe.^[241, 242]



Schema 63: Kinetische Racematspaltung von *rac-trans*-Diol **96a** mit dem chiralen Acylgruppentransferkatalysator (*S*)-**104**.

Als erstes wurde die Reaktion bei -5 °C durchgeführt, wobei nach fünf Tagen lediglich ein sehr geringer Umsatz von 11 % festzustellen war und das Acetat (*1S,2S*)-**101** in 67 % ee und der Alkohol (*1R,2R*)-**96a** in 49 % ee isoliert werden konnten. Der berechnete E-Wert, der das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten (k_R/k_S) angibt, lag bei moderaten $E = 8$ und verdeutlichte eine schlechte Selektivität der Racematspaltung. Bei Raumtemperatur konnte der Umsatz auf 55 % gesteigert werden, wobei fast identische Ergebnisse der Enantioselektivitäten bzw. des E-Wertes erhalten wurden.

Als nächstes wurde die kinetische Racematspaltung von *rac-trans*-Diol **96a** unter Verwendung des chiralen Katalysators (*S*)-HBTM [(*S*)-**105**] untersucht (Schema 64). Zunächst wurde die Reaktion erneut bei einer Temperatur von -5 °C durchgeführt, wobei nach 5 Tagen kein Reaktionsumsatz beobachtet wurde. Bei Raumtemperatur konnte ein Umsatz von 41 % festgestellt werden, wobei das Acetat (*1R,2R*)-**101** in lediglich 77 % ee und der Alkohol (*1S,2S*)-**96a** in 37 % ee erhalten wurden. Die Änderung der absoluten Konfiguration der Produkte geht auf den verwendeten chiralen Katalysator zurück, der nach CIP-Nomenklatur zwar eine (*S*)-Konfiguration besitzt, aufgrund der Prioritätsveränderung im Molekül allerdings eine räumliche veränderte Anordnung des Phenylrestes aufweist. Der berechnete E-Wert von $E = 11$ zeigte wieder eine moderate Selektivität der Racematspaltung an.



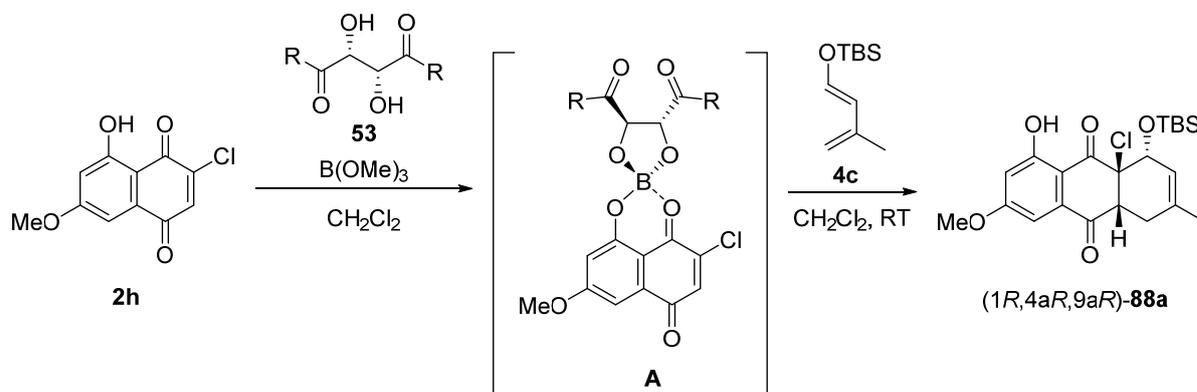
Schema 64: Kinetische Racematspaltung von *rac-trans*-Diol **96a** unter Verwendung von (*S*)-**105** als chiraler Acylgruppentransferkatalysator.

Zusammenfassend konnte die kinetische Racematspaltung unter den in der Literatur bekannten Synthesevorschriften nicht auf das *rac-trans*-Diol **96a** übertragen werden. Eine mögliche Erklärung der schlechten Selektivität der Racematspaltung von Verbindung **96a** kann mit der Position des sekundären Alkohols begründet werden. Diese unterscheidet sich im Vergleich zu der publizierten Arbeit der *Porco*-Arbeitsgruppe, sodass eine Übertragung der Acetylgruppe mittels **BTM 104** oder **HBTM 105** nicht möglich war. Infolgedessen wurde auf weitere Untersuchungen zu dieser Strategie verzichtet.

4.3.2 Versuche zur enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion

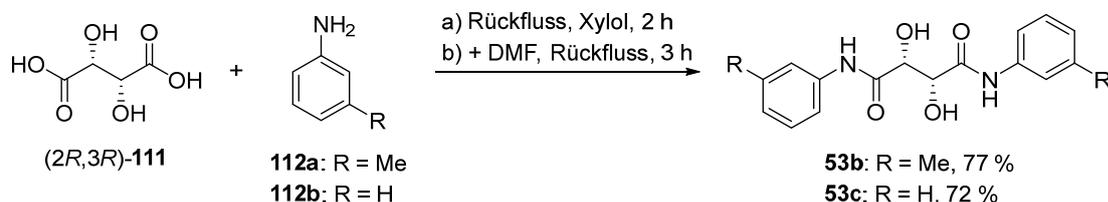
4.3.2.1 Untersuchung der enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion mittels Weinsäureamid/Bor-Reagenz

Die erste Möglichkeit basierte auf der publizierten Methode von *Maruoka et al.*, in der chirale *Lewis*-Säuren, hergestellt aus Weinsäurederivaten und $\text{B}(\text{OMe})_3$, in enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktionen eingesetzt wurden (siehe Kapitel 3.4.2.2).^[203] In Schema 65 ist diese Methode auf die hier gegebene Fragestellung übertragen. Hierbei wird im ersten Schritt der Komplex **A**, bestehend aus dem Dienophil **2h** und dem chiralen Weinsäureamid/Bor-Reagenz, gebildet. Dann wird durch Zugabe des OTBS-geschützten Diens **4c** eine *Diels-Alder* Reaktion durchgeführt, sodass das Produkt (**1R,4aR,9aR**)-**88a** enantioselektiv entsteht.



Schema 65: Versuch der *Lewis*-Säure-vermittelten, enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2h** mit dem Dien **4c**.

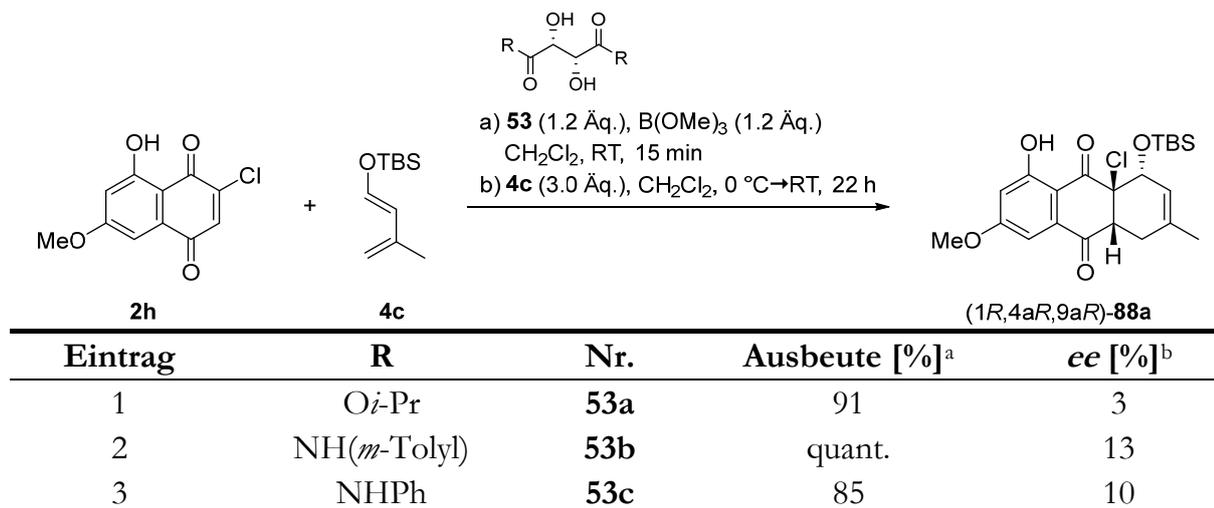
Bevor die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion untersucht werden konnte, mussten zunächst die Weinsäureamide **53b** und **53c** nach der Synthesevorschrift von *Chen et al.* hergestellt werden (Schema 66).^[266]



Schema 66: Synthese der Weinsäureamide (2*R*,3*R*)-**53b** und (2*R*,3*R*)-**53c** ausgehend von L-(+)-Weinsäure (**111**).

Die Synthese gelang ausgehend von L-(+)-Weinsäure (**111**) unter Rückfluss mit *m*-Toluidin (**112a**) bzw. Anilin (**112b**) in Xylol, sodass die Weinsäureamide (2*R*,3*R*)-**53b** und (2*R*,3*R*)-**53c** in 77 % und 72 % Ausbeute hergestellt werden konnten. Die Ergebnisse der nachfolgenden enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Weinsäurederivat/Bor-vermittelten *Diels-Alder* Reaktion.

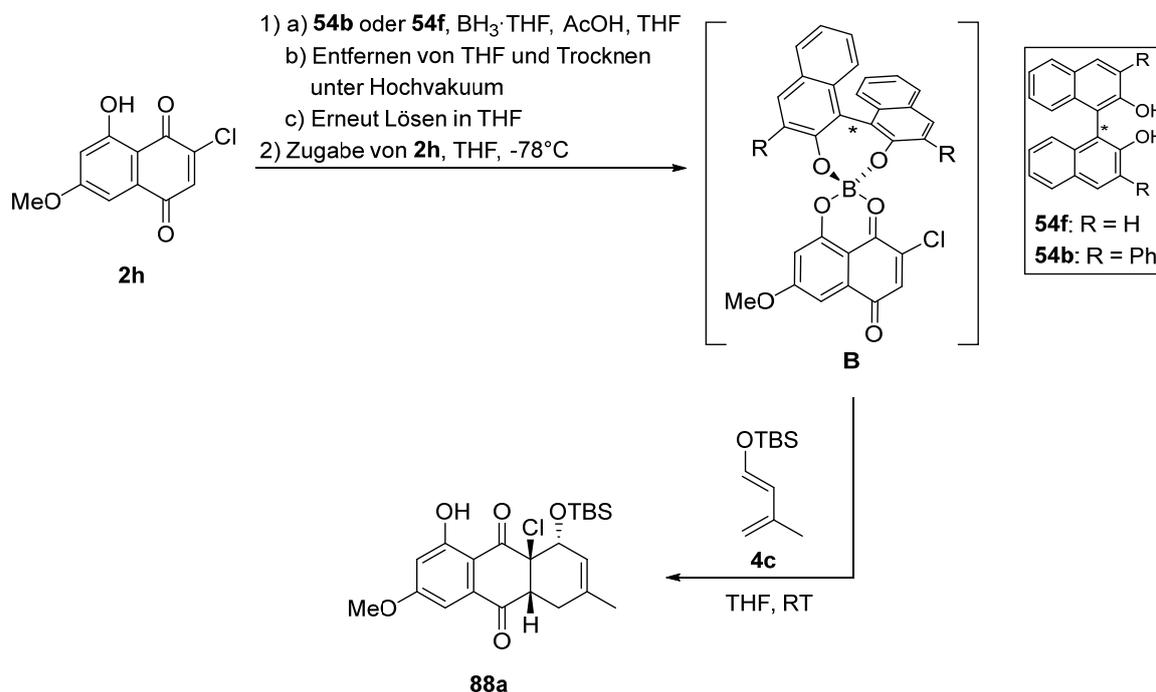


^a Isolierte Ausbeute. ^b Die Enantioselektivitäten wurde mittels chiraler HPLC-Analyse bestimmt.

Die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion unter Anwendung von kommerziell erhältlichen L-(+)-Weinsäurediisopropylester (2*R*,3*R*)-**53a** ergab das Produkt **88a** in einer sehr guten Ausbeute von 91 %, wobei jedoch eine sehr schlechte Enantioselektivität von 3 % *ee* erzielt wurde. Wurde die *Diels-Alder* Reaktion mit den zuvor synthetisierten Weinsäureamiden (2*R*,3*R*)-**53b** und (2*R*,3*R*)-**53c** durchgeführt, so konnten ebenfalls sehr gute Ausbeuten des Produktes **88a** erhalten werden, wobei die Enantiomerenüberschüsse von 10 % *ee* bzw. 13 % *ee* immer noch sehr schlecht waren (Eintrag 2 und 3). Letztendlich gelang es nicht die publizierte Methode von *Maruoka et al.* auf das chlorierte Dienophil **2h** zu übertragen. Eine mögliche Ursache der schlechten Enantioselektivität könnte in der Komplexbildung aus dem Dienophil **2h** und der chiralen *Lewis*-Säure liegen, welche unter den hier gezeigten Reaktionsbedingungen nicht entstand bzw. nicht stabil zu sein schien. Infolgedessen wurde auch hier auf weitere Optimierungen verzichtet.

4.3.2.2 Untersuchung der enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion mittels BINOL/Bor-Reagenz^{III}

Als nächstes sollte die publizierte Methode von *Kelly et al.* erprobt werden,^[204] in der ein chirales BINOL/Bor-Reagenz verwendet wurde und somit starke Ähnlichkeit zu der Publikation von *Maruoka et al.* zeigte. Während das Weinsäurederivat/Bor-Reagenz von *Maruoka et al.* bisher keine synthetische Anwendung in der Naturstoffsynthese fand, konnten bereits mehrere Naturstoffe durch enantioselektive *Diels-Alder* Reaktionen auf Basis des chiralen BINOL/Bor-Reagenzes publiziert werden (siehe Kapitel 3.4.2.3).^[207, 208, 267-269] In Schema 67 ist die BINOL/Bor-vermittelte, enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion des chlorierten Dienophils **2h** dargestellt.

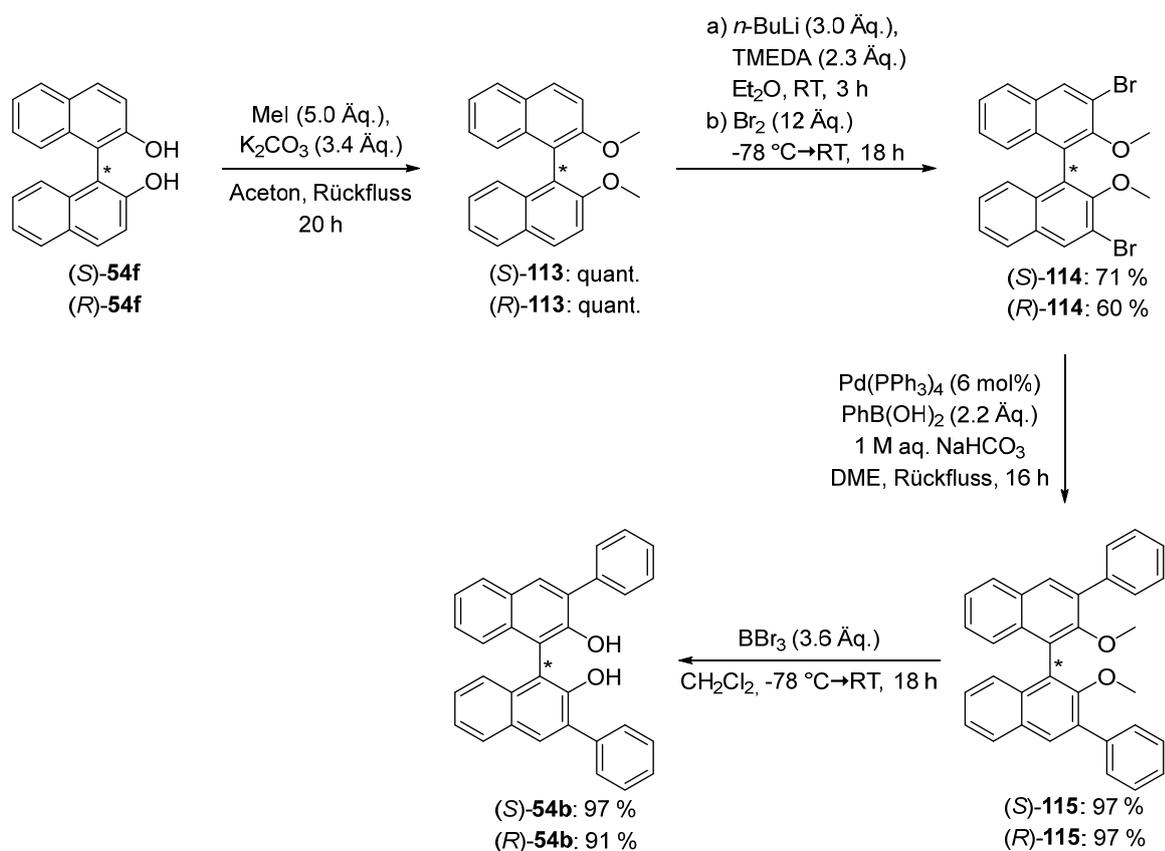


Schema 67: Versuch der BINOL/Bor-vermittelten, enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion ausgehend vom Dienophil **2h**.

Die Komplexbildung aus chiraler *Lewis*-Säure und Dienophil erfolgt in zwei Stufen. Im ersten Schritt wird zunächst das chirale Bor-Auxiliars *in situ* durch Reaktion eines BINOLs **54** mit dem Boran-THF-Komplex und Essigsäure und anschließender Trocknung unter Hochvakuum hergestellt. Dieses wird dann erneut in Lösung gebracht und das Dienophil **2h** zugegeben, sodass der chirale Komplex **B** ausgebildet wird. Als nächstes wird dieser mit dem Dien **4c** umgesetzt, sodass das Produkt **88a** in enantiomerenangereicherter Form erhalten wird. In der hier durchgeführten Untersuchung sollen sowohl das enantiomerenreine (*S*)-BINOL [(*S*)-**54f**] als auch das (*S*)- bzw. (*R*)-konfigurierte 3,3'-Diphenyl-BINOL [(*S*)-**54b**] und [(*R*)-**54b**] als chirale Liganden verwendet werden. Hierzu mussten als erstes die Liganden (*S*)-**54b** und (*R*)-**54b** ausgehend von den enantiomerenreinen (*S*)- und (*R*)-BINOLen [(*S*)-**54f**] und [(*R*)-**54f**] in einer

^{III} Die Ergebnisse dieses Abschnittes wurden zusammen mit *Birgit Henßen* (HPLC-Analytik) bearbeitet und wurden bei *Organic & Biomolecular Chemistry* eingereicht und publiziert.

Vierstufensynthese nach einer kombinierten Synthesevorschrift von *Wipf et al.*^[206] und *Arnold et al.*^[270] hergestellt werden (Schema 68). Im ersten Schritt wurde das jeweilige enantiomerenreine (*S*)- und (*R*)-BINOL [(*S*)-**54f**] und [(*R*)-**54f**] methyliert, sodass die Verbindungen (*S*)-**113** bzw. (*R*)-**113** in quantitativer Ausbeute erhalten wurden. Anschließend wurde jeweils mit *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) in 3- und 3'-Position dilithiiert, sodass die folgende Bromierung zu den Produkten (*S*)-**114** bzw. (*R*)-**114** in 71 % bzw. 60 % Ausbeute führte. Im nächsten Schritt erfolgte eine *Suzuki*-Kreuzkupplung und die Produkte (*S*)-**115** bzw. (*R*)-**115** entstanden in jeweils 97 % Ausbeute. Die nachfolgende Entschützung mit Bortribromid ergab die finalen Produkte (*S*)-**54b** und (*R*)-**54b** in 97 % bzw. 91 % Ausbeute.

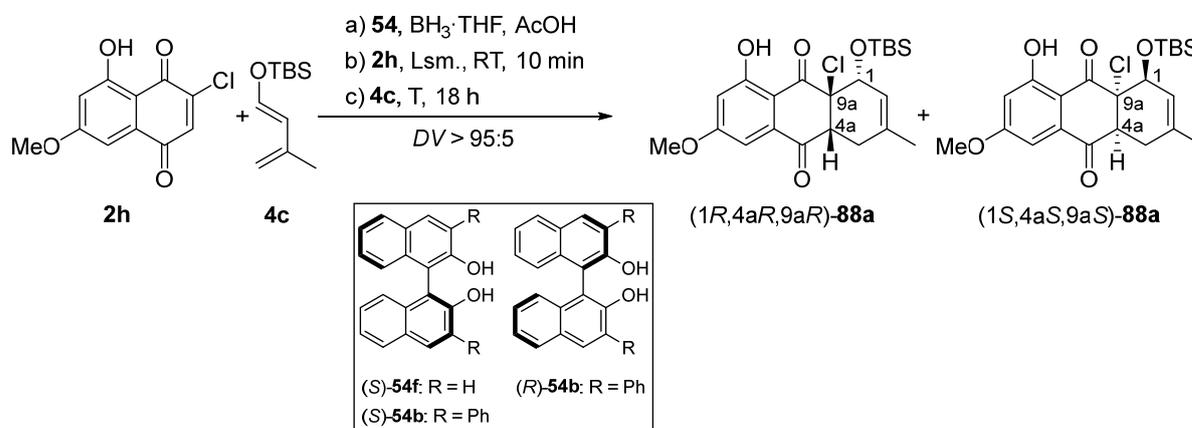


Schema 68: Synthese von (*S*)- und (*R*)-3,3'-Diphenyl-BINOL [(*S*)-**54b**] und [(*R*)-**54b**] ausgehend von (*S*)- und (*R*)-BINOL [(*S*)-**54f**] und [(*R*)-**54f**] in vier Stufen.

Nachdem die chiralen BINOLe (*S*)-**54b** und (*R*)-**54b** zur Verfügung standen, sollte die Untersuchung der enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion auf das gegebene System angepasst und optimiert werden. Bereits in den ersten Versuchen fiel auf, dass sowohl Unterschiede in der Herstellung des chiralen BINOL/Bor-Reagenzes mit (*S*)-BINOL [(*S*)-**54f**] als auch in der anschließenden *Diels-Alder* Reaktion zu beobachten waren. Mitunter konnte in der *in situ*-Herstellung der chiralen *Lewis*-Säure Gasentwicklung beobachtet werden, in manchen Fällen jedoch nicht. Zudem bildete die chirale *Lewis*-Säure nach Entfernen des Lösungsmittels zum Teil einen farblosen Feststoff bzw. Schaum aus, manchmal konnte nur ein farbloses Öl erhalten werden. Die nachfolgende Komplexierung mit dem Dienophil **2h** führte zu einer Farbänderung des Reaktionsansatzes, die von

schwach orange bis zu dunkelrot variierte. Anhand dieser Beobachtungen wurde vermutet, dass die Reaktionen manchmal unter nicht wasserfreien Bedingungen durchgeführt wurden, sodass keine Gasentwicklung entstand und sich daraufhin der chirale Komplex **B** aus *Lewis*-Säure und Dienophil nicht bildete. Aufgrund der starken Hygroskopie der Essigsäure wurde sowohl diese als auch die frisch destillierten bzw. an der Lösungsmittel-trocknungsanlage entnommenen Lösungsmittel zusätzlich für zwei Tage unter Einsatz von aktiviertem Molekularsieb (3Å MS) getrocknet. Die hieraus resultierenden Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst, wobei die Produktisolierung aufgrund der Instabilität zügig und unter Verwendung einer gekühlten Säule erfolgen musste. In Abbildung 39 ist zusätzlich die Enantiomerenanalytik mittels ausgewählter HPLC-Chromatogramme aus Tabelle 12 graphisch dargestellt.

Tabelle 12: Reaktionsoptimierung der enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion unter Verwendung von chiralen BINOL/Bor *Lewis*-Säuren.



Eintrag ^a	Ligand	Äq. (Ligand)	Lsm.	T [°C]	Ausbeute [%] ^b	<i>er</i> [%] ^c (<i>R</i>)- 88a :(<i>S</i>)- 88a
1	(<i>S</i>)- 54f	2.0	THF	-78	-	-
2 ^d	(<i>S</i>)- 54f	2.0	THF	22	-	-
3	(<i>S</i>)- 54f	2.0	THF	22	80	33:67
4	(<i>S</i>)- 54f	2.0	Toluol	22	94	36:64
5	(<i>S</i>)- 54f	2.0	CH_2Cl_2	22	41	28:72
6	(<i>S</i>)- 54f	2.0	THF	4	85	34:66
7 ^e	(<i>S</i>)- 54b	2.0	THF	4	90	3:97
8 ^e	(<i>R</i>)- 54b	2.0	THF	4	77	98:2
9 ^e	(<i>R</i>)- 54b	1.2	THF	4	72	72:28
10 ^{f,g}	(<i>R</i>)- 54b	2.0	THF	4	86	98:2

^a Reaktionsbedingungen: Ligand **54f** oder **54b**, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, AcOH, Dienophil **2h** (1.0 Äq., 0.10 mmol), Dien **4c** (2.0 Äq.). ^b Isolierte Ausbeute. ^c Die Enantioselektivität wurde mittels HPLC-Analyse bestimmt. ^d Komplexbildung für 1 h. ^e **2h** (0.05 mmol). ^f Mit recyceltem Liganden (*R*)-**54b** (98 % Zurückgewinnung). ^g **2h** (0.63 mmol).

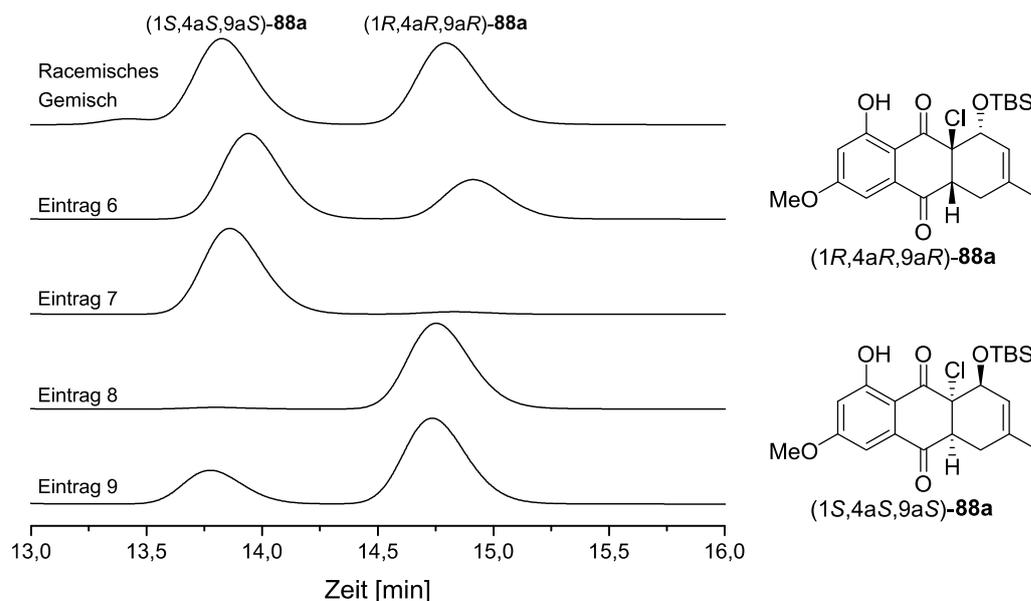


Abbildung 39: Enantiomerenanalytik mittels HPLC-Analyse: HPLC-Chromatogramme der *Diels-Alder* Produkte (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** und (1*S*,4*aS*,9*aS*)-**88a** (Bedingungen: Lux-Amylose-1, 250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex; Flussrate: 0.5 mL/min; Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH = 99:1; Wellenlänge: 245 nm; Temperatur: 25 °C).

Zunächst wurde die Vorschrift von *Kelly et al.* unter Einsatz von (*S*)-BINOL [(*S*)-**54f**] auf das hier gegebene System angewendet, wobei das Dienophil **2h** bei einer Temperatur von -78 °C keinen Umsatz zeigte (Eintrag 1). Erfolgte die Komplexbildung von (*S*)-**54f** mit dem Dienophil **2h** für 60 min bei Raumtemperatur nach der Vorschrift von *Li et al.*,^[207] so konnte das Dienophil **2h** zwar vollständig umgesetzt werden, allerdings entstand das *Diels-Alder* Produkt **88a** nicht (Eintrag 2). Daraufhin wurde die Komplexbildung auf 10 min reduziert und die Reaktion erneut in THF durchgeführt, wobei diesmal das Produkt **88a** in 80 % Ausbeute und einem moderaten Enantiomerenverhältnis von *er* = 33:67 erhalten wurde (Eintrag 3). Das hier angegebene Enantiomerenverhältnis gibt immer das Verhältnis von (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** zu (1*S*,4*aS*,9*aS*)-**88a** (*ent*-**88a**) an. Die absolute Konfiguration wurde aus der publizierten Arbeit von *Kelly et al.* abgeleitet. In Toluol konnte die Ausbeute auf 94 % verbessert werden, allerdings war das Enantiomerenverhältnis von *er* = 36:64 erneut nur moderat (Eintrag 4). Dagegen konnte das Enantiomerenverhältnis durch Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel leicht verbessert werden (*er* = 28:72), die Ausbeute verschlechtert sich jedoch signifikant auf 41 % (Eintrag 5). Für die nächsten Reaktionsoptimierungen wurde wieder auf THF als Lösungsmittel zurückgegriffen. Als die Reaktion bei einer Temperatur von 4 °C durchgeführt wurde, konnte keine signifikante Verbesserung der Ausbeute und des Enantiomerenverhältnisses erhalten werden (Eintrag 6). Wurde stattdessen der sterisch anspruchsvollere Ligand (*S*)-**54b** eingesetzt, so wurde das Produkt (1*S*,4*aS*,9*aS*)-**88a** in 90 % Ausbeute und einem sehr guten Enantiomerenverhältnis (*er* = 3:97) erhalten (Eintrag 7). Angesichts der publizierten Ergebnisse von *Kelly et al.* führte (*S*)-3,3'-Diphenyl-BINOL [(*S*)-**54f**] zu einer (*S*)-Konfiguration am Kohlenstoffatom C-1, welches durch die Totalsynthese von (+)-Bostrycin (**57**) bestätigt wurde (vergleiche Schema 16).^[204, 205] Im Hinblick auf die

enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol N (**1b**) und A (**1c**) musste das *Diels-Alder* Produkt **88a** jedoch eine (*R*)-Konfiguration an der C-1 Position besitzen,^[111] sodass der chirale Ligand (*R*)-**54b** verwendet werden musste. Infolgedessen wurde die Reaktion unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit dem Liganden (*R*)-**54b** wiederholt, sodass das Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** in einer Ausbeute von 77 % und einem sehr guten Enantiomerenverhältnis von *er* = 98:2 synthetisiert werden konnte (Eintrag 8). Wurde die Menge des chiralen BINOL/Bor-Reagenzes allerdings auf 1.2 Äquivalente reduziert, so konnte eine drastische Abnahme des Enantiomerenverhältnisses (*er* = 72:28) beobachtet werden (Eintrag 9). Die Tatsache, dass das chirale Reagenz in zweifacher stöchiometrischer Menge eingesetzt werden musste, sollte daraufhin der Ligand (*R*)-**54b** zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden. Die Rückgewinnung des Liganden gelang während der gekühlten Säulenchromatographie in 98 % Ausbeute. Als dieser ein zweites Mal in der *Diels-Alder* Reaktion eingesetzt wurde, konnte das Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** in 86 % Ausbeute und 98:2 *er* erhalten werden (Eintrag 10).

Anhand der gezeigten Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass der Komplex **C** unter den wasserfreien Reaktionsbedingungen ausgebildet wird (Abbildung 40). Die Darstellung der Komplexierung der (*R*)-konfigurierten *Lewis*-Säure mit dem Dienophil **2h** veranschaulicht, dass der Phenylrest die Oberseite des Dienophils blockiert und die *Diels-Alder* Reaktion nur von der Unterseite erfolgen kann. Unter Berücksichtigung der beobachteten Regioselektivität sowie der Ausbildung des *endo*-Produktes muss der hier dargestellte Übergangszustand mit dem Dien **4c** vorliegen.

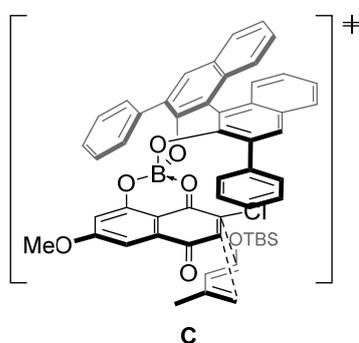


Abbildung 40: Postulierter Übergangszustand **C** zwischen dem Komplex aus chiraler *Lewis*-Säure mit (*R*)-Konfiguration und dem Dienophil **2h** mit dem Dien **4c** unter Berücksichtigung der *endo*-Selektivität.

4.3.2.3 Zusammenfassung des Kapitels

nicht zielführend:

1. Racematspaltung von *trans*-Diol **96a** mittels chiraler Acylgruppentransferkatalysatoren **104** und **105**^[208] → lediglich schlechte Selektivitäten von *E* = 9 bis *E* = 11.
2. Die Weinsäureamid/Bor-vermittelte *Diels-Alder* Reaktion^[203] ergab lediglich Enantiomerenüberschüsse von bis zu 13 % *ee*.

zielführend:

Die BINOL/Bor-vermittelte *Diels-Alder* Reaktion angelehnt an die Synthesevorschrift von *Kelly et al.*^[204] ergab das Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** in einer Ausbeute von 86 % und 98:2 *er* (Tabelle 12, Eintrag 10).

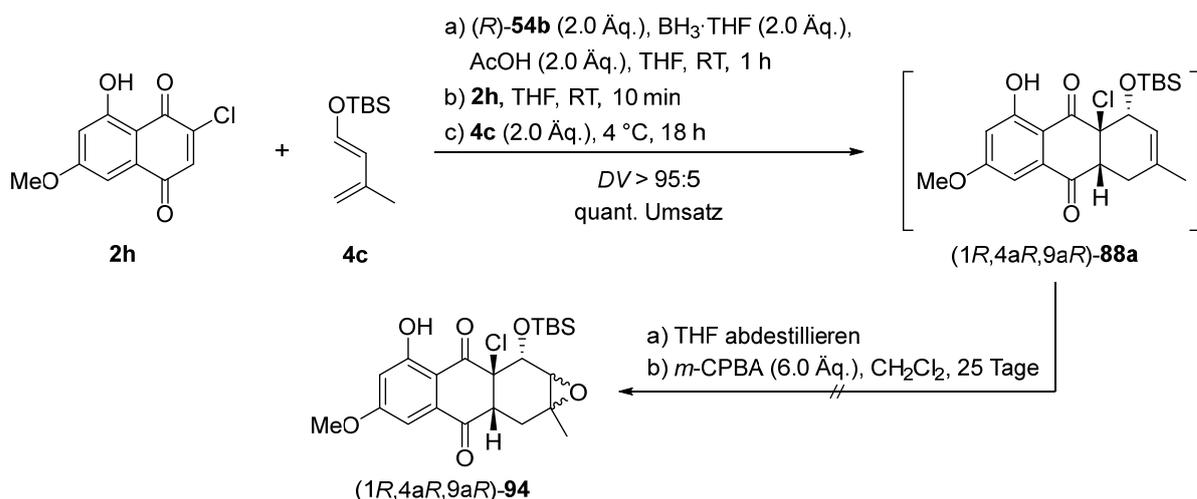
○ Reaktionsoptimierungen:

- Eine zusätzliche Trocknung von Essigsäure und THF über aktiviertes Molekularsieb (3Å MS) für zwei Tage.
- Verwendung des chiralen Liganden (*R*)-3,3'-Diphenyl-BINOL [(*R*)-**54b**].
- Komplexbildung von Dienophil **2h** mit der chiralen *Lewis*-Säure innerhalb von 10 min bei Raumtemperatur.
- Reaktionsdurchführung bei 4 °C.
- Isolierung des Produktes (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** mittels gekühlter Säulenchromatographie.

Obwohl überstöchiometrische Mengen der chiralen *Lewis*-Säure (2.0 Äq.) eingesetzt werden mussten, gelang eine Rückgewinnung des chiralen Liganden (*R*)-**54b** in bis zu 98 % Ausbeute. Als dieser in einem zweiten Zyklus verwendet wurde, konnte das *Diels-Alder* Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** in 98:2 *er* erhalten werden. Dieses Ergebnis war identisch mit dem ersten Zyklus.

4.4 Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol A (**1c**)^{IV}

Nachdem eine effektive Methode der enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion gefunden wurde, soll in diesem Kapitel die vollständige enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol A (**1c**) beschrieben werden. Aufgrund der Instabilität des *Diels-Alder* Produktes (*1R,4aR,9aR*)-**88a** sollte zunächst die konsekutive Synthesestrategie unter den Reaktionsbedingungen der enantioselektiven Methode überprüft werden (Schema 69).



Schema 69: Versuch der direkten Epoxidierung des *Diels-Alder* Produktes (*1R,4aR,9aR*)-**88a** in das Epoxid (*1R,4aR,9aR*)-**94**.

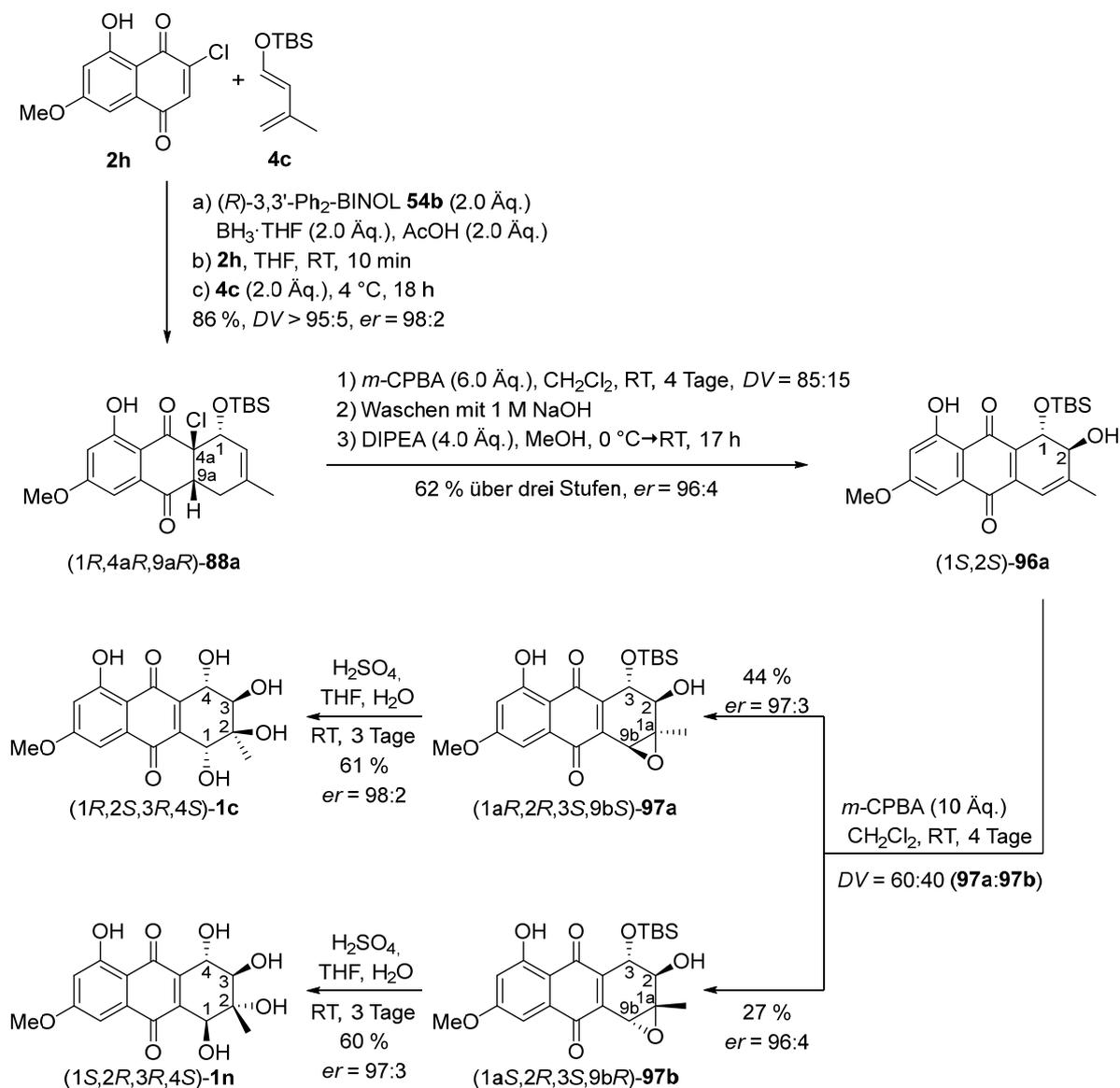
Hierfür wurde die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion unter den optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Nachdem ein vollständiger Umsatz des Dienophils **2h** mittels DC festgestellt wurde, wurde THF am Rotationsverdampfer entfernt und das resultierende Rohprodukt in Dichlormethan gelöst. Anschließend wurde der Reaktionsansatz mit einem Überschuss an *m*-CPBA versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Jedoch konnte auch nach einer Reaktionszeit von 25 Tagen keine Epoxidierung festgestellt werden, sodass die konsekutive Synthesestrategie in der enantioselektiven Totalsynthese nicht anwendbar war. Dies machte die eigentlich unerwünschte Isolation des *Diels-Alder* Produktes (*1R,4aR,9aR*)-**88a** nötig. Als optimale Aufreinigungsmethode stellte sich die bereits in den Reaktionsoptimierungen verwendete schnelle, gekühlte Säulenchromatographie heraus, bei der keine bzw. sehr wenige Zersetzungsprodukte gebildet wurden (Tabelle 12). Ein weiterer wichtiger Vorteil neben der Produktisolierung selbst war die direkte Enantiomerenanalytik des Produktes (*1R,4aR,9aR*)-**88a** sowie die Rückgewinnung des chiralen Liganden (*R*)-**54b** in bis zu 98 %.

In Schema 70 ist die enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol A (**1c**)^V und dem *all-trans* Produkt **1n** dargestellt, die sich aus den optimierten Reaktionsbedingungen der

^{IV} Die Ergebnisse dieses Abschnittes wurden zusammen mit *Birgit Henßen* (HPLC-Analytik) bearbeitet und wurden bei *Organic & Biomolecular Chemistry* eingereicht und publiziert.

^V Persönliche Anmerkung des Autors: Die hier dargestellte Syntheseroute erfolgte zeitlich vor den Ergebnissen der Totalsynthese vom racemischen Altersolanol N (**1b**), sodass die dort beschriebene Acetatspaltung nicht bekannt war (siehe Kapitel 4.2.5, explizit Schema 58, Schema 60 und Abbildung 36).

konsekutiven Synthesesequenz aus Route 2 (siehe Schema 49) und dem Ergebnis der enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion (siehe Tabelle 12) zusammensetzte.



Schema 70: Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol A (**1c**) und dem all-*trans* Produkt **1n** ausgehend von Dienophil **2h** in sechs Synthesestufen.

Die Schlüsselreaktion der gesamten Totalsynthese stellte die (*R*)-3,3'-Diphenyl-BINOL/Bor-vermittelte, enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2h** mit dem Dien **4c** dar, in der das Produkt (*1R,4aR,9aR*)-**88a** nach gekühlter Säulenchromatographie in 86 % Ausbeute und 98:2 *er* synthetisiert werden konnte. Anschließend wurde dieses in der dreistufigen Synthesesequenz, bestehend aus Epoxidierung, HCl-Eliminierung und basenvermittelter Epoxidöffnung in das *trans*-Diol (*1S,2S*)-**96a** umgesetzt, wobei die Ausbeute von 62 % über drei Stufen und das Enantiomerenverhältnis von 96:4 *er* sehr gut waren. Im nächsten Schritt führte die Epoxidierung zum Epoxid (*1aR,2R,3S,9bS*)-**97a** in 44 % Ausbeute und 97:3 *er*, während

Der Syntheseweg über Altersolanol N (**1b**) würde aller Wahrscheinlichkeit nach zu einer Verbesserung der Gesamtausbeute von Altersolanol A (**1c**) führen.

das Epoxid (1*aS*,2*R*,3*S*,9*bR*)-**97b** in einer Ausbeute von 27 % und 96:4 *er* erhalten wurde. Im letzten Schritt erfolgte die Epoxidöffnung durch saure Hydrolyse, sodass ausgehend von Epoxid (1*aR*,2*R*,3*S*,9*bS*)-**97a** Altersolanol A (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c** in 61 % Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis von 98:2 *er* erhalten werden konnte. Die Öffnung von Epoxid (1*aS*,2*R*,3*S*,9*bR*)-**97b** ergab das all-*trans* Produkt (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**1n** in 60 % Ausbeute und 97:3 *er*. Die bestimmten Enantiomerenverhältnisse der jeweiligen Verbindungen schwanken minimal, was auf geringe Messungenauigkeiten in der HPLC Analyse zurückzuführen ist. Insgesamt gelang die Totalsynthese von Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] in sechs Synthesestufen, wobei dieses in einer Gesamtausbeute von 14 % und 98:2 *er* synthetisiert wurde. Das all-*trans* Produkt **1n** konnte in einer Gesamtausbeute von 9 % und 97:3 *er* in ebenfalls sechs Synthesestufen hergestellt werden.

Nachdem Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] in einer sehr guten Enantioselektivität von 98:2 *er* synthetisiert werden konnte, sollte ein Beweis der absoluten Konfiguration folgen. Die gesamte enantioselektive Totalsynthese wurde an die publizierten Ergebnisse von *Kanamaru et al.*^[111] und *Kelly et al.*^[204] angelehnt. Während *Kanamaru et al.* die absolute Konfiguration von Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] durch Anwendung der Circular dichroismus (CD)-Spektroskopie bestimmten, wurde deren vorgeschlagene absolute Konfiguration als Grundlage genutzt. Unter Berücksichtigung des Strukturvorschlages, sowie der Angabe von *Kelly et al.*, dass (*S*)-3,3'-Diphenyl-BINOL [(*S*)-**54b**] eine (*S*)-Konfiguration an C-1 Position des *Diels-Alder* Produktes **88a** aufbaute, wurde beschlossen (*R*)-**54b** als chiralen Liganden für die Totalsynthese zu verwenden. Zum jetzigen Zeitpunkt konnte daher nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung um das Enantiomer des Naturstoffes handelt. Mit einer authentische Naturstoffprobe von Altersolanol A (**1c**), die der *Proksch*-Arbeitskreis zur Verfügung stellte, sollten in Zusammenarbeit mit *Birgit Henßen* eine HPLC-Analytik entwickelt werden, die zu einer eindeutigen Aufklärung der absoluten Konfiguration führte. Hierzu wurde als erstes eine Probe von racemischem Altersolanol A (**1c**) vermessen, welches in den Syntheserouten 1 und 2 hergestellt worden war. Nachdem eine Trennung der beiden Enantiomere gelang, wurde jeweils eine Probe des authentischen Naturstoffs und des synthetisierten Produktes vermessen. Die HPLC-Chromatogramme der jeweiligen Proben wurden bei einer Wellenlänge von 220 nm detektiert und sind in Abbildung 41 dargestellt. Im HPLC-Chromatogramm der racemischen Verbindung konnte neben dem Injektionspeak und kleinen Verunreinigungen zwei Peaks der beiden Enantiomere mit Retentionszeiten von 16.7 min und 21.3 min festgestellt werden (hinten). In den HPLC-Chromatogrammen der synthetisierten, enantiomerenangereicherten Verbindung (mittig) und der authentischen Naturstoffprobe (vorne) konnte neben dem Injektionspeak jeweils ein Peak detektiert werden. Die Tatsache, dass die Peaks eine Retentionszeit von 16.5 min bzw. 16.7 min besaßen, verdeutlichte endgültig, dass es sich bei der synthetisierten Probe um den Naturstoff selbst handeln musste. Mit diesem Ergebnis wurde zusätzlich die Wahl des chiralen Liganden (*R*)-3,3'-Diphenyl-BINOL [(*R*)-**54b**] in der enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion bestätigt.

Der aus Dienophil und chiraler *Lewis*-Säure hergestellte Komplex bildete dann unter *endo*-Selektivität die erwünschte (*R*)-Konfiguration an C-1 Position des Produktes **88a** aus.

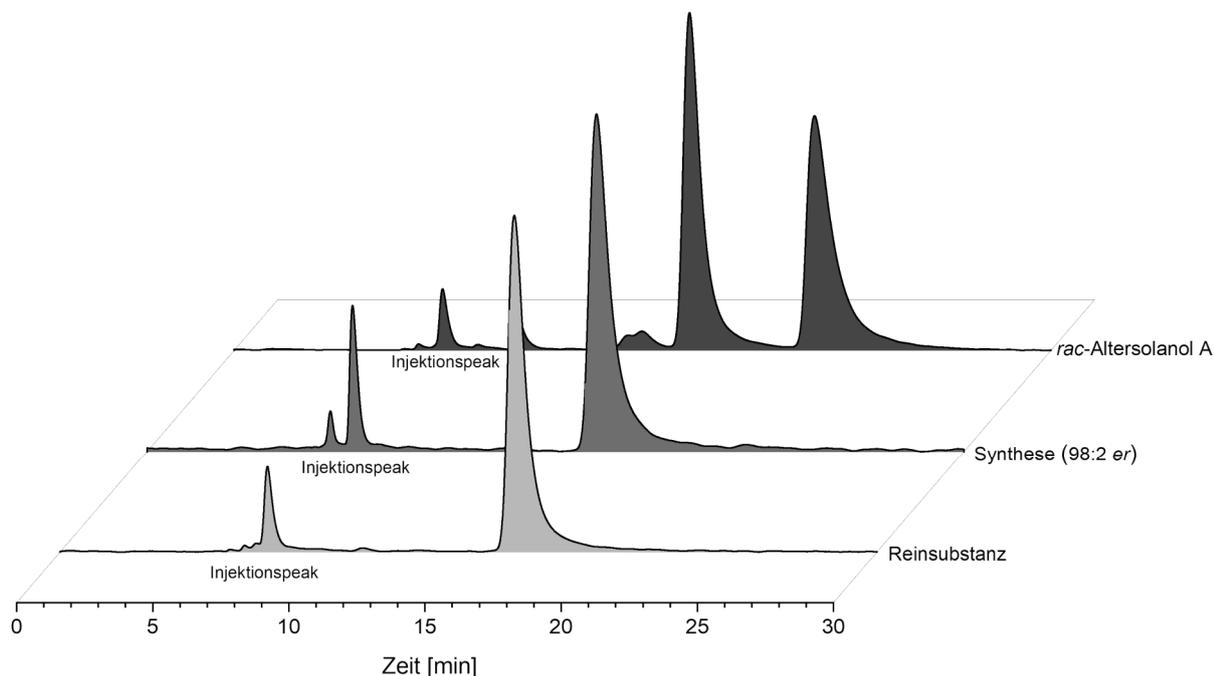


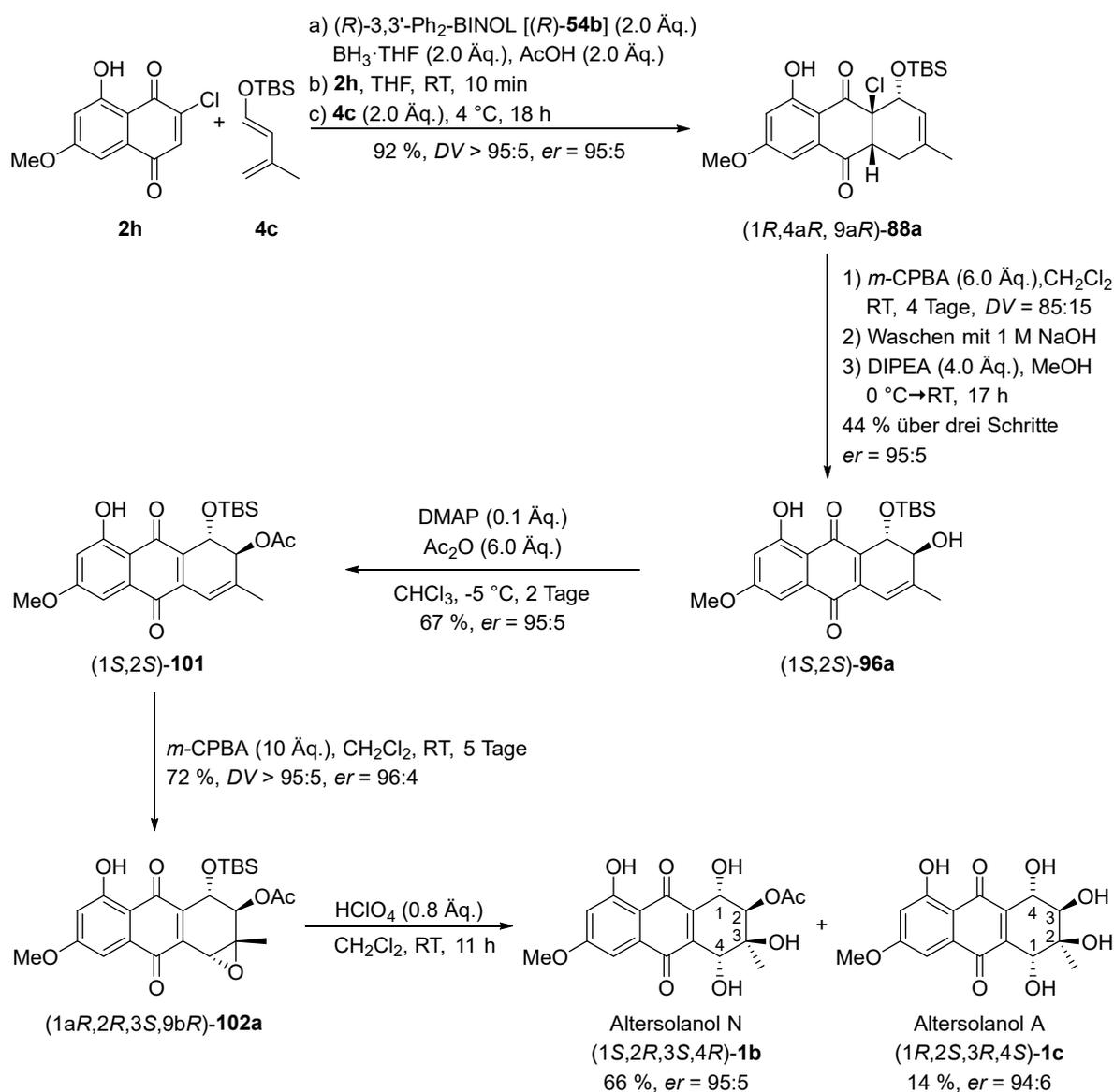
Abbildung 41: HPLC-Chromatogramme von Alterssolanol A (**1c**) (Bedingungen: Chiralpak IA, 250 mm · 46 mm, Fa. Daicel; Flussrate: 0.5 mL/min; Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH = 50:50; Wellenlänge: 220 nm; Temperatur: 25 °C): Racemisch (hinten), Synthese (98:2 *er*) (mittig) sowie der Reinsubstanz aus dem *Proksch*-Arbeitskreis (vorne).

Neben der HPLC-Analyse wurde zusätzlich der spezifische Drehwinkel vom synthetisierten, enantiomerenangereicherten Alterssolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] gemessen. Dieser wurde in Ethanol bei einer Temperatur von 22 °C und unter Verwendung der Natrium-D-Linie bestimmt und war mit $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -152.0$ ($c = 0.10$, EtOH) nahezu identisch zu dem in der Literatur publizierten spezifischen Drehwinkel von $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -149.0$ ($c = 1.20$, EtOH).^[102] Im Vergleich zur Literatur musste eine deutlich verdünnte Probe gemessen werden, da eine Messung mit höherer Konzentration nicht möglich war.

Zusammengefasst konnte Alterssolanol A (**1c**) in sechs Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von 14 % und einem Enantiomerenüberschuss von 98:2 *er* synthetisiert werden. Die absolute Konfiguration des synthetisierten Endproduktes konnte durch eine authentische Naturstoffprobe aus dem *Proksch*-Arbeitskreis mittels chiraler HPLC-Analyse bestätigt werden. Zusätzlich konnte das all-*trans* Produkt **1n** in einer Gesamtausbeute von 9 % und 97:3 *er* in sechs Stufen synthetisiert werden.

4.5 Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol N (**1b**)

Im kommenden Abschnitt soll die enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol N (**1b**) beschrieben werden. Dabei werden folgende Ergebnisse und Erkenntnisse berücksichtigt: a) die der Totalsynthese des racemischen Altersolanols N (**1b**) (siehe Kapitel 4.2.5), b) die der enantioselektiven *Diels-Alder* Reaktion (siehe Kapitel 4.3.2.2) und c) die der enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] (siehe Kapitel 4.4).



Schema 71: Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol N [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**] in einer Gesamtausbeute von 13 % und 95:5 er über sieben Stufen.

Wie in Schema 71 gezeigt, gelang die enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol N [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**] in sieben Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von 13 % und einem Enantiomerenverhältnis von $er = 95:5$. Auch hier stellte die (*R*)-3,3'-Diphenyl-BINOL/Bor-vermittelte enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2h** mit dem Dien **4c** die Schlüsselreaktion dar, in der das Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** in einer sehr guten Ausbeute von 92 % und einem

Enantiomerenverhältnis von *er* = 95:5 synthetisiert wurde. Die absolute Konfiguration des Produktes (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** kann durch die enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] als bekannt vorausgesetzt werden. Die dreistufige Synthesesequenz aus Epoxidierung, HCl-Eliminierung und basenvermittelter Epoxidöffnung ergab das *trans*-Diol (1*S*,2*S*)-**96a** in 44 % Ausbeute und 95:5 *er*. Als nächstes wurde der sekundäre Alkohol chemoselektiv acetyliert, sodass das Acetat (1*S*,2*S*)-**101** in 67 % Ausbeute und 95:5 *er* erhalten wurde. Die diastereoselektive Epoxidierung ergab das Epoxid (1*aR*,2*R*,3*S*,9*bR*)-**102a** in 72 % Ausbeute und 96:4 *er*. Im letzten Schritt wurde nach den Ergebnissen der Synthese von racemischem Altersolanol N (**1b**) explizit auf die Reaktionszeit geachtet (vergleiche Schema 58), sodass die unerwünschte Acetatabspaltung möglichst nicht stattfinden sollte. Nach 11 h wurde ein vollständiger Umsatz beobachtet, sodass die Nachbargruppen-assistierte Epoxidöffnung direkt mittels präparativer DC aufgearbeitet wurde und Altersolanol N [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**] in 66 % Ausbeute und 95:5 *er* isoliert werden konnte. Zusätzlich konnte Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] in 14 % Ausbeute und 94:6 *er* erhalten werden, sodass die Acetatspaltung zu einem geringen Teil während der chromatographischen Aufreinigung trotzdem stattgefunden haben musste. Nachdem die absolute Konfiguration von Altersolanol A (**1c**) eindeutig durch eine authentische Naturstoffprobe der *Proksch*-Arbeitsgruppe bestimmt werden konnte, kann die absolute Konfiguration von Altersolanol N (**1b**) unzweifelhaft als (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b** angegeben werden. Es ist allerdings darauf zu achten, dass die IUPAC-Benennung von Altersolanol N (**1b**) sich aufgrund der höheren Priorität der Acetatgruppe verglichen mit Altersolanol A (**1c**) ändert. Dies führt dazu, dass zwar die absoluten Konfigurationen in beiden chemischen Strukturen identisch sind, sich jedoch aufgrund der unterschiedlichen Nummerierung der einzelnen Kohlenstoffatome unterscheiden. In Abbildung 42 sind die HPLC-Chromatogramme der racemischen sowie der enantiomerenangereicherten Probe von Altersolanol N (**1b**) dargestellt, welche bei einer Wellenlänge von 220 nm detektiert wurden.

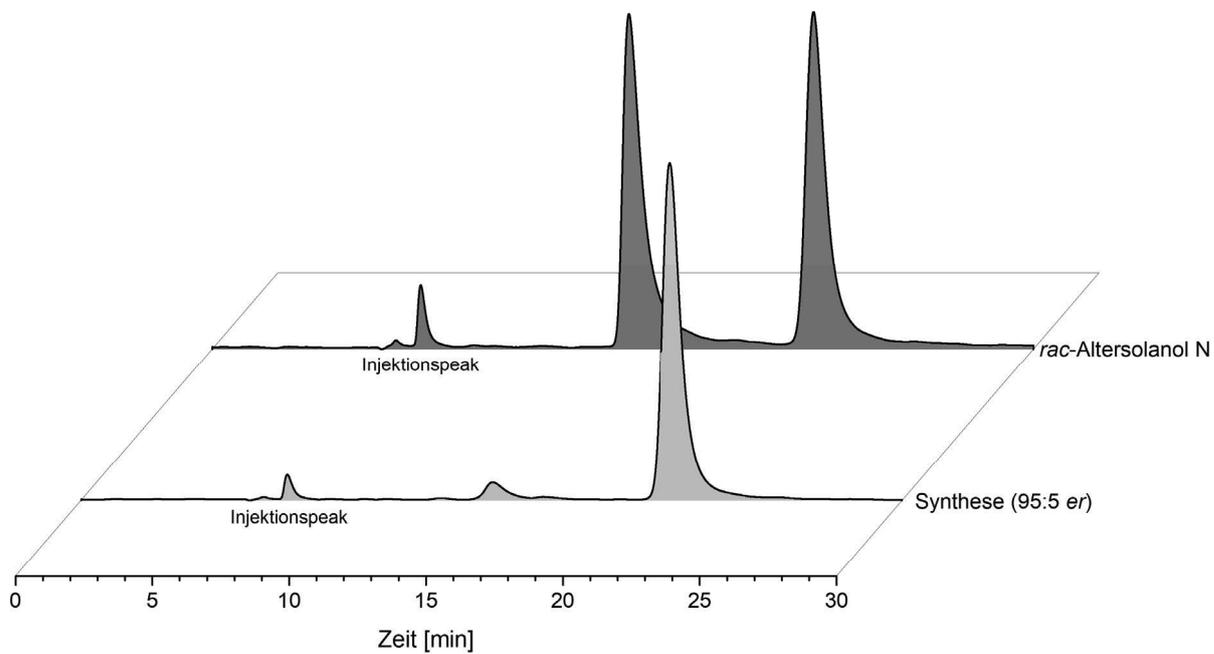


Abbildung 42: HPLC-Chromatogramm von Altersolanol N (**1b**) (Bedingungen: Chiralpak IA, 250 mm · 46 mm, Fa. Daicel; Flussrate: 0.5 mL/min; Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH = 50:50; Wellenlänge: 220 nm; Temperatur: 25 °C): racemische Probe (oben) und Probe des enantioselectiv synthetisierten Produktes (*er* = 95:5) (unten).

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Vertreter aus der Naturstoffklasse der Tetrahydroanthrachinone, genauer gesagt der Altersolanole **1**, synthetisiert und näher untersucht. Zunächst wurden zwei verschiedene Strategien in der Totalsynthese von racemischen Altersolanolen getestet, in denen das Hauptaugenmerk vor allem auf der Strukturaufklärung der jeweiligen Zwischenprodukte sowie der finalen Altersolanole liegen sollte. Daraus resultierend sollte ein Grundverständnis der einzelnen Reaktionsmechanismen erlangt und eine geeignete Synthesestrategie der mono-acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**) entwickelt werden (Abbildung 43). Es galt vor allem herauszufinden in welcher Stufe der Totalsynthese die Acetylierung idealerweise erfolgen sollte.

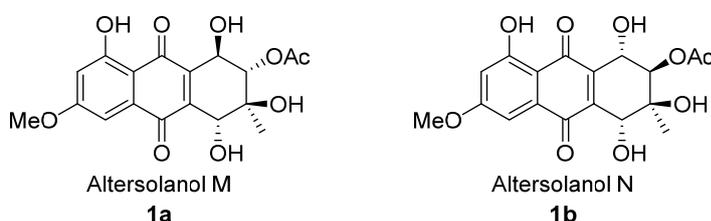
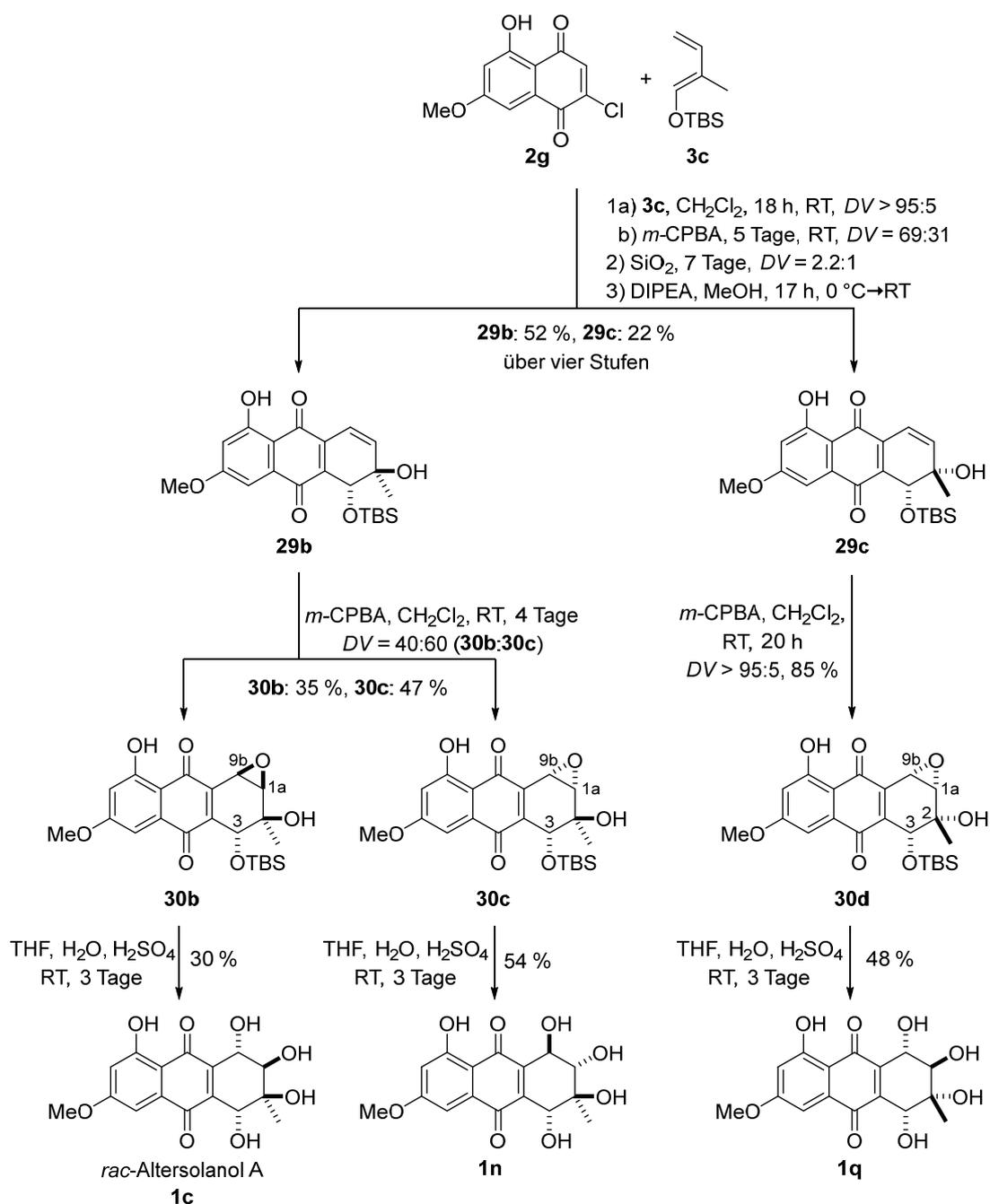


Abbildung 43: Struktur der acetylierten Altersolanole M (**1a**) und N (**1b**).

Totalsynthese von racemischen Altersolanolen nach Route 1

Die Ergebnisse der ersten Synthesestrategie sind in Schema 72 zusammenfassend dargestellt. Die Schlüsselreaktion dieses synthetischen Ansatzes stellte die regio- und diastereoselektive *Diels-Alder* Reaktion des chlorierten Dienophils **2g** mit dem Dien **3a** dar. In einer optimierten vierstufigen konsekutiven Synthesesequenz, die in Anlehnung an die Vorschrift von *Krohn et al.* erfolgte,^[148] konnte das mono-TBS-geschützte *trans*-Diol **29a** in 52 % Ausbeute und das mono-TBS-geschützte *cis*-Diol **29b** in 22 % Ausbeute erhalten werden. Die nachfolgende unselektive Epoxidierung von *trans*-Diol **29a** führte zu den Epoxiden **30b** und **30c**, welche jeweils unter saurer Hydrolyse an der aktivierten allylischen Position C-9b geöffnet wurde und Altersolanol A (**1c**) bzw. das unnatürliche Naturstoffderivat **1n** entstanden. Diese Resultate entsprachen den zuvor publizierten Ergebnissen von *Kelly et al.*, sodass unter Berücksichtigung der bekannten relativen Konfiguration der beiden Produkte **1c** und **1n** ein Testsystem zur Entwicklung einer geeigneten Analytikmethode vorlag. Als am hilfreichsten stellte sich die NMR-Spektroskopie heraus, bei der vor allem ROESY-Experimente und das Power-Gated-Decoupling-Verfahren wertvolle Ergebnisse zur Strukturaufklärung lieferten. Im Folgenden sollte unter Berücksichtigung der erlernten Kenntnisse der analytischen Methoden das *cis*-Diol **29c** umgesetzt werden. Dieses stellte im Vergleich zu den Ergebnissen von *Krohn et al.* eine neue Verbindung dar, sodass ein unbekanntes Derivat synthetisiert wurde. Im Vergleich zum *trans*-Diol **29b** konnte mit dem *cis*-Diol **29c** eine diastereoselektive *syn*-Epoxidierung bezogen auf die tertiäre OH-Gruppe zum Produkt **30d** durchgeführt werden. Die nachfolgende Epoxidringöffnung erfolgte unter saurer Hydrolyse an der C-1a Position, sodass das unnatürliche Naturstoffderivat **1q** entstand.

Insgesamt konnten mit dieser sechsstufigen Syntheseroute Altersolanol A (**1c**) in 6 % und die Derivate **1n** und **1q** in 13 % bzw. 9 % Gesamtausbeute hergestellt werden. Im Vergleich dazu wurde in der Publikation von *Krohn et al.* Altersolanol A (**1c**) mit einer Gesamtausbeute von 8 % und Derivat **1n** in 7% Gesamtausbeute in sieben Synthesestufen hergestellt. Der große Ausbeuteunterschied ist sowohl mit der Wahl des chlosubstituierten Dienophils **2g** in der regioselektiven *Diels-Alder* Reaktion als auch mit der Entwicklung der konsekutiven Synthesestrategie begründet, welches sich grundlegend von jener in der Publikation von *Krohn et al.* abhob.



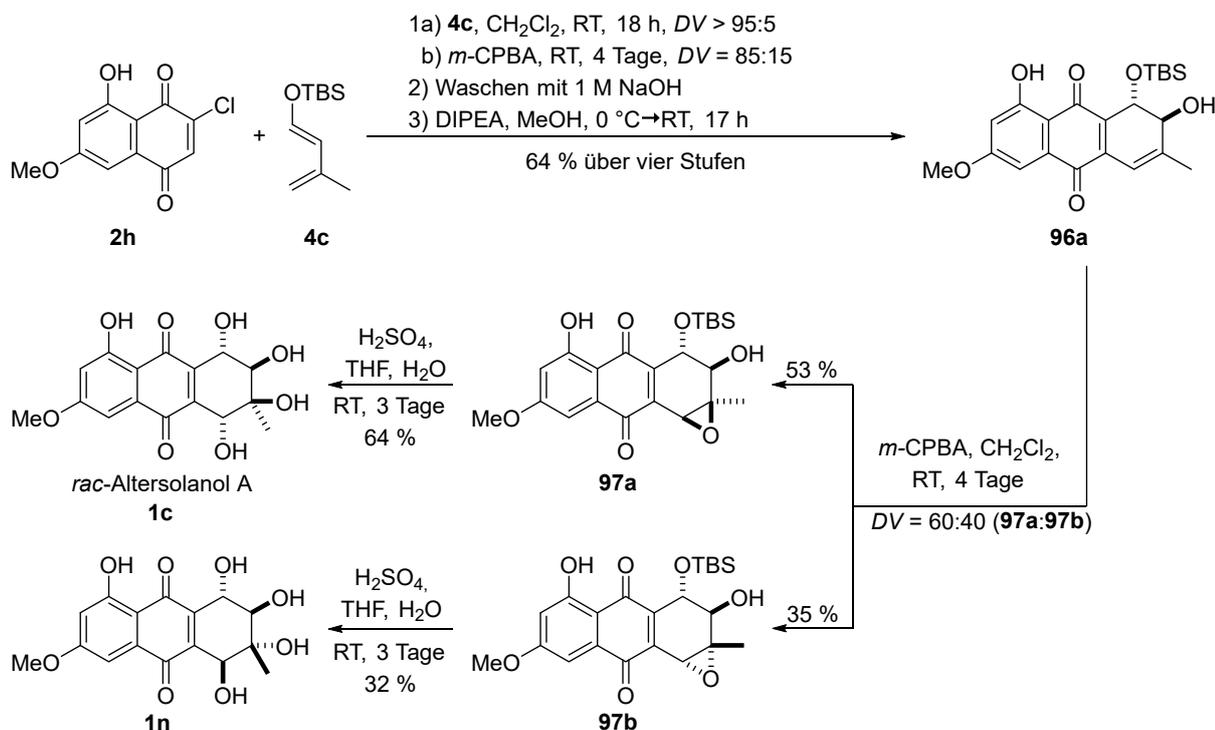
Schema 72: Ergebnisse der ersten Synthesestrategie ausgehend von Dienophil **2g** und dem Dien **3c**.

Im Hinblick auf die Totalsynthese der mono-acetylierten Altersolanole **1a** und **1b** müsste die Einführung der Acetatgruppe im letzten Schritt, der Epoxidöffnung, stattfinden. In der

Öffnung der Epoxide **30b** bzw. **30c** würden mit Essigsäure oder Acetaten lediglich unerwünschte Konstitutionsisomere gebildet werden. Der nukleophile Angriff am Epoxid müsste regioselektiv an der Position C-1a erfolgen, was bei den Epoxiden **30b** und **30c** nicht zu beobachten war. Im Gegensatz dazu erfolgte die Epoxidöffnung von Verbindung **30d** an Position C-1a. Allerdings weisen die Hydroxygruppen an C-2 und die OTBS-Gruppe an C-3 eine *cis*-Beziehung auf, sodass auch hier ein unerwünschtes Diastereomer entstehen würde.

Totalsynthese von racemischen Altersolanolen nach Route 2

Im zweiten Syntheseweg stellte die regio- und diastereoselektive *Diels-Alder* Reaktion des chlorierten Dienophils **2h** mit dem Dien **4c** die Schlüsselreaktion dar, sodass das *trans*-Diol **96a** in 64 % Ausbeute nach einer vierstufigen konsekutiven Synthesesequenz hergestellt werden konnte. Die nachfolgende Epoxidierung erfolgte unselektiv zu den Produkten **97a** und **97b**, die jeweils in allylischer Position C-9b geöffnet wurden und Altersolanol A (**1c**) und das all-*trans* Produkt **1n** ergaben (Schema 73).



Schema 73: Ergebnisse der zweiten Synthesestrategie ausgehend von Dienophil **2h** und dem Dien **4c**.

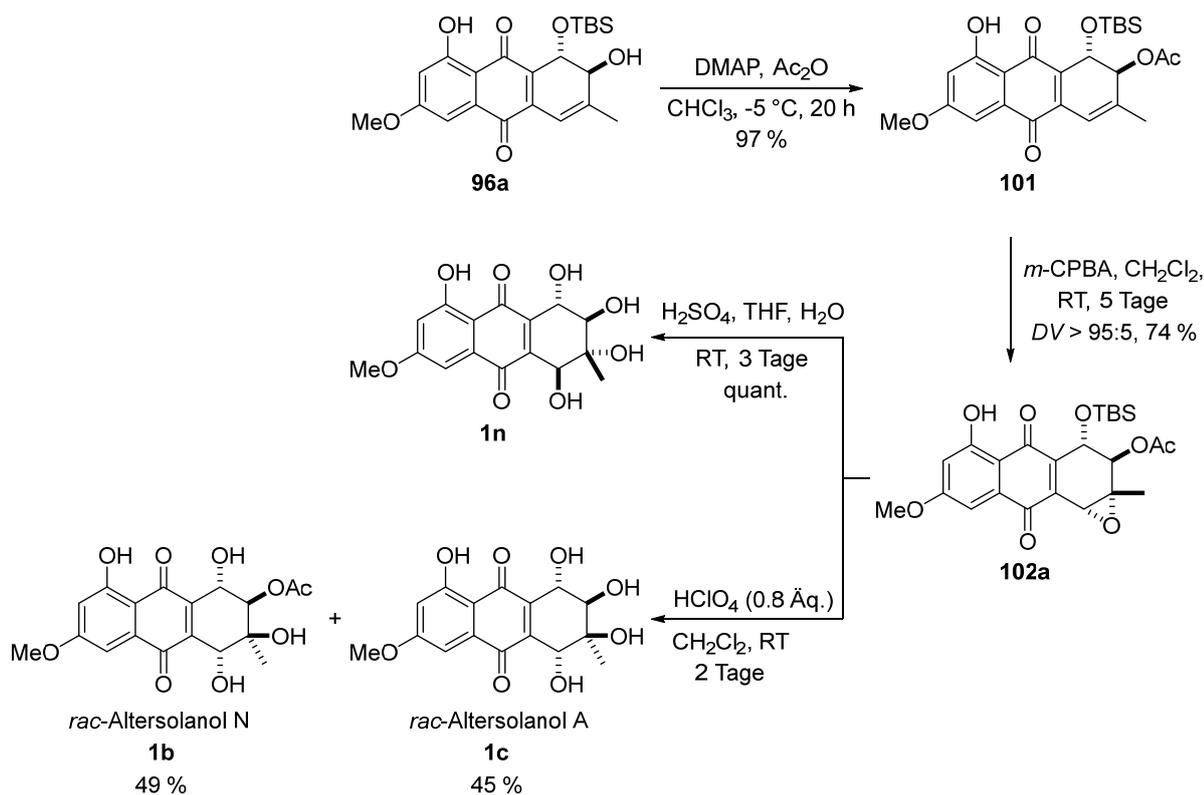
Insgesamt konnten mit dieser Synthesestrategie Altersolanol A (**1c**) in einer Gesamtausbeute von 22 % und das all-*trans* Produkt **1n** in einer Gesamtausbeute von 7 % über sechs Synthesestufen hergestellt werden. Im Vergleich zu den publizierten Ausbeuten von *Krohn et al.* (8 % für **1c** und 7 % für **1n**) gelang es vor allem Altersolanol A (**1c**) in nahezu dreifacher Menge zu synthetisieren. Als Begründung kann auch hier die regioselektive *Diels-Alder* Reaktion des chlorierten Dienophils **2h** mit dem Dien **4c** und die konsekutive Synthesestrategie angegeben werden. Letztendlich ging aus Syntheseroute 2

eine potentielle Strategie zur Synthese der mono-acetylierten Altersolanole **1a** und **1b** hervor.

Totalsynthese von racemischem Altersolanol N (1b**)^{VI}**

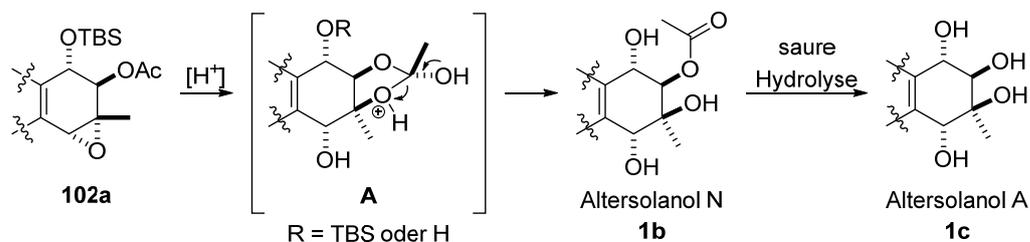
Unter Beachtung der erzielten Ergebnisse aus der zweiten Synthesestrategie konnte eine zielführende Totalsynthese zum mono-acetylierten Altersolanol N (**1b**) entwickelt werden (Schema 74). Ein elementarer Schritt der Totalsynthese stellte die chemoselektive Acetylierung des sekundären Alkohols von *trans*-Diol **96a** dar, wobei das entsprechende Acetat **101** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Die nachfolgende Epoxidierung erfolgte diastereoselektiv mit *anti*-Epoxidierung bezogen auf den sekundären Alkohol zum Epoxid **102a** in 74 % Ausbeute. Die *anti*-Epoxidierung geht aus der bevorzugten konformereren Struktur von Verbindung **101** hervor. Die finale Epoxidöffnung sollte unter den zuvor verwendeten sauer hydrolytischen Reaktionsbedingungen erfolgen, die jedoch zu einer Abspaltung der TBS-Schutzgruppe und der Acetatgruppe führte, sodass das all-*trans* Produkt **1n** in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Die Schlüsselreaktion, in der das Epoxid regioselektiv geöffnet und die Acetatgruppe erhalten blieb, konnte durch eine Nachbargruppen-assistierte Epoxidöffnung erreicht werden. Zu dieser Studie wurden mehrere in der Literatur bekannte Methoden getestet, wobei lediglich die Säurekatalyse mittels wässriger Perchlorsäure^[243, 244] die erwünschte Reaktion zeigte und Altersolanol N (**1b**) in 49 % Ausbeute und zusätzlich Altersolanol A (**1c**) in 45 % Ausbeute ergab. Aufgrund der aus Syntheseroute 2 konzipierten Strategie konnte racemisches Altersolanol N (**1b**) zum ersten Mal in einer Totalsynthese hergestellt werden. Insgesamt stellte sich die Synthesestrategie aus chemoselektiver Acetylierung, Epoxidierung und anschließender Öffnung durch Nachbargruppeneffekt als sehr effektiv heraus.

^{VI} Die Ergebnisse dieses Kapitels wurden in Zusammenarbeit mit *Dietrich Böse, Fabian Hogenkamp, Nadia Ledermann, Rudolf Hartmann, Kevin Bochinsky* und *Wolfgang Frey* bearbeitet und bei *Bioorganic & Medicinal Chemistry* eingereicht und publiziert.



Schema 74: Ergebnisse der Totalsynthese von racemischem Altersolanol N (**1b**).

Als nächstes wurden die analytischen Daten des synthetisierten Produktes **1b** mit denen der beiden isolierten mono-acetylierten Altersolanole M (**1a**)^[124] und N (**1b**)^[105] verglichen. Es stellte sich allerdings heraus, dass die NMR-Daten beider Verbindungen identisch waren und aufgrund dessen keine eindeutige Bestimmung der relativen Konfiguration des synthetisierten Produktes möglich war. Erst nachdem die Acetatgruppe des synthetisierten Produktes abgespalten und Altersolanol A (**1c**) in 81 % Ausbeute isoliert wurde, konnte eindeutig eine *cis*-Beziehung zwischen den Positionen C-2 und C-3 angegeben werden, sodass die synthetisierte Verbindung eindeutig als Altersolanol N (**1b**) angegeben werden kann. Zusätzlich konnte neben der Synthese und der Strukturaufklärung ein plausibler Reaktionsmechanismus angegeben werden, der sowohl die analytischen Daten als auch die experimentellen Beobachtungen widerspiegelt. Dieser ist in Schema 75 dargestellt, wobei zur Vereinfachung nur der aliphatische C-Ring des Moleküls angegeben wird.



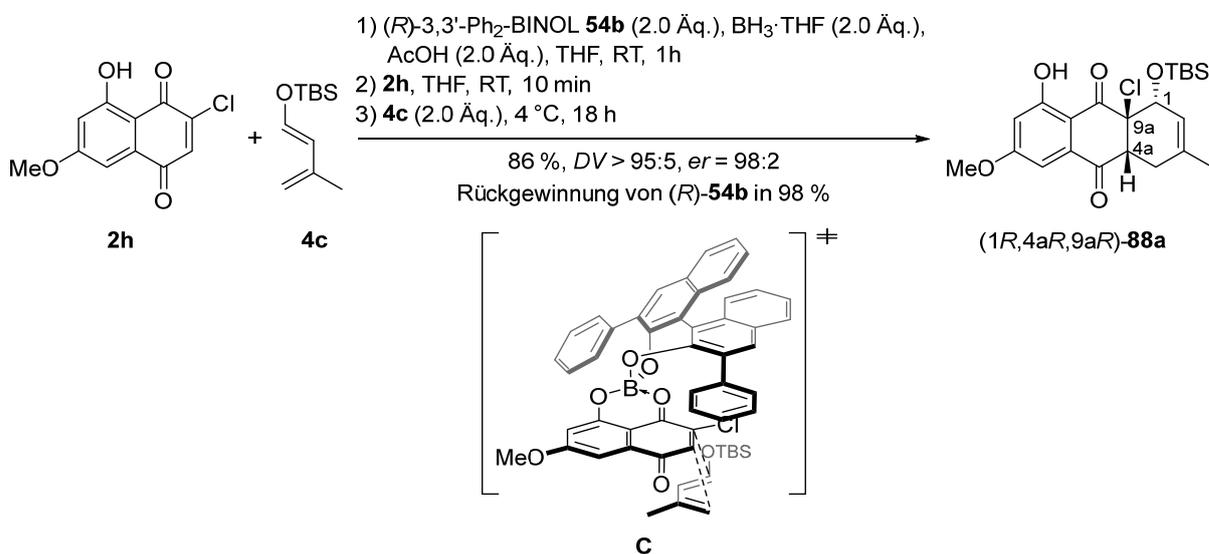
Schema 75: Postulierter Reaktionsmechanismus der Nachbargruppen-assistierten Epoxidöffnung zu den Altersolanolen N (**1b**) und A (**1c**).

Im postulierten Mechanismus der säurekatalysierten Nachbargruppen-assistierten Epoxidöffnung von Acetat **102a** kann angenommen werden, dass das zyklische

Hemiorthoacetat **A** in Anlehnung an eine *Woodward*-Reaktion entsteht,^[250] welches anschließend regioselektiv zu Altersolanol N (**1b**) geöffnet wird. Eine mögliche Erklärung der regioselektiven Öffnung kann mit dem stereoelektronischen Effekt^[253, 254] angegeben werden, sodass Altersolanol N (**1b**) unter kinetischer Kontrolle gebildet wurde (siehe Kapitel 4.2.5.2). Allerdings kann die Reihenfolge der TBS-Entschützung und der Hemiorthoacetatöffnung anhand der vorliegenden spektroskopischen Daten nicht explizit angegeben werden. Die Tatsache, dass Altersolanol N (**1b**) jedoch als roter Feststoff in Dichlormethan ausfällt und somit aus dem Gleichgewicht der Reaktion entzogen wird, verhindert eine schnelle Hydrolyse der Acetatgruppe, sodass die Bildung von Altersolanol A (**1c**) erst mit verlängerter Reaktionszeit zu beobachten ist.

Entwicklung einer enantioselektiven Methode in der Totalsynthese von Altersolanolen

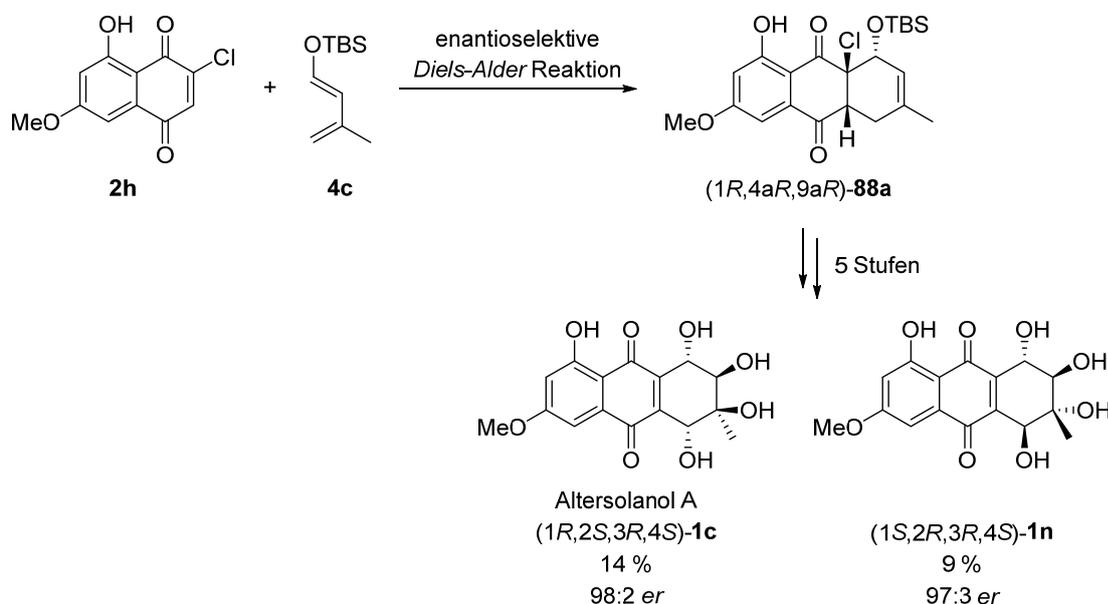
Die Entwicklung einer enantioselektiven Methode zur Darstellung von enantiomerenangereicherten Altersolanolen erwies sich als große Herausforderung. Letztendlich konnte eine Methode mit der BINOL/Bor-vermittelten *Diels-Alder* Reaktion angelehnt an eine Synthesevorschrift von *Kelly et al.*^[204] gefunden und erfolgreich angewendet werden. Unter Verwendung des chiralen Liganden (*R*)-3,3'-Diphenyl-BINOL [(*R*)-**54b**] und den optimierten Reaktionsbedingungen gelang es das *Diels-Alder* Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** in einer Ausbeute von 86 % und einem sehr guten Enantiomerenverhältnis von *er* = 98:2 zu synthetisieren (Schema 76).



Schema 76: Optimierte BINOL/Bor-vermittelte *Diels-Alder* Reaktion zum Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** in 86 % Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis von 98:2 *er* (oben). Zudem ist der chirale Komplex **C** aus Dienophil **2h** und *Lewis*-Säure im *endo*-Übergangszustand mit dem Diens **4c** dargestellt (unten).

Die erste enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-1*c*]^{VII}

Auf Basis der (*R*)-3,3'-Ph₂-BINOL/Bor-vermittelten *Diels-Alder* Reaktion konnte die erste enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol A (**1c**) und dem all-*trans* Produkt **1n** analog zu der racemischen Synthese durchgeführt werden (Schema 77; ein Gesamtüberblick über die jeweils einzelnen Reaktionsstufen ist in Schema 70 gegeben). In sechs Synthesestufen konnte Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] in einer Gesamtausbeute von 14 % und 98:2 *er* hergestellt werden, während das all-*trans* Produkt [(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**1n**] in einer Gesamtausbeute von 9 % und 97:3 *er* zugänglich war. Die absolute Konfiguration des synthetisierten enantiomerenangereicherten Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] konnte eindeutig durch HPLC-Analyse bestimmt werden, in der die synthetisierte Verbindung mit einer isolierten authentischen Naturstoffprobe aus dem *Proksch*-Arbeitskreis verglichen werden konnte. Abschließend wird die absolute Konfiguration des synthetisierten Produktes **1c** als (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c** und die des all-*trans* Produktes **1n** als (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**1n** angegeben.



Schema 77: Kurzzusammenfassung der enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol A (**1c**) und dem all-*trans* Produkt **1n**.

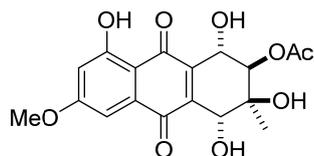
Die erste enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol N [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-1*b*]^{VIII}

Auf Grundlage der a) Totalsynthese von racemischem Altersolanol N (**1b**), b) der (*R*)-3,3'-Ph₂-BINOL/Bor-vermittelten *Diels-Alder* Reaktion und c) der enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] konnte die erste enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol N [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**] durchgeführt werden (Schema 78; ein Gesamtüberblick über die jeweils einzelnen Reaktionsstufen ist in Schema 71 gegeben).

^{VII} Die Ergebnisse wurden zusammen mit *Birgit Henßen* (HPLC-Analytik) bearbeitet und bei *Organic & Biomolecular Chemistry* eingereicht und publiziert.

^{VIII} Die Ergebnisse dieses Kapitels wurden in Zusammenarbeit mit *Dietrich Böse*, *Fabian Hogenkamp*, *Nadia Ledermann*, *Rudolf Hartmann*, *Kevin Bochinsky* und *Wolfgang Frey* bearbeitet und bei *Bioorganic & Medicinal Chemistry* eingereicht und publiziert.

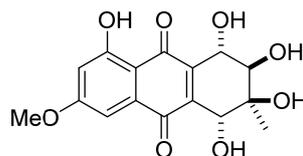
Racemische Synthese:



Altersolanol N

1b

Gesamtausbeute: 23 % (7 Stufen)

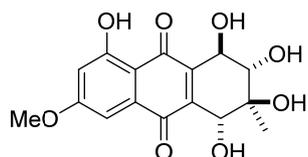


Altersolanol A

1c

Gesamtausbeute: 6 % (6 Stufen) (Route 1)

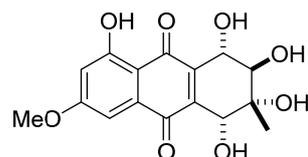
Gesamtausbeute: 22 % (6 Stufen) (Route 2)



1n

Gesamtausbeute: 13 % (6 Stufen) (Route 1)

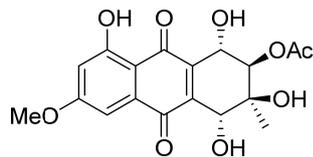
Gesamtausbeute: 7 % (6 Stufen) (Route 2)



1q

Gesamtausbeute: 9 % (6 Stufen) (Route 1)

Enantioselektive Synthese:

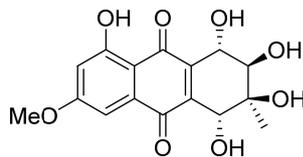


Altersolanol N

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**

95:5 *er*

Gesamtausbeute: 13 % (7 Stufen)

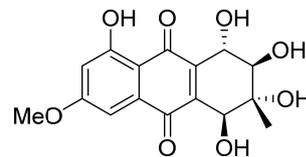


Altersolanol A

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**

98:2 *er*

Gesamtausbeute: 14 % (6 Stufen)



(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**1n**

97:3 *er*

Gesamtausbeute: 9 % (6 Stufen)

Abbildung 44: Übersicht der in dieser Arbeit synthetisierten natürlichen Altersolanole N (**1b**) und A (**1c**) sowie der unnatürlichen Naturstoffderivate **1n** und **1p**.^{IX}

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden ausschließlich aus endophytischen Pilzen oder Pflanzen isolierte Altersolanole auf ihre biologische Aktivität gegenüber humanen und murinen Krebszelllinien, Bakterien und Pilzen getestet (Kapitel 3.2.3). Mit den in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen können erstmals synthetisch hergestellte, enantiomerenangereicherte Altersolanole auf ihre biologischen Eigenschaften geprüft werden. Zusätzlich liegt mit dem erstmalig synthetisierten, unnatürlichen Produkt **1q** ein neues Derivat der Naturstoffklasse der Altersolanole **1** vor, dessen biologische Aktivität noch unbekannt ist.

Zusätzlich konnte in dieser Arbeit, neben den dargestellten Totalsynthesen der natürlichen und unnatürlichen Altersolanole, ganz allgemein die Bedeutung der chemischen Totalsynthese von Naturstoffen näher beschrieben werden. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist es die Aufgabe des organischen Chemikers/der organischen Chemikerin die postulierten Strukturvorschläge der Naturstoffe durch geeignete chemische Synthesen zu

^{IX} Persönliche Anmerkung des Autors: Die hier berechnete Gesamtausbeute des racemischen Altersolanols N (**1b**) basiert auf der besten Ausbeute von *trans*-Diol **96a** (Schema 49) und den Ergebnissen der nachfolgenden Sequenz zum Endprodukt (Schema 74).

bestätigen bzw. zu widerlegen. Dies konnte in dieser Arbeit mit der racemischen sowie der enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol N (**1b**) verdeutlicht werden.

6 Summary

In this work, representatives of the natural product class of tetrahydroanthraquinones, more precisely altersolanols **1**, were synthesized and studied. First, we envisaged two possible strategies for the total synthesis of racemic altersolanols, in which detailed information regarding the structure elucidation of the synthesized intermediates and final products should be made. In the end, an optimized acetylation strategy towards mono-acetylated altersolanols M (**1a**) and N (**1b**) should be developed (figure 1).

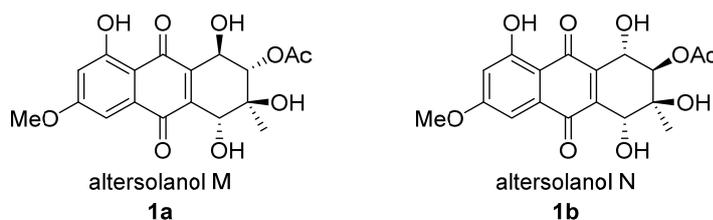
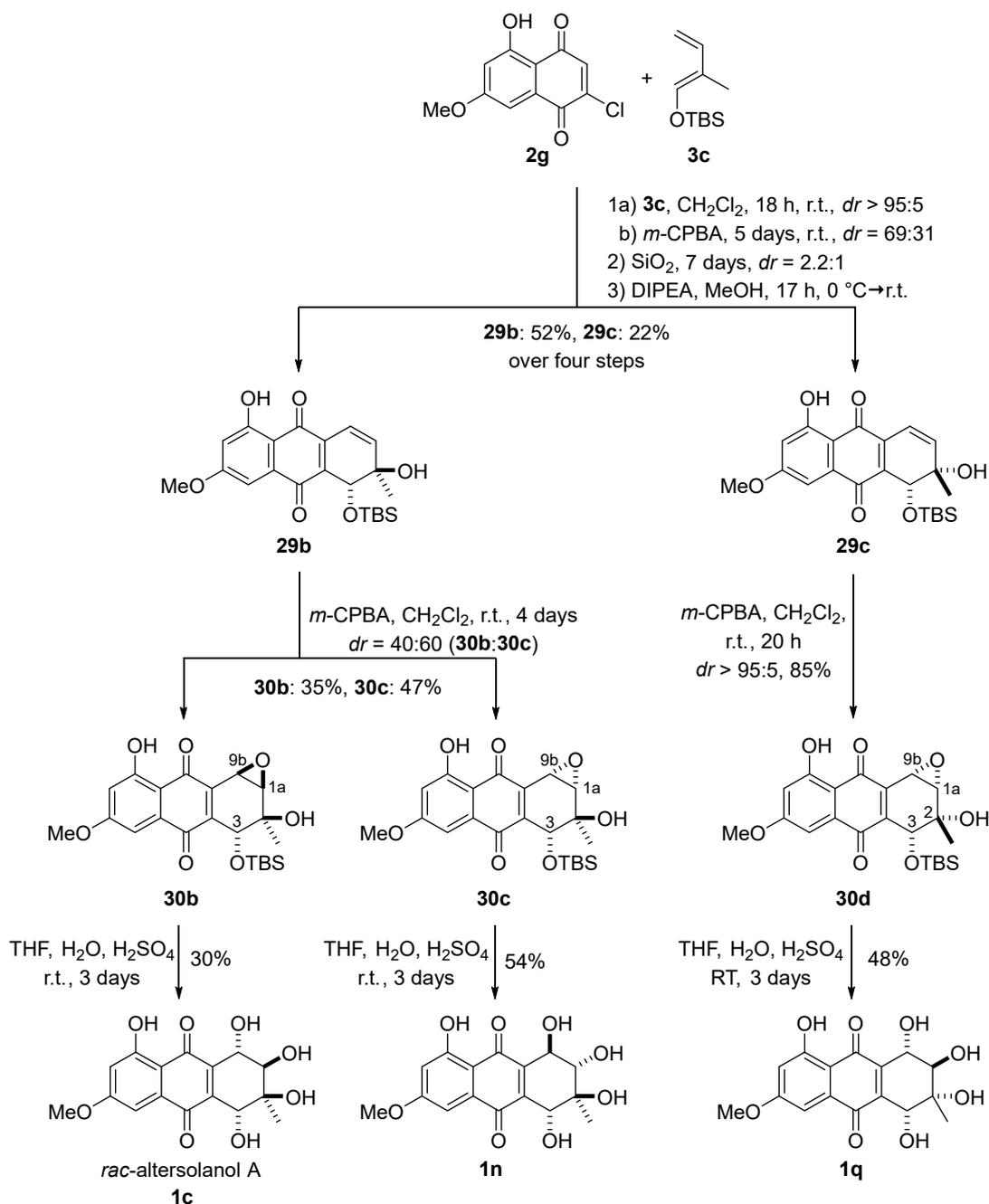


Figure 1: Chemical structure of altersolanol M (**1a**) and N (**1b**).

Total synthesis of racemic altersolanols according to route 1

In scheme 1 an overview of the first strategy is given. The key reaction was a regio- and diastereoselective *Diels-Alder* reaction of the chlorosubstituted dienophile **2g** and diene **3c**. In an optimized consecutive four-step sequence that was based on the reaction protocol of *Krohn et al.*,^[148] the mono-TBS-protected *trans*-diol **29b** was obtained in 52% yield and the mono-TBS-protected *cis*-diol **29c** in 22% yield, respectively. In the next step, the epoxidation of *trans*-diol **29b** yielded the epoxides **30b** and **30c**, which were selectively opened at C-9b position under aqueous acidic conditions resulting in altersolanol A (**1c**) and the all-*trans* product **1n**. Epoxidation of *trans*-diol **29b** and the subsequent epoxide ring opening confirmed the results by *Krohn et al.* ^[148] With their known relative configuration the products **1c** and **1n** represented a perfect test system for the development of an analytical method. Here two different methods of NMR-spectroscopy could be established, the ROE spectroscopy and the power-gated ¹H-decoupling ¹³C experiment. Next, the transformation of unknown *cis*-diol **29c** was studied, in which the establish NMR analysis was applied. In contrast to the transformation of *trans*-diol **29b** a fully diastereoselective *syn*-epoxidation regarding to the tertiary OH-group resulted in the epoxide **30d**. The following epoxide ring opening using the same acidic aqueous conditions resulted in the formation of the product **1q**.

In conclusion, following suggested route 1 we were able to synthesize racemic altersolanol A (**1c**) in 6 % overall yield over six steps and the racemic derivatives **1n** and **1q** in 13 % and 8 %, respectively. In contrast to the publication of *Krohn et al.* altersolanol A (**1c**) and the derivative **1n** were produced over seven steps in an overall yield of 8% and 7%. The difference in yield can be attributed to the regioselective *Diels-Alder* reaction of the chlorinated dienophile **2g** and to the optimised consecutive synthesis strategy, which differ fundamentally from the published work by *Krohn et al.*

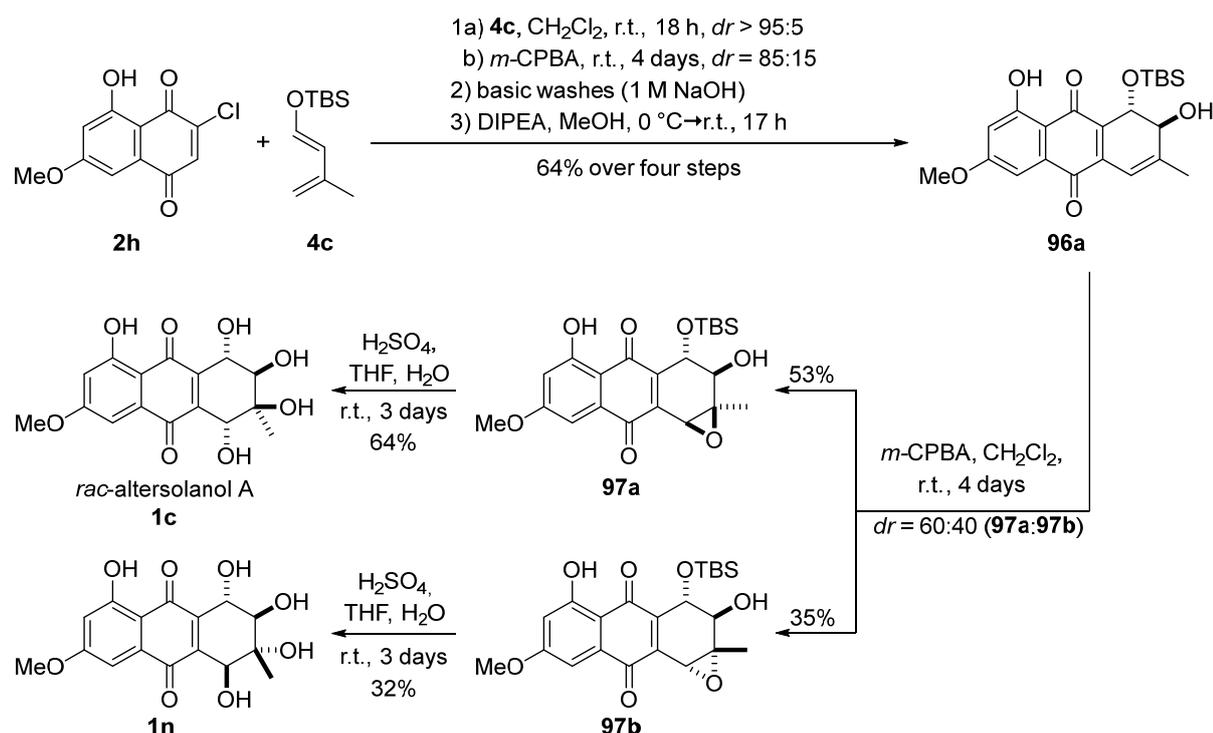


Scheme 1: Results of the first racemic strategy starting with dienophile **2g** and diene **3c**.

In order to synthesize mono-acetylated altersolanols, the acetylation would have to take place during the last epoxide opening reaction. With all results in hand, the nucleophilic attack with acetates or acetic acid most likely would yield in the formation of undesired constitutional isomers. The nucleophilic attack would have to take place selectively at C-1a position, which was not observed with epoxides **30b** and **30c**. In contrast, the epoxide opening of compound **30d** occurred at C-1a position. The hydroxy group at C-2 and the silyloxy-group at C-3 have shown a *cis*-relationship, so that additionally an undesired diastereomer might be formed.

Total synthesis of racemic altersolanols according to route 2

In the second strategy the key step reaction was the regio- and diastereoselective *Diels-Alder* reaction of the chlorosubstituted dienophile **2h** and the diene **4c**. Following a four-step sequence the mono-TBS-protected *trans*-diol **96a** was synthesized in 64% yield. The unselective epoxidation yielded epoxides **97a** and **97b**, which were opened under acidic aqueous conditions in the activated allylic position C-9b and altersolanol A (**1c**) and the all-*trans* product **1n** were obtained (scheme 2).



Scheme 2: Results of the second racemic strategy towards altersolanol A (**1c**) and the all-*trans* product **1n**.

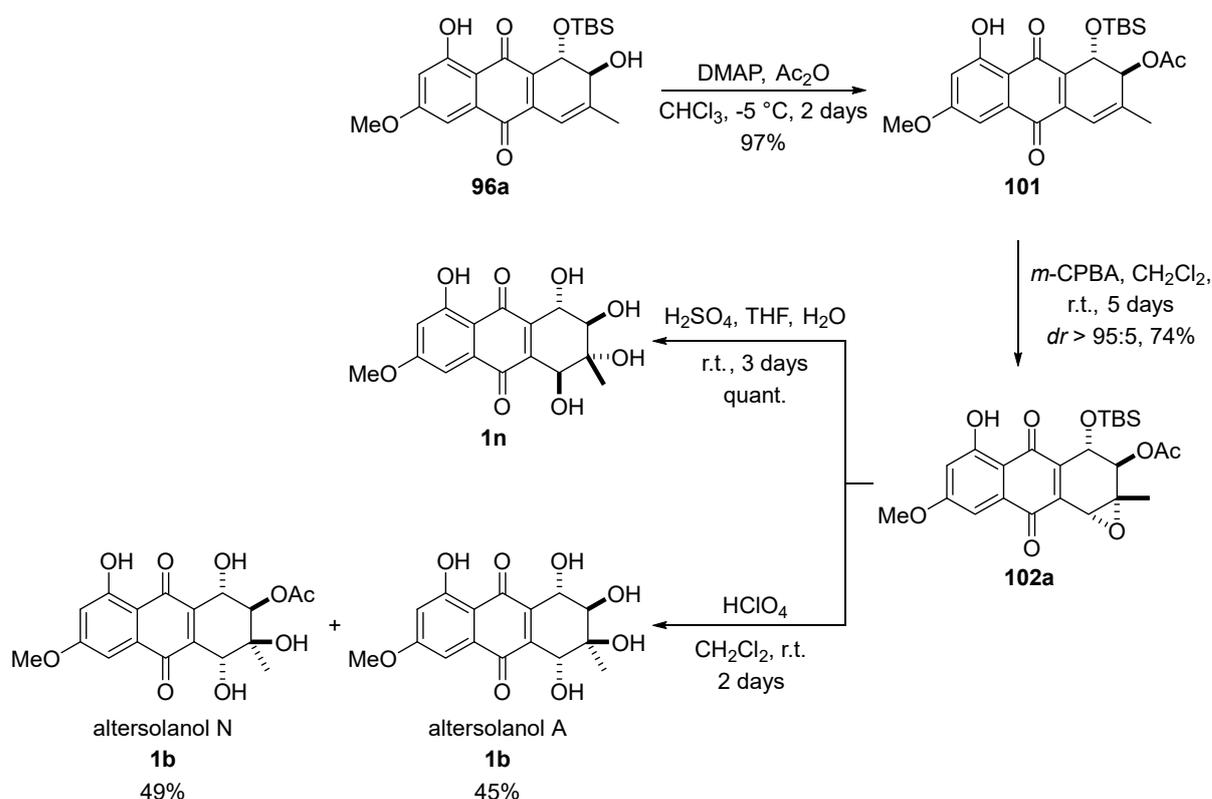
In total, altersolanol A (**1c**) and the derivative **1n** were synthesized over six steps in an overall yield of 22% and 7%, respectively. Comparing to the published results by Krohn *et al.* (**1c**: 8% yield, **1n**: 7% yield) the yield of altersolanol A (**1c**) was nearly tripled. Here again, the regioselective *Diels-Alder* reaction of the chlorinated dienophile **2h** and the optimized consecutive synthetic strategy turned out to be key for the leading success. Based on these results a potential synthesis strategy towards the mono-acetylated altersolanols **1a** and **1b** could be developed.

Total synthesis of racemic altersolanol N (**1b**)^x

With regard to the total synthesis of acetylated altersolanols we were confident to develop a convenient synthesis strategy from the achieved results of the second racemic approach (scheme 3). The key step of this strategy was the chemoselective acetylation of the secondary alcohol in *trans*-diol **96a**. Finally, we were able to synthesize the acetate **101** chemoselectively in 97% yield. Next, the acetate **101** was oxidized in 74% yield into the

^x These results were obtained in collaboration with Dietrich Böse, Fabian Hogenkamp, Nadia Ledermann, Rudolf Hartmann, Kevin Bochinsky and Wolfgang Frey and was published in *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.

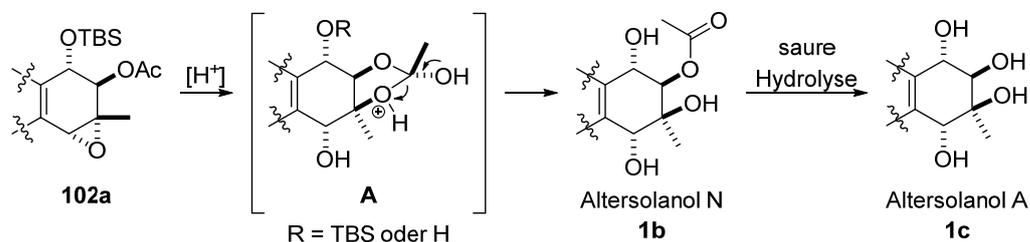
epoxide **102a** as a single diastereomer *via anti*-epoxidation regarding to the secondary OH-group. The diastereoselectivity can be explained by the preferred conformational structure of acetate **101** providing a shielded and more accessible side of the double bond. The key step of the strategy was the selective epoxide opening without cleavage of the acetate. First, the previously described acidic aqueous conditions were used and we found that epoxide opening along with cleavage of both, the TBS- and the acetate group, yielded in the all-*trans* product **1n** in quantitative yield. With this result, we altered our synthesis strategy and the epoxide **102a** was opened by an intramolecular neighbouring group participation. Following published procedures, the epoxide opening with perchloric acid^[243, 244] yielded in the desired acetylated product **1b** in 49% yield, while altersolanol A (**1c**) was obtained in 45%, too. Thus, for the first time racemic altersolanol N (**1b**) was synthesized. In total, the designed synthesis strategy consisting of chemoselective acetylation, epoxidation and opening *via* neighbouring group participation turned out to be highly efficient.



Scheme 3: Total synthesis of racemic altersolanol N (**1b**) and A (**1c**) by selective acetylation, diastereoselective epoxidation and neighbouring group participation starting with *trans*-diol **96a**.

The final proof of the relative configuration should be made by analysis of the published NMR data of altersolanol M (**1a**)^[124] and N (**1b**)^[105] but those were surprisingly found to be identical and no direct determination of the relative configuration of the synthesized product **1b** by simple comparison of chemical shift and coupling constants was possible. Therefore, the deprotection of the acetate group of the synthesized compound was performed, which resulted in altersolanol A (**1c**) in 81% yield and proving a *cis*-configuration in C-2 and C-3 position. Compound (**1b**) therefore had to be

cis-configured altersolanol N. In addition, with all results and observations we were able to postulate a plausible mechanism for the intramolecular neighbouring group participation of epoxide **102a**, which is shown in scheme 4. For reasons of simplification only the aliphatic ring system is depicted.

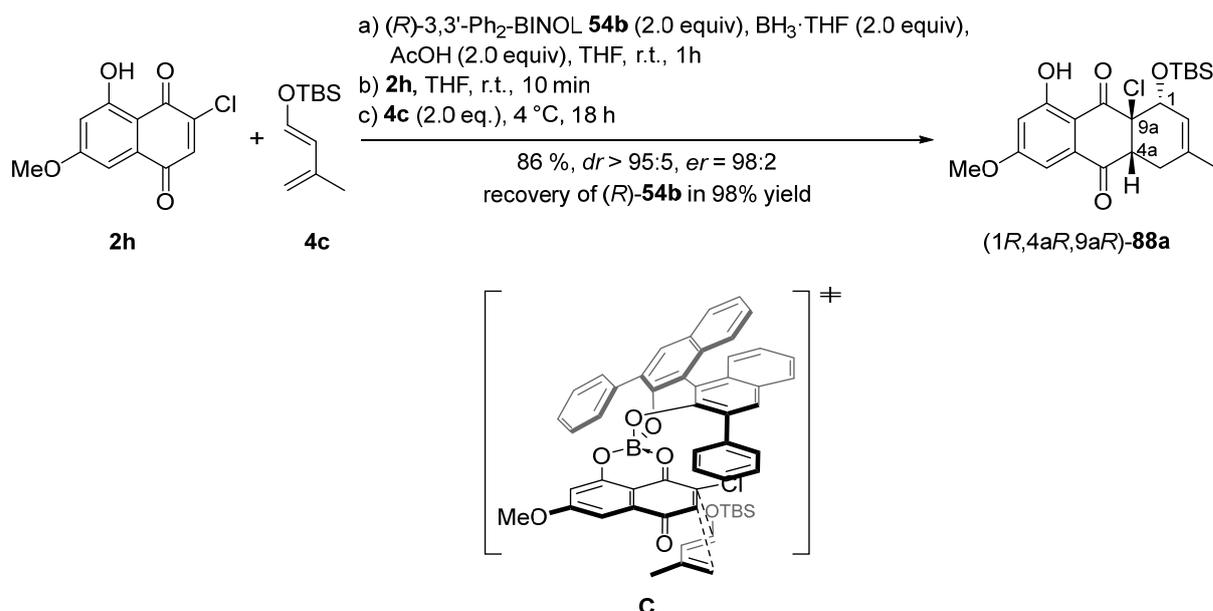


Scheme 4: Postulated mechanism of altersolanol N (**1b**) formation by selective collapse of the cyclic hemiorthoacetate **A** and altersolanol A (**1c**) by acidic hydrolysis of the acetate group.

In the postulated mechanism it is shown that the epoxide opening reaction of acetate **102a** *via* neighbouring group participation resulted in the cyclic hemiorthoacetate **A** following a *Woodward*-type reaction.^[250] Then a regioselective opening of intermediate **A** takes place and altersolanol N (**1b**) is formed. It can be assumed that the regioselective opening of the cyclic hemiorthoacetate **A** is controlled by stereoelectronic effects^[253, 254] and altersolanol N (**1b**) is formed under kinetic control (chapter 4.2.5.2). Based on the detected NMR data the correct order concerning TBS cleavage and opening of the hemiorthoacetate cannot be specified. In addition, the precipitation of altersolanol N (**1b**) in dichloromethane prevented the acidic hydrolysis of the acetate group, so that altersolanol A (**1c**) can only be obtained under extended reaction time.

Development of an enantioselective method towards altersolanols

Next, a convenient asymmetric method for the total synthesis of altersolanols should be developed, which turned out to be a major challenge. At long last, we were able to perform an enantioselective *Diels-Alder* reaction promoted by a chiral BINOL/boron *Lewis* acid based on the reported publication of *Kelly et al.*^[204] After reaction optimization, the *Diels-Alder* product (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** was synthesized in 86% yield and an enantiomeric ratio of 98:2 *er* (scheme 5).

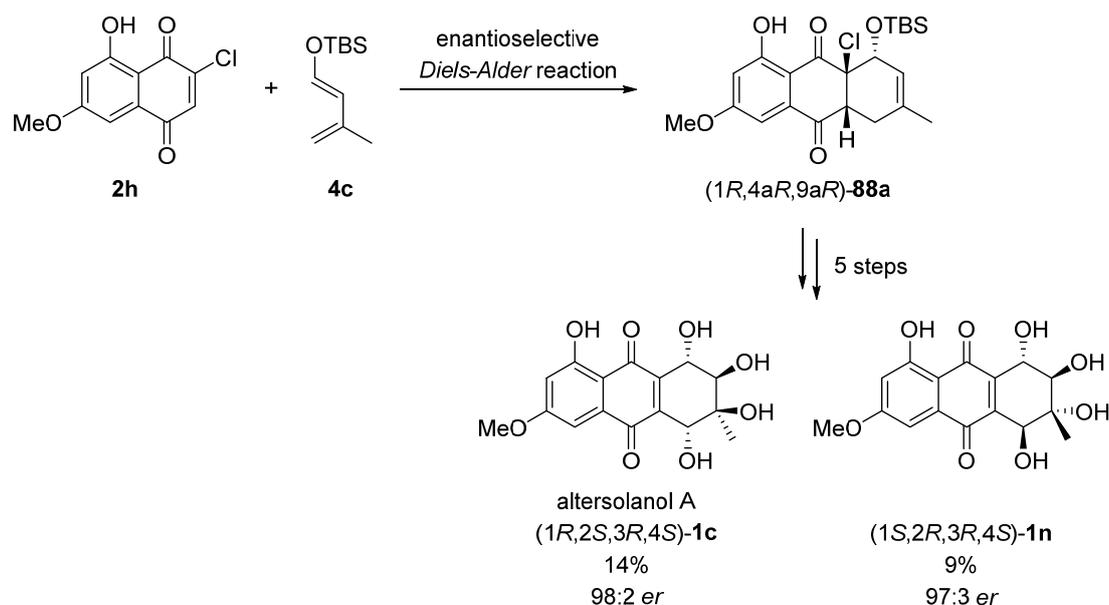


Scheme 5: Enantioselective *Diels-Alder* reaction promoted by (*R*)-3,3'-Ph₂-BINOL/boron *Lewis* acid yielding (*1R,4aR,9aR*)-**88a** in 86% yield and 98:2 *er*.

The first enantioselective total synthesis of altersolanol A [(*1R,2S,3R,4S*)-**1c**]^{XI}

Based on the enantioselective *Diels-Alder* reaction promoted by (*R*)-3,3'-Ph₂-BINOL/boron *Lewis* acid and the racemic synthesis *via* route 2, the first enantioselective total synthesis of altersolanol A (**1c**) and the all-*trans* product **1n** was performed (scheme 6; an overview of all reaction steps is shown in scheme 70). Altersolanol A [(*1R,2S,3R,4S*)-**1c**] was synthesized in an overall yield of 14% and an enantiomeric ratio of 98:2 *er* over six steps, while the all-*trans* product (*1S,2R,3R,4S*)-**1n** was obtained in 9% and 97:3 *er*, respectively. The absolute configuration of the enantiomerically enriched altersolanol A [(*1R,2S,3R,4S*)-**1c**] was unambiguously determined using HPLC analysis, in which the synthesized compound was compared with an isolated authentic natural product sample. Finally, the absolute configuration of the synthesized product **1c** can be assigned as (*1R,2S,3R,4S*)-**1c**, the absolute configuration of all-*trans* product **1n** must be (*1S,2R,3R,4S*)-**1n**, respectively.

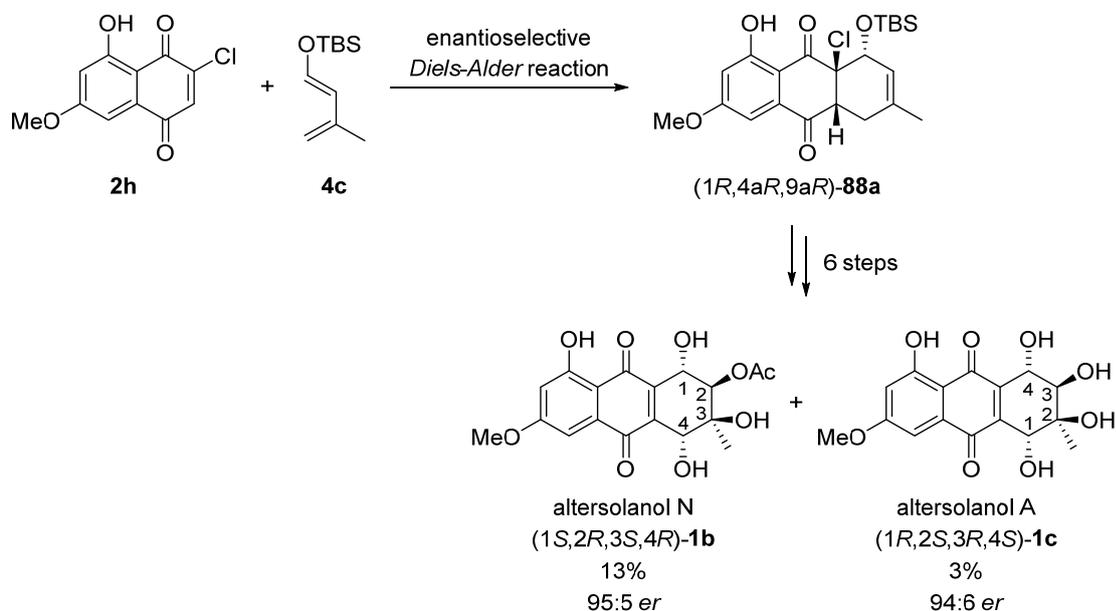
^{XI} These results were obtained in collaboration with *Birgit Henßen* (HPLC analysis) and was published in *Organic & Biomolecular Chemistry*.



Scheme 6: Short summary of the first enantioselective total synthesis of altersolanol A [(1R,2S,3R,4S)-1c] and the all-*trans* product (1S,2R,3R,4S)-1n.

The first enantioselective total synthesis of altersolanol N [(1S,2R,3S,4R)-1b]^{XII}

Combining the insights gained from the a) total synthesis of racemic altersolanol N (**1b**), b) enantioselective *Diels-Alder* reaction promoted by chiral (*R*)-3,3'-Ph₂-BINOL/boron *Lewis* acid and c) enantioselective total synthesis of altersolanol A [(1R,2S,3R,4S)-1c] the first enantioselective total synthesis of altersolanol N [(1S,2R,3S,4R)-1b] was accomplished (scheme 7; an overview of all reaction steps is shown in scheme 71).



Scheme 7: Short summary of the first enantioselective total synthesis of altersolanol N [(1S,2R,3S,4R)-1b] and altersolanol A [(1R,2S,3R,4S)-1c].

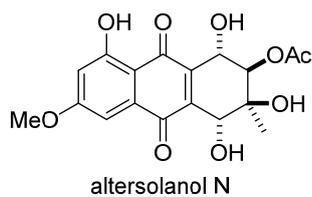
^{XII} These results were obtained in collaboration with *Dietrich Böse*, *Fabian Hogenkamp*, *Nadia Ledermann*, *Rudolf Hartmann*, *Kevin Bochinsky* and *Wolfgang Frey* and was published in *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.

Altersolanol N [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**] was synthesized in an overall yield of 13% and an enantiomeric ratio of 95:5 *er* over seven steps. In this synthetic route the enantioselective *Diels-Alder* reaction to product (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a**, the chemoselective acetylation and the final epoxide opening *via* neighbouring group participation to the final product (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1b** should be highlighted. In analogy to the determination of the absolute configuration of altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] altersolanol N (**1b**) can be assigned as (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**.

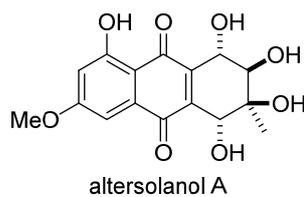
Overview of all synthesized altersolanols

In figure 2, the synthesized natural altersolanols N (**1b**) und A (**1c**) and unnatural derivatives **1n** und **1q** are shown. Additionally, the racemic synthesis of all four representatives, an enantioselective method for the total synthesis of altersolanol N [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**], altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] and derivative (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**1n** was developed, in which enantiomeric ratios of up to 98:2 *er* were achieved. Based on NMR-spectroscopy, more precisely ROE experiments and the power-gated ¹H decoupled ¹³C experiment with additional selective decoupling of the aromatic protons, a reliable analytical method has been established, in which the relative configuration and the preferred conformation of all final products were determined.

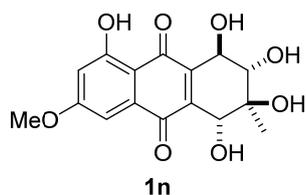
racemic syntheses:



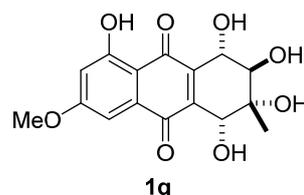
overall yield: 23% (7 steps)



overall yield: 6% (6 steps) (route 1)
overall yield: 22% (6 steps) (route 2)

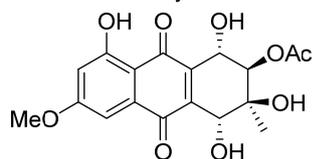


overall yield: 13% (6 steps) (route 1)
overall yield: 7% (6 steps) (route 2)

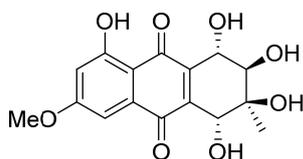


overall yield: 9% (6 steps) (route 1)

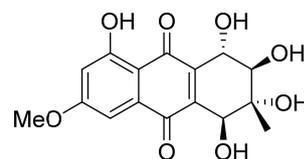
enantioselective syntheses:



95:5 *er*
overall yield: 13% (7 steps)



98:2 *er*
overall yield: 14% (6 steps)



97:3 *er*
overall yield: 9% (6 steps)

Figure 2: Overview of all synthesized natural altersolanols N (**1b**) and A (**1c**) and unnatural derivatives **1n** and **1p** in racemic und enantioselective total syntheses.^{XIII}

So far, all known altersolanol derivatives, that were tested in cytotoxicity assays (chapter 3.2.3), were isolated from endophytic fungi or plants. For the first time synthetically produced, enantiomerically enriched altersolanols can be tested. In addition, derivative **1q** was synthesized for the first time in this work, which is an unknown representative of the natural product class of altersolanols with unknown biological activity.

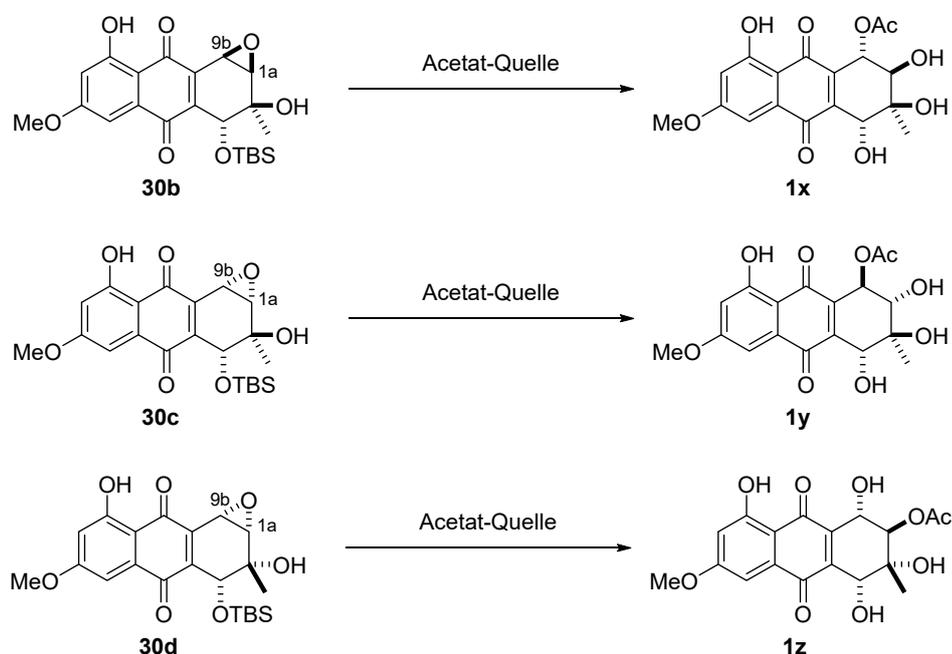
In this work, next to the enantioselective total syntheses of natural and unnatural altersolanol derivatives, the importance of natural product total synthesis was emphasized. In the introduction, it was already written that structure elucidation is a major task for an organic chemist by which postulated structure suggestions of natural products can be confirmed or disproved. In this work, a recent example was given by the total synthesis of altersolanol N (**1b**).

^{XIII} Personal comment of the author: The overall yield of racemic altersolanol N (**1b**) is based on the best yield obtained for *trans*-diol **96a** (Schema 49) and the results from the following synthetic sequence to the final product (Schema 74).

7 Ausblick

Die in dieser Arbeit etablierten Syntheserouten haben eine Basis für die Totalsynthese von Altersolanolen gelegt, sodass neben der ersten enantioselektiven Synthese der Zielverbindung Altersolanol N (**1b**) auch jene von Altersolanol A (**1c**) und des unnatürlichen Derivates **1n** demonstriert werden konnte. Des Weiteren gelang es das Derivat **1q** in racemischer Form erfolgreich herzustellen. Mithilfe der NMR-Spektroskopie konnten die entsprechenden chemischen Strukturen unterschieden und eindeutig aufgeklärt werden.

Zukünftig sollte es möglich sein weitere Struktur motive herzustellen, sodass beispielsweise die Epoxide **30b–d** zu den mono-acetylierten Altersolanolen **1x–z** überführt werden könnten (Schema 79).

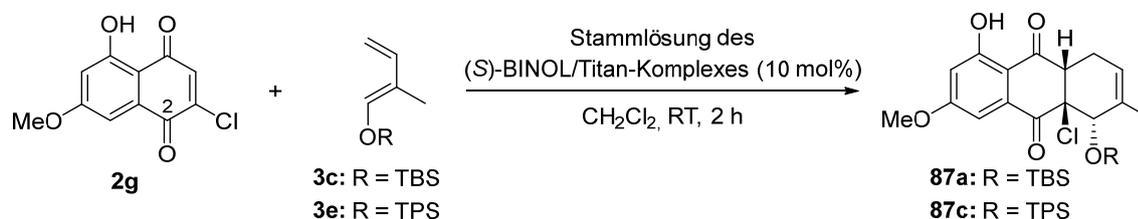


Schema 79: Mögliche Synthese der mono-acetylierten Verbindungen **1x–z** ausgehend von den Epoxiden **30b–d**.

Auf diese Weise würden neue Diastereomere bzw. Konstitutionsisomere verglichen mit Altersolanol N (**1b**) synthetisiert werden, deren biologischen Eigenschaften zu testen wären. Aufgrund der Tatsache, dass bereits Altersolanol N (**1b**) gegenüber Altersolanol A (**1c**) eine erhöhte biologische Aktivität zeigte,^[105] sollte vor allem auf die Synthese von acetylierten Derivaten fokussiert werden. Als Synthesevorschrift kann die Publikation von *Baggiolini et al.* dienen, in der ein Epoxid durch leichtes Erwärmen auf 50 °C mit Natriumacetat und Essigsäure regioselektiv in 84 % Ausbeute geöffnet werden konnte.^[271] Als Alternative kann Tetramethylammoniumtriacetoxymborhydrid [Me₄NBH(OAc)₃] als Reagenz verwendet werden, welches in den Arbeiten von *Chen et al.*^[272] und *Ohtani et al.*^[273] in regioselektiven Epoxidöffnungen genutzt wurde. Allerdings ist hier zu beachten, dass dieses Reagenz zumeist in diastereoselektiven Reduktionen von β -Hydroxyketonen eingesetzt wurde (*Saksena-Evans-Reduktion*),^[274]

sodass eine Reduktion der Carbonylgruppen nicht auszuschließen ist. Falls der nukleophile Angriff des Acetats am Epoxid möglich sein sollte, dann sollte dieser in Analogie der Ergebnisse aus Kapitel 4.2.3.3 erfolgen, in denen die Epoxide **30b** und **30c** in allylischer Position C-9b und das Epoxid **30d** in C-1a Position geöffnet wurden.

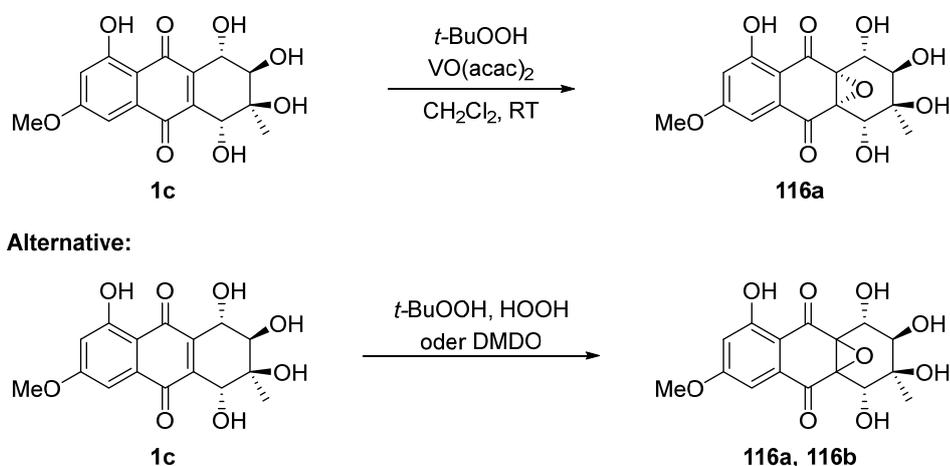
Die Tatsache, dass die racemischen Epoxide **30b–d** in der Route 1 synthetisiert wurden, würde eine erfolgreiche Synthese der acetylierten Altersolanole **1w–y** ebenfalls nur zu racemischen Endprodukten führen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass eine enantioselektive Totalsynthese mittels „Mikami“-Katalysator möglich sein sollte.^[188] Unter Berücksichtigung der aus Kapitel 4.1 erzielten Ergebnisse kann erwartet werden, dass dieser am nukleophileren Carbonylsauerstoffatom an C-2 Position des Dienophils **2g** koordiniert und die erwünschte Enantioselektivität ausbildet (Schema 80). Als problematisch könnte sich jedoch erneut a) die Herstellung des „Mikami“-Katalysators und b) der schlechte Umsatz des Diens **3c** herausstellen, sodass das Produkt **87a** in schlechten Ausbeuten und gegebenenfalls nicht zu reproduzierbaren Enantioselektivitäten erhalten wird. Die Verwendung einer *tert*-Butyldiphenylsilyl (TPS)- anstelle einer TBS-Schutzgruppe zum Dien **3e** sollte eine erhöhte Stabilität unter den *Lewis*-sauren Reaktionsbedingungen aufweisen, welche jedoch Probleme in der Abspaltung der Endprodukte bereiten könnte. Außerdem kann keine exakte Angabe der absoluten Konfiguration der jeweiligen Produkte **87a** und **87c** gemacht werden, sodass aller Wahrscheinlichkeit zunächst Altersolanol A (**1c**) mit bekannter Konfiguration synthetisiert werden muss. Daraus ableitend sollte es möglich sein, die absolute Konfiguration der Verbindungen **87a** und **87c** zu bestimmen.



Schema 80: Eine mögliche „Mikami“-katalysierte *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2g** mit dem TBS- oder TPS-geschützten Dien **3c** bzw. **3e** würde zu den enantiomerenangereicherten Produkte **87a** bzw. **87c** führen.

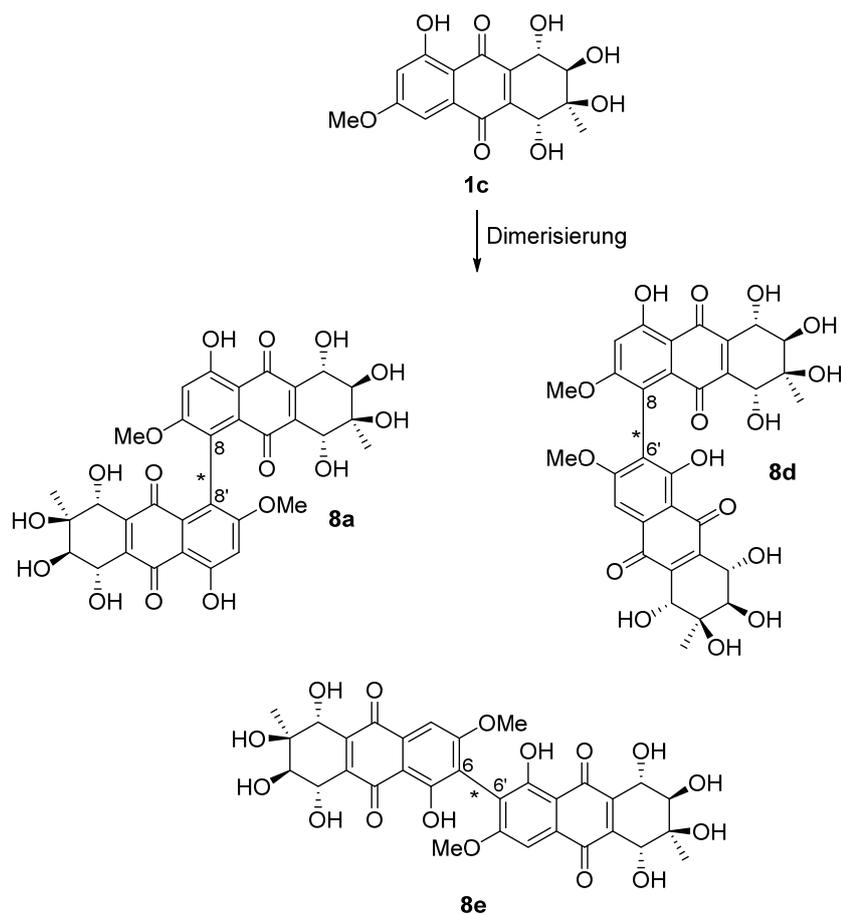
Ein weiterer Naturstoff, welcher ausgehend von Altersolanol A (**1c**) hergestellt werden könnte, wäre Auxarthrol C (**116a**), welches erstmals 2014 von der *Chen*-Arbeitsgruppe isoliert wurde (Schema 81).^[142] Für die Synthese von Auxarthrol C (**116a**) könnte die bereits in Kapitel 4.2.4.3 genutzte vanadiumkatalysierte Epoxidierung verwendet werden (vergleiche Schema 52). Bereits in der diastereoselektiven Epoxidierung von *trans*-Diol **96a** konnte eine Epoxidierung der Doppelbindung der Naphthochinon-Einheit festgestellt werden, sodass die Doppelbindung in Altersolanol A (**1c**) ebenfalls erfolgreich epoxidiert werden könnte. Hier ist zu erwarten, dass das Vanadiumatom an einem der beiden allylischen Alkoholgruppen koordiniert, was in beiden Fällen zu einer diastereoselektiven *syn*-Epoxidierung führen und das Produkt **116a** ergeben sollte. Alternativ könnte Altersolanol A (**1c**) unter basenvermittelter Epoxidierung mittels *tert*-Butylhydroperoxid

bzw. Wasserstoffperoxid^[272] oder mit Dimethyldioxiran (DMDO)^[275] umgesetzt werden. Falls Altersolanol A (**1c**) in diesen Reaktionen selbst keine Diastereoselektivität induzieren sollte, sollten die beiden Produkte **116a** und **116b** unselektiv entstehen.



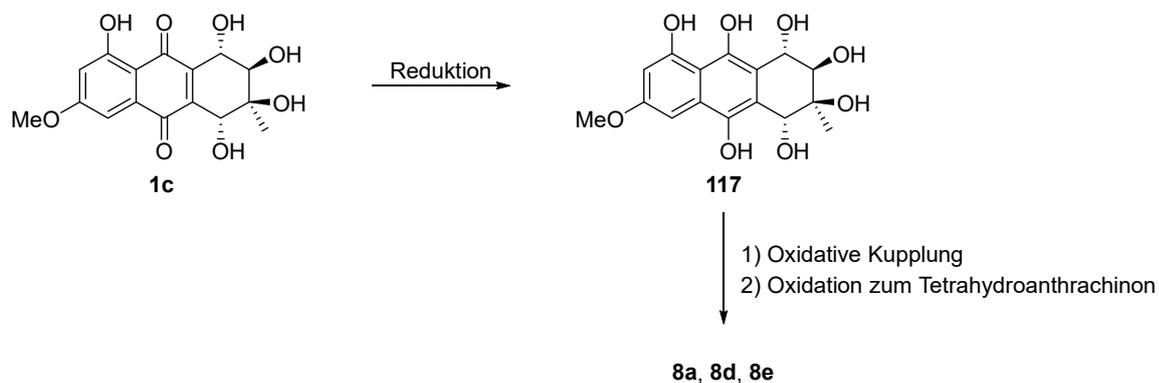
Schema 81: Mögliche Synthesevorschläge von Auxarthrol C (**116a**) ausgehend von Altersolanol A (**1c**).

Ein weiteres zukünftiges Syntheseeziel stellt die Synthese von Alterporriolen **8** dar, welche durch oxidative Phenoldimerisierung von Altersolanolen hergestellt werden könnten.^[276-279] In Schema 82 ist am Beispiel von Altersolanol A (**1c**) die mögliche Synthese der Alterporriole **8a**, **8d** und **8e** dargestellt, die sich lediglich in ihrer Position der Verknüpfung unterscheiden. Die Bedingungen für eine oxidative Kupplung sind in der Literatur vielfältig beschrieben, sodass es einige Variationen bezüglich der Übergangsmetall-katalysierten C-C-Knüpfung gibt.^[280-288] Allerdings ist zu beachten, dass diese vorwiegend an elektronenreichen Aromaten wie, z. B. Naphtholen, Phenolen oder Naphthopyranonen durchgeführt wurden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden keine Dimerisierungen von Naphthochinonen publiziert, was aller Wahrscheinlichkeit mit dem Vorhandensein der beiden Carbonylgruppen begründet ist. Diese besitzen jeweils einen -M-Effekt, sodass der vorliegende Benzolring vergleichsweise elektronenarm ist und aller Voraussicht nach nicht reaktiv genug sein sollte. Falls eine Dimerisierung stattfinden sollte, wurde diese unselektiv erwartet werden. Neben den chemischen Methoden würden vor allem enzymatisch oxidative Phenolkupplungen eine akademisch spannende Alternative darstellen.^[139, 289-292] In einer Reihe von Publikationen konnte gezeigt werden, dass vor allem Cytochrom-P450-Oxidasen oxidative Dimerisierung durchführen.^[139, 293-295] Diese sind ebenfalls in den Biosynthesen der jeweiligen Naturstoffe vorzufinden und sind daher auf oxidative Phenoldimerisierungen spezialisiert. Hervorzuheben ist die Publikation von *Griffiths et al.*, in der erstmals eine oxidative Kupplung bei Anthrachinonen festgestellt wurde.^[139] Unter Berücksichtigung dieser Arbeiten sollte die Kupplung mittels Vertretern der Cytochrom-P450-Oxidasen und jener der Laccasen auf die hier dargestellte Fragestellung untersucht werden. Sollte schlussendlich eine Dimerisierung erfolgen, so sind die synthetisierten Produkte auf ihre Regio- und Enantioselektivität zu untersuchen. Die Ausbildung von zwei diastereomeren Atropisomere ist wahrscheinlich, welche sich unter Umständen mittels Säulenchromatographie trennen lassen könnten.



Schema 82: Mögliche Produkte einer Dimerisierung von Altersolanol A (**1c**).

Falls eine direkte Dimerisierung der Altersolanole nicht möglich sein sollte, sollte auf die in Schema 83 dargestellte dreistufige Synthesesequenz ausgewichen werden, welche erneut beispielhaft an Altersolanol A (**1c**) verdeutlicht werden soll. Im ersten Schritt soll dabei die Ausgangsverbindung **1c** in das Produkt **117** reduziert werden,^[296-299] welches einen elektronenreicheren Aromaten darstellt und eine vereinfachte oxidative Kupplung mittels Übergangsmetall-Katalyse eingehen sollte. Falls diese Möglichkeit nicht möglich sein sollte, können auch hier die enzymatischen Varianten untersucht werden. Bei einer erfolgreichen Durchführung soll schlussendlich zum Chinon oxidiert werden^[298-300] und die finalen Alterporriole **8a**, **8d** und **8e** hergestellt werden.



Schema 83: Alternative oxidative Kupplung der reduzierten Verbindung **117**.

In Zusammenarbeit mit *Jennifer Hage-Hülsmann* und *Anita Loeschke* wurde in ersten Testversuchen die antibakterielle Wirkung der enantioselektiv synthetisierten Produkte **1b**, **1c** und **1n** sowie des racemischen Derivates **1q** bestimmt. In den antibakteriellen *Assays* konnte bei allen vier Verbindungen keine Inhibierung des Wachstums von *Pseudomonas putida* festgestellt werden. Als gegen die grampositiven Bakterien *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* getestet wurde, zeigte auch hier das racemische Derivat **1q** keine Wirkung. Allerdings konnten in den Tests gegenüber *Staphylococcus epidermidis* mit allen drei Altersolanolen eine Hemmung des Wachstums beobachtet werden, wobei die MIC-Werte zwischen 3.13 μM und 12.5 μM lagen. Hierbei zeigte vor allem das mono-acetylierte Altersolanol N (**1b**) eine leicht bessere biologische Aktivität im Vergleich zu **1c** und **1n**, sodass der synthetische Fokus auf weiteren diastereomeren, acetylierten Altersolanolen liegen sollte. In Zukunft sollte auf weitere biologische Aktivität getestet werden, wobei nicht nur die enantiomerenangereicherten Produkte, sondern auch die racemischen Verbindungen getestet werden sollten. Hier wäre zu dann letztendlich zu klären, ob es einen Unterschied in der biologischen Aktivität gibt.

8 Experimenteller Teil

8.1 Material und Methoden

Chemikalien und Glasgeräte:

Die Ausgangsmaterialien sind von handelsüblichen Herstellern wie *VWR/Merck*, *Fluka*, *Sigma-Aldrich*, *Roth*, *Alpha Aesar*, *TCI International*, *Fluorochem* etc. bezogen worden und wurden, wenn nicht anders angegeben, wie vorgeschrieben verwendet. Die Reaktionen wurden mit Standard-*Schlenk*-Technik unter inerten Bedingungen (Ar- oder N₂-Atmosphäre) in Glasgeräten, die bei 120 °C im Ofen über Nacht getrocknet wurden, durchgeführt. Üblicherweise wurden diese Reaktionen in *Schlenk*-Kolben bzw. -Rohren verschiedener Größe durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden in reiner Form käuflich erworben oder nach laborüblichen Vorschriften weitestgehend von Wasser und weiteren Verunreinigungen unter inerten Bedingungen befreit. Darüber hinaus wurden die absoluten Lösungsmittel Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether und Dichlormethan einem Lösungsmitteltrocknungssystem der Firma MBraun (Model MB SPS 800) entnommen. Die destillative Entfernung von Lösungsmitteln erfolgte unter vermindertem Druck mit Rotationsverdampfern und Vakuumpumpen der Firma *Büchi* (Badtemperatur 40 °C, wenn nicht anders beschrieben) und Hochvakuumumpen.

Präparative Chromatographie (Präp. DC):

Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit zylindrischen Glassäulen verschiedener Größe, gefüllt mit Kieselgel von *Merck* (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh). Als Lösungsmittel bzw. für Lösungsmittelgemische wurden Petrolether (Siedebereich 40-60 °C) und Essigsäureethylester, Methanol und Dichlormethan, sowie Petrolether und *n*-Pentan mit jeweils variierenden Anteilen eines Eluenten verwendet.

Bei bestimmten Reaktionen erfolgte die chromatographische Reinigung mit Hilfe von präparativen Dünnschichtplatten der Firma *Macherey-Nagel* (Sil G-100 UV₂₅₄, 20 x 20 cm, 1 mm Kieselgelschichtdicke).

Dünnschichtchromatographische Analysen (DC):

Die dünnschichtchromatographischen Analysen wurden auf vorgefertigten Polyesterplatten (Polygram SilG/UV₂₅₄) der Firma *Macherey-Nagel* mit einer 0.2 mm dicken Kieselgelschicht mit Fluoreszenzindikator durchgeführt. Zum Teil wurde zusätzlich eine Färbung mit einer Cer-Molybdat-Lösung (12.5 g Phosphormolybdänsäure, 5 g Ce(SO)₄ · H₂O, 30 mL konz. H₂SO₄, 470 mL H₂O) vorgenommen. Die Färbung wurde mit Hilfe einer Heizpistole entwickelt.

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Alle NMR-Datensätze wurden entweder an einem *Bruker Avance/DRX 600* Spektrometer bei einer Temperatur von 297 K aufgenommen (Messfrequenz ^1H -NMR-Spektren 600 MHz, ^{13}C -NMR-Spektren 151 MHz) oder an einem *Bruker Avance III HD 800* Spektrometer bei einer Temperatur von 283 K und 297 K aufgenommen (Messfrequenz ^1H -NMR-Spektren 800 MHz, ^{13}C -NMR-Spektren 201 MHz). Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit deuterierten Lösungsmittel wie CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ oder $\text{MeOD-}d_4$. Die Kalibrierung aller Spektren erfolgte auf das jeweilige Lösungsmittelsignal mit den charakteristischen chemischen Verschiebungen (CDCl_3 : 7.26 ppm für ^1H -NMR und 77.16 ppm für ^{13}C -NMR, $\text{DMSO-}d_6$: 2.50 ppm für ^1H -NMR und 39.52 ppm für ^{13}C -NMR, $\text{MeOD-}d_4$: 3.31 ppm für ^1H -NMR und 49.0 ppm für ^{13}C -NMR). Die chemische Verschiebung wird in ppm, die Größe der Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Zur Auswertung der NMR-Spektren wurden zusätzlich DEPT (45 °C-, 90 °C-, 135 °C-Pulse), ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC, ^1H - ^1H -TOCSY und ^1H - ^1H -ROESY-Spektren aufgenommen. In einigen Fällen wurde zur Bestimmung einer ^1H - ^{13}C -Kopplungskonstanten das Power-Gated-Decoupling-Verfahren mit zusätzlichem Continuous-Wave Methode durch selektive Entkopplung mit Einstrahlung einer bestimmten Frequenz verwendet. Für die Bestimmung der Multiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), m_c (zentriertes Multipllett) und br s (breites Singulett). Wenn nicht anders angegeben, wurden bei der Bestimmung von Diastereomerenverhältnissen die Integrale der entsprechenden Signale des Rohproduktes in Relation zueinander gesetzt.

High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC):

Die HPLC-Analyse erfolgte an einer *Dionex Ultimate™ 3000* HPLC Anlage, ausgestattet mit einer Pumpe mit einem Gradientenmischer und einem Entgaser, einem WPS-3000TSL *Autosampler* und einem DAD-3000 *Diodenarray*-Detektor. Die Substanzen wurden auf chiralen HPLC-Säulen getrennt. Die dabei verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor entgast. Die zur Detektion eingestellten Parameter wie Lösungsmittel, Säule, Flussgeschwindigkeit, Temperatur und Wellenlänge sind im Experimenterteil bei dem jeweils zu charakterisierenden Reaktionsprodukt angegeben.

Umkehrphasen-HPLC:

Die Aufreinigung der Endprodukte wurde mit einem HPLC-System der Firma *Jasco* durchgeführt (Pumpe: *Jasco PU-2080-Plus*, Gradientenmischeinheit: *LG-2080-025*, Degasser: *DG-2080-53*, Autosampler: *Jasco AS-2057-Plus*, UV/Vis-Detektor: *Jasco MD-2010-Plus*, CD-Detektor: *Jasco-CD-2095-Plus*, Lichtstredetektor ELSD ZAM 3000 von *Alpha Chrom*). Als stationäre Phase wurde eine semipräparative Säule der Firma *Phenomenex*: HyperChlone 5 μm ODS (C18) 120Å (250 · 4 mm) benutzt. Als mobile Phase dienten Lösungsmittelgemische aus entgasten Methanol und *Millipore* Wasser.

Massenspektrometrie:

Die Massenspektren wurden an einer GC-MS (EI) aufgenommen. Dazu wurden zwei Systeme von *Hewlett Packard* (HP) verwendet, der Gaschromatograph (HP 6890 series GC-System) mit einer HP-5ms Säule (30 m x 0.25 mm, 0.25 μm) und der Massendetektor (HP 5973 Mass selective Detector). Als Trägergas wurde Helium verwendet und die Ionisation erfolgte durch Elektronenionisation bei 70 eV. Die Proben wurden jeweils in *n*-Pentan gelöst. Die Fragmente wurden relativ zum Basispeak (100 %) angegeben.

Die hochauflösenden Massen (HRMS) wurden an einem UHR-QTOF maXis 4G (Bruker Daltonics) in der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gemessen. Die Probe wurde in Dichlormethan oder Methanol gelöst und per Elektronensprayionisation ionisiert. Die gemessenen und erwarteten Molekülzusammensetzungen wurden bei den jeweiligen Verbindungen angegeben.

Infrarotspektroskopie (IR):

Die Infrarotspektren wurden an einem *Perkin-Elmer SpectrumOne* oder einem *Perkin-Elmer SpectrumTwo* Gerät mit ATR-Verfahren (abgeschwächter Totalreflexion) vermessen, die Lage der Absorptionsbanden im Spektrum wurde in Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben. Die Probe wurde immer als Reinstoff als Flüssigkeit oder Feststoff auf den Kristall aufgetragen und vermessen.

Schmelzpunktbestimmung:

Die Schmelzpunkte sind an einem *Büchi Melting Point* B-540 Gerät aufgenommen worden.

Drehwerte:

Die Drehwerte optisch aktiver Verbindungen wurden, wenn nicht anders angegeben, an einem *A. Krüss Optronic* P8000 Polarimeter und an einem *Perkin-Elmer* Polarimeter (Typ 341) in einer auf 20 °C temperierten 1 dm langen Messküvette ermittelt (Wellenlänge Natrium-D-Linie: 589 nm). Der Drehwert wird nach Formel 1 berechnet, wobei die Parameter c für die Konzentration [$\text{g}/100 \text{ mL}$], α für den gemessenen Drehwert und l für die Länge der Messküvette [dm] stehen.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{T}} = \frac{\alpha}{c \cdot l} \text{ in } [\text{mL} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}] \quad (\text{Formel 1})$$

Benennung von Verbindungen:

Die Benennung der Verbindungen erfolgte, wenn immer möglich, nach der *IUPAC-* (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) Nomenklatur. Die Nummerierung der Atome in den Verbindungen erfolgte ausschließlich für die Charakterisierung und kann von der *IUPAC* Nomenklatur abweichen.

8.2 Experimente

8.2.1 Generelle Synthesevorschriften

Vorschrift 1: Darstellung der *Brassard*-Diene

Diisopropylamin (1.20 Äq.) wurde in trockenem THF (0.56 mL/mmol) gelöst, auf -78 °C abgekühlt und *n*-BuLi (c = 2.5 M in *n*-Hexan, 1.20 Äq.) zugetropft. Nach 15 min wurde das Edukt (1.00 Äq.) zugegeben und bei konstanter Temperatur für eine weitere Stunde gerührt, bevor TMSCl (1.20 Äq.) zugetropft wurde. Anschließend wurde der Reaktionsansatz für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann in kaltem *n*-Pentan (50 mL) gelöst und einmal mit kalter, halbgesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Produkte wurden ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt.

Vorschrift 2: Darstellung der Dienophile

Das Benzochinon (1.00 Äq.) wurde in THF (9.11 mL/mmol) vorgelegt, und auf -30 °C abgekühlt. Das *Brassard*-Dien (1.10 Äq.) in THF (2 mL/mmol) wurde tropfenweise zugegeben und für 1 h bei -30 °C gerührt. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur aufgewärmt und für weitere 18 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde in einen 500 mL Rundkolben überführt und 100 g Kieselgel zugegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das gelb gefärbte Kieselgel über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wurde das Kieselgel bis zur vollständigen Entfärbung mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Methode A:

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Methode B:

Zu dem erhaltenen Rohprodukt wurde Diethylether gegeben und das Filtrat abpipettiert. Der resultierende Feststoff wurde mittels ¹H-NMR Analyse untersucht und anschließend mehrfach in Petrolether umkristallisiert. Die heiße Reaktionslösung wurde abfiltriert, der zurückgebliebene Feststoff erneut in Petrolether umkristallisiert (bis dieser farblos war) und die einzelnen Filtrate vereinigt.

Vorschrift 3: Konsekutive Synthesesequenz

Das Dienophil (1.00 Äq.) und das Dien (1.50 Äq.) wurden in Dichlormethan (23.8 mL/mmol) bei Raumtemperatur bis zu einem vollständigen Umsatz (18 h) gerührt. Die Reaktionskontrolle geschah mittels ¹H-NMR Analyse, wobei immer die phenolische Hydroxylgruppe als Referenzsignal verwendet wurde. Nach vollständiger Reaktion wurde

m-CPBA (6.00 Äq.) zum Reaktionsansatz gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle geschah erneut durch ¹H-NMR Analyse.

Methode A:

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Dichlormethan (150 mL) verdünnt, mit einer 10%igen (w/w) Na₂SO₃-Lösung (1 x 25 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (1 x 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und abfiltriert. Kieselgel (150 g) wurde zum Filtrat zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Eliminierung wurde mittels ¹H-NMR Analyse verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Kieselgel bis zur vollständigen Entfärbung mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Methode B:

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit einer wässrigen 1 M NaOH-Lösung (6 x 25 mL) und einer wässrigen 2 M NaOH-Lösung (6 x 25 mL) extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung (1 x 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Die basische Extraktion wurde mittels ¹H-NMR Analyse überprüft.

Die Eliminierungsprodukte wurden ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt. Die erhaltenen Produkte wurden in Methanol (48 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Diisopropylethylamin (4.00 Äq.) wurde tropfenweise zum Reaktionsansatz zugegeben und für weitere 3 h bei 0 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht (17 h) gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit EtOAc (80 mL/mmol) und ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL/mmol) verdünnt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Extraktion mit ges. NH₄Cl-Lösung (3 x 50 mL) wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (30 °C) und das Rohprodukt säulenchromatographisch und über präparative DC (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2) gereinigt.

Es ist darauf zu achten, dass das Rohprodukt direkt aufgearbeitet werden musste, da dieses unter den aufkonzentrierten, basischen Bedingungen nicht stabil war.

Vorschrift 4: Epoxidierung I

In einem sekurierten *Schlenk*-Kolben wurde das Startmaterial (1.00 Äq.) unter Schutzgasatmosphäre mit *m*-CPBA (4.00 Äq.) in trockenem Dichlormethan (66.6 mL/mmol bei *trans*-Diol **29b** bzw. 50 mL/mmol bei *cis*-Diol **29c**) bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Reaktion wurde mittels ¹H-NMR Analyse verfolgt, wobei die phenolische Hydroxylgruppe als Referenzsignal verwendet wurde. Die Reaktion wurde auf ein Volumen von 150 mL verdünnt und mit 10%iger (w/w) wässriger Na₂SO₃-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde dann mit ges. NaHCO₃-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt *via* Säulenchromatographie gereinigt (PE/EtOAc, 70:30).

Vorschrift 5: Epoxidierung II

Das Edukt (1.00 Äq.) und *m*-CPBA (10.0 Äq.) wurden in trockenem Dichlormethan (83.3 mL/mmol) bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Reaktion wurde mittels ¹H-NMR Analyse verfolgt, wobei die phenolische Hydroxylgruppe als Referenzsignal verwendet wurde. Die Reaktion wurde eingeeengt und mit 10%iger (w/w) wässriger Na₂SO₃-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (1 x 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Vorschrift 6: Epoxidöffnung

Das Edukt (1.00 Äq.) wurde in H₂O/THF [242 mL/mmol, H₂O:THF (7:10)] gelöst und mit konz. H₂SO₄ (80.0 Äq.) für drei Tage bei Raumtemperatur umgesetzt. Der Umsatz wurde über DC verfolgt. Die Reaktion wurde mit Wasser (25 mL) verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Anschließend wurde mit EtOAc (4 x 20 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Rohprodukte wurden mittels präparativer DC [CH₂Cl₂/MeOH, 90:10] und mitunter durch semipräparative HPLC (Umkehrphase) gereinigt.

Vorschrift 7: Acetylierung

Das Edukt (1.00 Äq.) wurde in trockenem Chloroform (41.6 mL/mmol) gelöst und auf -5 °C gekühlt. DMAP (0.10 Äq.) und Essigsäureanhydrid (6.00 Äq.) wurden zum Reaktionsansatz zugegeben und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz (20 h) bei -5 °C gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR Analyse geschah. Nach Zugabe von MeOH wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂).

Vorschrift 8: Epoxidöffnung II

In einem *Schlenk*-Kolben wurde das Edukt (1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (15.7 mL/mmol) gelöst und Perchlorsäure (70 %, 0.75 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion bildete einen roten Feststoff aus und wurde mittels ¹H-NMR Analyse kontrolliert. Der Reaktionsansatz wurde mit MeOH (1 mL) verdünnt und mit präparativer DC (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10) gereinigt.

Vorschrift 9: Darstellung der Weinsäureamide

In Anlehnung an *Chen et al.*^[266] wurde in einen sekurierten *Schlenk*-Kolben L-(+)-Weinsäure (**111**) (1.00 Äq.) und das Amin (4.66 Äq.) in Xylol (1.6 mL/mmol) vorgelegt. DMF (0.16 mL/mmol) wurde zum Reaktionsansatz zugegeben und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der gebildete Feststoff abfiltriert und mit Wasser und Ethanol gewaschen. Anschließend wurde in 90%iger Essigsäure in Wasser umkristallisiert.

Vorschrift 10: Darstellung der chiralen DMAP-Reagenzien I

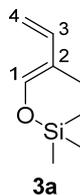
In einem *Schlenk*-Rohr wurden 2-Chlorbenzothiazol (**106**) (1.00 Äq.), der Alkohol (1.00 Äq.) und DIPEA (1.50 Äq.) bei 130 °C für 19 h zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsansatz wurde auf 40 °C gekühlt und Dichlormethan (10 mL) zugegeben und bis zum vollständigen Lösen bei Raumtemperatur gerührt (2–3 h). Nach Extraktion mit ges. NH₄Cl (2 x 25 mL) wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/*i*-PrOH, 96:4) aufgereinigt.

Vorschrift 11: Darstellung der chiralen DMAP-Reagenzien II

In einem sekurierten *Schlenk*-Kolben wurde nach einer Synthesevorschrift von *Birman* und *Lj²⁶¹* der Alkohol (1.00 Äq.) in trockenem Dichlormethan (10 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionslösung wurden Et₃N (3.00 Äq.) und MsCl (1.50 Äq.) zugegeben und für 1 h gerührt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde Methanol (1.48 Äq.) und Et₃N (10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht zum Rückfluss erhitzt (15 h). Zur Aufarbeitung wurde H₂O (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

8.2.2 Synthesevorschriften zur Darstellung der Diene

(*E*)-1-(Trimethylsilyloxy)-2-methyl-1,3-butadien (**3a**)



In Anlehnung an die Synthese von *Riebokainen et al.*^[301] wurden TMSCl (8.54 mL, 67.3 mmol, 1.30 Äq.) und 2-Methyl-2-butenal (**86**) (5.00 mL, 51.8 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und eine Lösung aus trockenem Acetonitril (50 mL) und NaI (7.77 g, 51.8 mmol, 1.00 Äq.) mittels Transferkanüle überführt. Anschließend wurde Triethylamin (10.0 mL, 71.8 mmol, 1.40 Äq.) zugegeben und die entstandene Suspension bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt (18 h), wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR geschah. Nach vollständigem Umsatz wurde der Reaktionsansatz mit *n*-Pentan (3 x 50 mL) extrahiert, die organischen Phasen kombiniert und mit ges. NaHCO₃-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **3a** wurde destillativ bei 20 mbar gereinigt und als farbloses Öl (4.28 g, 27.4 mmol, 53 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[301]

Siedepunkt: 50–53 °C, 20 mbar.
26 mbar.^[301]

Lit.: 58–60 °C,

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.21 {s, 9H, [Si(CH₃)₃]}, 1.71 (d, ⁴J_{2Me,1} = 1.4 Hz, 3H, 2-CH₃), 4.84 (dd, ³J_{4Ha,3} = 10.7 Hz, ²J_{4Ha,4Hb} = 1.5 Hz, 1H, 4-H_a), 4.99 (dd, ³J_{4Hb,3} = 17.2 Hz, ²J_{4b,4a} = 1.5 Hz, 1H, 4-H_b), 6.29 (dd, ³J_{3,4Hb} = 17.2 Hz, ³J_{3,4Ha} = 10.7 Hz, 1H, 3-H), 6.40 (br s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

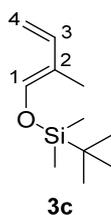
δ (ppm) = -0.3 [Si(CH₃)₃], 8.9 (2-CH₃), 108.4 (C-4), 119.0 (C-2), 137.1 (C-3), 141.4 (C-1).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3093, 2960, 1644, 1446, 1419, 1393, 1253, 1169, 984, 870, 839, 751, 691.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

t_R = 4.5 min, m/z (%) = 156 (49) [M⁺], 141 [(M-CH₃)⁺] (29), 101 (13), 73 (100) [SiC(CH₃)₃]⁺.

(E)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-1,3-butadien (3c)


In Anlehnung an eine in der Literatur bekannte Synthese von *Caçzeau et al.*^[224] wurden TBSCl (10.0 g, 66.4 mmol, 1.28 Äq.) und 2-Methyl-2-butenal (**86**) (5.00 mL, 51.8 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und eine Lösung aus wasserfreiem Acetonitril (50 mL) und NaI (7.76 g, 51.8 mmol, 1.00 Äq.) mittels Transferkanüle überführt. Anschließend wurde Et₃N (10.0 mL, 71.8 mmol, 1.39 Äq.) zugegeben und die entstandene Suspension bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (ca. 18 h) gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR Analyse geschah. Nach vollständigem Umsatz wurde der Reaktionsansatz mit *n*-Pentan (3 x 100 mL) extrahiert, die organischen Phasen kombiniert und mit ges. NaHCO₃-Lösung. (1 x 100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **3c** wurde destillativ bei 15 mbar gereinigt und als farbloses Öl (9.03 g, 45.5 mmol, *E/Z* > 95:5, 88 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[302]

Siedepunkt: 80 °C, 15 mbar

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.15 {s, 6H, [Si(CH₃)₂]}, 0.93 {s, 9H, [SiC(CH₃)₃]}, 1.71 (d, ³J_{2,1} = 1.4 Hz, 3H, 2-CH₃), 4.82 (dd, ³J_{4Ha,3} = 10.7 Hz, ²J_{4Ha,4Hb} = 1.5 Hz, 1H, 4-H_a), 4.98 (dd, ³J_{4Hb,3} = 17.2 Hz, ²J_{4Hb,4Ha} = 1.5 Hz, 1H, 4-H_b), 6.29 (dd, ³J_{3,4Hb} = 17.2 Hz, ³J_{3,4Ha} = 10.7 Hz, 1H, 3-H), 6.42 (br s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

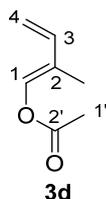
δ (ppm) = -5.2 [Si(CH₃)₂], 8.2 (2-CH₃), 18.4 (SiC), 25.7 [(SiC(CH₃)₃], 108.2 (C-4), 118.5 (C-2), 137.2 (C-3), 142.0 (C-1).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956, 2931, 2887, 2859, 1690, 1644, 1472, 1392, 1262, 1254, 1243, 1171, 1006, 983, 939, 834, 811, 779, 673.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

t_R = 6.4 min, m/z (%) = 198 (61) [M⁺], 141 [(M-C₄H₉)⁺] (100), 127 (29), 113 (20), 101 (59), 73 (67), 59 (35).

(E)-1-Acetoxy-3-methyl-1,3-butadien (3d)


Zu einer Lösung aus 2-Methyl-2-butenal (**86**) (1.06 g, 12.6 mmol), Et₃N (11.6 mL, 83.2 mmol, 7.00 Äq.) und Essigsäureanhydrid (5.74 mL, 60.7 mmol, 4.80 Äq.) wurde DMAP (287 mg, 2.33 mmol, 20 mol%) zugegeben. Die Reaktionsansatz wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (7 Tage) gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR Analyse erfolgte. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Diethylether (100 mL) verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Et₂O, 97:3) gereinigt und das Produkt **3d** als farbloses Öl (780 mg, 6.19 mmol, *E/Z* > 95:5, 49 %) erhalten.

R_f = 0.8 (*n*-Pentan/Et₂O, 97:03).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.81 (d, ³J_{2,1} = 1.4 Hz, 3H, 2-CH₃), 2.18 (s, 3H, 1'-CH₃), 5.07 (d, ³J_{4H_a,3} = 10.7 Hz, 1H, 4-H_a), 5.22 (d, ³J_{4H_b,3} = 17.3 Hz, 1H, 4-H_b), 6.34 (dd, ³J_{3,4H_b} = 17.3 Hz, ³J_{3,4H_a} = 10.7 Hz, 1H, 3-H), 7.26 (br s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 9.7 (2-CH₃), 20.9 (1'-CH₃), 113.1 (C-4), 120.9 (C-2), 135.7 (C-3), 136.0 (C-1), 167.9 (C-2').

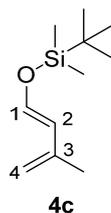
IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3086, 2952, 2928, 1759, 1656, 1449, 1418, 1370, 1197, 1104, 1046, 987, 893, 835, 807, 644, 596, 510.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₄H₂₀O₄Na [(2M+Na)⁺]: 275.1259, gefunden: 275.1255.

(E)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-1,3-butadien (4c)



In einem *Schlenk*-Kolben wurden nach einer Vorschrift von Böse *et al.*^[181, 202] TBSCl (11.7 g, 77.8 mmol, 1.50 Äq.) und 3-Methyl-2-butenal (**89**) (5.00 mL, 51.8 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und in trockenem Acetonitril (50 mL) gelöst. Anschließend wurde KI (13.7 g, 82.9 mmol, 1.60 Äq.) und Et₃N (11.5 mL, 82.9 mmol, 1.60 Äq.) zugegeben und der Reaktionsansatz bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte über ¹H-NMR Analyse. Nach vier Tagen wurde der Reaktionsansatz mit *n*-Pentan (3 x 100 mL) extrahiert, die organischen Phasen kombiniert und mit ges. NaHCO₃-Lösung. (2 x 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Rohprodukt wurde destillativ bei 15 mbar gereinigt und das Produkt **4c** als farbloses Öl (8.25 g, 41.6 mmol, *E/Z* > 95:5, 80 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[181, 202]

Siedepunkt: 83 °C, 15 mbar.

Lit.: 83 °C, 15 mbar.^[181]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.16 {s, 6H, [Si(CH₃)₂]}, 0.93 {s, 9H, [SiC(CH₃)₃]}, 1.80 (s, 3H, 3-CH₃), 4.67 (m_c, 1H, 4-H_a), 4.74 (m_c, 1H, 4-H_b), 5.82 (d, ³J_{2,1} = 12.4 Hz, 1H, 2-H), 6.53 (d, ³J_{1,2} = 12.4 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

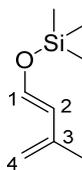
δ (ppm) = -5.1 [Si(CH₃)₂], 18.5 (SiC), 19.2 (3-CH₃), 25.8 [SiC(CH₃)₃], 111.9 (C-4), 116.3 (C-2), 140.0 (C-3), 142.4 (C-1).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2930, 2887, 2859, 1644, 1606, 1472, 1463, 1390, 1362, 1253, 1168, 1071, 1006, 922, 870, 828, 779, 670.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

t_R = 6.4 min, *m/z* (%) = 198 (26) [M⁺], 141 [(M-C₄H₉)⁺] (100), 127 (22), 113 (17), 101 (34), 75 (52), 59 (24).

(E)-1-(Trimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien (4d)**4d**

In Anlehnung an die Synthese von *Riebokainen et al.*^[301] wurden 3-Methyl-2-butenal (**89**) (3.00 mL, 31.1 mmol, 1.00 Äq.) und NaI (7.46 g, 49.8 mmol, 1.60 Äq.) in trockenem Acetonitril (30 mL) vorgelegt. Triethylamin (7.37 mL, 52.9 mmol, 1.70 Äq.) und TMSCl (4.72 mL, 37.3 mmol, 1.20 Äq.) wurden zugegeben und bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt (21 h), wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR Analyse erfolgte. Nach vollständigem Umsatz wurde der Reaktionsansatz mit *n*-Pentan (3 x 50 mL) extrahiert, die organischen Phasen kombiniert und mit ges. NaHCO₃-Lösung. (1 x 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das so entstandene Produkt **4a** wurde destillativ bei 20 mbar gereinigt und als farbloses Öl (3.67 g, 23.5 mmol, 76 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[303]

Siedepunkt: 50–53 °C, 20 mbar.

Lit.: 55–65 °C, 26 mbar.^[303]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.22 {s, 9H, [Si(CH₃)₃]}, 1.80 (br s, 3-H, 3-CH₃), 4.69 (br s, 1H, 4-H_a), 4.75 (br s, 1H, 4-H_b), 5.82 (d, ³J_{2,1} = 12.2 Hz, 1H, 2-H), 6.50 (d, ³J_{1,2} = 12.2 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

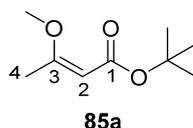
δ (ppm) = -0.3 [Si(CH₃)₃], 19.2 (3-CH₃), 112.1 (C-4), 116.6 (C-2), 139.9 (C-1), 141.7 (C-3).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3457, 3016, 2971, 2135, 1738, 1643, 1605, 1440, 1366, 1253, 1229, 1217, 1170, 1093, 1026, 982, 923, 880, 844, 757.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

t_R = 4.9 min, m/z (%) = 131 (100), 103 (11), 75 (44).

8.2.3 Synthesevorschriften zur Darstellung der *Brassard*-Diene 25a und 25b**(Z)-tert-Butyl-3-methoxybut-2-enoat (85a)**

In einem Rundkolben wurden *tert*-Butylacetoacetat (**83a**) (50.0 mL, 292 mmol, 1.00 Äq.) und Orthoameisensäuretrimethylester (50.0 mL, 456 mmol, 1.56 Äq.) in trockenem Methanol (25 mL) gelöst und mit Camphersulfonsäure (679 mg, 2.92 mmol, 0.01 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz (ca. 18 h, Kontrolle per GC-MS) gerührt, mit *n*-Pentan (50 mL) verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung. (2 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde mit 50 mg Camphersulfonsäure versetzt und so lange auf 110 °C erhitzt bis nur noch Produkt im ¹H-NMR zu sehen war (ca. 30 min). Anschließend wurde der Rückflusskühler gegen eine Destillationsbrücke getauscht und das Produkt im Vakuum (20 mbar) destilliert. Das Produkt **85a** wurde als farbloses Öl (45.4 g, 263 mmol, 90 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[304, 305]

Siedepunkt: 89 °C, 20 mbar.

Lit.: 82 °C, 26 mbar.^[304]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 1.48 {s, 9H, [C(CH₃)₃]}, 2.25 (s, 3H, 4-H), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 4.94 (s, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

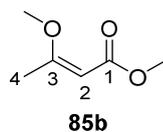
δ (ppm) = 18.9 (C-4), 28.6 [OC(CH₃)₃], 55.4 (OCH₃), 79.3 [OC(CH₃)₃], 92.7 (C-2), 167.6 (C-1), 172.1 (C-3).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2976, 2934, 1706, 1623, 1456, 1441, 1391, 1365, 1348, 1277, 1254, 1226, 1186, 1122, 1120, 1070, 1045, 1022, 952, 868, 819, 780, 744.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

t_R = 6.2 min, m/z (%) = 172 (2) [M⁺], 116 (48) [(M-C₄H₈)⁺], 99 (100) [(M-C₄H₁₂O)⁺], 87 (24), 69 (23), 57 (24).

(Z)-Methyl-3-methoxybut-2-enoat (85b)


In einem *Schlenk*-Kolben wurden Acetessigsäuremethylester (**83b**) (55.6 mL, 517 mmol, 1.00 Äq.) und Orthoameisensäuretrimethylester (**84**) (56.6 mL, 517 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und mit 18 Tropfen konz. H₂SO₄ versetzt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur gerührt und nach zwei Tagen mit weiteren 7 Tropfen konz. H₂SO₄ versetzt und für einen weiteren Tag gerührt (Kontrolle per GC-MS). Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit 12 Tropfen Chinolin versetzt, 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum (69 mbar) destilliert. Das Produkt **85b** wurde als farbloses Öl in 82 % Ausbeute (61.6 g, 473 mmol, 92 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[306-308]

Siedepunkt: 87–90 °C, 69 mbar.

Lit.: 90 °C, 70 mbar.^[307]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 2.28 (s, 3H, 4-H), 3.62 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.67 (s, 3H, 1-OCH₃), 5.01 (s, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

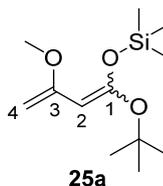
δ (ppm) = 19.0 (C-4), 50.9 (1-OCH₃), 55.5 (3-OCH₃), 90.6 (C-2), 168.4 (C-1), 173.4 (C-3).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2844, 1711, 1623, 1436, 1393, 1349, 1276, 1228, 1193, 1136, 1049, 927, 815, 741.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

t_R = 8.3 min, m/z (%) = 130 (26) [M+H⁺], 99 (100) [(M-OCH₃)⁺], 69 (13), 59 (29) [(M-C₄H₇O)⁺].

1-(tert-Butoxy)-1-trimethylsiloxy-3-methoxybuta-1,3-dien (Brassard-Dien) (25a)


In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 1 wurde Diisopropylamin (1.00 mL, 7.12 mmol, 1.20 Äq.) in trockenem THF (4 mL) gelöst, auf -78 °C abgekühlt und *n*-BuLi (c = 2.5 M in Hexan, 2.80 mL, 7.00 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft. Nach 15 min wurde

tert-Butyl-3-methoxybut-2-enoat (**85a**) (1.02 g, 5.92 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde bei konstanter Temperatur für eine weitere Stunde gerührt, bevor TMSCl (0.90 mL, 7.11 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft wurde. Nach Aufarbeitung konnte das sehr empfindliche Produkt **25a** als hellgelbes Öl (1.66 g, 6.79 mmol, quant.) erhalten werden. Das Produkt musste zeitnah weiterverwendet werden, da eine Lagerung, auch bei -20 °C zur Zersetzung führte. Die Identität und Reinheit (in der Regel ca. 90 %) des *Brassard*-Diens **25a** wurde per ¹H-NMR Analyse bestimmt. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[148, 202, 309]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.25 (s, 9H, SiCH₃), 1.37 {s, 9H, [C(CH₃)₃]}, 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (dd, ⁴J_{2H,4Ha} = 1.6 Hz, ⁴J_{2H,4Hb} = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 4.03 (d, ⁴J_{4Ha,2} = 1.5 Hz, 4-H_a), 4.35 (d, ⁴J_{4Hb,2} = 1.5 Hz, 1H, 4-H_b).

¹³C-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.7 [Si(CH₃)₃], 28.6 [OC(CH₃)₃], 28.6 [OC(CH₃)₃], 54.3 (OCH₃), 79.9 (C-4), 87.3 (C-2), 153.9 (C-3), 159.0 (C-1).

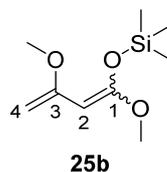
IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2978, 1652, 1466, 1450, 1391, 1340, 1267, 1250, 1197, 1129, 1076, 1045, 1021, 961, 840, 780, 754, 692.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

t_R = 8.3 min, m/z (%) = 188 (22) [(M-C₄H₈)⁺], 173 (82), 98 (45), 89 (74), 73 (100), 57 (76).

[(1,3-Dimethoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy]trimethylsilan (*Brassard*-Dien) (**25b**)



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 1 wurde Diisopropylamin (3.24 mL, 23.0 mmol, 1.20 Äq.) in trockenem THF (13 mL) gelöst, auf -78 °C abgekühlt und *n*-BuLi (c = 2.5 M in Hexan, 9.22 mL, 23.1 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft. Nach 15 min wurde Methyl-3-methoxybut-2-enoat (**85b**) (2.50 g, 19.2 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde bei konstanter Temperatur für eine weitere Stunde gerührt, bevor TMSCl (2.98 mL, 23.5 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft wurde. Es wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufreinigung wurde das Produkt **25b** als hellgelbes Öl (3.73 g, 18.3 mmol, 95 %) erhalten. Das Produkt konnte ohne Zersetzung bei -18 °C

gelagert werden. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[228, 306, 308, 310]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.25 {s, 9H, [Si(CH₃)₃]}, 3.56 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.57 (s, 3H, 1-OCH₃), 3.98 (dd, ²J_{4Hb,4Ha} = 1.8 Hz, ⁴J_{4Hb,2} = 1.5 Hz, 1H, 4-Hb), 4.31 (d, ⁴J_{2,4Hb} = 1,5 Hz, 1H, 2-H), 4.35 (d, ²J_{4Ha,4Hb} = 1.3 Hz, 1H, 4-Ha).

¹³C-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.5 [Si(CH₃)₃], 54.3 (3-OCH₃), 55.2 (1-OCH₃), 75.7 (C-2), 78.8 (C-4), 158.9 (C-3), 158.9 (C-1).

IR (ATR-Film):

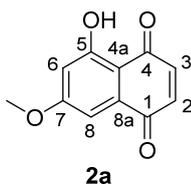
$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2996, 2960, 2903, 2841, 1656, 1630, 1442, 1389, 1351, 1266, 1252, 1200, 1167, 1095, 965, 841, 778, 759, 698, 634, 575, 464.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

t_R = 7.7 min, m/z (%) = 187 (89) [(M-CH₃)⁺], 171 (86) [(M-OCH₃)⁺], 98 (72) { [M-O(Si(CH₃)₃-CH₃)²⁺], 89 (75) [(M-C₆H₅O₂)⁺], 73 (100), 67 (52).

8.2.4 Synthesevorschriften zur Darstellung der Dienophile

5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**2a**)



In einem sekurierten Rundkolben wurden 2-Chlor-1,4-benzochinon (**24a**) (485 mg, 3.39 mmol, 1.00 Äq.) und Dichlormaleinsäureanhydrid (**26**) (115 mg, 0.69 mmol, 20 mol%) in trockenem Toluol (20 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde das *Brassard*-Dien **25a** (ca. 90 % Reinheit, 1.66 g, 6.79 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde ein Teil des Lösungsmittels am Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EtOAc/Aceton, 85:14:1) gereinigt. Das Produkt **2a** wurde als hellorangener Feststoff (125 mg, 0.61 mmol, 18 %) erhalten. Dieses zeigte eine hohe Affinität zu Kieselgel, sodass eine säulenchromatographische Reinigung schwierig war. Als sauberer Feststoff hingegen ist die Substanz luft- und temperaturstabil. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[148, 202]

Schmelzpunkt: 148 °C.

Lit.: 146 °C.^[148]

$R_f = 0.3$ (PE/EtOAc/Aceton, 85:14:1).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 3.91 (s, 3H, OCH_3), 6.67 (d, $^4J_{6,8} = 2.5$ Hz, 1H, 6-H), 6.88 (d, $^3J_{3,2} = 10.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.91 (d, $^3J_{2,3} = 10.3$ Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 12.14 (s, 1H, 5-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 56.1 (OCH_3), 106.3 (C-6), 107.9 (C-8), 109.6 (C-4a), 133.4 (C-8a), 138.9 (C-2), 139.3 (C-3), 164.4 (C-5), 166.2 (C-7), 184.3 (C-1), 188.3 (C-4).

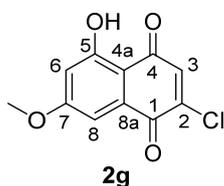
IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3086, 3060, 2960, 2913, 2846, 1660, 1635, 1606, 1584, 1476, 1394, 1312, 1260, 1219, 1109, 994, 849, 798, 699.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

$t_R = 10.9$ min, m/z (%) = 204 (100) [M^+], 176 (34), 150 (13), 133 (38), 122 (28), 105 (18), 89 (14), 77 (19), 63 (23), 51 (21).

2-Chlor-5-hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**2g**)



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 2 (Methode B) wurde 2,5-Dichlor-1,4-benzochinon (**24d**) (5.00 g, 28.3 mmol, 1.00 Äq.) in THF (200 mL) gelöst und der Reaktionsansatz auf -30 °C gekühlt. Das *Brassard*-Dien **25b** (7.30 g, 32.5 mmol, 1.15 Äq.) in THF (62 mL) wurde tropfenweise zum Reaktionsansatz zugegeben und innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht gerührt. Nach Adsorption auf Kieselgel wurde mit Aceton bis zur vollkommenen Entfärbung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufarbeitung konnte das Produkt **2g** als roter Feststoff (2.42 g, 10.2 mmol, 36 %) erhalten werden. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[228]

Schmelzpunkt: 145 °C.

Lit.: 162–165 °C.^[228]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 3.92 (s, 3H, OCH_3), 6.68 (d, $^4J_{6,8} = 2.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.14 (s, 1H, 3-H), 7.27 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 12.03 (s, 1H, 6-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 56.2 (OCH_3), 106.7 (C-6), 109.2 (C-4a), 109.8 (C-8), 132.8 (C-8a), 136.3 (C-3), 146.0 (C-2), 164.5 (C-5), 166.1 (C-7), 177.4 (C-1), 186.0 (C-4).

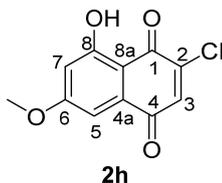
IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3069, 3012, 2972, 2946, 2921, 1738, 1686, 1630, 1605, 1576, 1482, 1445, 1434, 1393, 1380, 1317, 1274, 1217, 1206, 1135, 1099, 1002, 934, 904, 889, 862, 834, 781, 732, 675.

HRMS (ESI, negativ-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_4\text{Cl}$ [(M-H) $^-$]: 236.9960, gefunden: 236.9962.

2-Chlor-8-hydroxy-6-methoxynaphthalen-1,4-dion (**2h**)



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 2 (Methode A) wurde 2,6-Dichlor-1,4-benzochinon (**24e**) (796 mg, 4.50 mmol, 1.00 Äq.) in THF (41 mL) vorgelegt und der Reaktionsansatz auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Das Brassard-Dien **25b** (1.00 g, 4.95 mmol, 1.10 Äq.) in THF (10 mL) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur aufgewärmt und für weitere 18 h gerührt. Nach Adsorption auf Kieselgel über Nacht wurde das Kieselgel bis zur Entfärbung mit Aceton gewaschen, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Pentan, 50:50). Das Produkt **2h** wurde als oranger Feststoff (507 mg, 2.12 mmol, 47 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[308]

R_f = 0.3 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Pentan, 50:50).

Schmelzpunkt: $177\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 3.92 (s, 3H, OCH_3), 6.66 (d, $^4J_{7,5} = 2.5\text{ Hz}$, 1H, 7-H), 7.13 (s, 1H, 3-H), 7.18 (d, $^4J_{5,7} = 2.5\text{ Hz}$, 1H, 3-H), 11.91 (s, 1H, 8-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 56.4 (OCH_3), 106.3 (C-7), 109.0 (C-8a), 109.1 (C-5), 133.5 (C-2), 136.3 (C-3), 146.8 (C-4a), 165.2 (C-8), 168.9 (C-6), 181.0 (C-4), 181.9 (C-1).

IR (ATR-Film):

$\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3051, 1659, 1629, 1574, 1593, 1504, 1430, 1390, 1309, 1286, 1257, 1239, 1202, 1181, 1136, 1081, 1003, 891, 860, 847, 808, 761, 689.

HRMS (ESI, negativ-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₁H₆O₄Cl [(M-H)⁻]: 236.9960, gefunden: 236.9961.

8.2.5 Versuche zur „Mikami“-katalysierten *Diels-Alder* Reaktion

Synthese des „Mikami“-Katalysators

Herstellung von Cl₂Ti(O*i*-Pr)₂^[190, 202]

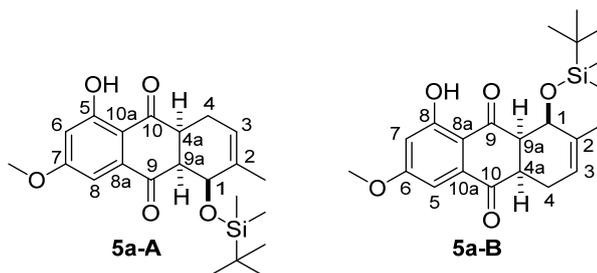
Frisch destilliertes Titan(IV)-isopropylat (3.05 mL, 10.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in *n*-Pentan (15 mL) vorgelegt und Titan(IV)-chlorid (1.10 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 14 h bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Cl₂Ti(O*i*-Pr)₂ wurde mit *n*-Pentan (3 x 5 mL) gewaschen, am Hochvakuum getrocknet und im Kühlschrank bei 6 °C aufbewahrt. Für die weitere Verwendung wurde eine 1 M-Lösung in Toluol hergestellt. Es konnte festgestellt werden, dass sich nach längerer Lagerung und wiederholtem Luftkontakt TiO₂ gebildet hatte, welches als unlöslicher Niederschlag in Toluol zu beobachten war.

Herstellung des „Mikami“-Katalysators

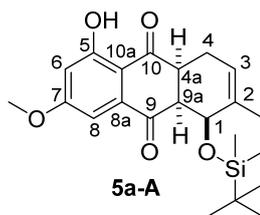
Die Herstellung des Ti-BINOL-Katalysators erfolgte analog der Vorschrift von Böse *et al.*^[181, 202] Zunächst wurde 4Å Molekularsieb (*Sigma-Aldrich*) für zwei Tage offen bei Raumtemperatur stehen gelassen um eine volle Hydratisierung zu gewährleisten. Anschließend wurde das Molekularsieb im Trockenschrank (120 °C) für 90 min getrocknet um eine partielle Dehydratisierung zu erreichen. Hierbei ist zu beachten, dass der Wassergehalt des Molekularsiebes wichtig für eine optimale Katalysatorherstellung und der erzielten Enantiomerenüberschüsse ist. Eine exakte Bestimmung des Wassergehaltes war allerdings nicht möglich. Das partiell dehydratisierte Molekularsieb (1.52 g) wurde mit (*S*)-BINOL (100 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Dichlormethan (13 mL) unter Stickstoffatmosphäre suspendiert. Nach 30 min wurde die zuvor hergestellte Stammlösung von Cl₂Ti(O*i*-Pr)₂ in trockenem Toluol (1 M, 0.35 mL) langsam zugegeben und für weitere 2 h gerührt. Währenddessen wurden Zentrifugenröhrchen mit einem Septum versehen und an der Hochvakuumpumpe über eine Kanüle sekuriert. Die Reaktionslösung wurde mittels Transferkanülen in die vorbereiteten Zentrifugenröhrchen überführt und bei 7500 rpm und 5 °C für 30 min zentrifugiert. Die überstehende tiefrote Lösung wurde vorsichtig mit einer Spritze entnommen und in einen sekurierten *Schlenk*-Kolben überführt. Das Lösungsmittel wurde an einem N₂-gefluteten Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Danach wurde der feste Rückstand unter Argonatmosphäre mit

einem Spatel zu einem sehr feinen Pulver zerrieben, mit trockenem *n*-Pentan (15 mL) überschichtet und der rot-braune Feststoff abfiltriert. Zusätzliches Waschen mit *n*-Pentan und Trocknen im Hochvakuum ergab ein braunes feines Pulver. Für die Verwendung in der „*Mikami*“-katalysierten *Diels-Alder* Reaktion wurde eine Stammlösung (30 mg/mL) dieses Katalysators (mit unbekannter Struktur) in trockenem Toluol angefertigt.

***rac*-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (5a-A) und *rac*-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-7-methoxy-2-methyl-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (5a-B)**



5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon (**2a**) (19.8 mg, 96.9 μ mol, 1.00 Äq.) und das Dien **3c** (60.7 mg, 306 μ mol, 3.00 Äq.) wurden in Toluol (1 mL) gelöst und für 1 h in der Mikrowelle (250 W, 120 °C) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH_2Cl_2) wurde ein Isomerengemisch (29.7 mg, 0.07 mmol, 75 %, **5a-A**:**5a-B** = 1:2) in spektroskopisch reiner Form erhalten. Eine Trennung beider Konstitutionsisomere mittels MPLC (PE/EtOAc, 98:2) lieferte reines Produkt **5a-A** sowie ein Gemisch beider Konstitutionsisomere.



$R_f = 0.8$ (CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.59 {s, 3H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$ }, -0.05 {s, 3H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$ }, 0.56 {s, 9H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]$ }, 1.75 (m_c , 3H, 2- CH_3), 2.14 (m_c , 1H, 4- H_a), 3.20–3.22 (dd, $^3J_{9a,4a} = 6.0$ Hz, $^3J_{9a,1} = 3.5$ Hz, 1H, 9a-H), 3.20–3.25 (m, 1H, 4- H_b), 3.33–3.37 (m, 1H, 4a-H), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.28 (d, $^3J_{1,9a} = 3.5$ Hz, 1H, 1-H), 5.53 (m_c , 1H, 3-H), 6.66 (d, $^4J_{6,8} = 2.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.14 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 11.91 (s, 1H, 5-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) -4.7 [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], -4.5 [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 18.0 ($\text{Si}\underline{\text{C}}$), 21.4 (C-4), 22.5 (2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.4 [$\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 41.0 (C-4a), 53.8 (C-9a), 56.1 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 70.4 (C-1), 105.3 (C-8), 107.0 (C-6), 114.5 (C-10a), 123.4 (C-3), 134.3 (C-2), 137.5 (C-10a), 162.6 (C-5), 165.2 (C-7), 198.2 (C-9), 201.6 (C-10).

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$ [(M+H) $^+$]: 403.1941, gefunden: 403.1937.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: $t_{\text{R}} = 43.0$ min

Enantiomer 2: $t_{\text{R}} = 50.1$ min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

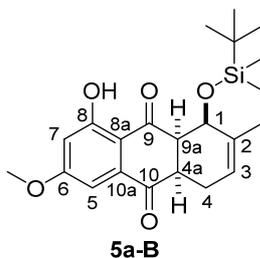
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 99.6:0.4

Wellenlänge: 242 nm

Temperatur: 20 °C

Weitere analytische Daten wurden aufgrund der Instabilität nicht aufgenommen.



$R_f = 0.8$ (CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.56 {s, 3H, [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$]}, -0.03 {s, 3H, [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$]}, 0.55 {s, 9H, [$\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$]}, 1.75 (m_c , 3H, 2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.13 (m_c , 1H, 4- H_a), 3.17–3.23 (m, 3H, 4- H_b , 4a-H, 9a-H), 3.88 (s, 3H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 4.27 (d, $^3J_{1,9a} = 3.0$ Hz, 1H, 1-H), 5.55 (m_c , 1H, 3-H), 6.60 (d, $^4J_{7,5} = 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.03 (d, $^4J_{5,7} = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 12.53 (s, 1H, 8- $\text{O}\underline{\text{H}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -4.8 [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], -4.6 [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 17.9 ($\text{Si}\underline{\text{C}}$), 22.0 (C-4), 22.5 (2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.5 [$\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 42.2 (C-9a), 54.4 (C-4a), 56.2 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 70.1 (C-1), 105.3 (C-5), 105.3 (C-7),

114.4 (C-8a), 123.8 (C-3), 135.7 (C-2), 139.4 (C-10a), 164.9 (C-8), 166.4 (C-6), 195.4 (C-10), 203.6 (C-9).

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: $t_R = 40.9$ min

Enantiomer 2: $t_R = 46.2$ min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

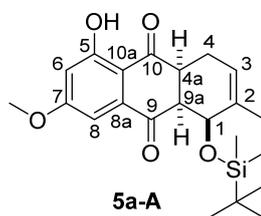
Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 99.6:0.4

Wellenlänge: 242 nm

Temperatur: 20 °C

Weitere analytische Daten wurden aufgrund der Instabilität nicht bestimmt werden.

„Mikami“-katalysierte Synthese von 1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-8-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-9,10-dioxo-1,4,4a,9a-tetrahydroanthrachinon (5a-A)



In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurde das Dienophil **2a** (20.0 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Dichlormethan (1.10 mL) bei Raumtemperatur gelöst und die Katalysatorstammlösung (132 μ L, 0.01 mmol, 10mol%) mittels Spritze zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei der Umsatz und die Regioselektivität mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse bestimmt wurden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 90:10) wurde das Produkt **5a-A** als einzelnes Konstitutionsisomer erhalten.

12 % Umsatz, **5a-A:5a-B** > 98:2

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: $t_R = 43.0$ min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 99.6:0.4

Wellenlänge: 242 nm

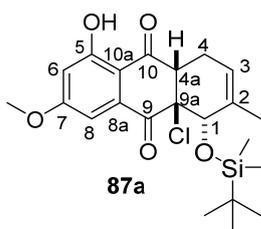
Temperatur: 20 °C

er = 98:2

Die NMR-Daten stimmen mit denen der racemischen Probe überein. Aufgrund der Instabilität konnten keine weiteren analytische Daten aufgenommen werden.

8.2.6 Synthesevorschriften der Totalsynthese von racemischen Altersolanolen (Route 1)

1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9a-chlor-5-hydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,4,4a,9a-tetrahydroanthracen-9,10-dion (**87a**)



In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurde das Dienophil **2g** (20.0 mg, 0.08 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) gelöst und das Dien **3c** (33.3 mg, 0.17 mmol, 2.00 Äq.) mit einer Spritze zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR Analyse erfolgte. Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und Petrolether (1 mL) zugegeben. Der Rückstand wurde dann für 1 min im Ultraschallbad gelöst. Dies führte zum Ausfällen eines Feststoffes, wobei der Überschuss an Dien in die Petroletherphase überführt wurde. Das Produkt **87a** konnte als farbloser Feststoff (35 mg, 0.08 mmol, quant.) isoliert werden.

Das *Diels-Alder* Produkt **87a** war instabil gegenüber säulenchromatographischer Reinigung und führte zu Eliminierungsprodukten.

Schmelzpunkt: 103 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -0.55 {s, 3H, Si(CH₃)₂}, 0.01 {s, 3H, [Si(CH₃)₂]}, 0.55 {s, 9H, [SiC(CH₃)₃]}, 1.79 (br s, 3H, 2-CH₃), 2.37 (dddd, ²J_{4Ha,4Hb} = 19.1 Hz, ³J_{4Ha,4a} = 7.2 Hz, ³J_{4Ha,3H} = 2.4 Hz, J = 2.4 Hz 1H, 4-H_a), 3.24–3.29 (m, 1H, 4-H_b), 3.52 (d, ³J_{4a,4Ha} = 7.2 Hz, 1H, 4a-H), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (s, 1H, 1-H), 5.61 (m_c, 1H, 3-H), 6.68 (d, ⁴J_{6,8} = 2.5 Hz, 1H, 6-H), 7.24 (d, ⁴J_{8,6} = 2.5 Hz, 1H, 8-H), 11.60 (s, 1H, 5-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -4.7 [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], -4.6 [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 18.0 ($\text{Si}\underline{\text{C}}$), 20.7 (C-4), 22.7 (2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.3 [$\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 49.9 (C-4a), 56.2 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 72.6 (C-9a), 75.5 (C-1), 106.9 (C-8), 107.2 (C-6), 114.2 (C-10a), 123.0 (C-3), 131.4 (C-2), 136.3 (C-8a), 162.5 (C-5), 165.4 (C-7), 192.8 (C-9), 197.1 (C-10).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930, 2891, 2857, 1706, 1642, 1616, 1580, 1487, 1471, 1442, 1378, 1361, 1322, 1291, 1257, 1241, 1201, 1174, 1160, 1121, 1091, 1051, 1032, 1007, 971, 920, 900, 843, 822, 810, 773, 756, 743, 720, 671, 656.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{ClSi}$ [(M+H) $^+$]: 437.1551, gefunden: 437.1547.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: t_R = 11.1 min

Enantiomer 2: t_R = 13.2 min

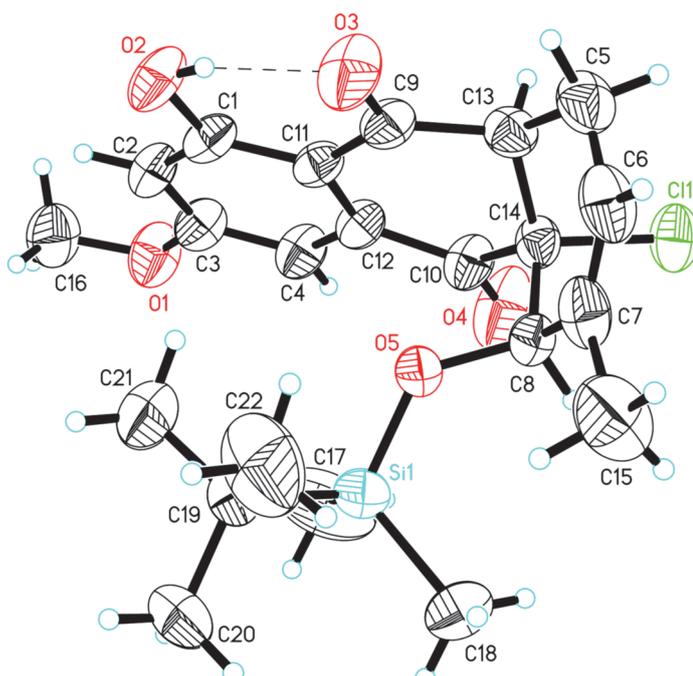
Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 99:1

Wellenlänge: 245 nm

Röntgenkristallographie:



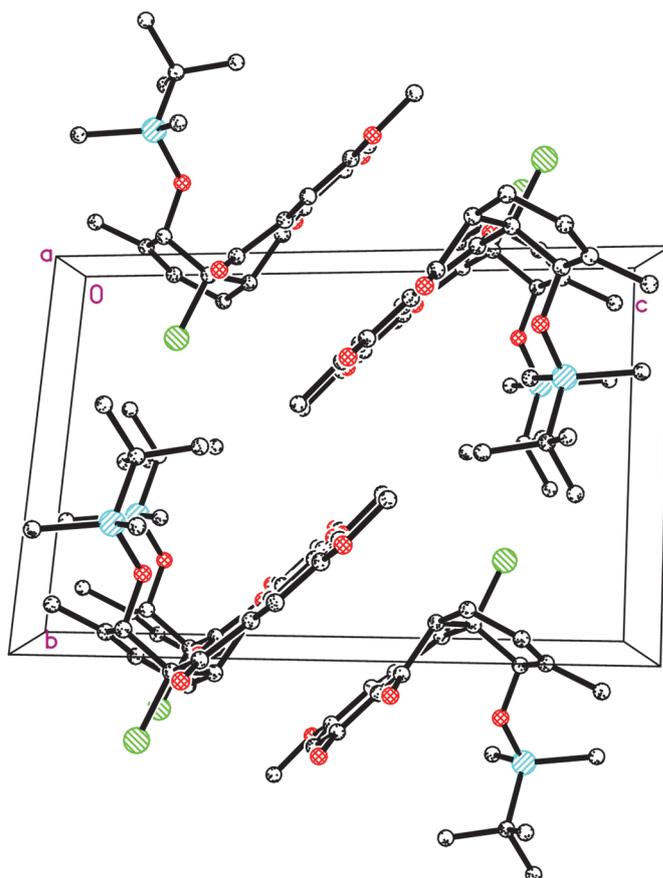

Abbildung 45: Kristallstruktur von *Diels-Alder* Produkt **87a**.

Tabelle 13: Kristalldaten und Strukturvereinfachungen für *Diels-Alder* Produkt **87a**.

Identification code	87a
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₉ ClO ₅ Si
Formula weight	436.99
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 8.0294(4) Å α = 88.616(3)° b = 10.4713(5) Å β = 76.430(2)° c = 15.3268(8) Å γ = 67.550(2)°
Volume	1154.66(10) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.257 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.246 mm ⁻¹
F(000)	464
Crystal size	0.94 x 0.42 x 0.37 mm
θ range for data collection	2.43 to 28.50°.
Limiting indices	-10 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 13, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected /unique	38747 / 5787 [R(int) = 0.0267]
Completeness to θ = 28.50	99.2 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents

Experimenteller Teil

Max. and min. transmission	0.7457 and 0.7227
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5787 / 0 / 273
Goodness-of-fit on F ²	1.043
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0476, wR ₂ = 0.1071
R indices (all data)	R ₁ = 0.0728, wR ₂ = 0.1188
Largest diff. peak and hole	0.363 and -0.313 e.Å ⁻³

Tabelle 14: Die Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für **87a**. U(eq) ist als Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors definiert.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	2162(1)	-2111(1)	7891(1)	58(1)
Si(1)	-1493(1)	3216(1)	8491(1)	50(1)
O(1)	-2832(2)	2779(2)	4861(1)	64(1)
C(1)	1677(3)	2299(2)	5285(1)	43(1)
O(2)	3032(2)	2792(2)	5006(1)	58(1)
C(2)	147(3)	2811(2)	4915(1)	48(1)
O(3)	4694(2)	1155(2)	6091(1)	68(1)
C(3)	-1273(3)	2337(2)	5183(1)	48(1)
O(4)	-954(2)	-476(2)	7189(1)	80(1)
C(4)	-1204(3)	1373(2)	5833(1)	47(1)
O(5)	511(2)	1948(1)	8001(1)	42(1)
C(5)	5285(3)	-996(2)	7236(2)	56(1)
C(6)	4730(3)	-276(2)	8137(2)	57(1)
C(7)	3011(3)	409(2)	8610(2)	54(1)
C(8)	1335(2)	571(2)	8256(1)	41(1)
C(9)	3448(2)	710(2)	6270(1)	43(1)
C(10)	282(3)	-65(2)	6954(1)	46(1)
C(11)	1801(2)	1309(2)	5925(1)	38(1)
C(12)	304(2)	874(2)	6204(1)	40(1)
C(13)	3689(2)	-587(2)	6778(1)	43(1)
C(14)	1861(2)	-453(2)	7434(1)	39(1)
C(15)	2593(4)	1089(3)	9535(2)	92(1)
C(16)	-3029(4)	3832(3)	4240(2)	68(1)
C(17)	-3414(4)	3188(4)	8021(3)	116(1)
C(18)	-2163(4)	3070(3)	9730(2)	96(1)
C(19)	-1046(3)	4829(2)	8237(2)	62(1)
C(20)	-2653(5)	6093(3)	8781(2)	98(1)
C(21)	-878(6)	5074(3)	7237(2)	111(1)
C(22)	747(5)	4701(3)	8482(3)	109(1)

Tabelle 15: Bindungslänge [Å] und Winkel [°] für 87a.

Cl(1)-C(14)	1.8069(16)
Si(1)-O(5)	1.6634(12)
Si(1)-C(17)	1.859(3)
Si(1)-C(18)	1.867(3)
Si(1)-C(19)	1.871(2)
O(1)-C(3)	1.364(2)
O(1)-C(16)	1.426(3)
C(1)-O(2)	1.354(2)
C(1)-C(2)	1.388(3)
C(1)-C(11)	1.401(2)
O(2)-H(2A)	0.87(3)
C(2)-C(3)	1.385(3)
C(2)-H(2)	0.9300
O(3)-C(9)	1.231(2)
C(3)-C(4)	1.396(3)
O(4)-C(10)	1.204(2)
C(4)-C(12)	1.374(2)
C(4)-H(4)	0.9300
O(5)-C(8)	1.427(2)
C(5)-C(6)	1.476(3)
C(5)-C(13)	1.519(3)
C(5)-H(5A)	0.9700
C(5)-H(5B)	0.9700
C(6)-C(7)	1.321(3)
C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-C(15)	1.508(3)
C(7)-C(8)	1.515(3)
C(8)-C(14)	1.545(2)
C(8)-H(8)	0.9800
C(9)-C(11)	1.450(2)
C(9)-C(13)	1.518(2)
C(10)-C(12)	1.496(2)
C(10)-C(14)	1.531(2)
C(11)-C(12)	1.415(2)
C(13)-C(14)	1.531(2)
C(13)-H(13)	0.9800
C(15)-H(15A)	0.9600

C(15)-H(15B)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600
C(16)-H(16A)	0.9600
C(16)-H(16B)	0.9600
C(16)-H(16C)	0.9600
C(17)-H(17A)	0.9600
C(17)-H(17B)	0.9600
C(17)-H(17C)	0.9600
C(18)-H(18A)	0.9600
C(18)-H(18B)	0.9600
C(18)-H(18C)	0.9600
C(19)-C(22)	1.528(4)
C(19)-C(21)	1.532(3)
C(19)-C(20)	1.535(3)
C(20)-H(20A)	0.9600
C(20)-H(20B)	0.9600
C(20)-H(20C)	0.9600
C(21)-H(21A)	0.9600
C(21)-H(21B)	0.9600
C(21)-H(21C)	0.9600
C(22)-H(22A)	0.9600
C(22)-H(22B)	0.9600
C(22)-H(22C)	0.9600
O(5)-Si(1)-C(17)	111.12(11)
O(5)-Si(1)-C(18)	111.85(10)
C(17)-Si(1)-C(18)	107.33(18)
O(5)-Si(1)-C(19)	103.84(9)
C(17)-Si(1)-C(19)	111.44(15)
C(18)-Si(1)-C(19)	111.34(13)
C(3)-O(1)-C(16)	117.49(17)
O(2)-C(1)-C(2)	117.61(16)
O(2)-C(1)-C(11)	121.58(17)
C(2)-C(1)-C(11)	120.81(16)
C(1)-O(2)-H(2A)	106.7(18)
C(3)-C(2)-C(1)	119.48(17)
C(3)-C(2)-H(2)	120.3
C(1)-C(2)-H(2)	120.3
O(1)-C(3)-C(2)	123.83(17)
O(1)-C(3)-C(4)	115.23(16)

Experimenteller Teil

C(2)-C(3)-C(4)	120.92(17)
C(12)-C(4)-C(3)	119.56(16)
C(12)-C(4)-H(4)	120.2
C(3)-C(4)-H(4)	120.2
C(8)-O(5)-Si(1)	129.47(11)
C(6)-C(5)-C(13)	112.49(17)
C(6)-C(5)-H(5A)	109.1
C(13)-C(5)-H(5A)	109.1
C(6)-C(5)-H(5B)	109.1
C(13)-C(5)-H(5B)	109.1
H(5A)-C(5)-H(5B)	107.8
C(7)-C(6)-C(5)	126.19(18)
C(7)-C(6)-H(6)	116.9
C(5)-C(6)-H(6)	116.9
C(6)-C(7)-C(15)	122.0(2)
C(6)-C(7)-C(8)	122.27(19)
C(15)-C(7)-C(8)	115.7(2)
O(5)-C(8)-C(7)	110.33(14)
O(5)-C(8)-C(14)	108.65(13)
C(7)-C(8)-C(14)	111.68(15)
O(5)-C(8)-H(8)	108.7
C(7)-C(8)-H(8)	108.7
C(14)-C(8)-H(8)	108.7
O(3)-C(9)-C(11)	121.40(17)
O(3)-C(9)-C(13)	120.54(17)
C(11)-C(9)-C(13)	117.74(14)
O(4)-C(10)-C(12)	121.49(17)
O(4)-C(10)-C(14)	120.98(17)
C(12)-C(10)-C(14)	117.51(14)
C(1)-C(11)-C(12)	118.40(16)
C(1)-C(11)-C(9)	120.88(15)
C(12)-C(11)-C(9)	120.69(15)
C(4)-C(12)-C(11)	120.79(16)
C(4)-C(12)-C(10)	118.77(15)
C(11)-C(12)-C(10)	120.31(15)
C(9)-C(13)-C(5)	113.40(15)
C(9)-C(13)-C(14)	110.83(14)
C(5)-C(13)-C(14)	112.06(16)
C(9)-C(13)-H(13)	106.7
C(5)-C(13)-H(13)	106.7
C(14)-C(13)-H(13)	106.7

C(10)-C(14)-C(13)	111.14(15)
C(10)-C(14)-C(8)	111.08(15)
C(13)-C(14)-C(8)	112.64(14)
C(10)-C(14)-Cl(1)	108.14(11)
C(13)-C(14)-Cl(1)	108.29(12)
C(8)-C(14)-Cl(1)	105.25(11)
C(7)-C(15)-H(15A)	109.5
C(7)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(7)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
O(1)-C(16)-H(16A)	109.5
O(1)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
O(1)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17A)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
Si(1)-C(18)-H(18A)	109.5
Si(1)-C(18)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
Si(1)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(22)-C(19)-C(21)	109.5(3)
C(22)-C(19)-C(20)	108.7(2)
C(21)-C(19)-C(20)	107.9(2)
C(22)-C(19)-Si(1)	109.89(16)
C(21)-C(19)-Si(1)	110.30(19)
C(20)-C(19)-Si(1)	110.53(19)
C(19)-C(20)-H(20A)	109.5
C(19)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(19)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5

Experimenteller Teil

H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(19)-C(21)-H(21A)	109.5
C(19)-C(21)-H(21B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(19)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5

C(19)-C(22)-H(22A)	109.5
C(19)-C(22)-H(22B)	109.5
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
C(19)-C(22)-H(22C)	109.5
H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5

Tabelle 16: Anisotroper Verschiebungsparameter ($A^2 \times 10^3$) für **87a**. Der anisotrope Verschiebungsparameterexponent hat die Form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	75(1)	42(1)	68(1)	18(1)	-24(1)	-32(1)
Si(1)	40(1)	49(1)	50(1)	2(1)	-2(1)	-11(1)
O(1)	63(1)	80(1)	65(1)	27(1)	-35(1)	-37(1)
C(1)	47(1)	53(1)	35(1)	4(1)	-4(1)	-30(1)
O(2)	60(1)	77(1)	53(1)	24(1)	-12(1)	-47(1)
C(2)	59(1)	56(1)	36(1)	12(1)	-13(1)	-30(1)
O(3)	49(1)	89(1)	88(1)	38(1)	-25(1)	-48(1)
C(3)	51(1)	60(1)	42(1)	7(1)	-16(1)	-27(1)
O(4)	73(1)	116(1)	97(1)	59(1)	-44(1)	-75(1)
C(4)	47(1)	61(1)	48(1)	12(1)	-16(1)	-34(1)
O(5)	41(1)	36(1)	43(1)	7(1)	-7(1)	-12(1)
C(5)	38(1)	56(1)	74(1)	15(1)	-16(1)	-16(1)
C(6)	54(1)	52(1)	81(2)	18(1)	-39(1)	-24(1)
C(7)	66(1)	43(1)	61(1)	11(1)	-35(1)	-20(1)
C(8)	44(1)	38(1)	41(1)	9(1)	-9(1)	-18(1)
C(9)	37(1)	51(1)	45(1)	6(1)	-5(1)	-23(1)
C(10)	45(1)	55(1)	50(1)	13(1)	-14(1)	-32(1)
C(11)	39(1)	44(1)	35(1)	2(1)	-4(1)	-24(1)
C(12)	41(1)	46(1)	40(1)	6(1)	-10(1)	-26(1)
C(13)	37(1)	41(1)	51(1)	2(1)	-8(1)	-16(1)
C(14)	40(1)	35(1)	47(1)	10(1)	-11(1)	-20(1)
C(15)	108(2)	81(2)	81(2)	-10(2)	-58(2)	-9(2)
C(16)	77(2)	72(2)	61(1)	18(1)	-33(1)	-26(1)
C(17)	41(1)	125(3)	163(3)	-40(2)	-23(2)	-10(2)
C(18)	96(2)	85(2)	64(2)	16(1)	22(1)	-15(2)
C(19)	75(2)	40(1)	53(1)	6(1)	-4(1)	-10(1)
C(20)	128(3)	45(1)	74(2)	-3(1)	-2(2)	4(1)
C(21)	161(3)	73(2)	57(2)	17(1)	9(2)	-22(2)
C(22)	111(3)	70(2)	166(3)	14(2)	-37(2)	-56(2)

Tabelle 17: Wasserstoff-Koordinaten ($\times 10^4$) und isotropen Verschiebungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **87a**.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	3840(40)	2430(30)	5328(18)	81(9)
H(2)	77	3467	4490	57
H(4)	-2172	1070	6014	57
H(5A)	5748	-1989	7292	68
H(5B)	6288	-784	6863	68
H(6)	5682	-307	8396	69
H(8)	420	392	8735	49
H(13)	3995	-1345	6330	52
H(15A)	3733	889	9711	138
H(15B)	1812	738	9958	138
H(15C)	1967	2073	9526	138
H(16A)	-2048	3488	3703	102
H(16B)	-2965	4627	4507	102
H(16C)	-4207	4090	4092	102
H(17A)	-3577	2334	8141	174
H(17B)	-3114	3264	7383	174
H(17C)	-4542	3952	8296	174
H(18A)	-1275	3199	10005	144
H(18B)	-2183	2169	9841	144
H(18C)	-3374	3766	9980	144
H(20A)	-2416	6914	8632	147
H(20B)	-2756	5979	9412	147
H(20C)	-3791	6178	8638	147
H(21A)	199	4342	6884	166
H(21B)	-761	5946	7125	166
H(21C)	-1968	5088	7073	166
H(22A)	674	4486	9099	163
H(22B)	910	5562	8402	163
H(22C)	1782	3977	8100	163

Tabelle 18: Torsionswinkel [$^\circ$] für **87a**.

O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.86(17)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	0.1(3)
C(16)-O(1)-C(3)-C(2)	-2.6(3)
C(16)-O(1)-C(3)-C(4)	175.96(19)
C(1)-C(2)-C(3)-O(1)	179.79(18)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.3(3)
O(1)-C(3)-C(4)-C(12)	-179.42(18)

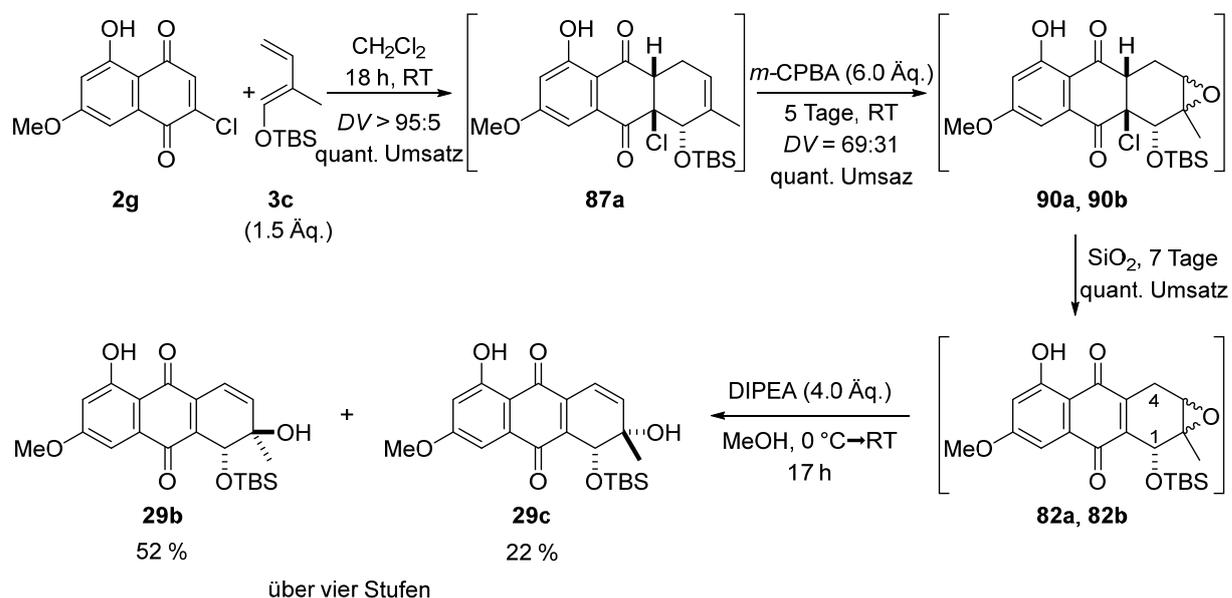
C(2)-C(3)-C(4)-C(12)	-0.8(3)
C(17)-Si(1)-O(5)-C(8)	-91.2(2)
C(18)-Si(1)-O(5)-C(8)	28.7(2)
C(19)-Si(1)-O(5)-C(8)	148.89(15)
C(13)-C(5)-C(6)-C(7)	14.6(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(15)	178.8(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.6(3)
Si(1)-O(5)-C(8)-C(7)	-109.01(16)

Experimenteller Teil

Si(1)-O(5)-C(8)-C(14)	128.25(13)
C(6)-C(7)-C(8)-O(5)	-105.7(2)
C(15)-C(7)-C(8)-O(5)	73.8(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(14)	15.2(3)
C(15)-C(7)-C(8)-C(14)	-165.24(19)
O(2)-C(1)-C(11)-C(12)	178.07(16)
C(2)-C(1)-C(11)-C(12)	-1.9(3)
O(2)-C(1)-C(11)-C(9)	-3.9(3)
C(2)-C(1)-C(11)-C(9)	176.12(17)
O(3)-C(9)-C(11)-C(1)	8.1(3)
C(13)-C(9)-C(11)-C(1)	-165.42(16)
O(3)-C(9)-C(11)-C(12)	-174.00(18)
C(13)-C(9)-C(11)-C(12)	12.5(2)
C(3)-C(4)-C(12)-C(11)	-1.1(3)
C(3)-C(4)-C(12)-C(10)	174.91(18)
C(1)-C(11)-C(12)-C(4)	2.4(3)
C(9)-C(11)-C(12)-C(4)	-175.63(17)
C(1)-C(11)-C(12)-C(10)	-173.54(16)
C(9)-C(11)-C(12)-C(10)	8.5(3)
O(4)-C(10)-C(12)-C(4)	5.8(3)
C(14)-C(10)-C(12)-C(4)	-172.32(17)
O(4)-C(10)-C(12)-C(11)	-178.2(2)
C(14)-C(10)-C(12)-C(11)	3.7(3)
O(3)-C(9)-C(13)-C(5)	15.6(3)
C(11)-C(9)-C(13)-C(5)	-170.84(16)
O(3)-C(9)-C(13)-C(14)	142.67(19)
C(11)-C(9)-C(13)-C(14)	-43.8(2)
C(6)-C(5)-C(13)-C(9)	85.8(2)
C(6)-C(5)-C(13)-C(14)	-40.6(2)

O(4)-C(10)-C(14)-C(13)	147.1(2)
C(12)-C(10)-C(14)-C(13)	-34.8(2)
O(4)-C(10)-C(14)-C(8)	-86.7(2)
C(12)-C(10)-C(14)-C(8)	91.48(19)
O(4)-C(10)-C(14)-Cl(1)	28.3(2)
C(12)-C(10)-C(14)-Cl(1)	-153.50(14)
C(9)-C(13)-C(14)-C(10)	53.25(19)
C(5)-C(13)-C(14)-C(10)	-178.97(15)
C(9)-C(13)-C(14)-C(8)	-72.13(19)
C(5)-C(13)-C(14)-C(8)	55.7(2)
C(9)-C(13)-C(14)-Cl(1)	171.90(12)
C(5)-C(13)-C(14)-Cl(1)	-60.32(18)
O(5)-C(8)-C(14)-C(10)	-45.07(17)
C(7)-C(8)-C(14)-C(10)	-166.99(14)
O(5)-C(8)-C(14)-C(13)	80.35(17)
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	-41.57(19)
O(5)-C(8)-C(14)-Cl(1)	-161.87(11)
C(7)-C(8)-C(14)-Cl(1)	76.21(15)
O(5)-Si(1)-C(19)-C(22)	-50.2(2)
C(17)-Si(1)-C(19)-C(22)	-169.9(2)
C(18)-Si(1)-C(19)-C(22)	70.3(2)
O(5)-Si(1)-C(19)-C(21)	70.6(2)
C(17)-Si(1)-C(19)-C(21)	-49.1(2)
C(18)-Si(1)-C(19)-C(21)	-168.9(2)
O(5)-Si(1)-C(19)-C(20)	-170.13(18)
C(17)-Si(1)-C(19)-C(20)	70.2(2)
C(18)-Si(1)-C(19)-C(20)	-49.6(2)

rac-trans-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,5-dihydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2-dihydroanthracen-9,10-dion (**29b**) und *rac-cis*-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,5-dihydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2-dihydroanthracen-9,10-dion (**29c**)

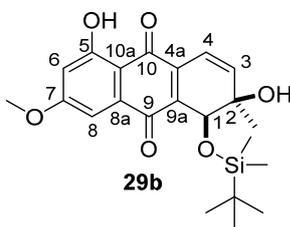


In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 3 (Methode A) wurde das Dienophil **2g** (500 mg, 2.10 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und mit dem OTBS-geschützten Dien **3c** (623 mg, 3.14 mmol, 1.50 Äq.) bei Raumtemperatur über Nacht (18 h) umgesetzt.

Nach vollständigem Umsatz zum Produkt **87a** wurde ohne Aufarbeitung im Stickstoffgegenstrom *m*-CPBA (2.99 g, 12.6 mmol, 6.00 Äq.) zur Reaktionslösung zugegeben und für fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle geschah mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse, wobei die Ausbildung der Epoxide **90a** und **90b** ($DV = 69:31$) beobachtet wurde. Nach Aufarbeitung und Adsorption auf Kieselgel wurde die HCl-Eliminierung mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse verfolgt ($DV = 69:31$). Nach vollständigem Umsatz (7 Tage) wurde das Kieselgel bis zur vollständigen Entfärbung mit Aceton gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden die Eliminierungsprodukte **82a** und **82b** als rotes Öl (1.28 g, 3.07 mmol, quant.) erhalten und ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

Das rötliche Öl der Eliminierungsprodukte **82a** und **82b** (1.28 g, 3.07 mmol, quant.) wurde in trockenem Methanol (120 mL) gelöst und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Zur rötlichen Reaktionslösung wurde Diisopropylethylamin (1.51 mL, 8.40 mmol, 4.00 Äq.) getropft, wobei eine Farbänderung zu Braun beobachtet wurde. Der Reaktionsansatz wurde für 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht weitergerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt einerseits säulenchromatographisch, andererseits mittels präparative DC gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2). Eine direkte Aufreinigung war nötig, da das Rohprodukt unter den aufkonzentrierten basischen Bedingungen nicht stabil war.

Das *trans*-Produkt **29b** konnte als oranger Feststoff (457 mg, 1.09 mmol, 52 %) ausgehend vom Dienophil **2g** über vier Stufen isoliert werden. Bei mehrfacher Wiederholung des Versuches konnte das Produkt **29b** in Ausbeuten zwischen 20–56 % isoliert werden.



$R_f = 0.4$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2).

Schmelzpunkt: 187 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.09 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.21 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.77 {s, 9H, $[\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$ }, 1.52 (s, 3H, 2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.56 (br s, 1H, 2- $\underline{\text{O}}\text{H}$), 3.91 (s, 3H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 4.77 (d, $^4J_{1,3} = 1.5$ Hz, 1H, 1-H), 6.31 (dd, $^3J_{3,4} = 9.6$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 6.63 (d, $^4J_{6,8} = 2.5$ Hz, 1H, 6-H), 6.91 (d, $^3J_{4,3} = 9.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.20 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 12.26 (s, 1H, 5- $\underline{\text{O}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -4.8 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, -4.0 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, 18.5 (Si $\underline{\text{C}}$), 24.7 (2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 26.1 $[\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$, 56.2 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 67.7 (C-1), 70.0 (C-2), 106.1 (C-6), 108.0 (C-8), 109.5 (C-10a), 119.3 (C-4), 134.1 (C-8a), 136.5 (C-4a), 139.7 (C-9a), 141.6 (C-3), 164.6 (C-5), 166.4 (C-7), 183.7 (C-9), 187.0 (C-10).

IR (ATR-Film):

$\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3529, 3094, 2955, 2933, 2855, 1637, 1613, 1573, 1484, 1462, 1446, 1434, 1390, 1340, 1299, 1245, 1204, 1171, 1146, 1086, 1040, 1006, 977, 948, 917, 898, 855, 832, 808, 772, 744, 719, 707, 670.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{Si}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 417.1733, gefunden: 417.1723.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: $t_R = 16.8$ min

Enantiomer 2: $t_R = 18.6$ min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

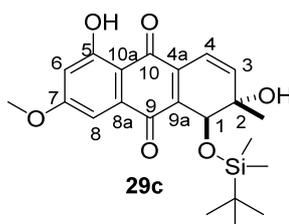
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

Wellenlänge: 227 nm

Temperatur: 25 °C

Das *cis*-Diol **29c** konnte als rot-brauner Feststoff (196 mg, 0.47 mmol, 22 %) ausgehend vom Dienophil **2g** über vier Reaktionsschritte isoliert werden. Bei mehrfacher Wiederholung des Versuches konnte das Produkt **29c** in einer Ausbeute von 11–36 % über vier Stufen isoliert werden.



$R_f = 0.7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2).

Schmelzpunkt: 136 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.07 {s, 3H, [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$]}, 0.24 {s, 3H, [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$]}, 0.82 {s, 9H, [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$]}, 1.22 (s, 3H, 2- CH_3), 3.06 (s, 1H, 2-OH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.69 (d, $^4J_{1,3} = 1.2$ Hz, 1H, 1-H), 6.35 (dd, $^3J_{3,4} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.65 (d, $^4J_{6,8} = 2.6$ Hz, 1H, 6-H), 6.70 (d, $^3J_{4,3} = 9.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.22 (d, $^4J_{8,6} = 2.6$ Hz, 1H, 8-H), 12.25 (s, 1H, 5-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -4.8 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -4.0 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.5 (SiC), 24.7 (2- CH_3), 26.1 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 56.2 (OCH_3), 67.7 (C-1), 70.0 (C-2), 106.1 (C-6), 108.0 (C-8), 109.5 (C-10a), 119.3 (C-4), 134.1 (C-8a), 136.5 (C-4a), 139.7 (C-9a), 141.6 (C-3), 164.6 (C-5), 166.4 (C-7), 183.7 (C-9), 187.0 (C-10).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3549, 2930, 2857, 1638, 1618, 1573, 1481, 1461, 1445, 1389, 1303, 1273, 1256, 1207, 1161, 1137, 1066, 1041, 839, 780, 668.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{Si}$ [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 417.1733, gefunden: 417.1726.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: $t_R = 14.1$ min

Enantiomer 2: $t_R = 15.7$ min

Säule: Chiralpak IC (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

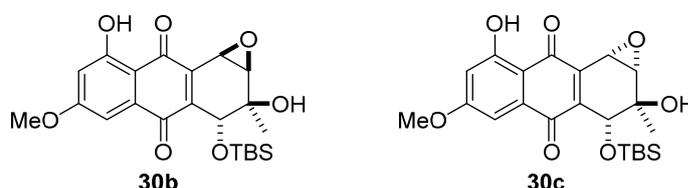
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 99:1

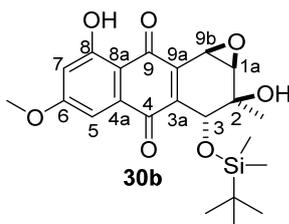
Wellenlänge: 227 nm

Temperatur: 10 °C

***rac*-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,8-dihydroxy-6-methoxy-2-methyl-1a,2,3,9b-tetrahydroanthra[1,2-*b*]oxiran-4,9-dion (30b) und *rac*-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,8-dihydroxy-6-methoxy-2-methyl-1a,2,3,9b-tetrahydroanthra[1,2-*b*]oxiran-4,9-dion (30c)**



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 4 wurden das *trans*-Diol **29b** (500 mg, 120 μ mol, 1.00 Äq.) mit *m*-CPBA (1.15 g, 4.80 mmol, 4.00 Äq.) in Dichlormethan (80 mL) zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für vier Tage gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse erfolgte ($DV = 60:40$). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 70:30) konnte das Epoxid **30b** als gelber Feststoff (184 mg, 0.43 mmol, 35 %) isoliert werden. Bei mehrfacher Wiederholung des Versuches konnte das Produkt in Ausbeuten von 29–41 % isoliert werden.



$R_f = 0.6$ (PE/EtOAc, 70:30).

Schmelzpunkt: 170 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.10 {s, 3H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$ }, 0.19 {s, 3H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$ }, 0.82 {s, 9H, $[\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)]$ }, 1.60 (s, 3H, 2- CH_3), 2.51 (br s, 1H, 2- OH), 3.55 (d, $^3J_{1a,9b} = 3.8$ Hz, 1H, 1a-H), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.19 (d, $^3J_{9b,1a} = 3.8$ Hz, 1H, 9b-H), 4.59 (s, 1H, 3-H), 6.68 (d, $^4J_{7,5} = 2.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.21 (d, $^4J_{5,7} = 2.4$ Hz, 1H, 5-H), 12.13 (s, 1H, 8- OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -4.9 [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], -4.2 [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$], 18.1 ($\text{Si}\underline{\text{C}}$), 25.6 (2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.9 [$\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 46.9 (C-9b), 56.3 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 57.2 (C-1a), 67.9 (C-3), 68.0 (C-2), 106.5 (C-7), 108.6 (C-5), 109.5 (C-8a), 133.8 (C-4a), 139.2 (C-3a), 148.2 (C-9a), 164.6 (C-8), 166.6 (C-6), 183.1 (C-4), 187.2 (C-9).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3503, 2931, 2857, 1738, 1666, 1644, 1612, 1575, 1491, 1461, 1443, 1389, 1304, 1255, 1207, 1163, 1149, 1086, 937, 858, 837, 779.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{Si}$ [(M+H) $^+$]: 433.1683, gefunden: 433.1675.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: t_R = 15.8 min

Enantiomer 2: t_R = 20.2 min

Säule: Lux Amylose (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

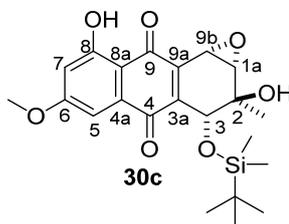
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

Wellenlänge: 221 nm

Temperatur: 25 °C

Das Epoxid **30c** wurde als gelber Feststoff (243 mg, 0.56 mmol, 47%) isoliert. Bei mehrfacher Wiederholung des Versuches konnte das Produkt **30c** in Ausbeuten von 36–47 % erhalten werden.



R_f = 0.4 (PE/EtOAc, 70:30).

Schmelzpunkt: 181 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.13 {s, 3H, [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$]}, 0.21 {s, 3H, [$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$]}, 0.82 {s, 9H, [$\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$]}, 1.46 (br s, 1H, 2- $\underline{\text{O}}\text{H}$), 1.70 (s, 3H, 2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.55 (dd, $^3J_{1a,9b}$ = 3.7 Hz, $^4J_{1a,3}$ = 2.6 Hz, 1H,

1a-H), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (d, ³J_{9b,1a} = 3.7 Hz, 1H, 9b-H), 4.79 (d, ⁴J_{3,1a} = 2.6 Hz, 1H, 3-H), 6.66 (d, ⁴J_{7,5} = 2.5 Hz, 1H, 7-H), 7.20 (d, ⁴J_{5,7} = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 12.19 (s, 1H, 8-OH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -5.0 (Si(CH₃)₂), -3.9 [Si(CH₃)₂], 18.4 (SiC), 24.4 (2-CH₃), 26.0 [SiC(CH₃)₃], 44.0 (C-9b), 56.2 (OCH₃), 61.3 (C-1a), 68.5 (C-3), 70.7 (C-2), 106.3 (C-7), 108.4 (C-5), 109.6 (C-8a), 133.7 (C-4a), 141.3 (C-9a), 143.8 (C-3a), 164.6 (C-8), 166.5 (C-6), 183.4 (C-4), 187.2 (C-9).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3486, 2951, 2930, 2856, 1663, 1641, 1610, 1575, 1489, 1463, 1443, 1388, 1360, 1303, 1258, 1222, 1206, 1162, 1148, 1037, 1006, 977, 952, 915, 885, 858, 836, 777, 732, 670.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₂₂H₂₉O₇Si [(M+H)⁺]: 433.1683, gefunden: 433.1679.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: t_R = 36.0 min

Enantiomer 2: t_R = 39.3 min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

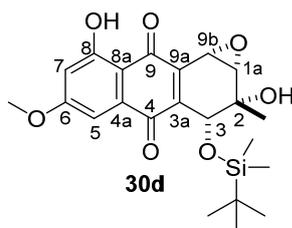
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 95:5

Wellenlänge: 221 nm

Temperatur: 25 °C

***rac*-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,8-dihydroxy-6-methoxy-2-methyl-1a,2,3,9b-tetrahydroantra[1,2-*b*]oxiran-4,9-dion (30d)**



In Anlehnung an die allgemeine Versuchsvorschrift 4 wurde das *cis*-Diol **29c** (488 mg, 117 mmol, 1.00 Äq.) mit *m*-CPBA (1.12 g, 4.68 mmol, 4.00 Äq.) in Dichlormethan (58 mL) zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 20 h gerührt,

wobei die Reaktionskontrolle mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse erfolgte ($DV > 95:5$). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 70:30) konnte das Epoxid **30d** als gelber Feststoff (429 mg, 0.99 mmol, 85 %) isoliert werden.

$R_f = 0.56$ (PE/EtOAc, 70:30).

Schmelzpunkt: 136 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.09 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.25 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.87 {s, 9H, $[\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$ }, 1.14 (s, 3H, 2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.33 (br s, 1H, 2- $\underline{\text{O}}\text{H}$), 3.54 (dd, $^3J_{1a,9b} = 3.9$ Hz, $^4J_{1a,3} = 2.4$ Hz, 1H, 1a-H), 3.92 (s, 3H, $\underline{\text{O}}\text{C}\text{H}_3$), 4.38 (d, $^3J_{9b,1a} = 3.9$ Hz, 1H, 9b-H), 4.76 (d, $^4J_{3,1a} = 2.4$ Hz, 1H, 3-H), 6.68 (d, $^4J_{7,5} = 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.22 (d, $^4J_{5,7} = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 12.15 (s, 1H, 8- $\underline{\text{O}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.2 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, -4.0 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, 18.5 ($\underline{\text{S}}\text{iC}$), 21.7 (2- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 26.1 $[\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$, 46.0 (C-9b), 56.3 ($\underline{\text{O}}\text{C}\text{H}_3$), 61.1 (C-1a), 67.7 (C-3), 70.4 (C-2), 106.4 (C-7), 108.6 (C-5), 109.5 (C-8a), 133.6 (C-4a), 141.7 (C-9a oder C-3a), 143.8 (C-9a oder C-3a), 164.7 (C-8), 166.6 (C-6), 183.0 (C-4), 187.0 (C-9).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3554, 2932, 1738, 1666, 1643, 1612, 1464, 1443, 1383, 1366, 1304, 1269, 1207, 1165, 1142, 1095, 1079, 1057, 941, 913, 839, 780.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{Si}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 433.1683, gefunden: 433.1678.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: $t_R = 12.8$ min

Enantiomer 2: $t_R = 14.5$ min

Säule: Chiralpak IC (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

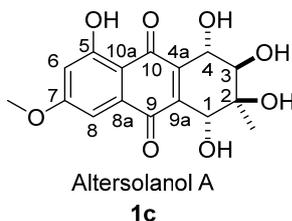
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

Wellenlänge: 222 nm

Temperatur: 25 °C

***rac*-1,2,3,4,5-pentahydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracene-9,10-dion (Altersolanol A) (1c)**



In Anlehnung an die allgemeine Versuchsvorschrift 6 wurde das Epoxid **30b** (28.1 mg, 65.0 μmol , 1.00 Äq.) in $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ (7:10, 17 mL) gelöst und mit konz. H_2SO_4 (300 μL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels DC erfolgte. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10) konnte das Produkt **1c** als roter Feststoff (7.10 mg, 21.1 μmol , 30 %) isoliert werden. Eine zusätzliche Aufreinigung *via* semipräparativer HPLC (Umkehrphase) ergab das Produkt **1c** in spektroskopisch reiner Form. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[111]

$R_f = 0.4$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10).

Schmelzpunkt: 212 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{MeOD-}d_4$):

δ (ppm) = 1.44 (s, 3H, 2- CH_3), 3.85 (d, $^3J_{3,4} = 7.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.52 (s, 1H, 1-H), 4.74 (d, $^3J_{4,3} = 7.5$ Hz, 1H, 4-H), 6.73 (d, $^4J_{6,8} = 2.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.14 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{MeOD-}d_4$):

δ (ppm) = 22.3 (2- CH_3), 56.7 (OCH_3), 70.3 (C-1), 70.7 (C-3), 74.6 (C-2), 75.3 (C-4), 106.8 (C-6), 108.5 (C-8), 111.1 (C-10a), 135.0 (C-8a), 143.4 (C-4a), 145.0 (C-9a), 165.6 (C-5), 167.7 (C-7), 185.0 (C-9), 190.4 (C-10).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3386, 2925, 1732, 1640, 1609, 1493, 1444, 1388, 1300, 1261, 1203, 1159, 1058, 1033, 1001, 959, 931, 831, 773, 735, 605, 478.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_8$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 337.0923, gefunden: 337.0914.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: $t_R = 30.9$ min

Enantiomer 2: $t_R = 44.1$ min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 70:30

Wellenlänge: 220 nm

Temperatur: 25 °C

HPLC (Umkehrphase):

$t_R = 26$ min.

Säule: HyperClone (5 µm ODS (C18) 120 Å, 125 mm · 4 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 5 mL/min

Eluent: H₂O/MeOH 90:10 für 5 min

linearer Gradient zu H₂O/MeOH 40:60 (5-39 min)

linearer Gradient zu H₂O/MeOH 0:100 (39-40 min)

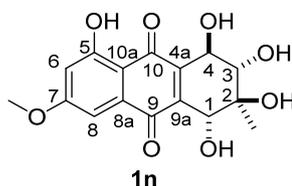
konstanter Gradient H₂O/MeOH 0:100 (40-50 min)

linearer Gradient zu H₂O/MeOH 90:10 (50-51 min)

Eluent: H₂O/MeOH 90:10 für 19 min

Wellenlänge: 220 nm

***rac*-1,2,3,4,5-Pentahydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracen-9,10-dion (1n)**



In Anlehnung an die allgemeine Versuchsvorschrift 6 wurde das Epoxide **30c** (30.0 mg, 69.4 µmol, 1.00 Äq.) in H₂O:THF (7:10, 17 mL) gelöst und mit konz. H₂SO₄ (300 µL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels DC erfolgte. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer DC (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10) konnte das Produkt **1n** als roter Feststoff (12.6 mg, 37.5 µmol, 54 %) isoliert werden. Eine zusätzliche Aufreinigung *via*

semipräparativer HPLC (Umkehrphase) ergab das Produkt **1n** in spektroskopisch reiner Form. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[148]

R_f = 0.5 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10).

Schmelzpunkt: 190 °C.

Lit.: 182 °C.^[148]

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆):

δ (ppm) = 1.44 (s, 3H, 2-CH₃), 3.73 (ddd, ³J_{3,3OH} = 5.1 Hz, ³J_{3,4} = 2.3 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.3 Hz, 1H, 3-H), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (dd, ³J_{1,1OH} = 9.2 Hz, ⁴J_{1,3} = 1.3 Hz, 1H, 1-H), 4.66 (dd, ³J_{4,4OH} = 8.9 Hz, ³J_{4,3} = 2.3 Hz, 1H, 4-H), 4.70 (d, ³J_{1OH,1} = 9.2 Hz, 1H, 1-OH), 4.93 (d, ³J_{4OH,4} = 8.9 Hz, 1H, 4-OH), 5.44 (s, 1H, 2-OH), 5.58 (d, ³J_{3OH,3} = 5.1 Hz, 1H, 3-OH), 6.87 (d, ⁴J_{6,8} = 2.5 Hz, 1H, 6-H), 7.07 (d, ⁴J_{8,6} = 2.5 Hz, 1H, 8-H), 12.26 (s, 1H, 5-OH).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆):

δ (ppm) = 23.3 (2-CH₃), 56.4 (OCH₃), 66.7 (C-4), 67.6 (C-1), 70.4 (C-2), 73.6 (C-3), 106.1 (C-6), 107.0 (C-8), 109.3 (C-10a), 133.4 (C-8a), 140.4 (C-4a), 142.6 (C-9a), 163.4 (C-5), 165.7 (C-7), 183.7 (C-9), 188.1 (C-10).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3354, 2940, 1665, 1644, 1607, 1489, 1437, 1387, 1301, 1261, 1204, 1141, 1050, 1025, 1000, 965, 933, 856, 782, 722, 638, 635, 610, 557, 532.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₆H₁₇O₈ [(M+H)⁺]: 337.0923, gefunden: 337.0923.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: t_R = 13.0 min

Enantiomer 2: t_R = 33.9 min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 70:30

Wellenlänge: 220 nm

HPLC (Umkehrphase):

t_R = 35 min.

Säule: HyperClone (5 μm ODS (C18) 120 Å, 125 mm · 4 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 5 mL/min

Eluent: H₂O/MeOH 90:10 für 5 min

linearer Gradient zu H₂O/MeOH 40:60 (5-39 min)

linearer Gradient zu H₂O/MeOH 0:100 (39-40 min)

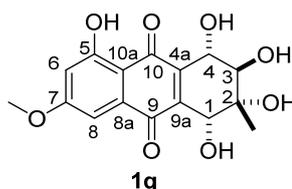
konstanter Gradient H₂O/MeOH 0:100 (40-50 min)

linearer Gradient zu H₂O/MeOH 90:10 (50-51 min)

Eluent: H₂O/MeOH 90:10 für 19 min

Wellenlänge: 220 nm

***rac*-1,2,3,4,5-Pentahydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracen-9,10-dion (1q)**



In Anlehnung an die allgemeine Versuchsvorschrift 6 wurde das Epoxide **30d** (30.2 mg, 69.8 μ mol, 1.00 \AA_q) in H₂O:THF (7:10, 17 mL) gelöst und mit konz. H₂SO₄ (300 μ L) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels DC erfolgte. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer DC (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10) konnte das Produkt **1q** als roter Feststoff (11.3 mg, 33.6 μ mol, 48 %) isoliert werden. Eine zusätzliche Aufreinigung *via* semipräparativer HPLC (Umkehrphase) ergab das Produkt **1q** in spektroskopisch reiner Form.

R_f = 0.4 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10).

Schmelzpunkt: 201 °C.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆):

δ (ppm) = 1.12 (s, 3H, 2-CH₃), 3.49–3.54 (m, 1H, 3-H), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (d, ³J_{1,1OH} = 8.0 Hz, 1H, 1-H), 4.51 (s, 1H, 2-OH), 4.76 (dd, ³J_{4,4OH} = 5.7 Hz, ³J_{4,3} = 3.7 Hz, 1H, 4-H), 5.04 (d, ³J_{1OH,1} = 8.0 Hz, 1H, 1-OH), 5.23 (d, ³J_{3OH,3} = 5.3 Hz, 1H, 3-OH), 5.46 (d, ³J_{4OH,4} = 5.7 Hz, 1H, 4-OH), 6.85 (d, ⁴J_{6,8} = 2.5 Hz, 1H, 6-H), 7.03 (d, ⁴J_{8,6} = 2.5 Hz, 1H, 8-H), 12.25 (s, 1H, 5-OH).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆):

δ (ppm) = 23.3 (2-CH₃), 56.3 (OCH₃), 67.2 (C-4), 67.9 (C-1), 70.1 (C-2), 76.6 (C-3), 105.9 (C-6), 106.9 (C-8), 109.2 (C-10a), 133.6 (C-8a), 141.6 (C-4a), 143.6 (C-9a), 163.4 (C-5), 165.6 (C-7), 183.4 (C-9), 188.3 (C-10).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3469, 3321, 1648, 1610, 1448, 1430, 1392, 1300, 1264, 1204, 1146, 1030, 1005, 967, 930, 845, 798, 774, 750, 725, 712, 619, 555, 539.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₁₆H₁₇O₈ [(M+H)⁺]: 337.0923, gefunden: 337.0918.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: t_R = 32.7 min

Enantiomer 2: t_R = 45.1 min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Daicel)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 70:30

Wellenlänge: 220 nm

HPLC (Umkehrphase):

t_R = 32 min.

Säule: HyperClone (5 μ m ODS (C18) 120 A, 125 mm · 4 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 5 mL/min

Eluent: H₂O/MeOH 90:10 für 5 min

linearer Gradient zu H₂O/MeOH 40:60 (5-39 min)

linearer Gradient zu H₂O/MeOH 0:100 (39-40 min)

konstanter Gradient H₂O/MeOH 0:100 (40-50 min)

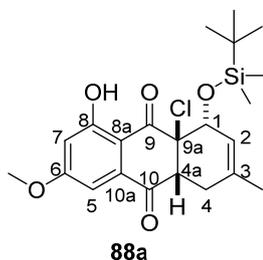
linearer Gradient zu H₂O/MeOH 90:10 (50-51 min)

Eluent: H₂O/MeOH 90:10 für 19 min

Wellenlänge: 220 nm

8.2.7 Synthesevorschriften der Totalsynthese von racemischen Altersolanolen (Route 2)

rac-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9a-chlor-8-hydroxy-6-methoxy-3-methyl-1,4,4a,9a-tetrahydroanthracen-9,10-dion (**88a**)



In einem Schlenk-Kolben wurde das Dienophil **2h** (20 mg, 0.8 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (2 mL) gelöst und das Dien **4c** (23.8 mg, 0.12 mmol, 1.50 Äq.) mit einer Spritze zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse erfolgte. Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und Petrolether (1 mL) zum Rohprodukt zugegeben. Dann wurde der Rückstand 1 min im Ultraschallbad gelöst. Dies führte zum Ausfällen eines Feststoffes, wobei der Überschuss an Dien in die Petroletherphase überführt wurde. Das Produkt **88a** konnte als farbloser Feststoff (34.9 mg, 0.08 mmol, quant.) isoliert werden.

Das *Diels-Alder* Produkt war instabil gegenüber säulenchromatographischer Reinigung und führte zu Eliminierungsprodukten.

$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc, 90:10).

Schmelzpunkt: 76 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.30 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.12 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.47 {s, 9H, $[\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$ }, 1.85 (br s, 3H, 3- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.33 (ddq, $^2J_{4\text{H}_a,4\text{H}_b} = 18.4$ Hz, $^3J_{4\text{H}_a,4a} = 6.7$ Hz, $^4J_{4\text{H}_a,3\text{-Me}} = 1.1$ Hz, 1H, 4- H_a), 3.07 (ddd, $^2J_{4\text{H}_b,4\text{H}_a} = 18.4$ Hz, $^4J_{4\text{H}_b,3\text{-Me}} = 2.3$ Hz, $^3J_{4\text{H}_b,4a} = 0.9$ Hz, 1H, 4- H_b), 3.49 (ddd, $^3J_{4a,4\text{H}_a} = 6.8$ Hz, $^3J_{4a,4\text{H}_b} = 0.9$ Hz 1H, $^4J_{4a,1} = 0.9$ Hz 1H, 4a-H), 3.88 (s, 3H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 4.34 (dd, $^3J_{1,2} = 5.1$ Hz, $^4J_{1,4a} = 0.9$ Hz, 1H, 1-H), 5.45 (dd, $^3J_{2,1} = 5.1$ Hz, $^4J_{1,4a} = 0.9$ Hz, 1H, 2-H), 6.62 (d, $^4J_{7,5} = 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.02 (d, $^4J_{5,7} = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 12.28 (s, 1H, 8- $\text{O}\underline{\text{H}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.4 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, -4.7 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, 17.6 (Si $\underline{\text{C}}$), 23.5 (3- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.2 $[\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$, 25.7 (C-4), 52.1 (C-4a), 56.2 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 72.1 (C-1), 72.5 (C-3), 105.5 (C-7), 105.8 (C-5), 113.1 (C-8a), 119.2 (C-2), 136.6 (C-9a), 139.2 (C-10a), 165.1 (C-8), 166.6 (C-6), 191.5 (C-10), 197.6 (C-9).

IR (ATR-Film):

$\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2928, 2853, 1713, 1677, 1636, 1612, 1568, 1496, 1477, 1429, 1413, 1382, 1359, 1342, 1293, 1257, 1243, 1220, 1191, 1122, 1100, 1054, 1041, 1006, 958, 942, 909, 879, 858, 846, 823, 787, 772, 749, 719, 691, 662.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{ClSi}$ [(M+H)⁺]: 437.1551, gefunden: 437.1547.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: t_R = 13.9 min

Enantiomer 2: t_R = 14.8 min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

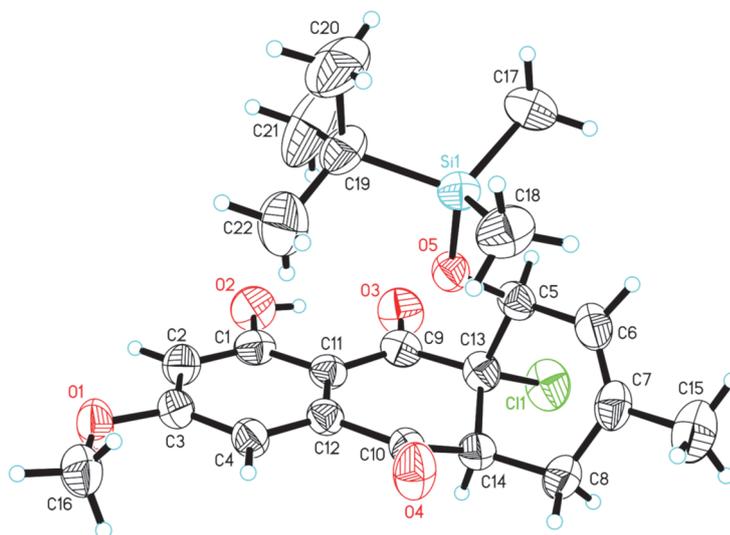
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 99:1

Wellenlänge: 245 nm

Temperatur: 25 °C

Röntgenkristallographie:



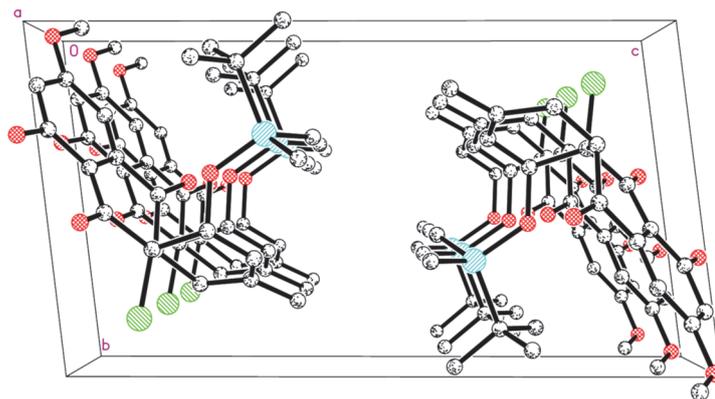

Abbildung 46: Kristallstruktur des *Diels-Alder* Produktes **88a**.

Tabelle 19: Kristalldaten und Strukturvereinfachungen für *Diels-Alder* Produkt **88a**.

Identification code	88a
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₉ ClO ₅ Si
Formula weight	436.99
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 8.0294(4) Å α = 88.616(3)°
	b = 10.4713(5) Å β = 76.430(2)°
	c = 15.3268(8) Å γ = 67.550(2)°
Volume	1154.66(10) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.257 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.246 mm ⁻¹
F(000)	464
Crystal size	0.94 x 0.42 x 0.37 mm
θ range for data collection	2.43 to 28.5°
Limiting indices	-10 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 13, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected / unique	38747 / 5787 [R(int) = 0.0267]
Completeness to θ = 28.50	99.2 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7457 and 0.7227
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5787 / 0 / 273
Goodness-of-fit on F ²	1.043
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0476, wR ₂ = 0.1071
R indices (all data)	R ₁ = 0.0728, wR ₂ = 0.1188
Largest diff. peak and hole	0.363 and -0.313 e.Å ⁻³

Tabelle 20: Die Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Verschiebungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für **88a**. $U(\text{eq})$ ist als Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors definiert.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	2162(1)	-2111(1)	7891(1)	58(1)
Si(1)	-1493(1)	3216(1)	8491(1)	50(1)
O(1)	-2832(2)	2779(2)	4861(1)	64(1)
C(1)	1677(3)	2299(2)	5285(1)	43(1)
O(2)	3032(2)	2792(2)	5006(1)	58(1)
C(2)	147(3)	2811(2)	4915(1)	48(1)
O(3)	4694(2)	1155(2)	6091(1)	68(1)
C(3)	-1273(3)	2337(2)	5183(1)	48(1)
O(4)	-954(2)	-476(2)	7189(1)	80(1)
C(4)	-1204(3)	1373(2)	5833(1)	47(1)
O(5)	511(2)	1948(1)	8001(1)	42(1)
C(5)	5285(3)	-996(2)	7236(2)	56(1)
C(6)	4730(3)	-276(2)	8137(2)	57(1)
C(7)	3011(3)	409(2)	8610(2)	54(1)
C(8)	1335(2)	571(2)	8256(1)	41(1)
C(9)	3448(2)	710(2)	6270(1)	43(1)
C(10)	282(3)	-65(2)	6954(1)	46(1)
C(11)	1801(2)	1309(2)	5925(1)	38(1)
C(12)	304(2)	874(2)	6204(1)	40(1)
C(13)	3689(2)	-587(2)	6778(1)	43(1)
C(14)	1861(2)	-453(2)	7434(1)	39(1)
C(15)	2593(4)	1089(3)	9535(2)	92(1)
C(16)	-3029(4)	3832(3)	4240(2)	68(1)
C(17)	-3414(4)	3188(4)	8021(3)	116(1)
C(18)	-2163(4)	3070(3)	9730(2)	96(1)
C(19)	-1046(3)	4829(2)	8237(2)	62(1)
C(20)	-2653(5)	6093(3)	8781(2)	98(1)
C(21)	-878(6)	5074(3)	7237(2)	111(1)
C(22)	747(5)	4701(3)	8482(3)	109(1)

Tabelle 21: Bindungslänge [Å] und Winkel [$^\circ$] für **88a**.

Cl(1)-C(14)	1.8069(16)
Si(1)-O(5)	1.6634(12)
Si(1)-C(17)	1.859(3)
Si(1)-C(18)	1.867(3)
Si(1)-C(19)	1.871(2)
O(1)-C(3)	1.364(2)

O(1)-C(16)	1.426(3)
C(1)-O(2)	1.354(2)
C(1)-C(2)	1.388(3)
C(1)-C(11)	1.401(2)
O(2)-H(2A)	0.87(3)
C(2)-C(3)	1.385(3)
C(2)-H(2)	0.9300
O(3)-C(9)	1.231(2)

Experimenteller Teil

C(3)-C(4)	1.396(3)
O(4)-C(10)	1.204(2)
C(4)-C(12)	1.374(2)
C(4)-H(4)	0.9300
O(5)-C(8)	1.427(2)
C(5)-C(6)	1.476(3)
C(5)-C(13)	1.519(3)
C(5)-H(5A)	0.9700
C(5)-H(5B)	0.9700
C(6)-C(7)	1.321(3)
C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-C(15)	1.508(3)
C(7)-C(8)	1.515(3)
C(8)-C(14)	1.545(2)
C(8)-H(8)	0.9800
C(9)-C(11)	1.450(2)
C(9)-C(13)	1.518(2)
C(10)-C(12)	1.496(2)
C(10)-C(14)	1.531(2)
C(11)-C(12)	1.415(2)
C(13)-C(14)	1.531(2)
C(13)-H(13)	0.9800
C(15)-H(15A)	0.9600
C(15)-H(15B)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600
C(16)-H(16A)	0.9600
C(16)-H(16B)	0.9600
C(16)-H(16C)	0.9600
C(17)-H(17A)	0.9600
C(17)-H(17B)	0.9600
C(17)-H(17C)	0.9600
C(18)-H(18A)	0.9600
C(18)-H(18B)	0.9600
C(18)-H(18C)	0.9600
C(19)-C(22)	1.528(4)
C(19)-C(21)	1.532(3)
C(19)-C(20)	1.535(3)
C(20)-H(20A)	0.9600
C(20)-H(20B)	0.9600
C(20)-H(20C)	0.9600
C(21)-H(21A)	0.9600

C(21)-H(21B)	0.9600
C(21)-H(21C)	0.9600
C(22)-H(22A)	0.9600
C(22)-H(22B)	0.9600
C(22)-H(22C)	0.9600
O(5)-Si(1)-C(17)	111.12(11)
O(5)-Si(1)-C(18)	111.85(10)
C(17)-Si(1)-C(18)	107.33(18)
O(5)-Si(1)-C(19)	103.84(9)
C(17)-Si(1)-C(19)	111.44(15)
C(18)-Si(1)-C(19)	111.34(13)
C(3)-O(1)-C(16)	117.49(17)
O(2)-C(1)-C(2)	117.61(16)
O(2)-C(1)-C(11)	121.58(17)
C(2)-C(1)-C(11)	120.81(16)
C(1)-O(2)-H(2A)	106.7(18)
C(3)-C(2)-C(1)	119.48(17)
C(3)-C(2)-H(2)	120.3
C(1)-C(2)-H(2)	120.3
O(1)-C(3)-C(2)	123.83(17)
O(1)-C(3)-C(4)	115.23(16)
C(2)-C(3)-C(4)	120.92(17)
C(12)-C(4)-C(3)	119.56(16)
C(12)-C(4)-H(4)	120.2
C(3)-C(4)-H(4)	120.2
C(8)-O(5)-Si(1)	129.47(11)
C(6)-C(5)-C(13)	112.49(17)
C(6)-C(5)-H(5A)	109.1
C(13)-C(5)-H(5A)	109.1
C(6)-C(5)-H(5B)	109.1
C(13)-C(5)-H(5B)	109.1
H(5A)-C(5)-H(5B)	107.8
C(7)-C(6)-C(5)	126.19(18)
C(7)-C(6)-H(6)	116.9
C(5)-C(6)-H(6)	116.9
C(6)-C(7)-C(15)	122.0(2)
C(6)-C(7)-C(8)	122.27(19)
C(15)-C(7)-C(8)	115.7(2)
O(5)-C(8)-C(7)	110.33(14)
O(5)-C(8)-C(14)	108.65(13)
C(7)-C(8)-C(14)	111.68(15)

Experimenteller Teil

O(5)-C(8)-H(8)	108.7
C(7)-C(8)-H(8)	108.7
C(14)-C(8)-H(8)	108.7
O(3)-C(9)-C(11)	121.40(17)
O(3)-C(9)-C(13)	120.54(17)
C(11)-C(9)-C(13)	117.74(14)
O(4)-C(10)-C(12)	121.49(17)
O(4)-C(10)-C(14)	120.98(17)
C(12)-C(10)-C(14)	117.51(14)
C(1)-C(11)-C(12)	118.40(16)
C(1)-C(11)-C(9)	120.88(15)
C(12)-C(11)-C(9)	120.69(15)
C(4)-C(12)-C(11)	120.79(16)
C(4)-C(12)-C(10)	118.77(15)
C(11)-C(12)-C(10)	120.31(15)
C(9)-C(13)-C(5)	113.40(15)
C(9)-C(13)-C(14)	110.83(14)
C(5)-C(13)-C(14)	112.06(16)
C(9)-C(13)-H(13)	106.7
C(5)-C(13)-H(13)	106.7
C(14)-C(13)-H(13)	106.7
C(10)-C(14)-C(13)	111.14(15)
C(10)-C(14)-C(8)	111.08(15)
C(13)-C(14)-C(8)	112.64(14)
C(10)-C(14)-Cl(1)	108.14(11)
C(13)-C(14)-Cl(1)	108.29(12)
C(8)-C(14)-Cl(1)	105.25(11)
C(7)-C(15)-H(15A)	109.5
C(7)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(7)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
O(1)-C(16)-H(16A)	109.5
O(1)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
O(1)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5

H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17A)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
Si(1)-C(18)-H(18A)	109.5
Si(1)-C(18)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
Si(1)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(22)-C(19)-C(21)	109.5(3)
C(22)-C(19)-C(20)	108.7(2)
C(21)-C(19)-C(20)	107.9(2)
C(22)-C(19)-Si(1)	109.89(16)
C(21)-C(19)-Si(1)	110.30(19)
C(20)-C(19)-Si(1)	110.53(19)
C(19)-C(20)-H(20A)	109.5
C(19)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(19)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(19)-C(21)-H(21A)	109.5
C(19)-C(21)-H(21B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(19)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5
C(19)-C(22)-H(22A)	109.5
C(19)-C(22)-H(22B)	109.5
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
C(19)-C(22)-H(22C)	109.5
H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5

Tabelle 22: Anisotroper Verschiebungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **88a**. Der anisotrope Verschiebungsparameterexponent hat die Form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	75(1)	42(1)	68(1)	18(1)	-24(1)	-32(1)
Si(1)	40(1)	49(1)	50(1)	2(1)	-2(1)	-11(1)
O(1)	63(1)	80(1)	65(1)	27(1)	-35(1)	-37(1)
C(1)	47(1)	53(1)	35(1)	4(1)	-4(1)	-30(1)
O(2)	60(1)	77(1)	53(1)	24(1)	-12(1)	-47(1)
C(2)	59(1)	56(1)	36(1)	12(1)	-13(1)	-30(1)
O(3)	49(1)	89(1)	88(1)	38(1)	-25(1)	-48(1)
C(3)	51(1)	60(1)	42(1)	7(1)	-16(1)	-27(1)
O(4)	73(1)	116(1)	97(1)	59(1)	-44(1)	-75(1)
C(4)	47(1)	61(1)	48(1)	12(1)	-16(1)	-34(1)
O(5)	41(1)	36(1)	43(1)	7(1)	-7(1)	-12(1)
C(5)	38(1)	56(1)	74(1)	15(1)	-16(1)	-16(1)
C(6)	54(1)	52(1)	81(2)	18(1)	-39(1)	-24(1)
C(7)	66(1)	43(1)	61(1)	11(1)	-35(1)	-20(1)
C(8)	44(1)	38(1)	41(1)	9(1)	-9(1)	-18(1)
C(9)	37(1)	51(1)	45(1)	6(1)	-5(1)	-23(1)
C(10)	45(1)	55(1)	50(1)	13(1)	-14(1)	-32(1)
C(11)	39(1)	44(1)	35(1)	2(1)	-4(1)	-24(1)
C(12)	41(1)	46(1)	40(1)	6(1)	-10(1)	-26(1)
C(13)	37(1)	41(1)	51(1)	2(1)	-8(1)	-16(1)
C(14)	40(1)	35(1)	47(1)	10(1)	-11(1)	-20(1)
C(15)	108(2)	81(2)	81(2)	-10(2)	-58(2)	-9(2)
C(16)	77(2)	72(2)	61(1)	18(1)	-33(1)	-26(1)
C(17)	41(1)	125(3)	163(3)	-40(2)	-23(2)	-10(2)
C(18)	96(2)	85(2)	64(2)	16(1)	22(1)	-15(2)
C(19)	75(2)	40(1)	53(1)	6(1)	-4(1)	-10(1)
C(20)	128(3)	45(1)	74(2)	-3(1)	-2(2)	4(1)
C(21)	161(3)	73(2)	57(2)	17(1)	9(2)	-22(2)
C(22)	111(3)	70(2)	166(3)	14(2)	-37(2)	-56(2)

Tabelle 23: Wasserstoff-Koordinaten ($\times 10^4$) und isotropen Verschiebungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **88a**.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	3840(40)	2430(30)	5328(18)	81(9)
H(2)	77	3467	4490	57
H(4)	-2172	1070	6014	57
H(5A)	5748	-1989	7292	68
H(5B)	6288	-784	6863	68
H(6)	5682	-307	8396	69

Experimenteller Teil

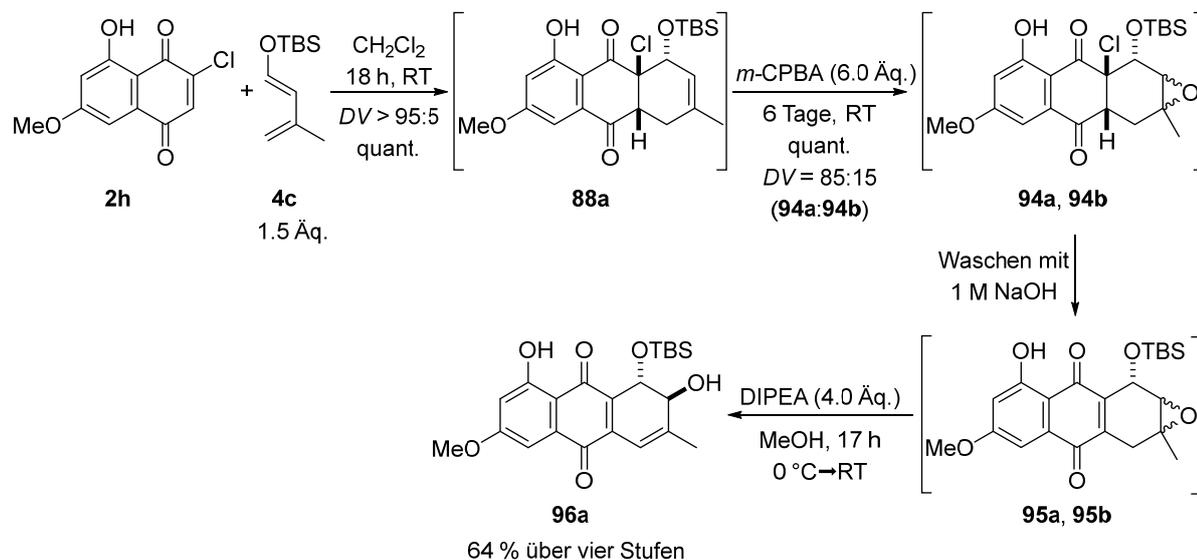
H(8)	420	392	8735	49
H(13)	3995	-1345	6330	52
H(15A)	3733	889	9711	138
H(15B)	1812	738	9958	138
H(15C)	1967	2073	9526	138
H(16A)	-2048	3488	3703	102
H(16B)	-2965	4627	4507	102
H(16C)	-4207	4090	4092	102
H(17A)	-3577	2334	8141	174
H(17B)	-3114	3264	7383	174
H(17C)	-4542	3952	8296	174
H(18A)	-1275	3199	10005	144
H(18B)	-2183	2169	9841	144
H(18C)	-3374	3766	9980	144
H(20A)	-2416	6914	8632	147
H(20B)	-2756	5979	9412	147
H(20C)	-3791	6178	8638	147
H(21A)	199	4342	6884	166
H(21B)	-761	5946	7125	166
H(21C)	-1968	5088	7073	166
H(22A)	674	4486	9099	163
H(22B)	910	5562	8402	163
H(22C)	1782	3977	8100	163

Tabelle 24: Torsionswinkel [°] für **88a**.

O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.86(17)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	0.1(3)
C(16)-O(1)-C(3)-C(2)	-2.6(3)
C(16)-O(1)-C(3)-C(4)	175.96(19)
C(1)-C(2)-C(3)-O(1)	179.79(18)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.3(3)
O(1)-C(3)-C(4)-C(12)	-179.42(18)
C(2)-C(3)-C(4)-C(12)	-0.8(3)
C(17)-Si(1)-O(5)-C(8)	-91.2(2)
C(18)-Si(1)-O(5)-C(8)	28.7(2)
C(19)-Si(1)-O(5)-C(8)	148.89(15)
C(13)-C(5)-C(6)-C(7)	14.6(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(15)	178.8(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.6(3)
Si(1)-O(5)-C(8)-C(7)	-109.01(16)
Si(1)-O(5)-C(8)-C(14)	128.25(13)

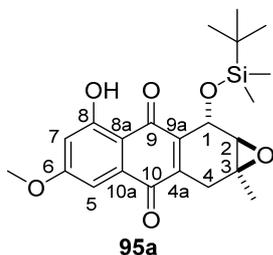
C(6)-C(7)-C(8)-O(5)	-105.7(2)
C(15)-C(7)-C(8)-O(5)	73.8(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(14)	15.2(3)
C(15)-C(7)-C(8)-C(14)	-165.24(19)
O(2)-C(1)-C(11)-C(12)	178.07(16)
C(2)-C(1)-C(11)-C(12)	-1.9(3)
O(2)-C(1)-C(11)-C(9)	-3.9(3)
C(2)-C(1)-C(11)-C(9)	176.12(17)
O(3)-C(9)-C(11)-C(1)	8.1(3)
C(13)-C(9)-C(11)-C(1)	-165.42(16)
O(3)-C(9)-C(11)-C(12)	-174.00(18)
C(13)-C(9)-C(11)-C(12)	12.5(2)
C(3)-C(4)-C(12)-C(11)	-1.1(3)
C(3)-C(4)-C(12)-C(10)	174.91(18)
C(1)-C(11)-C(12)-C(4)	2.4(3)
C(9)-C(11)-C(12)-C(4)	-175.63(17)
C(1)-C(11)-C(12)-C(10)	-173.54(16)

C(9)-C(11)-C(12)-C(10)	8.5(3)
O(4)-C(10)-C(12)-C(4)	5.8(3)
C(14)-C(10)-C(12)-C(4)	-172.32(17)
O(4)-C(10)-C(12)-C(11)	-178.2(2)
C(14)-C(10)-C(12)-C(11)	3.7(3)
O(3)-C(9)-C(13)-C(5)	15.6(3)
C(11)-C(9)-C(13)-C(5)	-170.84(16)
O(3)-C(9)-C(13)-C(14)	142.67(19)
C(11)-C(9)-C(13)-C(14)	-43.8(2)
C(6)-C(5)-C(13)-C(9)	85.8(2)
C(6)-C(5)-C(13)-C(14)	-40.6(2)
O(4)-C(10)-C(14)-C(13)	147.1(2)
C(12)-C(10)-C(14)-C(13)	-34.8(2)
O(4)-C(10)-C(14)-C(8)	-86.7(2)
C(12)-C(10)-C(14)-C(8)	91.48(19)
O(4)-C(10)-C(14)-Cl(1)	28.3(2)
C(12)-C(10)-C(14)-Cl(1)	-153.50(14)
C(9)-C(13)-C(14)-C(10)	53.25(19)
C(5)-C(13)-C(14)-C(10)	-178.97(15)
C(9)-C(13)-C(14)-C(8)	-72.13(19)
C(5)-C(13)-C(14)-C(8)	55.7(2)
C(9)-C(13)-C(14)-Cl(1)	171.90(12)
C(5)-C(13)-C(14)-Cl(1)	-60.32(18)
O(5)-C(8)-C(14)-C(10)	-45.07(17)
C(7)-C(8)-C(14)-C(10)	-166.99(14)
O(5)-C(8)-C(14)-C(13)	80.35(17)
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	-41.57(19)
O(5)-C(8)-C(14)-Cl(1)	-161.87(11)
C(7)-C(8)-C(14)-Cl(1)	76.21(15)
O(5)-Si(1)-C(19)-C(22)	-50.2(2)
C(17)-Si(1)-C(19)-C(22)	-169.9(2)
C(18)-Si(1)-C(19)-C(22)	70.3(2)
O(5)-Si(1)-C(19)-C(21)	70.6(2)
C(17)-Si(1)-C(19)-C(21)	-49.1(2)
C(18)-Si(1)-C(19)-C(21)	-168.9(2)
O(5)-Si(1)-C(19)-C(20)	-170.13(18)
C(17)-Si(1)-C(19)-C(20)	70.2(2)
C(18)-Si(1)-C(19)-C(20)	-49.6(2)

***rac*-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,8-dihydroxy-6-methoxy-3-methyl-1,2-dihydroanthracen-9,10-dion (96a)**


In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 3 (Methode B) wurde das Dienophil **2h** (500 mg, 2.10 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) vorgelegt und mit dem Dien **4c** (623 mg, 3.14 mmol, 1.50 Äq.) bei Raumtemperatur über Nacht (18 h) umgesetzt.

Nachdem ein vollständiger Umsatz zum Produkt **88a** mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse beobachtet wurde, wurde zur Reaktionslösung *m*-CPBA (72 %, 2.99 g, 12.6 mmol, 6.00 Äq.) zugegeben und für sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionskontrolle geschah mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse, wobei die Epoxide **94a** und **96b** entstanden ($DV = 85:15$). Nach basischer Aufarbeitung wurde die Eliminierung mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse überprüft, sodass das Eliminierungsprodukt **95a** und das unverändert Epoxid **94b** als rötliches Öl (1.05 g, 2.51 mmol, quant.) erhalten wurden. Zur Überprüfung sind das ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum des Eliminierungsproduktes **95a** angegeben.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

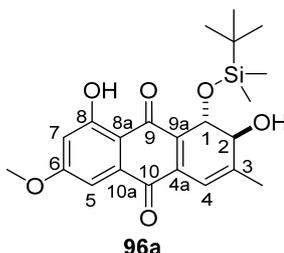
δ (ppm) = 0.11 {s, 3H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$ }, 0.27 {s, 3H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$ }, 0.87 {s, 9H, $[\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)]$ }, 1.54 (s, 3H, 3- CH_3), 2.70–2.75 (m, 1H, 4- H_a), 3.18–3.19 (m, 1H, 2-H), 3.25–3.30 (m, 1H, 4- H_b), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 5.40 (br s, 1H, 1-H), 6.64 (d, $^4J_{7,5} = 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.16 (d, $^4J_{5,7} = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 12.30 (s, 1H, 8- OH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -4.7 [Si(CH₃)₂], -4.3 [Si(CH₃)₂], 18.3 (SiC), 22.3 (3-CH₃), 25.9 [SiC(CH₃)₃], 28.5 (C-4), 55.5 (C-3), 56.2 (OCH₃), 60.3 (C-3), 62.2 (C-1), 106.5 (C-7), 107.7 (C-5), 109.6 (C-8a), 133.5 (C-10a), 140.2 (C-4a), 141.1 (C-9a), 164.3 (C-8), 166.0 (C-6), 184.5 (C-10), 187.2 (C-9).

Das Gemisch aus Eliminierungsprodukt **95a** und Epoxid **94b** (1.05 g, 2.51 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (120 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde Diisopropylethylamin (1.71 mL, 10.0 mmol, 4.00 Äq.) zugetropft, wobei eine Farbänderung zu Braun beobachtet wurde. Der Reaktionsansatz wurde für 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur aufgewärmt und über Nacht (17 h) weitergerührt. Nach Aufarbeitung wurde mittels Säulenchromatographie und präparativer DC gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2). Eine direkte Aufreinigung war nötig, da das Rohprodukt unter den aufkonzentrierten basischen Bedingungen nicht stabil war.

Das Produkt **96a** konnte als roter Feststoff (511 mg, 1.23 mmol, 58 %) ausgehend vom Dienophil **2h** über vier Reaktionsschritte isoliert werden. Die Reaktion war gut reproduzierbar und lieferte bei mehrfacher Wiederholung des Versuches Ausbeuten von 52–61 %.



$R_f = 0.6$ (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2).

Schmelzpunkt: 59–61 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.05 {s, 3H, [Si(CH₃)₂]}, 0.25 {s, 3H, [Si(CH₃)₂]}, 0.81 {s, 9H, [SiC(CH₃)₃]}, 1.60 (d, ³J_{2-OH,2} = 7.9 Hz, 1H, 2-OH), 2.16 (d, ⁴J_{3-Me,4} = 1.6 Hz, 3H, 3-CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (dd, ³J_{2,2-OH} = 7.7 Hz, ³J_{2,1} = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 5.03 (d, ³J_{1,2} = 1.6 Hz, 1H, 1-H), 6.63 (d, ⁴J_{7,5} = 2.5 Hz, 1H, 7-H), 6.69 (q, ⁴J_{4,3-Me} = 1.6 Hz, 1H, 4-H), 7.15 (d, ⁴J_{5,7} = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 12.49 (s, 1H, 8-OH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -4.7 [Si(CH₃)₂], -4.2 [Si(CH₃)₂], 18.1 (SiC), 22.6 (3-CH₃), 25.9 [SiC(CH₃)₃], 56.1 (OCH₃), 65.5 (C-1), 72.7 (C-2), 106.6 (C-7), 107.8 (C-5), 110.0 (C-8a), 115.7 (C-4), 133.4 (C-10a), 135.6 (C-9a), 137.4 (C-4a), 146.7 (C-3), 164.1 (C-8), 165.8 (C-6), 183.5 (C-10), 187.8 (C-9).

IR (ATR-Film):

$\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3472, 2954, 2929, 2894, 2855, 1672, 1652, 1616, 1584, 1442, 1386, 1354, 1303, 1257, 1207, 1162, 1073, 1013, 956, 864, 836, 776, 676, 630, 591, 526, 471.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₂₂H₂₈O₆Si [(M+H)⁺]: 417.1733, gefunden: 417.1724.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: t_R = 16.3 min

Enantiomer 2: t_R = 22.7 min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

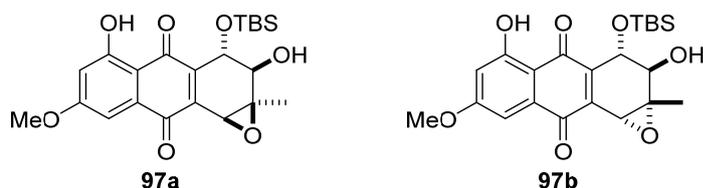
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

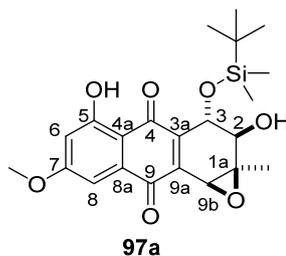
Wellenlänge: 225 nm

Temperatur: 25 °C

***rac*-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,5-dihydroxy-7-methoxy-1a-methyl-1a,2,3,9b-tetrahydroanthra[1,2-*b*]oxiran-4,9-dion (97a) und *rac*-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,5-dihydroxy-7-methoxy-1a-methyl-1a,2,3,9b-tetrahydroanthra[1,2-*b*]oxiran-4,9-dion (97b)**



In Anlehnung an die allgemeine Versuchsvorschrift 5 wurden das *trans*-Diol **96a** (358 mg, 0.86 mmol, 1.00 Äq.) mit *m*-CPBA (72 %, 2.06 g, 8.59 mmol, 10.0 Äq.) in Dichlormethan (70 mL) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR Analyse erfolgte (*DV* = 40:60). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 70:30) konnte das Epoxid **97a** als gelber Feststoff (198 mg, 0.46 mmol, 53 %) isoliert werden. Bei mehrfacher Wiederholung des Versuches konnten Ausbeuten zwischen 41–53 % für das Produkt **97a** erzielt werden.



$R_f = 0.6$ (PE/EtOAc, 80:20).

Schmelzpunkt: 152 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.03 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.23 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.85 {s, 9H, $[\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$ }, 1.68 (s, 3H, 1a- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 2.36 (d, $^3J_{2\text{-OH},2} = 7.2$ Hz, 1H, 2- $\underline{\text{O}}\text{H}$), 3.92 (s, 3H, $\underline{\text{O}}\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 4.03 (s, 1H, 9b-H), 4.04 (d, $^3J_{2,2\text{-OH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{2,3} = 3.3$ Hz, 1H, 2-H), 4.89 (d, $^3J_{3,2} = 3.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.68 (d, $^4J_{6,8} = 2.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.24 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 12.24 (s, 1H, 5- $\underline{\text{O}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -4.9 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, -4.5 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, 18.2 (Si $\underline{\text{C}}$), 22.8 (1a- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.8 $[\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$, 52.9 (C-9b), 56.3 ($\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 59.4 (C-1a), 64.5 (C-3), 70.5 (C-2), 106.6 (C-6), 108.3 (C-8), 109.8 (C-4a), 133.3 (C-8a), 139.8 (C-9a), 146.0 (C-3a), 164.8 (C-5), 166.4 (C-7), 183.6 (C-9), 186.8 (C-4).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3505, 2929, 2856, 1737, 1643, 1616, 1570, 1494, 1462, 1371, 1318, 1253, 1196, 1159, 1075, 1059, 1040, 1004, 953, 858, 835, 779, 734, 707, 670.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{Si}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 433.1683, gefunden: 433.1680.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: $t_R = 16.3$ min

Enantiomer 2: $t_R = 22.7$ min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

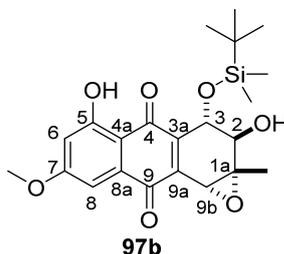
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

Wellenlänge: 220 nm

Temperatur: 25 °C

Das Epoxid **97b** wurde als gelber Feststoff (132 mg, 30.4 μmol , 35 %) isoliert. Bei mehrfacher Wiederholung des Versuches konnte das Produkt **97b** in einer Ausbeute von 25–35 % erhalten werden.



$R_f = 0.3$ (PE/EtOAc, 80:20).

Schmelzpunkt: 88 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.06 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.26 {s, 3H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$ }, 0.88 {s, 9H, $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$ }, 1.67 (s, 3H, 1a- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.84 (d, $^3J_{2-\text{OH},2} = 6.3$ Hz, 1H, 2- $\underline{\text{O}}\text{H}$), 3.91 (s, 3H, $\underline{\text{O}}\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 4.13 (s, 1H, 9b-H), 4.13–4.14 (m, 1H, 2-H), 5.00 (d, $^3J_{3,2} = 1.8$ Hz, 1H, 3-H), 6.65 (d, $^4J_{6,8} = 2.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.21 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 12.28 (s, 1H, 5- $\underline{\text{O}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -4.8 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, -4.1 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]$, 18.1 ($\text{Si}\underline{\text{C}}$), 19.1 (1a- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.9 $[\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3]$, 49.4 (C-9b), 56.2 ($\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 64.0 (C-1a), 66.5 (C-3), 72.2 (C-2), 106.6 (C-6), 108.1 (C-8), 109.8 (C-4a), 133.5 (C-8a), 141.7 (C-9a), 142.2 (C-3a), 164.5 (C-5), 166.2 (C-7), 183.6 (C-9), 187.0 (C-4).

IR (ATR-Film):

$\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3506, 2951, 2930, 2891, 2857, 1667, 1640, 1614, 1575, 1491, 1463, 1443, 1388, 1305, 1259, 1207, 1163, 1101, 1078, 1048, 955, 863, 840, 777, 734, 701, 675.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{Si}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 433.1683, gefunden: 433.1680.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: $t_R = 16.7$ min

Enantiomer 2: $t_R = 20.4$ min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

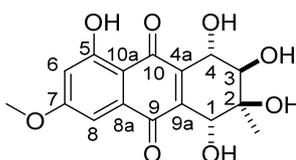
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

Wellenlänge: 220 nm

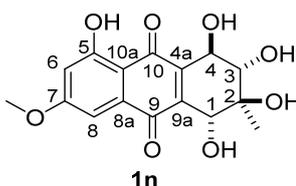
Temperatur: 25 °C

***rac*-1,2,3,4,5-pentahydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracen-9,10-dion (Altersolanol A) (1c)**



In Anlehnung an die allgemeine Versuchsvorschrift 6 wurde das Epoxid **97a** (30.0 mg, 69.4 μmol , 1.00 Äq.) in $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ (7:10, 17 mL) gelöst und mit konz. H_2SO_4 (300 μL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels DC erfolgte. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10) konnte das Produkt **1c** als roter Feststoff (15 mg, 44.6 μmol , 64 %) isoliert werden. Eine zusätzliche Aufreinigung *via* semipräparativer HPLC (Umkehrphase) ergab das Produkt **1c** in spektroskopisch reiner Form. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Route 1 überein.^[111]

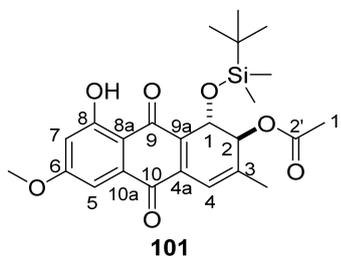
***rac*-1,2,3,4,5-Pentahydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracen-9,10-dion (1n)**



In Anlehnung an die allgemeine Versuchsvorschrift 6 wurde das Epoxid **97b** (30.0 mg, 69.4 μmol , 1.00 Äq.) in $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$ (7:10, 17 mL) gelöst und mit konz. H_2SO_4 (300 μL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Reaktionskontrolle mittels DC erfolgte. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10) konnte das Produkt **1n** als roter Feststoff (7.5 mg, 22.3 μmol , 32 %) isoliert werden. Eine zusätzliche Aufreinigung *via* semipräparativer Umkehrphasen-HPLC ergab das Produkt **1n** in spektroskopisch reiner Form. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen aus Route 1 überein.^[148]

8.2.8 Synthesevorschriften der Totalsynthese des racemischen Altersolanols N (1b)

rac-2-Acetoxy-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-8-hydroxy-6-methoxy-3-methyl-1,2-dihydroanthracen-9,10-dion (101)



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 7 wurde in einem *Schlenk*-Kolben das *trans*-Diol **96a** (200 mg, 480 μ mol, 1.00 Äq.) in trockenem Chloroform (20 mL) gelöst und auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. DMAP (5.93 mg, 50.0 μ mol, 0.10 Äq.) und Essigsäureanhydrid (272 μ l, 2.88 mmol, 6.00 Äq.) wurden zur Reaktionslösung zugegeben und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz gerührt (20 h), wobei die Reaktionskontrolle mittels $^1\text{H-NMR}$ Analyse erfolgte. Nach Zugabe von Methanol (0.5 mL) wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH_2Cl_2) konnte das Produkt **101** als roter Feststoff (204 mg, 444 μ mol, 93 %) isoliert werden. Bei mehrmaliger Wiederholung des Versuches konnte Produkt **101** in einer Ausbeute von 88–97 % isoliert werden.

$R_f = 0.6$ (CH_2Cl_2).

Schmelzpunkt: $175\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.09 {s, 3H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$ }, 0.28 {s, 3H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$ }, 0.82 {s, 9H, $[\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)]$ }, 2.04 (s, 3H, $1'\text{-CH}_3$), 2.05 (d, $^4J_{3\text{-Me},4} = 1.6$ Hz, 3H, 3-CH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.94 (d, $^3J_{1,2} = 1.6$ Hz, 1H, 1-H), 5.29 (d, $^3J_{2,1} = 1.6$ Hz, 1H, 2-H), 6.65 (d, $^4J_{7,5} = 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 6.82 (q, $^4J_{4,3\text{-Me}} = 1.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.20 (d, $^4J_{5,7} = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 12.46 (s, 1H, 8-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -4.8 $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$, -4.5 $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]$, 18.1 (SiC), 21.1 ($1'\text{-CH}_3$), 22.5 (3-CH_3), 25.9 $[\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)]$, 56.2 (OCH_3), 63.2 (C-1), 72.3 (C-2), 106.6 (C-7), 107.9 (C-5), 110.0 (C-8a), 118.5 (C-4), 133.4 (C-10a), 135.7 (C-9a), 137.5 (C-4a), 141.9 (C-3), 164.2 (C-8), 165.9 (C-6), 170.5 (C-2'), 183.3 (C-10), 187.6 (C-9).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2946, 2931, 2886, 2857, 1777, 1743, 1664, 1638, 1597, 1564, 1472, 1461, 1437, 1367, 1343, 1320, 1260, 1221, 1188, 1145, 1078, 1043, 1017, 973, 961, 932, 890, 838, 778, 732, 674.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₂₄H₃₁O₇Si [(M+H)⁺]: 459.1839, gefunden: 459.1833.

HPLC (Normalphase):

Enantiomer 1: t_R = 8.1 min

Enantiomer 2: t_R = 9.1 min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

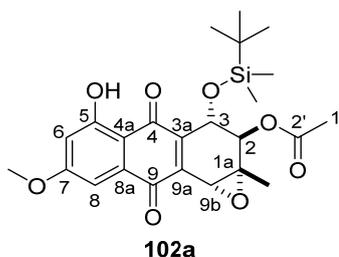
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 95:5

Wellenlänge: 232 nm

Temperatur: 25 °C

***rac*-2-Acetyl-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-7-methoxy-1a-methyl-4,9-dioxo-1a,2,3,4,9,9b-hexahydroanthra[1,2-*b*]oxiran (102a)**



In Anlehnung an die allgemeine Versuchsvorschrift 5 wurde das Acetat **101** (304 mg, 0.66 mmol, 1.00 Äq.) mit *m*-CPBA (72 %, 1.59 g, 6.64 mmol, 10.0 Äq.) in Dichlormethan (60 mL) zur Reaktion gebracht. Der Ansatz wurde für fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt., wobei die Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR Analyse erfolgte. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂) wurde das Produkt **102a** als gelber Feststoff (233 mg, 0.49 mmol, 74 %) erhalten. Bei mehrmaliger Wiederholung des Versuches konnte das Produkt **102a** in Ausbeuten zwischen 49–74 % erhalten werden.

R_f = 0.7 (CH₂Cl₂).

Schmelzpunkt: 185 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.09 {s, 3H, [Si(CH₃)₂]}, 0.31 {s, 3H, [Si(CH₃)₂]}, 0.89 {s, 9H, [SiC(CH₃)₃]}, 1.54 (s, 3H, 1a-CH₃), 2.05 (s, 3H, 1'-CH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (d, ⁴J_{9b,2} = 0.8 Hz, 1H, 9b-H), 4.87 (d, ³J_{3,2} = 1.6 Hz, 1H, 3-H), 5.34 (dd, ³J_{2,3} = 1.6 Hz, ⁴J_{2,9b} = 0.8 Hz, 1H, 2-H), 6.67 (d, ⁴J_{6,8} = 2.5 Hz, 1H, 6-H), 7.24 (d, ⁴J_{8,6} = 2.5 Hz, 1H, 8-H), 12.25 (s, 1H, 5-OH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -4.9 [Si(CH₃)₂], -4.3 [Si(CH₃)₂], 18.1 (SiC), 19.0 (1a-CH₃), 21.0 (1'-CH₃), 25.9 [SiC(CH₃)₃], 49.5 (C-9b), 56.3 (OCH₃), 62.3 (C-1a), 63.9 (C-3), 72.1 (C-2), 106.6 (C-6), 108.3 (C-8), 109.7 (C-4a), 133.5 (C-8a), 141.5 (C-3a), 141.8 (C-9a), 164.6 (C-5), 166.2 (C-7), 169.7 (C-2'), 183.5 (C-9), 186.7 (C-4).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2962, 2929, 2854, 1743, 1667, 1644, 1620, 1573, 1502, 1469, 1435, 1371, 1314, 1275, 1258, 1229, 1209, 1189, 1165, 1107, 1080, 1054, 1029, 1007, 983, 964, 926, 902, 848, 827, 816, 797, 778, 771, 717, 702, 674, 665.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₂₄H₃₁O₈Si [(M+H)⁺]: 475.1788, gefunden: 475.1788.

HPLC (Normalphase):

(1a*S*,2*S*,3*R*,9b*S*)-**102**: t_R = 21.1 min

(1a*R*,2*R*,3*S*,9b*R*)-**102** t_R = 24.1 min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

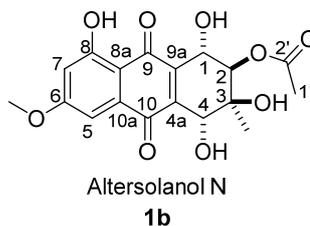
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 99:1

Wellenlänge: 221 nm

Temperatur: 10 °C

***rac*-2-Acetyl-1,3,4,8-tetrahydroxy-6-methoxy-3-methyl-9,10-dioxo-1,2,3,4,9,10-hexahydroanthracen (Altersolanol N) (1b)**



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 8 wurde in einem 25 mL *Schlenk*-Kolben das Epoxid **102a** (50.0 mg, 105 μmol , 1.00 $\text{\AA}q.$) in Dichlormethan (1.65 mL) gelöst, Perchlorsäure (70 %, 6.41 μL , 79.0 μmol , 0.75 $\text{\AA}q.$) zugegeben und für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach chromatographischer Reinigung *via* präparativer DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10) konnte Altersolanol N (**1b**) als oranger Feststoff (19.5 mg, 51.5 μmol , 49 %) isoliert werden, wobei ebenso Altersolanol A (**1c**) (16.1 mg, 47.9 μmol , 45 %) erhalten wurde. Die spektroskopischen Daten von Altersolanol A (**1c**) waren mit denen der Syntheserouten 1 und 2 identisch.^[111] Die angegebenen analytischen Daten von Altersolanol N (**1b**) stimmen mit den publizierten Daten überein.^[105]

$R_f = 0.4$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 90:10$).

Schmelzpunkt: 164 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

δ (ppm) = 1.13 (s, 3H, 3- CH_3), 2.11 (s, 1'- CH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.37 (d, $^3J_{4,4\text{OH}} = 6.1$ Hz, 1H, 4-H), 4.68 (dd, $^3J_{1,2} = 7.7$ Hz, $^3J_{1,1\text{OH}} = 6.3$ Hz, 1H, 1-H), 4.87 (s, 1H, 3-OH), 5.24 (d, $^3J_{2,1} = 7.7$ Hz, 1H, 2-H), 5.36 (d, $^3J_{1\text{OH},1} = 6.3$ Hz, 1H, 1-OH), 5.99 (d, $^3J_{4\text{OH},4} = 6.1$ Hz, 1H, 4-OH), 6.86 (d, $^4J_{7,5} = 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.04 (d, $^4J_{5,7} = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 12.09 (s, 1H, 8-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (201 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):

δ (ppm) = 21.0 (1'- CH_3), 21.8 (3- CH_3), 56.4 (OCH_3), 65.9 (C-1), 68.6 (C-4), 72.3 (C-3), 76.8 (C-2), 106.1 (C-7), 106.8 (C-5), 109.6 (C-8a), 133.3 (C-10a), 142.0 (C-4a), 143.9 (C-9a), 163.2 (C-8), 165.6 (C-6), 170.2 (C-2'), 183.4 (C-10), 187.8 (C-9).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3601, 3498, 3262, 1728, 1661, 1635, 1608, 1488, 1434, 1401, 1376, 1310, 1271, 1240, 1203, 1163, 1095, 1042, 1009, 976, 935, 912, 888, 866, 845, 779, 769, 732, 704, 665, 602, 593.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_9$ [(M+H) $^+$]: 379.1029, gefunden: 379.1024.

HPLC (Normalphase):

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1b**: $t_R = 15.0$ min

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**: $t_R = 21.5$ min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Daicel)

Flussrate: 0.5 mL/min

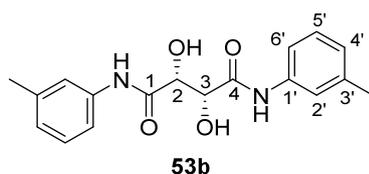
Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 50:50

Wellenlänge: 220 nm

Temperatur: 25 °C

8.2.9 Synthese der chiralen Reagenzien

(2*R*,3*R*)-*N,N'*-Di(*m*-Tolyl)-weinsäureamid (**53b**)



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 9 wurden in einem *Schlenk*-Kolben L-(+)-Weinsäure (**111**) (2.25 g, 15.0 mmol, 1.00 Äq.) und *m*-Toluidin (**112a**) (7.33 mL, 69.8 mmol, 4.66 Äq.) in Xylol (25 mL) und DMF (2.5 mL) zum Rückfluss erhitzt. Nach Filtration und Umkristallisation wurde das Produkt **53b** als farbloser Feststoff (3.81 g, 11.61 mmol, 77 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[311]

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +201.4$ ($c = 1.00$, Pyridin).

$[\alpha]_D^{20} = +223.6$ ($c = 1.00$, Pyridin).^[311]

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆):

δ (ppm) = 2.29 (s, 6H, 3'-CH₃), 4.48 (d, $^3J_{2,2-OH} = 6.8$ Hz, 2H, 2-H/3-H), 6.00 (d, $^3J_{2-OH,2H} = 6.8$ Hz, 2H, 2-OH/3-OH), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 4'-H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 5'-H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 6'-H), 7.59 (br s, 2H, 2'-H), 9.49 (s, 2H, NH).

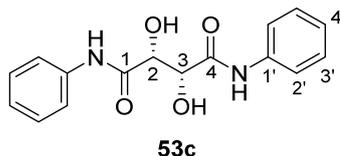
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 21.2 (3'-CH₃), 73.2 (C-2/C-3), 116.7 (C-6'), 120.0 (C-2'), 124.3 (C-4'), 128.5 (C-5'), 137.8 (C-3'), 138.3 (C-1'), 170.7 (C-1/C-4).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3458, 3351, 3285, 3016, 2971, 2945, 1738, 1654, 1622, 1597, 1552, 1490, 1442, 1421, 1366, 1301, 1262, 1229, 1217, 1169, 1154, 1126, 1083, 959, 893, 864, 826, 779, 771, 701, 687.

(2*R*,3*R*)-*N,N*-Diphenylweinsäureamid (53c)



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 9 wurden in einem *Schlenk*-Kolben L-(+)-Weinsäure (**111**) (2.25 g, 15.0 mmol, 1.00 Äq.) und Anilin (**112b**) (6.37 mL, 69.8 mmol, 4.66 Äq.) in Xylol (25 mL) und DMF (2.5 mL) zum Rückfluss erhitzt. Nach Filtration und Umkristallisation wurde das Produkt **53c** als farbloser Feststoff (2.60 g, 8.65 mmol, 72 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[266]

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +147.5$ (c = 1.00, DMF).

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +139.0$ (c = 1.00, DMF).^[266]

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆):

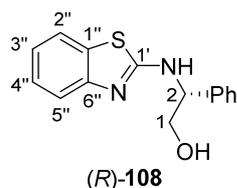
δ (ppm) = 4.50 (d, ³J_{2,2-OH} = 7.0 Hz, 2H, 2-H/3-H), 6.02 (d, ³J_{2-OH,2} = 7.0 Hz, 2H, 2-OH/3-OH), 7.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H, 4'-H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 4H, 3'-H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 4H, 2'-H), 9.60 (s, 2H, NH).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 73.2 (C-2/C-3), 119.5 (C-2'), 123.5 (C-4'), 128.6 (C-3'), 138.4 (C-1'), 170.8 (C-1/C-4).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3457, 3337, 3259, 3016, 2971, 2948, 1738, 1664, 1596, 1533, 1518, 1441, 1366, 1290, 1230, 1217, 1119, 1080, 1064, 1028, 1004, 992, 952, 904, 855, 839, 815, 756, 747, 689.

(R)-2-(Benzo[*d*]thiazol-2-ylamino)-2-phenylethan-1-ol [(R)-108]


In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 10 wurde eine Reaktionslösung aus 2-Chlorobenzothiazol (**106**) (1.81 g, 10.4 mmol, 1.00 Äq.), (R)-2-Amino-2-phenylethanol (**107**) (1.43 g, 10.4 mmol, 1.00 Äq.) und DIPEA (2.72 mL, 15.2 mmol, 1.50 Äq.) für 19 h bei einer Temperatur von 130 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/*i*-PrOH, 96:4) konnte das Produkt (R)-**108** als farbloser Feststoff (2.09 g, 7.72 mmol, 76 %) isoliert werden. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[260]

Schmelzpunkt: 163 °C.

Lit.: 159–160 °C.^[260]

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -90.1$ ($c = 1.00$, MeOH).

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -98.7$ ($c = 1.00$, MeOH).^[260]

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-*d*₄):

δ (ppm) = 3.81 (dd, $^2J_{1\text{H}_a,1\text{H}_b} = 11.4$ Hz, $^3J_{1\text{H}_a,2\text{H}} = 7.4$ Hz, 1H, 1-H_a), 3.87 (dd, $^2J_{1\text{H}_b,1\text{H}_a} = 11.4$ Hz, $^3J_{1\text{H}_b,2\text{H}} = 5.0$ Hz, 1H, 1-H_b), 4.99 (dd, $^3J_{2\text{H},1\text{H}_a} = 7.4$ Hz, $^3J_{2\text{H},1\text{H}_b} = 5.0$ Hz, 1H, 2-H_a), 7.02 (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, arom. H), 7.19–7.56 (m, 8H, arom. H).

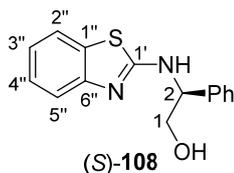
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 62.2 (C-2), 66.8 (C-1), 119.0 (arom. CH), 121.7 (arom. CH), 122.7 (arom. CH), 126.8 (arom. CH), 128.1 (arom. CH), 128.6 (arom. CH), 129.5 (arom. CH), 131.3 (C_{ipso}), 141.0 (arom. C), 153.0 (arom. C), 169.0 (C-1').

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3227, 3058, 3022, 2926, 2865, 2413, 1598, 1535, 1494, 1447, 1352, 1312, 1281, 1246, 1211, 1127, 1071, 1041, 925, 910, 867, 844, 751, 724, 699.

(S)-2-(Benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-phenylethan-1-ol [(S)-108]



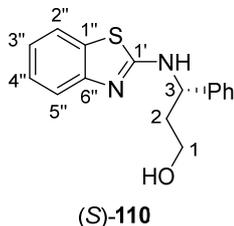
In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 10 wurde eine Reaktionslösung aus 2-Chlorobenzothiazol (**106**) (1.81 g, 10.4 mmol, 1.00 Äq.), (S)-2-Amino-2-phenylethanol [(S)-**107**] (1.43 g, 10.4 mmol, 1.00 Äq.) und DIPEA (2.72 mL, 15.2 mmol, 1.50 Äq.) für 19 h bei einer Temperatur von 130 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/*i*-PrOH, 96:4) konnte das Produkt (S)-**108** als farbloser Feststoff (1.68 g, 6.21 mmol, 60 %) isoliert werden.

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +98.8$ (c = 1.00, MeOH). Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101.7$ (c = 1.00, MeOH).^[312]

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers (R)-**108** überein.

(S)-3-(Benzo[d]thiazol-2-ylamino)-3-phenylpropan-1-ol [(S)-110]



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 10 wurde in einem *Schlenk*-Kolben eine Reaktionslösung aus 2-Chlorobenzothiazol (**106**) (638 mg, 3.68 mmol, 1.00 Äq.), (S)-3-Amino-3-phenylpropanole [(S)-**109**] (632 mg, 3.76 mmol, 1.02 Äq.) und DIPEA (0.99 mL, 5.53 mmol, 1.50 Äq.) für 19 h bei einer Temperatur von 130 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/EtOH, 95:5) konnte das Produkt [(S)-**110**] als farbloser Feststoff (640 mg, 2.25 mmol, 61 %) isoliert werden. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[263]

Schmelzpunkt: 170 °C.

Lit.: 152–154 °C.^[263]

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -129.4$ (c = 0.50, MeOH).

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -136.5$ (c = 0.52, MeOH).^[263]

¹H-NMR (600 MHz, MeOD-*d*₄):

δ (ppm) = 2.01–2.13 (m, 2H, 2-H), 3.59–3.65 (m, 1H, 1-H_a), 3.66–3.71 (m, 1H, 1-H_b), 5.05 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}_a} = 8.5$ Hz, $^3J_{3\text{H},2\text{H}_b} = 5.9$ Hz, 1H, 3-H), 6.99–7.04 (m, 1H, arom. H), 7.19–7.26 (m, 2H, arom. H), 7.31–7.35 (m, 2H, arom. H), 7.37–7.40 (m, 1H, arom. H), 7.41–7.44 (m, 2H, arom. H), 7.52–7.54 (m, 1H, arom. H).

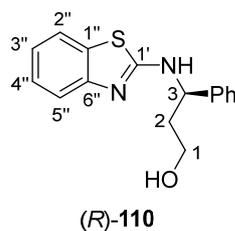
¹³C-NMR (151 MHz, MeOD-*d*₄):

δ (ppm) = 41.2 (C-2), 57.1 (C-3), 59.7 (C-1), 119.0 (arom. CH), 121.7 (arom. CH), 122.6 (arom. CH), 126.8 (arom. CH), 127.6 (arom. CH), 128.3 (arom. CH), 129.6 (arom. CH), 131.2 (C_{ipso}), 143.9 (arom. C), 153.0 (arom. C), 168.9 (C-1').

IR (ATR-Film):

$\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3244, 3058, 3027, 2946, 2875, 1737, 1599, 1540, 1491, 1447, 1357, 1312, 1279, 1216, 1122, 1051, 1014, 885, 751, 700.

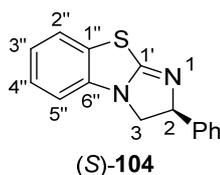
(*R*)-3-(Benzo[*d*]thiazol-2-ylamino)-3-phenylpropan-1-ol [(*R*)-110]



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 10 wurde in einem *Schlenk*-Kolben eine Reaktionslösung aus 2-Chlorbenzothiazol (**106**) (853 mg, 4.93 mmol, 1.00 Äq.), (*S*)-3-Amino-3-phenylpropanole [(*S*)-**109**] (845 mg, 5.03 mmol, 1.02 Äq.) und DIPEA (1.32 mL, 7.40 mmol, 1.50 Äq.) für 19 h bei einer Temperatur von 130 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/EtOH, 95:5) konnte das Produkt [(*R*)-**110**] als farbloser Feststoff (548 mg, 1.93 mmol, 39 %) isoliert werden.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +126.6$ (c = 0.5, MeOH).

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers [(*S*)-**110**] überein.

(S)-2-Phenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazol [(S)-104]

In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 11 wurde der Alkohol (*S*)-**108** (1.35 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Dichlormethan (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionslösung wurden Et₃N (2.09 mL, 15.0 mmol, 3.00 Äq.) und MsCl (0.58 mL, 7.50 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und für 1 h gerührt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurden Methanol (0.30 mL, 7.41 mL, 1.48 Äq.) und Et₃N (7.00 mL, 50.2 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht zum Rückfluss erhitzt (15 h). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/*i*-PrOH/Et₃N, 95:4:1) konnte das Produkt (*S*)-**104** als farbloser Feststoff (913 mg, 3.62 mmol, 72 %) isoliert werden. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[312]

Schmelzpunkt: 88–90 °C.

Lit.: 94 °C.^[312]

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -237.5$ ($c = 1.00$, MeOH).

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -256.5$ ($c = 0.98$, MeOH).^[312]

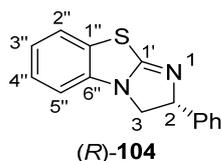
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 3.60 (dd, $^2J_{3\text{H}_a,3\text{H}_b} = 8.8$ Hz, $^3J_{3\text{H}_a,2\text{H}} = 8.2$ Hz, 1H, 3-H_a), 4.16 (dd, $^3J_{3\text{H}_b,2\text{H}} = 10.2$ Hz, $^2J_{3\text{H}_b,3\text{H}_a} = 8.8$ Hz, 1H, 3-H_b), 5.05 (dd, $^3J_{2\text{H},3\text{H}_b} = 10.2$ Hz, $^3J_{2\text{H},3\text{H}_a} = 8.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.55 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, arom. H), 6.85 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, arom. H), 7.06 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, arom. H), 7.16–7.28 (m, 6H, arom. H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 52.6 (C-3), 75.5 (C-2), 108.6 (arom. CH), 121.6 (arom. CH), 123.3 (arom. CH), 126.6 (arom. CH), 126.7 (arom. CH), 127.4 (C_{ipso}), 127.7 (arom. CH), 128.8 (arom. CH), 137.2 (C-1''), 143.1 (C-6''), 166.9 (C-1').

(R)-2-Phenyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazol [(R)-104]



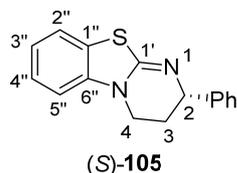
In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 11 wurde Alkohol (R)-108 (1.35 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionslösung wurden Et₃N (2.09 mL, 15.0 mmol, 3.00 Äq.) und MsCl (0.58 mL, 7.50 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und für 1 h gerührt. Nach dem Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde Methanol (0.30 mL, 7.41 mL, 1.48 Äq.) und Et₃N (7.00 mL, 50.2 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht zum Rückfluss erhitzt (15 h). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/*i*-PrOH/Et₃N, 95:4:1) konnte das Produkt (R)-104 als farbloser Feststoff (799 mg, 3.17 mmol, 63 %) isoliert werden.

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +250.7$ (c = 1.00, MeOH). Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +255.4$ (c = 0.98, MeOH).^[312]

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers [(S)-104] überein.

(S)-2-Phenyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[4,5]thiazol[3,2-*a*]pyrimidin [(S)-105]



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 11 wurde der Alkohol (S)-110 (581 mg, 2.04 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionslösung wurden Et₃N (0.85 mL, 6.13 mmol, 3.00 Äq.) und MsCl (237 µL, 3.06 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und für 1 h gerührt. Nach dem Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde MeOH (123 µL, 3.03 mmol, 1.48 Äq.) und Et₃N (2.86 mL, 20.5 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht zum Rückfluss erhitzt (15 h). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/*i*-PrOH/Et₃N, 95:4:1) konnte das Produkt (S)-105 als farbloser Feststoff (424 mg, 1.59 mmol, 78 %, 98:2 *er*) isoliert werden. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[261]

Schmelzpunkt: 128 °C.

Lit.: 140 °C.^[261]

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79.6$ ($c = 1.00$, MeOH).

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +82.4$ ($c = 1.00$, MeOH).^[261]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.97–2.04 (m, 1H, 3- H_a), 2.29–2.34 (m, 1H, 3- H_b), 3.69 (ddd, $^2J_{4\text{H}_a,4\text{H}_b} = 11.6$ Hz, $^3J_{4\text{H}_b,3\text{H}_a} = 5.4$ Hz, $^3J_{4\text{H}_a,3\text{H}_b} = 5.4$ Hz, 1H, 4- H_a), 3.83 (ddd, $^2J_{4\text{H}_b,4\text{H}_a} = 11.6$ Hz, $^3J_{4\text{H}_b,3\text{H}_a} = 8.6$ Hz, $^3J_{4\text{H}_b,3\text{H}_b} = 5.0$ Hz, 1H, 4- H_b), 4.73 (dd, $^3J_{2\text{H},3\text{H}_a} = 7.9$ Hz, $^3J_{2\text{H},3\text{H}_b} = 4.1$ Hz, 1H, 2-H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, arom. H), 7.02 (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, arom. H), 7.21 (ddd, $J = 7.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, arom. H), 7.24–7.25 (m, 1H, arom. H), 7.33 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, arom. H), 7.34–7.35 (m, 5H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 28.0 (C-3), 40.6 (C-4), 58.5 (C-2), 107.6 (arom CH), 121.9 (arom. CH), 122.0 (arom. CH), 122.7 (arom. CH), 126.0 (C_{ipso}), 126.7 (arom. CH), 127.0 (arom. CH), 128.6 (arom. CH), 140.8 (C-1''), 144.3 (C-6''), 158.3 (C-1').

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3053, 3026, 2962, 2926, 1618, 1589, 1580, 1478, 1461, 1356, 1300, 1246, 1205, 1129, 1026, 973, 912, 848, 809, 741, 700.

HPLC (Normalphase):

(*S*)-**105**: $t_{\text{R}} = 12.8$ min

(*R*)-**105**: $t_{\text{R}} = 21.1$ min

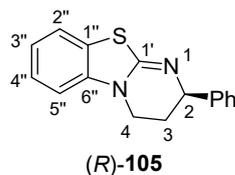
Säule: Chiralpak OD-H (250 mm · 46 mm, Fa. Daicel)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 50:50

Wellenlänge: 225 nm

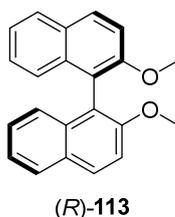
Temperatur: 25 °C

(R)-2-Phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]thiazol[3,2-a]pyrimidin [(R)-105]


In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 11 wurde der Alkohol (R)-110 (108 mg, 0.38 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (16 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionslösung wurden Et₃N (0.16 mL, 1.14 mmol, 3.00 Äq.) und MsCl (44.1 µL, 0.57 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und für 1 h gerührt. Nach dem Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde MeOH (22.8 µL, 0.57 mmol, 1.48 Äq.) und Et₃N (0.53 mL, 3.82 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht zum Rückfluss erhitzt (15 h). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/*i*-PrOH/Et₃N, 95:4:1) konnte das Produkt (R)-105 als farbloser Feststoff (35.6 mg, 0.13 mmol, 35 %, >99% *er*) isoliert werden.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.8$ (c = 1.00, MeOH).

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen von Enantiomer [(S)-105] überein.

8.2.10 Synthese der BINOL-Liganden [(S)- und (R)-54b]
(R)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalen [(R)-113]


In einem *Schlenk*-Kolben wurde nach einer Synthesevorschrift von *Lingenfelter et al.*^[313] (R)-BINOL [(R)-54f] (9.00 g, 31.4 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton (290 mL) gelöst und mit Methyljodid (9.78 mL, 157 mmol, 5.00 Äq.) und K₂CO₃ (14.8 g, 107 mmol, 3.4 Äq.) für 20 h zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der farblose Feststoff wurde in Dichlormethan (200 mL) gelöst und mit Wasser (150 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt, wobei anschließend die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt (R)-113 wurde ohne weitere Aufarbeitung als farbloser Feststoff (9.10 g, 31.5 mmol, 100 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[314]

$R_f = 0.5$ (PE/EtOAc, 80:20).

Schmelzpunkt: 232 °C.

Lit.: 230–235 °C.^[314]

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = +50.7$ (c = 1.00, CHCl₃).

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +56.6$ (c = 1.00, CHCl₃).^[314]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 3.77 (s, 6H, OCH₃) 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom. H), 7.19–7.25 (m, 2H, arom. H), 7.30–7.34 (m, 2H, arom. H), 7.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, arom. H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, arom. H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, arom. H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 57.1 (OCH₃), 114.1 (arom. CH), 119.8 (arom. CH), 123.7 (arom. CH), 125.4 (arom. CH), 126.4 (arom. CH), 128.1 (arom. CH), 129.4 (arom. CH), 129.5 (arom. CH), 134.2 (arom. CH), 155.1 (arom. CH).

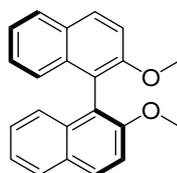
IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3075, 3048, 2958, 2931, 2838, 1615, 1590, 1505, 1461, 1322, 1263, 1249, 1148, 1132, 1090, 1063, 1019, 896, 809, 781, 746, 679, 595, 519.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 314 (100) [M⁺], 268 (64), 239 (26), 120 (31).

(*S*)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalen [(*S*)-113]



(*S*)-113

In einem *Schlenk*-Kolben wurde nach einer Synthesevorschrift von *Lingenfelter et al.*^[313] (*S*)-BINOL [(*S*)-54f] (3.00 g, 10.5 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton (96 mL) gelöst und mit Methyljodid (3.26 mL, 52.4 mmol, 5.00 Äq.) und K₂CO₃ (4.92 g, 35.6 mmol, 3.4 Äq.) für 20 h zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach vollständigem Umsatz wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der farblose Feststoff wurde in CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst und mit H₂O (50 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt, wobei anschließend die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das

Produkt (*S*)-**113** wurde ohne weitere Aufarbeitung als farbloser Feststoff (3.28 g, 10.4 mmol, 100 %) erhalten.

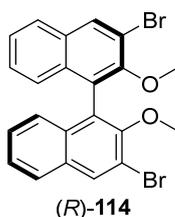
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -53.1$ ($c = 1.20$, CDCl_3).^[315]

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers (*R*)-**113** überein.

(*R*)-3,3'-Dibromo-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalen [(*R*)-114]



In einem 1 L *Schlenk*-Kolben wurde nach einer Synthesvorschrift von *Lingenfelter et al.*^[313] TMEDA (10.9 mL, 72.5 mmol, 2.30 Äq.) in Diethylether (540 mL) gelöst und *n*-BuLi ($c = 2.5$ M in *n*-Hexan, 37.8 mL, 94.6 mmol, 3.00 Äq.) zugetropft und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. (*R*)-**113** (9.91 g, 31.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einer Portion zugegeben und für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die graubraune Suspension wurde auf -78°C abgekühlt und Brom (19.4 mL, 378 mmol, 12.0 Äq.) über 10 min zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 18 h wurde eine ges. Na_2SO_3 -Lösung (500 mL) zugegeben. Nach weiteren 4 h wurde der Reaktionsansatz mit Wasser (200 mL) und Diethylether (200 mL) verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 90:10) konnte das Produkt (*R*)-**114** als beiger Feststoff (8.94 g, 18.9 mmol, 60 %) isoliert werden. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[206, 313]

$R_f = 0.6$ (PE/EtOAc, 90:10).

Schmelzpunkt: 173°C .

Lit.: 174°C .^[313]

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.4$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.2$ ($c = 1.20$, CHCl_3).^[313]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 3.51 (s, 6H, OCH_3) 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, arom. H), 7.26–7.29 (m, 2H, arom. H), 7.41–7.44 (m, 2H, arom. H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, arom. H), 8.27 (s, 2H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 61.2 (OCH₃), 117.7 (arom. CH), 125.9 (arom. CH), 126.0 (arom. CH), 126.7 (arom. CH), 127.0 (arom. CH), 127.3 (arom. CH), 131.6 (arom. CH), 133.2 (arom. CH), 133.3 (arom. CH), 152.7 (arom. CH).

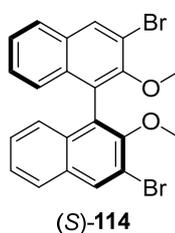
IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2939, 1570, 1493, 1456, 1388, 1352, 1233, 1138, 1045, 1021, 976, 900, 878, 850, 806, 751, 675, 605, 584, 516, 466.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 472 (100) [M⁺], 426 (21), 361 (23), 239 (27), 156 (36), 118 (48), 112 (35).

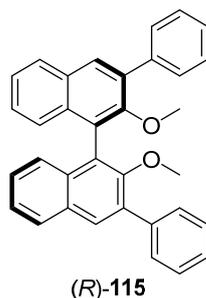
(S)-3,3'-Dibromo-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalen [(S)-114]



In einem 1 L *Schlenk*-Kolben wurde nach einer Synthesevorschrift von *Lingenfelter et al.*^[313] TMEDA (2.11 mL, 14.0 mmol, 2.20 Äq.) in Diethylether (540 mL) gelöst und *n*-BuLi (c = 2.5 M in *n*-Hexan, 7.63 mL, 19.1 mmol, 3.00 Äq.) zugetropft und 15 min bei Raumtemperatur gerührt wurde. (S)-113 (2.00 g, 6.36 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einer Portion zugegeben für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die graubraune Suspension wurde auf -78°C abgekühlt und Brom (3.91 mL, 76.3 mmol, 12.0 Äq.) über 10 min zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 18 h wurde eine ges. Na₂SO₃-Lösung (100 mL) zugegeben. Nach weiteren 4 h wurde der Reaktionsansatz mit Wasser (50 mL) und Diethylether (50 mL) verdünnt und extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 90:10) konnte das Produkt (S)-114 als beiger Feststoff (2.13 g, 4.51 mmol, 71 %) isoliert werden.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.5$ (c = 1.00, CHCl₃).

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers (R)-114 überein.

(R)-2,2'-Dimethoxy-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthalen [(R)-115]

In einem 250 mL *Schlenk*-Kolben wurde nach einer Vorschrift von *Arnold et al.*^[270] eine Lösung aus (R)-**114** (9.77 g, 20.7 mmol, 1.00 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (1.44 g, 1.24 mmol, 0.06 Äq.) in Dimethoxyethan (94 mL) für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Benzolborsäure (5.56 g, 45.5 mmol, 2.20 Äq.) und NaHCO₃ (10.4 g in 122 mL H₂O) wurde die Suspension für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Es entstand eine farblose Reaktionslösung und ein braunes Gummi bzw. Harz. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels ¹H-NMR Analyse, wobei das Harz ausschließlich Produkt und die Lösung Dimethoxyethan zeigte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (100 mL) verdünnt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl (1 x 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde als bräunlicher Schaum erhalten, auf Celite[®] aufgetragen und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 97:3) getrennt. Das Produkt (R)-**115** wurde als farbloser Feststoff (9.42 g, 20.2 mmol, 97 %) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[270, 316]

R_f = 0.4 (PE/EtOAc, 97:3).

Schmelzpunkt: 99 °C.

Lit.: 97 °C.^[316]

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.3$ (c = 1.00, CHCl₃).

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.6$ (c = 1.00, CH₂Cl₂).^[316]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 3.19 (s, 6H, OCH₃), 7.23–7.28 (m, 4H, arom. H), 7.37–7.43 (m, 4H, arom. H), 7.44–7.47 (m, 4H, arom. H), 7.76–7.79 (m, 4H, arom. H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H, arom. H), 7.98 (s, 2H, arom. H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 60.7 (OCH₃), 125.1 (arom. CH), 126.0 (arom. CH), 126.1 (arom. CH), 126.4 (arom. CH), 127.4 (arom. CH), 128.2 (arom. CH), 128.5 (arom. CH), 129.5 (arom. CH), 130.7 (arom. CH), 131.0 (arom. CH), 133.8 (arom. CH), 135.2 (arom. CH), 139.1 (arom. CH), 154.3 (arom. CH).

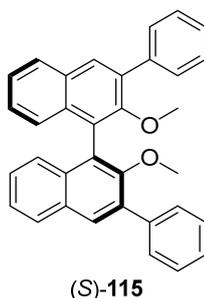
IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3056, 2931, 1492, 1459, 1443, 1403, 1350, 1248, 1216, 1143, 1041, 1016, 890, 749, 697, 620, 541, 508.

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV):

m/z (%) = 466 (100) [M⁺], 420 (27).

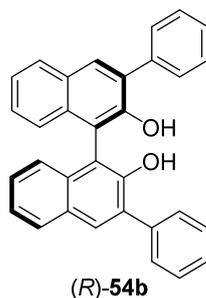
(S)-2,2'-Dimethoxy-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthalen [(S)-115]



In einem 250 mL *Schlenk*-Kolben wurde nach einer Vorschrift von *Arnold et al.*^[270] eine Lösung aus (S)-114 (1.04 g, 2.20 mmol, 1.00 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (152 mg, 0.13 mmol, 0.06 Äq.) in Dimethoxyethan (94 mL) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Benzolborsäure (591 mg, 4.85 mmol, 2.20 Äq.) und NaHCO₃ (1.10 g in 13 mL H₂O) wurde die Suspension 16 h zum Rückfluss erhitzt. Es entstand eine farblose Reaktionslösung und ein braunes Gummi bzw. Harz. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels ¹H-NMR Analyse, wobei das Harz ausschließlich Produkt und die Lösung Dimethoxyethan zeigte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (50 mL) verdünnt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl (1 x 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde als bräunlicher Schaum erhalten, auf Celite[®] aufgetragen und durch säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 97:3) getrennt. Das Produkt (R)-115 wurde als farbloser Feststoff (1.01 g, 2.15 mmol, 98 %) erhalten.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.4$ (c = 1.00, CHCl₃).

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers (R)-115 überein.

(R)-3,3'-Diphenyl-[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol [(R)-54b]


In einem 500 mL *Schlenk*-Kolben wurde nach einer Vorschrift von *Wipf et al.*^[206] (R)-115 (9.42 g, 20.2 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (280 mL) gelöst und mit Bortribromid ($c = 1 \text{ M}$ in CH_2Cl_2 , 72.7 mL, 72.7 mmol, 3.60 Äq.) bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsansatz wurde 30 min bei dieser Temperatur und anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (Kontrolle per DC) wurde der Reaktionsansatz mit einem Eisbad abgekühlt und Wasser (170 mL) vorsichtig zugetropft. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® aufgetragen und dann säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 90:10). Das Produkt (R)-54b wurde als farbloser Feststoff (8.08 g, 18.4 mmol, 91 %, > 99 % ee) erhalten. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.^[206, 313, 317]

$R_f = 0.3$ (PE/EtOAc, 90:10).

Schmelzpunkt: $196 \text{ }^\circ\text{C}$.

Lit.: $197 \text{ }^\circ\text{C}$.^[313]

Drehwert:

$[\alpha]_D^{24} = +73.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3). Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +69.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).^[317]

Lit.: $[\alpha]_D^{24} = +64.6$ ($c = 1.08$, CHCl_3 , 93 % ee).^[318]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 5.35 (s, 2H, 2-OH), 7.24 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H, arom. H), 7.31–7.35 (m, 4H, arom. H), 7.38–7.43 (m, 4H, arom. H), 7.48–7.52 (m, 4H, arom. H), 7.74 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H, arom. H), 7.93 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, arom. H), 8.03 (s, 2H, arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 112.6 (arom. CH), 124.1 (arom. CH), 124.5 (arom. CH), 127.5 (arom. CH), 127.9 (arom. CH), 128.6 (arom. CH), 128.6 (arom. CH), 129.6 (arom. CH), 129.8 (arom. CH), 130.9 (arom. CH), 131.5 (arom. CH), 133.1 (arom. CH), 137.7 (arom. CH), 150.3 (arom. CH).

IR (ATR-Film):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3484, 3392, 3056, 1624, 1495, 1426, 1382, 1367, 1318, 1235, 1128, 1077, 894, 786, 766, 748, 702, 684, 617, 552, 492.

HRMS (ESI, positiv-Ion):

m/z (%) berechnet für C₃₂H₂₃O₂ [(M+H)⁺]: 439.1698, gefunden: 439.1688.

HPLC (Normalphase):

(*S*)-**54b**: t_R = 10.4 min

(*R*)-**54b**: t_R = 16.3 min

Säule: Chiralpak IC (250 mm · 46 mm, Fa. Daicel)

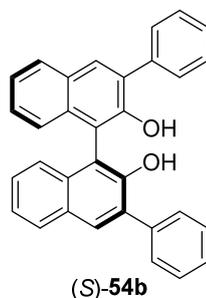
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

Wellenlänge: 249 nm

Temperatur: 25 °C

(*S*)-3,3'-Diphenyl-[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol [(*S*)-54b]



In einem 100 mL *Schlenk*-Kolben wurde nach einer Vorschrift von *Wipf et al.*^[206] (*S*)-**115** (900 mg, 1.93 mmol, 1.00 Äq.) in Dichlormethan (27 mL) gelöst und mit Bortribromid ($c = 1$ M in CH₂Cl₂, 6.94 mL, 6.94 mmol, 3.60 Äq.) bei -78 °C zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsansatz wurde 30 min bei dieser Temperatur und anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (Kontrolle per DC) wurde der Reaktionsansatz mit einem Eisbad abgekühlt und Wasser (20 mL) vorsichtig zugetropft. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite aufgetragen und dann säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc, 90:10). Das Produkt (*S*)-**54b** wurde als farbloser Feststoff (821 mg, 1.87 mmol, 97 %, > 99 % *ee*) erhalten.

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -71.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3 , 99 % *ee*). Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -73.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3).^[206]

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers (*R*)-**54b** überein.

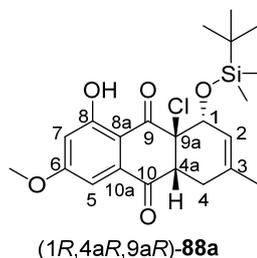
8.2.11 Aktivierung von 3Å Molekularsieb für die enantioselektive *Diels-Alder* Reaktion

Die erfolgreiche Durchführung der asymmetrischen *Diels-Alder* Reaktion von Dienophil **2h** mit Dien **4c** war stark abhängig von der Aktivierung des Molekularsiebes und dem damit verbundenen Trocknen von THF und Essigsäure.

Das 3Å Molekularsieb (*Carl Roth*, Molekularsieb 3Å, 0.3 nm, type 564, Perlen, ø1.6–2.5 mm) wurde ohne Voraktivierung im Trockenschrank verwendet. Es wurden etwa 20 g des 3Å Molekularsiebes für THF (250 mL) und 3.5 g des 3Å Molekularsiebes für Essigsäure (10 mL) verwendet. Zuerst wurde das Molekularsieb in einen 250 mL- und 10 mL-Rundkolben bei Raumtemperatur überführt und am Hochvakuum (10^{-3} mbar) ausgeheizt. Dabei wurde zuerst 15 min bei 450 °C erhitzt und anschließend über Nacht (18 h) bei 250 °C mithilfe einer Heizplatte erhitzt. Die Kolben wurden unter Hochvakuum auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Stickstoffgegenstrom belüftet. Als nächstes wurden trockenes THF, entnommen aus einem Lösungsmitteltrocknungssystem der Firma MBraun (Model MB SPS 800), und frische trockene Essigsäure (99.8 %) unter Argonatmosphäre zu dem aktivierten Molekularsieb gegeben. THF und Essigsäure wurden zwei Tage über dem aktivierten Molekularsieb gelagert. Die Verwendung von Essigsäure aus einer neuen Flasche führte zu besseren Ergebnissen, wobei ein drastischer Abfall des Enantiomerenüberschusses der *Diels-Alder* Reaktion mit zuvor geöffneten Flaschen beobachtet wurde. Essigsäure ist sehr hygroskopisch, sodass angenommen werden kann, dass Luftfeuchtigkeit ausreicht, um diese zu verunreinigen. Bei erneuter Entnahme von Essigsäure aus einer geöffneten Flasche konnte das Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** lediglich in Enantiomerenverhältnissen von *er* = 80:20 bis *er* = 70:30 erhalten werden.

8.2.12 Synthesevorschriften zur enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol A (1c)

(1*R*,4*aR*,9*aR*)-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9*a*-chlor-8-hydroxy-6-methoxy-3-methyl-1,4,4*a*,9*a*-tetrahydroanthracen-9,10-dion [(1*R*,4*aR*,9*aR*)-88*a*]



Nach der in Kapitel 8.2.11 beschriebenen Aktivierung des Molekularsiebes wurden THF und Essigsäure getrocknet und in dieser Reaktion eingesetzt.

In einem 100 mL *Schlenk*-Rohr wurde der BINOL-Ligand (*R*)-**54b** (551 mg, 1.26 mmol, 2.00 Äq.) in THF (25 mL) gelöst und der BH₃-THF-Komplex (1 M in THF, 1.26 mL, 1.26 mmol, 2.00 Äq.) und Essigsäure (87.3 µL, 1.26 mmol, 2.00 Äq.) mit einer *Hamilton*-Spritze zugegeben. Bei Zugabe der Essigsäure entwickelte sich eine sehr starke Gasbildung. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann das Lösungsmittel unter inerten Bedingungen an der *Schlenk*-Linie unter Vakuum und zusätzlichem Manometer (bis 130 mbar) entfernt. Nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels wurde unter Hochvakuum (10⁻³ mbar) für 1 h getrocknet. Leichtes Erhitzen bei 80-100 °C bei Hochvakuum ermöglichte vollständiges Entfernen des Lösungsmittels, wobei sich ein farbloser Feststoff bzw. Schaum ausbildete. (Hinweis: Wird das Lösungsmittel nicht vollständig entfernt, bildete sich ein farbloses Öl aus. Dieses führte immer zu schlechten Enantiomerenverhältnisse in der asymmetrischen *Diels-Alder* Reaktion.) Als nächstes wurde der getrocknete Feststoff in THF (25 mL) gelöst und das Dienophil **2h** (150 mg, 0.63 mmol, 1.00 Äq.) in THF (12.5 mL) mittels Spritze zugetropft. Die klare Lösung verfärbte sich zu einer dunkel roten bzw. schwarzen Lösung. (Hinweis: Wird keine Farbänderung beobachtet, weist dies auf nicht wasserfreie Bedingungen hin, da sich der Komplex aus Dienophil und BINOL/Bor Lewisäure nicht bilden kann.) Nachdem für 10 min bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und das Dien **4c** (249 mg, 1.26 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben. Nach etwa einer Minute konnte eine Farbänderung zu Rot/Orange beobachtet werden. Anschließend wurde der Reaktionsansatz bei 4 °C für weitere 18 h gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wurde H₂O (50 µL) zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach gekühlter, säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 90:10) wurde das Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** als hellgelbes Öl (261 mg, 0.60 mmol, 95 %, 98:2 *er*) isoliert.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass das Produkt unter den säulenchromatographischen Bedingungen nicht stabil ist und eine Eliminierung von HCl

zu einem gelben Nebenprodukt führt, welches zum Teil leicht im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum bestimmbar ist. Die Verwendung als Gemisch kann in der nächsten Stufe problemlos eingesetzt werden. Zusätzlich konnte der BINOL-Ligand (R)-**54b** (545 mg, 1.24 mmol, 99 %) zurückgewonnen werden.

$R_f = 0.4$ (PE/EtOAc, 90:10).

er = 98:2

HPLC (Normalphase):

(1*S*,4*aS*,9*aS*)-**88a**: $t_R = 13.9$ min

(1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a**: $t_R = 14.8$ min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

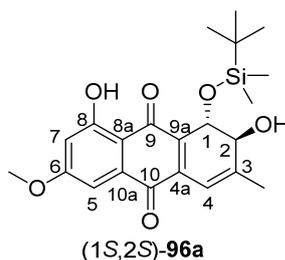
Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 99:1

Wellenlänge: 245 nm

Temperatur: 25 °C

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **88a** überein.

(1*S*,2*S*)-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,8-dihydroxy-6-methoxy-3-methyl-1,2-dihydroanthracen-9,10-dion [(1*S*,2*S*)-96a**]**



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 3 (Methode B) wurde das *Diels-Alder* Produkt (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** (119 mg, 0.27 mmol, 1.00 Äq., 98:2 *er*) in die beiden Epoxide **94a** und **94b** überführt. Nach basischer Aufarbeitung konnte das Gemisch aus Eliminierungsprodukt **95a** und Epoxid **94b** (112 mg, 0.27 mmol, 100 %) erhalten werden. Die anschließende basenvermittelte Epoxidöffnung führte zum Produkt (1*S*,2*S*)-**96a** (46.1 mg, 0.11 mmol, 41 % ausgehend von Dienophil **2h** über vier Stufen, 96:4 *er*).

$R_f = 0.6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2).

$er = 96:4$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -46.8$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

HPLC (Normalphase):

(1*S*,2*S*)-**96a**: $t_R = 16.3$ min

(1*R*,2*R*)-**96a**: $t_R = 22.7$ min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

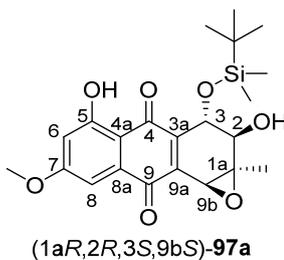
Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

Wellenlänge: 225 nm

Temperatur: 25 °C

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **96a** überein.

(1*aR*,2*R*,3*S*,9*bS*)-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,5-dihydroxy-7-methoxy-1a-methyl-1a,2,3,9b-tetrahydroanthra[1,2-*b*]oxiran-4,9-dion [(1*aR*,2*R*,3*S*,9*bS*)-97a**] und (1*aS*,2*R*,3*S*,9*bR*)-3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2,5-dihydroxy-7-methoxy-1a-methyl-1a,2,3,9b-tetrahydroanthra[1,2-*b*]oxiran-4,9-dion [(1*aS*,2*R*,3*S*,9*bR*)-**97b**]**



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 5 wurde das *trans*-Diol (1*S*,2*S*)-**96a** (114.8 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äq., 96:4 *er*) mit *m*-CPBA (72 %, 661 mg, 2.76 mmol, 10.0 Äq.) in Dichlormethan (24 mL) zum Epoxid (1*aR*,2*R*,3*S*,9*bS*)-**97a** (52.9 mg, 122 μmol , 44 %, 97:3 *er*) umgesetzt.

$R_f = 0.8$ (PE/EtOAc, 80:20).

$er = 97:3$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -199.8$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

HPLC (Normalphase):

(1*a*R,2*R*,3*S*,9*b*S)-**97a**: $t_R = 16.3$ min

(1*a*S,2*S*,3*R*,9*b*R)-**97a**: $t_R = 22.7$ min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

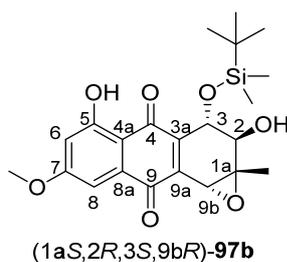
Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

Wellenlänge: 220 nm

Temperatur: 25 °C

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **97a** überein.

Ebenso konnte das Epoxid (1*a*S,2*R*,3*S*,9*b*R)-**97b** (32.2 mg, 74.4 μmol, 27%, 96:4 *er*) isoliert werden.



$R_f = 0.3$ (PE/EtOAc, 80:20).

er = 96:4

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +52.2$ ($c = 0.50$, CHCl₃).

HPLC (Normalphase):

(1*a*S,2*R*,3*S*,9*b*R)-**97b**: $t_R = 16.7$ min

(1*a*R,2*S*,3*R*,9*b*S)-**97b**: $t_R = 20.4$ min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

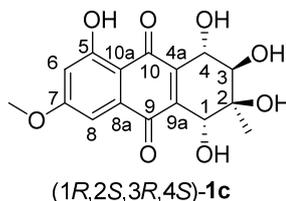
Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 90:10

Wellenlänge: 220 nm

Temperatur: 25 °C

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **97b** überein.

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-1,2,3,4,5-Pentahydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracen-9,10-dion (Altersolanol A) [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-1*c*]



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 6 wurde das Epoxid (1*aS*,2*R*,3*S*,9*bR*)-**97a** (28.1 mg, 65.0 μmol , 1.00 Äq., 97:3 *er*) in THF (10 mL) und H₂O (7 mL) gelöst und mit konz. H₂SO₄ (300 μL) zur Reaktion gebracht. Das Produkt (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c** konnte als roter Feststoff (13.3 mg, 39.6 μmol , 61 %, 98:2 *er*) isoliert werden. Nach anschließender Reinigung mittels semipräparativer HPLC (Umkehrphase) wurde Altersolanol A (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c** (8 mg, 23.7 μmol , 37 %, 98:2 *er*) in spektroskopisch reiner Form isoliert. Die absolute Konfiguration des synthetisierten Produktes konnte über HPLC-Analytik mit einer authentischen Naturstoffprobe bestimmt und bestätigt werden.

$R_f = 0.4$ (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10).

er = 98:2

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -152.0$ ($c = 0.10$, EtOH).

Lit.: $[\alpha]_D^{22} = -149.0$ ($c = 1.20$, EtOH).^[102]

HPLC (Normalphase):

Racemisches Gemisch:

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**: $t_R = 16.7$ min

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1c**: $t_R = 21.3$ min

Synthetisiertes Altersolanol A:

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**: $t_R = 16.5$ min

Authentische Naturstoffprobe:

$t_R = 16.7$ min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Daicel)

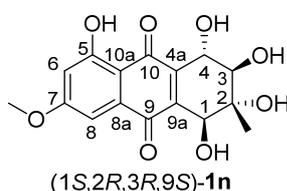
Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 50:50

Wellenlänge: 220 nm

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **1c** überein.

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-1,2,3,4,5-Pentahydroxy-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroanthracen-9,10-dion [(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-1n]



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 6 wurde das Epoxid (1*aS*,2*R*,3*S*,9*bR*)-**97b** (22.8 mg, 52.7 μ mol, 1.00 Äq., 96:4 *er*) in THF (6.6 mL) und H₂O (4.6 mL) gelöst und mit konz. H₂SO₄ (200 μ L) umgesetzt. Das Produkt (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**1n** konnte als roter Feststoff (10.7 mg, 31.8 μ mol, 60 %, 97:3 *er*) isoliert werden.

R_f = 0.5 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10).

er = 97:3

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -153.0$ (c = 0.12, EtOH).

HPLC (Normalphase):

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-**1n**: t_R = 13.0 min

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-**1n**: t_R = 33.9 min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 70:30

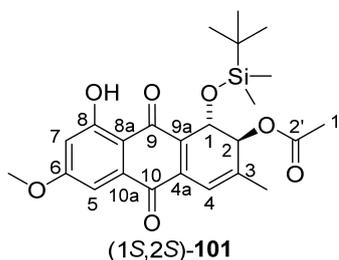
Wellenlänge: 220 nm

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **1n** überein.

8.2.13 Synthesevorschriften zur enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol N (1b)

Die Synthese von *trans*-Diol (1*S*,2*S*)-**96a** als Ausgangsverbindung dieser Synthesefrequenz erfolgte analog zum Kapitel 8.2.12. Die Einwaagen waren exakt identisch, sodass auf eine erneute Beschreibung der einzelnen Stufen verzichtet wird. Das *trans*-Diol (1*S*,2*S*)-**96a** wurde als roter Feststoff (115 mg, 0.28 mmol, 44 %, 95:5 *er*) erhalten. Die Synthese wurde mehrmals durchgeführt, sodass letztendlich mit größerer Menge, jedoch mit identischem Enantiomerenverhältnis von 95:5 *er*, weitergearbeitet wurde.

(1*S*,2*S*)-2-Acetoxy-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-8-hydroxy-6-methoxy-3-methyl-1,2-dihydroanthracen-9,10-dion [(1*S*,2*S*)-**101**]



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 7 wurde in einem *Schlenk*-Kolben das *trans*-Diol (1*S*,2*S*)-**96a** (226 mg, 543 μ mol, 1.00 Äq., 95:5 *er*) in trockenem Chloroform (20 mL) gelöst und auf -5°C gekühlt. DMAP (6.7 mg, 54.8 μ mol, 0.10 Äq.) und Essigsäureanhydrid (308 μ l, 3.26 mmol, 6.00 Äq.) wurden zugegeben und für drei Tage bei -5°C gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (CH_2Cl_2) konnte das Produkt (1*S*,2*S*)-**101** als roter Feststoff (166 mg, 362 μ mol, 67 %, 95:5 *er*) isoliert werden.

$R_f = 0.6$ (CH_2Cl_2).

er = 95:5

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -125.0$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

HPLC (Normalphase):

(1*R*,2*R*)-**101**: $t_R = 8.1$ min

(1*S*,2*S*)-**101**: $t_R = 9.1$ min

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm \cdot 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

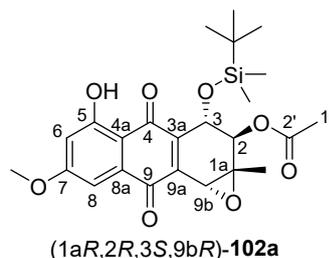
Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 95:5

Wellenlänge: 232 nm

Temperatur: 25 °C

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **101** überein.

(1a*R*,2*R*,3*S*,9*bR*)-2-Acetyl-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-7-methoxy-1a-methyl-4,9-dioxo-1a,2,3,4,9,9b-hexahydroanthra[1,2-*b*]oxiran [(1a*R*,2*R*,3*S*,9*bR*)-102a**]**



In Anlehnung an die allgemeine Versuchsvorschrift 5 wurde das Acetat (1*S*,2*S*)-**101** (160 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äq., 95:5 *er*) mit *m*-CPBA (72 %, 781 mg, 3.49 mmol, 10.0 Äq.) in Dichlormethan (33 mL) zur Reaktion gebracht. Der Ansatz wurde für fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂) konnte das Produkt (1a*R*,2*R*,3*S*,9*bR*)-**102a** als gelber Feststoff (118 mg, 0.25 mmol, 72 %, 95:5 *er*) erhalten werden.

R_f = 0.7 (CH₂Cl₂).

er = 95:5

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.2$ (c = 0.5, CHCl₃).

HPLC (Normalphase):

(1a*S*,2*S*,3*R*,9*bS*)-**102a**: t_R = 21.1 min

(1a*R*,2*R*,3*S*,9*bR*)-**102a** t_R = 24.1 min.

Säule: Lux Amylose-1 (250 mm · 46 mm, Fa. Phenomenex)

Flussrate: 0.5 mL/min

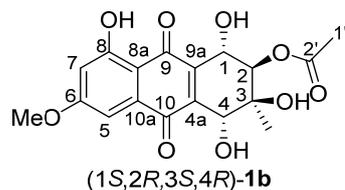
Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 99:1

Wellenlänge: 221 nm

Temperatur: 10 °C

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **102a** überein.

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2-Acetyl-1,3,4,8-tetrahydroxy-6-methoxy-3-methyl-9,10-dioxo-1,2,3,4,9,10-hexahydroanthracen (Altersolanol N) [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-1*b*]



In Anlehnung an die generelle Versuchsvorschrift 8 wurde in einem 25 mL *Schlenk*-Rohr das Epoxid (1*aR*,2*R*,3*S*,9*bR*)-**102a** (50.0 mg, 105 μ mol, 1.00 Äq., 95:5 *er*) in Dichlormethan (1.7 mL) gelöst, Perchlorsäure (70 %, 6.41 μ L, 79.0 μ mol, 0.75 Äq.) zugegeben und für 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach chromatographischer Reinigung *via* präparativer DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10) konnte Altersolanol N [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**] als oranger Feststoff (26.2 mg, 69.3 μ mol, 65 %, 95:5 *er*) isoliert werden, wobei ebenso Altersolanol A [(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c**] (4.80 mg, 14.3 μ mol, 13 %, 94:6 *er*) erhalten wurde.

$R_f = 0.4$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10).

er = 95:5

Drehwert:

$[\alpha]_D^{22} = -95.0$ ($c = 0.13$, MeOH).

Lit.: $[\alpha]_D^{22} = -17.1$ ($c = 0.033$ M, MeOH).^[105]

HPLC (Normalphase):

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1b**: $t_R = 15.0$ min

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**: $t_R = 21.5$ min

Säule: Chiralpak IA (250 mm · 46 mm, Fa. Daicel)

Flussrate: 0.5 mL/min

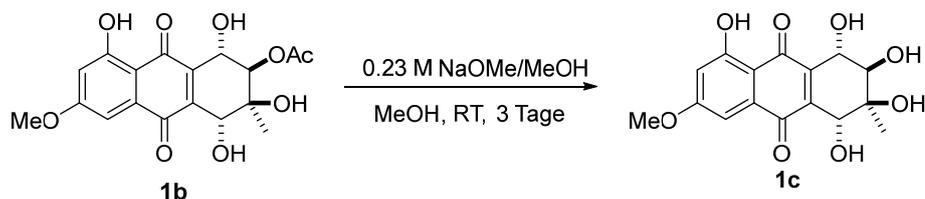
Eluent: *n*-Heptan/*i*-PrOH, 50:50

Wellenlänge: 220 nm

Temperatur: 25 °C

Die restlichen analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **1b** überein.

8.2.14 Reaktion zur Überprüfung der relativen Konfiguration von Altersolanol N



In einem Schraubdeckelgläschen wurde racemisches Altersolanol N (**1b**) (5.00 mg, 13.2 μmol , 1.00 Äq.) in Methanol (300 μL) gelöst und eine NaOMe/MeOH-Lösung (0.23 M, 60.3 μL , 13.9 μmol , 1.05 Äq.) mittels *Hamilton*-Spritze zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und racemisches Altersolanol A (**1c**) als Produkt (3.60 mg, 10.7 μmol , 81 %) isoliert. Die analytischen Daten für Altersolanol A (**1c**) waren mit denen aus Syntheseroute 1 und 2 identisch (vergleiche Kapitel 8.2.6).

9 Literaturverzeichnis

- [1] United Nations, World Population Prospects 2017 Revision.
- [2] World Health Organisation, World Cancer Report 2014.
- [3] S. Riedel, *BUMC Proceedings* **2005**, *18*, 21-25; 'Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination'.
- [4] S. Plotkin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2014**, *111*, 12283-12287; 'History of vaccination'.
- [5] M. R. Hilleman, *Vaccine* **2000**, *18*, 1436-1447; 'Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries'.
- [6] Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, *Epid. Bull.* **2018**, *34*, 335-382, 'Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health'.
- [7] K. Chumakov, E. Ehrenfeld, E. Wimmer, V. I. Agol, *Nat. Rev. Microbiol.* **2007**, *5*, 952-958; 'Vaccination against polio should not be stopped'.
- [8] J. Ehreth, *Vaccine* **2003**, *21*, 596-600; 'The global value of vaccination'.
- [9] C. Friedrich, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 392-398; 'Zwischen Zufall und gezielter Entwicklung: Die Geschichte der β -Lactam-Antibiotika'.
- [10] E. Chain, *Proc. R. Soc. London, Ser. B* **1971**, *179*, 293-319; 'Thirty years of penicillin therapy'.
- [11] A. Schatz, E. Bugle, S. A. Waksman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1944**, *55*, 66-69; 'Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria'.
- [12] A. E. Clatworthy, E. Pierson, D. T. Hung, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 541-548; 'Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy'.
- [13] D. J. Newman, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589-2599; 'Natural Products as Leads to Potential Drugs: An Old Process or the New Hope for Drug Discovery?'.
- [14] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335; 'Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010'.
- [15] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037; 'Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002'.
- [16] M. S. Butler, A. A. B. Robertson, M. A. Cooper, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1612-1661; 'Natural product and natural product derived drugs in clinical trials'.
- [17] A. Cassini, D. Plachouras, T. Eckmanns, M. Abu Sin, H.-P. Blank, T. Ducomble, S. Haller, T. Harder, A. Klingeberg, M. Sixtensson, E. Velasco, B. Weiß, P. Kramarz, D. Monnet, M. Kretzschmar, C. Suetens, *PLoS Med.* **2016**, e1002150; 'Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study'.
- [18] M. R. Gualano, R. Gili, G. Scaioli, F. Bert, R. Siliquini, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **2015**, *24*, 2-10; 'General population's knowledge and attitudes about antibiotics: A systematic review and meta-analysis'.

- [19] E. A. Belongia, B. Schwartz, *BMJ* **1998**, *317*, 668-671; 'Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients'.
- [20] T. F. Landers, B. Cohen, T. E. Wittum, E. L. Larson, *Public Health Rep.* **2012**, *127*, 4-22; 'A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential'.
- [21] I. Phillips, M. Casewell, T. Cox, B. De Groot, C. Friis, R. Jones, C. Nightingale, R. Preston, J. Waddell, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *53*, 28-52; 'Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data'.
- [22] A. E. van den Bogaard, E. E. Stobberingh, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *14*, 327-335; 'Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans'.
- [23] B. M. Marshall, S. B. Levy, *Clin. Microbiol. Rev.* **2011**, *24*, 718-733; 'Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health'.
- [24] World Health Organisation, Model List of Essential Medicines, 2017.
- [25] C. Gradmann, *Krankenh. hyg. up2date* **2014**, *09*, 109-121; 'Antibiotika und Antibiotikaresistenz – Infektionskrankheiten und ihre Kontrolle im 20. Jahrhundert'.
- [26] Akademie der Wissenschaften Hamburg, Deutsche Akademie der Naturforscher, Leopoldina, 'Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven, Stellungnahme', Band 2, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston, **2012**.
- [27] K. M. Overbye, J. F. Barrett, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 45-52; 'Antibiotics: Where did we go wrong?'.
- [28] V. T. DeVita, E. Chu, *Cancer Res.* **2008**, *68*, 8643-8653; 'A History of Cancer Chemotherapy'.
- [29] S.-T. Pan, Z.-L. Li, Z.-X. He, J.-X. Qiu, S.-F. Zhou, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2016**, *43*, 723-737; 'Molecular mechanisms for tumour resistance to chemotherapy'.
- [30] C. Holohan, S. Van Schaeybroeck, D. B. Longley, P. G. Johnston, *Nat. Rev. Cancer* **2013**, *13*, 714-726; 'Cancer drug resistance: an evolving paradigm'.
- [31] M. J. Piccart-Gebhart, M. Procter, B. Leyland-Jones, A. Goldhirsch, M. Untch, I. Smith, L. Gianni, J. Baselga, R. Bell, C. Jackisch, D. Cameron, M. Dowsett, C. H. Barrios, G. Steger, C.-S. Huang, M. Andersson, M. Inbar, M. Lichinitser, I. Láng, U. Nitz, H. Iwata, C. Thomssen, C. Lohrisch, T. M. Suter, J. Rüschoff, T. Sütő, V. Greatorex, C. Ward, C. Strahle, E. McFadden, M. S. Dolci, R. D. Gelber, *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1659-1672; 'Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer'.
- [32] G. Ebers, *Z. ägypt. Sprache u. Altert.kd.* **1873**, *11*, 41-46; 'Papyrus Ebers'.
- [33] R. P. Feldman, J. T. Goodrich, *Child's Nerv. Syst.* **1999**, *15*, 281-284; 'The Edwin Smith Surgical Papyrus'.
- [34] W. Boericke, M. Harms, 'Homöopathische Mittel und ihre Wirkungen, Materia medica und Repertorium', 1. Auflage, Grundlagen & Praxis Verlag, Leer, **1972**.
- [35] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253-256; 'Über künstliche Bildung des Harnstoffs'.

- [36] E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, R. E. K. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245-3247; 'Total Synthesis of Prostaglandins. Synthesis of the Pure *dl*-E₁, -F_{1α}, -F_{1β}, -A₁, and -B₁ Hormones'.
- [37] E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3247-3248; 'A New Total Synthesis of Prostaglandins of the E₁ and F₁ Series Including 11-Epiprostaglandins'.
- [38] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111-133; 'Robert Robinson Lecture: Retrosynthetic Thinking - Essentials and Examples'.
- [39] E. J. Corey, X.-M. Cheng, 'The logic of chemical synthesis', 1. Auflage, John Wiley & Sons, New York, **1989**.
- [40] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, *39*, 212-217; 'Eine unendliche chemische Geschichte'.
- [41] J. S. Millership, P. S. Collier, *Chirality* **1997**, *9*, 313-316; 'Topical Administration of Racemic Ibuprofen'.
- [42] S. T. U. Borman, *Chem. Eng. News* **1990**, *68*, 9-14; 'Chirality Emerges as Key Issue in Pharmaceutical Research'.
- [43] H. J. Roth, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **2009**, *28*, 66; 'Dex-, Lev-, Ar-, Es-, Rac-, neue "reine" Arzneistoffe – Bilanz der letzten fünf Jahre'.
- [44] R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32; 'Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture 2001)'.
- [45] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022; 'Asymmetric Catalysis: Science and opportunities (Nobel lecture)'.
- [46] C. R. Pye, M. J. Bertin, R. S. Lokey, W. H. Gerwick, R. G. Linington, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, *114*, 5601-5606; 'Retrospective analysis of natural products provides insights for future discovery trends'.
- [47] D. D. Baker, M. Chu, U. Oza, V. Rajgarhia, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1225-1244; 'The value of natural products to future pharmaceutical discovery'.
- [48] T. Hartmann, *Plant Syst. Evol.* **1985**, *150*, 15-34; 'Prinzipien des pflanzlichen Sekundärstoffwechsels'.
- [49] T. Hartmann, D. Ober, in *Carolo-Wilhelmina: Forschungsmagazin der Technischen Universität Braunschweig, Vol. 38*, **2003**, S. 26-32.
- [50] J. Sachs, 'Lehrbuch der Botanik', 1. Auflage, W. Engelmann, Leipzig, **1874**.
- [51] K. von Marilaun, 'Pflanzenleben; Band 1 und 2', 1. Auflage, Bibliographisches Institut, Leipzig Wien, **1890**.
- [52] J. B. Harborne, 'Introduction to Ecological Biochemistry', 4. Auflage, Academic Press, London, **1993**.
- [53] R. S. Redman, Y. O. Kim, C. J. D. A. Woodward, C. Greer, L. Espino, S. L. Doty, R. J. Rodriguez, *PLoS One* **2011**, *6*, 1-10; 'Increased Fitness of Rice Plants to Abiotic Stress Via Habitat Adapted Symbiosis: A Strategy for Mitigating Impacts of Climate Change'.
- [54] F. Waller, B. Achatz, H. Baltruschat, J. Fodor, K. Becker, M. Fischer, T. Heier, R. Hückelhoven, C. Neumann, D. von Wettstein, P. Franken, K.-H. Kogel, *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 13386-13391; 'The endophytic fungus *Piriformospora indica* reprograms barley to salt-stress tolerance, disease resistance, and higher yield'.
- [55] P. Proksch, J. Kjer, A. H. Aly, A. Debbab, *Apotheken-Magazin: Pharmazeutische Wissenschaft* **2010**, 8-12; 'Endophyten als Quelle pflanzlicher Arzneistoffe'.
- [56] A. De Bary, 'Morphologie und Physiologie der Pilze, Flechten, und Myxomyceten', 1. Auflage, Band 2, Wilhelm Engelmann, Leipzig, **1866**.
- [57] D. Wilson, *Oikos* **1995**, *73*, 274-276; 'Endophyte: The Evolution of a Term, and Clarification of Its Use and Definition'.
- [58] H. W. Zhang, Y. C. Song, R. X. Tan, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 753-771; 'Biology and chemistry of endophytes'.
- [59] F. O. Chagas, R. de Cassia Pessotti, A. M. Caraballo-Rodríguez, M. T. Pupo, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1652-1704; 'Chemical signaling involved in plant-microbe interactions'.
- [60] B. Schulz, C. Boyle, S. Draeger, A.-K. Römmert, K. Krohn, *Mycol. Res.* **2002**, *106*, 996-1004; 'Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites'.
- [61] P. Lehtonen, M. Helander, M. Wink, F. Sporer, K. Saikkonen, *Ecol. Lett.* **2005**, *8*, 1256-1263; 'Transfer of endophyte-origin defensive alkaloids from a grass to a hemiparasitic plant'.
- [62] O. Petrini, in *Microbial Ecology of Leaves* (Herausgeber: J. H. Andrews, S. S. Hirano), Springer Verlag New York Inc., New York, **1991**, S. 179-197.
- [63] O. Viret, O. Petrini, *Mycol. Res.* **1994**, *98*, 423-432; 'Colonization of beech leaves (*Fagus sylvatica*) by the endophyte *Discula umbrinella* (teleomorph: *Apiognomonium errabunda*)'.
- [64] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327; 'Plant Antitumor Agents. VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*'.
- [65] S. Malik, R. M. Cusidó, M. H. Mirjalili, E. Moyano, J. Palazón, M. Bonfill, *Process Biochem.* **2011**, *46*, 23-34; 'Production of the anticancer drug taxol in *Taxus baccata* suspension cultures: A review'.
- [66] G. M. Cragg, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 315-331; 'Paclitaxel (Taxol®): A Success Story With Valuable Lessons for Natural Product Drug Discovery and Development'.
- [67] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladourous, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630-634; 'Total synthesis of taxol'.
- [68] R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598; 'First Total Synthesis of Taxol. 1. Functionalization of the B Ring'.
- [69] R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P.

- Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600; 'First Total Synthesis of Taxol. 2. Completion of the C and D Rings'.
- [70] A. Stierle, G. Strobel, D. Stierle, *Science* **1993**, *260*, 214-216; 'Taxol and Taxane Production by *Taxomyces andreanae*, an Endophytic Fungus of Pacific Yew'.
- [71] I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985-7012; 'New and efficient approaches to the semisynthesis of taxol and its C-13 side chain analogs by means of β -lactam synthon method'.
- [72] R. A. Holton, *European Patent Application, Patent, EP0,400,971 A3*, **1990**, 'Methods for preparation of taxol'.
- [73] R. A. Holton, *United States, Patent, US5,274,124 A*, **1993**, 'Metal alkoxides'.
- [74] B. Braakhuis, B. Hill, M. Dietel, L. Kelland, M. Aapro, W. Zoli, P. Lelieveld, *Anticancer Res.* **1994**, *14*, 205-208; 'In vitro antiproliferative activity of docetaxel (Taxotere), paclitaxel (Taxol) and cisplatin against human tumour and normal bone marrow cells'.
- [75] O. Metzger-Filho, C. Moulin, E. de Azambuja, A. Ahmad, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2009**, *18*, 1183-1189; 'Larotaxel: broadening the road with new taxanes'.
- [76] M. D. Galsky, A. Dritselis, P. Kirkpatrick, W. K. Oh, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 677-678; 'Cabazitaxel'.
- [77] V. Bringi, P. G. Kadkade, E. J. Kane, C. L. Prince, B. Roach, B. F. Schubmehl, *European Patent Application, Patent, EP1,378,574, A1*, **1992**, 'Enhanced production of taxol and taxanes by cell cultures of taxus species'.
- [78] Y. Li, G. Zhang, B. A. Pfeifer, in *Biotechnology of Isoprenoids*, (Herausgeber: J. Schrader, J. Bohlmann), Springer International Publishing Switzerland, Heidelberg, **2015**, S. 405-425.
- [79] E. M. Freeman, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **1904**, *196*, 1-27; 'The Seed-Fungus of *Lolium temulentum*, L., the Darnel'.
- [80] A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 509-526; 'Natural Products from Plant-Associated Microorganisms: Distribution, Structural Diversity, Bioactivity, and Implications of Their Occurrence'.
- [81] R. X. Tan, W. X. Zou, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 448-459; 'Endophytes: a rich source of functional metabolites'.
- [82] J. Gusman, M. Vanhaelen, *Recent Res. Dev. Phytochem.* **2000**, *4*, 187-206; 'Endophytic fungi: an underexploited source of biologically active secondary metabolites'.
- [83] D. L. Hawksworth, R. Lücking, *Microbio. Spectr.* **2017**, *5*, 1-17; 'Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species'.
- [84] H. E. O'Brien, J. L. Parrent, J. A. Jackson, J.-M. Moncalvo, R. Vilgalys, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 5544-5550; 'Fungal Community Analysis by Large-Scale Sequencing of Environmental Samples'.
- [85] P. M. Kirk, P. F. Cannon, D. W. Minter, J. A. Stalpers, 'Dictionary of the Fungi', 10. Auflage, CABI, Wallingford, UK, **2008**.

- [86] H. Yu, L. Zhang, L. Li, C. Zheng, L. Guo, W. Li, P. Sun, L. Qin, *Microbiol. Res.* **2010**, *165*, 437-449; 'Recent developments and future prospects of antimicrobial metabolites produced by endophytes'.
- [87] R. N. Kharwar, A. Mishra, S. K. Gond, A. Stierle, D. Stierle, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1208-1228; 'Anticancer compounds derived from fungal endophytes: their importance and future challenges'.
- [88] B. P. Bashyal, E. M. K. Wijeratne, S. H. Faeth, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 724-728; 'Globosumones A–C, Cytotoxic Orsellinic Acid Esters from the Sonoran Desert Endophytic Fungus *Chaetomium globosum*'.
- [89] R. S. Redman, A. Litvintseva, K. B. Sheehan, J. M. Henson, R. J. Rodriguez, *Appl. Environ. Microbiol.* **1999**, *65*, 5193-5197; 'Fungi from Geothermal Soils in Yellowstone National Park'.
- [90] A. E. Arnold, L. C. Mejía, D. Kylo, E. I. Rojas, Z. Maynard, N. Robbins, E. A. Herre, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 15649-15654; 'Fungal endophytes limit pathogen damage in a tropical tree'.
- [91] L. H. Rosa, A. B. M. Vaz, R. B. Caligiorne, S. Campolina, C. A. Rosa, *Polar Biol.* **2009**, *32*, 161-167; 'Endophytic fungi associated with the Antarctic grass *Deschampsia antarctica* Desv. (Poaceae)'.
- [92] T. Zhang, Y.-F. Yao, *PLoS One* **2015**, e0130051; 'Endophytic Fungal Communities Associated with Vascular Plants in the High Arctic Zone are Highly Diverse and Host-Plant Specific'.
- [93] S. Niu, D. Liu, X. Hu, P. Proksch, Z. Shao, W. Lin, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1021-1030; 'Spiromastixones A-O, antibacterial chlorodepsidones from a deep-sea-derived *Spiromastix* sp. fungus'.
- [94] J. Kjer, A. Debbab, A. H. Aly, P. Proksch, *Nat. Protoc.* **2010**, *5*, 479-490; 'Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products'.
- [95] N. N. Gessler, A. S. Egorova, T. A. Belozerskaya, *Appl. Biochem. Microbiol.* **2013**, *49*, 85-99; 'Fungal Anthraquinones'.
- [96] M. Fouillaud, M. Venkatachalam, E. Girard-Valenciennes, Y. Caro, L. Dufossé, *Mar. Drugs* **2016**, *14*, 64; 'Anthraquinones and Derivatives from Marine-Derived Fungi: Structural Diversity and Selected Biological Activities'.
- [97] A. Stoessl, C. H. Unwin, J. B. Stothers, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2481-2484; 'Metabolites of *Alternaria solani* part V. Biosynthesis of altersolanol A and incorporation of altersolanol A-¹³C_x into altersolanol B and macrosporin'.
- [98] A. Stoessl, J. B. Stothers, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 378-382; 'Tetrahydroaltersolanol B, a hexahydroanthronol from *Alternaria solani*'.
- [99] R. Suemitsu, A. Nakamura, *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 2363-2364; 'Isolation and Identification of Altersolanol A from the Culture Liquid of *Alternaria porri* (Ellis) Ciferri'.
- [100] P. Pompeng, D. Sommit, N. Sriubolmas, N. Ngamrojanavanich, K. Matsubara, K. Pudhom, *Phytomedicine* **2013**, *20*, 918-922; 'Antiangiogenic effects of anthranoids

- from *Alternaria* sp., an endophytic fungus in a Thai medicinal plant *Erythrina variegata*.
- [101] B. Chen, Q. Shen, X. Zhu, Y. Lin, *Molecules* **2014**, *19*, 16529-16542; 'The Anthraquinone Derivatives from the Fungus *Alternaria* sp. XZSBG-1 from the Saline Lake in Bange, Tibet, China'.
- [102] U. Höller, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 876-882; 'Biologically Active Polyketide Metabolites from an Undetermined Fungicolous Hyphomycete Resembling *Cladosporium*'.
- [103] A. Debbab, A. H. Aly, R. Edrada-Ebel, V. Wray, W. E. G. Müller, F. Totzke, U. Zirrgiebel, C. Schächtele, M. H. Kubbutat, W. H. Lin, M. Mosaddak, A. Hakiki, P. Proksch, R. Ebel, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 626-631; 'Bioactive Metabolites from the Endophytic Fungus *Stemphylium globuliferum* isolated from *Mentha pulegium*'.
- [104] M.-H. Teiten, F. Mack, A. Debbab, A. H. Aly, M. Dicato, P. Proksch, M. Diederich, *Biorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3850-3858; 'Anticancer effect of altersolanol A, a metabolite produced by the endophytic fungus *Stemphylium globuliferum*, mediated by its pro-apoptotic and anti-invasive potential via the inhibition of NF- κ B activity'.
- [105] A. Debbab, A. H. Aly, R. Edrada-Ebel, V. Wray, A. Pretsch, G. Pescitelli, T. Kurtan, P. Proksch, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1351-1359; 'New Anthracene Derivatives – Structure Elucidation and Antimicrobial Activity'.
- [106] X. Yang, G. Strobel, A. Stierle, W. M. Hess, J. Lee, J. Clardy, *Plant Sci.* **1994**, *102*, 1-9; 'A fungal endophyte-tree relationship: *Phoma* sp. in *Taxus wallachiana*'.
- [107] P. D. Mishra, S. A. Verekar, S. K. Deshmukh, K. S. Joshi, H. H. Fiebig, G. Kelter, *Let. Appl. Microbiol.* **2014**, *60*, 387-391; 'Altersolanol A: a selective cytotoxic anthraquinone from a *Phomopsis* sp.'.
- [108] M. M. Wheeler, D. M. S. Wheeler, G. W. Peterson, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 288-289; 'Anthraquinone pigments from the phytopathogen *Phomopsis juniperovora* hahn'.
- [109] A. H. Aly, R. Edrada-Ebel, V. Wray, W. E. G. Müller, S. Kozzytska, U. Hentschel, P. Proksch, R. Ebel, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1716-1725; 'Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Ampelomyces* sp. isolated from the medicinal plant *Urospermum picroides*'.
- [110] H. M. Ge, Y. C. Song, C. Y. Shan, Y. H. Ye, R. X. Tan, *Planta Med.* **2005**, *71*, 1063-1065; 'New and Cytotoxic Anthraquinones from *Pleospora* sp. IFB-E006, an endophytic fungus in *Imperata cylindrical*'.
- [111] S. Kanamaru, M. Honma, T. Murakami, T. Tsushima, S. Kudo, K. Tanaka, K.-I. Nihei, T. Nehira, M. Hashimoto, *Chirality* **2012**, *24*, 137-146; 'Absolute Stereochemistry of Altersolanol A and Alterporriols'.
- [112] N. Okamura, H. Haraguchi, K. Hashimoto, A. Yagi, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1005-1009; 'Altersolanol-related antimicrobial compounds from a strain of *Alternaria solani*'.
- [113] M. Moussa, W. Ebrahim, M. El-Neketi, A. Mándi, T. Kurtán, R. Hartmann, W. Lin, Z. Liu, P. Proksch, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4074-4078; 'Tetrahydroanthraquinone derivatives from the mangrove-derived endophytic fungus *Stemphylium globuliferum*'.

- [114] C.-J. Zheng, C.-L. Shao, Z.-Y. Guo, J.-F. Chen, D.-S. Deng, K.-L. Yang, Y.-Y. Chen, X.-M. Fu, Z.-G. She, Y.-C. Lin, C.-Y. Wang, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 189-197; 'Bioactive Hydroanthraquinones and Anthraquinone Dimers from a Soft Coral-Derived *Alternaria* sp. Fungus'.
- [115] A. Stoessl, *Chem. Commun.* **1967**, 307-308; 'Altersolanol A, a Novel Tetrahydroanthraquinone'.
- [116] D. W. Cameron, R. I. T. Cromartie, D. G. I. Kingston, L. Todd, *J. Chem. Soc.* **1964**, 51-61; '10. Colouring Matters of the Aphididæ. Part XVII. The Structure and Absolute Stereochemistry of the Protoaphins'.
- [117] A. Stoessl, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 777-784; 'Relative stereochemistry of altersolanol A'.
- [118] M. Gordon, A. Stoessl, J. B. Stothers, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 122-124; 'Stereochemistry of some Altersolanol B Derivatives and their Correlation with Bostrycin'.
- [119] T. R. Kelly, M. Montury, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4309-4310; 'A regiochemically-controlled synthesis of altersolanol B'.
- [120] A. M. Becker, R. W. Rickards, K. J. Schmalzl, H. C. Yick, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 324-329; 'Metabolites of *Dactylaria lutea*: The Structures of Dactylariol and the Antiprotozoal Antibiotic Dacylarin'.
- [121] N. Okamura, A. Yagi, H. Haraguchi, K. Hashimoto, *J. Chromatogr. A* **1993**, *630*, 418-422; 'Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of altersolanol A, B, C, D, E and F'.
- [122] H. Haraguchi, T. Abo, A. Fukuda, N. Okamura, A. Yagi, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 989-992; 'Mode of phytotoxic action of altersolanols'.
- [123] J. Ondeyka, A. V. Buevich, R. T. Williamson, D. L. Zink, J. D. Polishook, J. Occi, F. Vicente, A. Basilio, G. F. Bills, R. G. Donald, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 497-502; 'Isolation, structure elucidation, and biological activity of altersolanol P using *Staphylococcus aureus* fitness test based genome-wide screening'.
- [124] A. Pretsch, P. Proksch, A. Debbab, *WO 2010/135759 A1*, **2010**, 'Novel Anthraquinone Derivatives'.
- [125] Y. Liu, A. Marmann, M. S. Abdel-Aziz, C. Y. Wang, W. E. G. Müller, W. H. Lin, A. Mándi, T. Kurtán, G. Daletos, P. Proksch, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2646-2653; 'Tetrahydroanthraquinone Derivatives from the Endophytic Fungus *Stemphylium globuliferum*'.
- [126] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416; 'Polyketide biosynthesis: a millennium review'.
- [127] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688-4716; 'The Biosynthetic Logic of Polyketide Diversity'.
- [128] B. Shen, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 285-295; 'Polyketide biosynthesis beyond the type I, II and III polyketide synthase paradigms'.
- [129] K. J. Weissman, in *Methods in Enzymology: Complex Enzymes in Microbial Natural Product Biosynthesis, Part B: Polyketides, Aminocoumarins and Carbohydrates, Vol. 459*,

- (Herausgeber: J. N. Abelson, M. I. Simon), Elsevier Inc., San Diego, USA, **2009**, S. 3-16.
- [130] R. M. Kohli, C. T. Walsh, *Chem. Commun.* **2003**, 297-307; 'Enzymology of acyl chain macrocyclization in natural product biosynthesis'.
- [131] A. Das, C. Khosla, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 631-639; 'Biosynthesis of Aromatic Polyketides in Bacteria'.
- [132] Y. Seshime, P. R. Juvvadi, I. Fujii, K. Kitamoto, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *331*, 253-260; 'Discovery of a novel superfamily of type III polyketide synthases in *Aspergillus oryzae*'.
- [133] N. Funa, Y. Ohnishi, I. Fujii, M. Shibuya, Y. Ebizuka, S. Horinouchi, *Nature* **1999**, *400*, 897-899; 'A new pathway for polyketide synthesis in microorganisms'.
- [134] U. Rix, C. Fischer, L. L. Remsing, J. Rohr, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 542-580; 'Modification of post-PKS tailoring steps through combinatorial biosynthesis'.
- [135] C. Olano, C. Méndez, J. A. Salas, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 571-616; 'Post-PKS tailoring steps in natural product-producing actinomycetes from the perspective of combinatorial biosynthesis'.
- [136] I. Fujii, N. Yoshida, S. Shimomaki, H. Oikawa, Y. Ebizuka, *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 1301-1309; 'An Iterative Type I Polyketide Synthase PKSN Catalyzes Synthesis of the Decaketide Alternapyrone with Regio-Specific Octa-Methylation'.
- [137] A. Stoessl, C. H. Unwin, J. B. Stothers, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 372-377; 'On the biosynthesis of some polyketide metabolites in *Alternaria solani*: ¹³C and ²Hmr studies'.
- [138] P. M. Dewick, in *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3. Auflage, (Herausgeber: P. M. Dewick), John Wiley & Sons, Chichester, **2002**, S. 39-135.
- [139] S. Griffiths, C. H. Mesarich, B. Saccomanno, A. Vaisberg, P. J. G. M. De Wit, R. Cox, J. Collemare, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2016**, *113*, 6851-6856; 'Elucidation of cladofulvin biosynthesis reveals a cytochrome P450 monooxygenase required for anthraquinone dimerization'.
- [140] R. Suemitsu, Y. Sakurai, K. Nakachi, I. Miyoshi, M. Kubota, K. Ohnishi, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 1301-1304; 'Alterporriol D and E, Modified Bianthraquinones from *Alternaria porri* (Ellis) Ciferri'.
- [141] N. Zhang, C. Zhang, X. Xiao, Q. Zhang, B. Huang, *Fitoterapia* **2016**, *110*, 173-180; 'New cytotoxic compounds of endophytic fungus *Alternaria sp.* isolated from *Broussonetia papyrifera* (L.) Vent'.
- [142] X.-M. Zhou, C.-J. Zheng, G.-Y. Chen, X.-P. Song, C.-R. Han, G.-N. Li, Y.-H. Fu, W.-H. Chen, Z.-G. Niu, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2021-2028; 'Bioactive Anthraquinone Derivatives from the Mangrove-Derived Fungus *Stemphylium sp.* 33231'.
- [143] A. Yagi, N. Okamura, H. Haraguchi, T. Abot, K. Hashimoto, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 87-91; 'Antimicrobial tetrahydroanthraquinones from a strain of *Alternaria solani*'.
- [144] R. Suemitsu, Y. Yamada, T. Sano, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2383-2384; 'Phytotoxic Activities of Altersolanol A, B and Dactylariol, and Activities of Altersolanol A against Some Microorganisms'.

- [145] A. A. Mortlock, K. M. Foote, N. M. Heron, F. H. Jung, G. Pasquet, J.-J. M. Lohmann, N. Warin, F. Renaud, C. De Savi, N. J. Roberts, T. Johnson, C. B. Dousson, G. B. Hill, D. Perkins, G. Hatter, R. W. Wilkinson, S. R. Wedge, S. P. Heaton, R. Odedra, N. J. Keen, C. Crafter, E. Brown, K. Thompson, S. Brightwell, L. Khatri, M. C. Brady, S. Kearney, D. McKillop, S. Rhead, T. Parry, S. Green, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2213-2224; 'Discovery, Synthesis, and in *Vivo* Activity of a New Class of Pyrazoloquinazolines as Selective Inhibitors of Aurora B Kinase'.
- [146] R. W. Wilkinson, R. Odedra, S. P. Heaton, S. R. Wedge, N. J. Keen, C. Crafter, J. R. Foster, M. C. Brady, A. Bigley, E. Brown, K. F. Byth, N. C. Barras, K. E. Mundt, K. M. Foote, N. M. Heron, F. H. Jung, A. A. Mortlock, F. T. Boyle, S. Green, *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 3682-3688; 'AZD1152, a Selective Inhibitor of Aurora B Kinase, Inhibits Human Tumor Xenograft Growth by Inducing Apoptosis'.
- [147] E. Hamilton, J. R. Infante, *Cancer Treat. Rev.* **2016**, *45*, 129-138; 'Targeting CDK4/6 in patients with cancer'.
- [148] K. Krohn, H. Markus, H. P. Kraemer, W. Frank, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1033-1041; '*rac*-Altersolanol A and Related Tetrahydroanthraquinones, Total Synthesis and Cytotoxic Properties'.
- [149] Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539; 'Vicinal Diol Cyclic Sulfates. Like Epoxides Only More Reactive'.
- [150] H.-S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7051-7091; 'Cyclic Sulfites and Cyclic Sulfates in Organic Synthesis'.
- [151] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122; 'Synthesen in der hydroaromatischen Reihe; I. Mitteilung: Anlagerung von "Di-en"-kohlenwasserstoffen'.
- [152] K. Alder, G. Stein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 1-33; 'Über den sterischen Verlauf von Additions- und Substitutions-reaktionen. I. Zur Stereochemie der Dien-synthese'.
- [153] K. Alder, G. Stein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 197-211; 'Über den sterischen Verlauf von Additions- und Substitutions-reaktionen. II. Zur Stereochemie der Dien-synthese'.
- [154] K. Alder, G. Stein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 211-227; 'Über den sterischen Verlauf von Additions- und Substitutions-reaktionen. III. Über endo-exo-Isomerie'.
- [155] O. Diels, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 1452-1467; 'Zur Kenntnis des Mechanismus der Dien-Synthese, I. Mitteil.: Über den Reaktionsverlauf zwischen Malonestern sowie Cyanessigester und Acetylen-dicarbonsäureester bei Gegenwart von Pyridinacetat'.
- [156] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223-4251; 'The Total Synthesis of Steroids'.
- [157] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109-1110; 'The Synthesis of Morphine'.
- [158] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380-1393; 'The Synthesis of Morphine'.

- [159] P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436-4437; 'Acceleration of the Diels-Alder Reaction by Aluminium Chloride'.
- [160] Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217-9219; 'Synthetic Studies on Tetrodotoxin and Related Compounds. III. A Stereospecific Synthesis of an Equivalent of Acetylated Tetrodamine'.
- [161] R. A. Dickinson, R. Kubela, G. A. MacAlpine, Z. Stojanac, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2377-2380; 'A Stereospecific Synthesis of Ring A-aromatic Steroids'.
- [162] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397; 'Stereochemistry of Electrocyclic Reactions'.
- [163] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046-2048; 'Selection Rules for Concerted Cycloaddition Reactions'.
- [164] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511-2513; 'Selection Rules for Sigmatropic Reactions'.
- [165] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797-869; 'Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie'.
- [166] I. Fleming, 'Molekülorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen', 1. Auflage, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Deutschland, **2012**.
- [167] K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361-369; 'The Frontier Molecular Orbital Theory of Cycloaddition Reactions'.
- [168] R. E. Townshend, G. Ramunni, G. Segal, W. J. Hehre, L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2190-2198; 'Organic Transition States. V. The Diels-Alder Reaction'.
- [169] S.-I. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 437-438; 'Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalysed by Chiral Alkoxyaluminium Dichloride'.
- [170] H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019; 'Catalytic Asymmetric Diels-Alder Reactions'.
- [171] D. A. Evans, J. S. Johnson, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III, Vol. 3*, (Herausgeber: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, **1999**, S. 1177-1235.
- [172] H. Du, K. Ding, in *Handbook of Cyclization Reactions, Vol. 1*, (Herausgeber: S. Ma), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2010**, S. 1-57.
- [173] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742-1773; 'Die Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese'.
- [174] C. C. Nawrat, C. J. Moody, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2056-2077; 'Quinones as Dienophiles in the Diels-Alder Reaction: History and Applications in Total Synthesis'.
- [175] J.-A. Funel, S. Abele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3822-3863; 'Industrial Applications of the Diels-Alder Reaction'.
- [176] D. H. Ryu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800-4802; 'Enantioselective and Structure-Selective Diels-Alder Reactions of Unsymmetrical

- Quinones Catalyzed by a Chiral Oxazaborolidinium Cation. Predictive Selection Rules'.
- [177] H. H. Inhoffen, H. Muxfeldt, H. Schaefer, H. Kramer, *Croat. Chem. Acta* **1957**, *29*, 329-345; 'Structural and steric course of organometallic reactions on diene adducts of 1,4-naphthoquinones'.
- [178] H. Muxfeldt, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 825-828; 'Synthese eines Terramycin-Bausteins'.
- [179] A. J. Birch, V. H. Powell, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3467-3470; 'Synthesis of some polycyclic quinones through 1-methoxycyclohexa-1,3-dienes'.
- [180] R. K. Boeckman, T. M. Dolak, K. O. Culos, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7098-7100; 'Diels-Alder Cycloaddition of Juglone Derivatives: Elucidation of Factors Influencing Regiochemical Control'.
- [181] D. Böse, W. Frey, J. Pietruszka, *Synthesis* **2014**, *46*, 2524-2532; 'The 'Mikami'-Catalyst in Enantioselective Diels-Alder Reactions of Juglone-Based Dienophiles with Different 1-Oxygenated Dienes: An Investigation on the Substitution Pattern Dependent Regioselectivity'.
- [182] B. M. Trost, J. Ippen, W. C. Vladuchick, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8116-8118; 'On the Regioselectivity of the Catalyzed and Uncatalyzed Diels-Alder Reaction'.
- [183] T. R. Kelly, M. Montury, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4311-4314; 'Lewis acid-catalyzed Diels-Alder reactions of peri-hydroxylated naphthoquinones: A regiochemical divergence'.
- [184] E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667; 'Catalytic Enantioselective Diels-Alder reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications'.
- [185] S. Reymond, J. Cossy, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359-5406; 'Copper-Catalyzed Diels-Alder Reactions'.
- [186] K. Narasaka, *Synthesis* **1991**, 1-11; 'Chiral Lewis Acids in Catalytic Asymmetric Reactions'.
- [187] K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 643-646; 'Chiral Titanium Complex-Catalyzed Diels-Alder Reaction: A Practical Route to Anthracycline Intermediates'.
- [188] K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812-2820; 'Asymmetric Catalysis of Diels-Alder Cycloadditions by an MS-Free Binaphthol-Titanium Complex: Dramatic Effect of MS, Linear vs Positive Nonlinear Relationship, and Synthetic Applications'.
- [189] K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940-1941; 'Asymmetric Glyoxylate-Ene Reaction Catalyzed by Chiral Titanium Complexes: A Practical Access to α -Hydroxy Esters in High Enantiomeric Purities'.
- [190] K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949-3954; 'Catalytic Asymmetric Glyoxylate-Ene Reaction: A Practical Access to α -Hydroxy Esters in High Enantiomeric Purities'.
- [191] K. Mikami, M. Terada, S. Narisawa, T. Nakai, *Synlett* **1992**, 255-265; 'Asymmetric Catalysis for Carbonyl-Ene Reaction'.

- [192] G. H. Posner, H. Dai, D. S. Bull, J.-K. Lee, F. Eydoux, Y. Ishihara, W. Welsh, N. Pryor, S. Petr, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 671-676; 'Lewis Acid-Promoted, Stereocontrolled, Gram Scale, Diels-Alder Cycloadditions of Electronically Matched 2-Pyrones and Vinyl Ethers: The Critical Importance of Molecular Sieves and the Temperature of Titanium Coordination with the Pyrone'.
- [193] M. Terada, Y. Matsumoto, Y. Nakamura, K. Mikami, *Chem. Commun.* **1997**, 281-282; 'Anomalous role of molecular sieves 4A in the preparation of abinaphthol-derived active μ_3 -oxo titanium catalyst'.
- [194] M. Terada, Y. Matsumoto, Y. Nakamura, K. Mikami, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 267-272; 'Molecular assembly of BINOL-Ti complexes into an active μ_3 -oxo titanium catalyst'.
- [195] K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671-5680; 'Chiral Titanium Complex-Catalyzed Carbonyl-Ene Reaction with Glyoxylate: Remarkable Positive Nonlinear Effect'.
- [196] J. D. White, Y. Choi, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4306-4327; 'Catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reactions of Benzoquinone. Total Synthesis of (-)-Ibogamine'.
- [197] K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359-5371; 'Total Synthesis of Colombiasin A and Determination of Its Absolute Configuration'.
- [198] K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, W. Mägerlein, R. Kranich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2543-2547; 'Totalsynthese von Colombiasin A'.
- [199] J. D. White, Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373-2376; 'Catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reaction of Benzoquinone. Total Synthesis of (-)-Ibogamine'.
- [200] D. E. Ward, J. Shen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2843-2846; 'Enantioselective Total Synthesis of Cyathin A₃'.
- [201] M. Breuning, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1559-1562; 'Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions of 1,4-Quinone Monoketals'.
- [202] D. Böse, Dissertation, 'Enantioselektive Allyladditionen und Diels-Alder Reaktionen – Effiziente Werkzeuge in der Synthese Tetrahydrochinon- und Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe', Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Düsseldorf), **2014**.
- [203] K. Maruoka, M. Sakurai, J. Fujiwara, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4895-4898; 'Asymmetric Diels-Alder reaction directed toward chiral anthracycline intermediates'.
- [204] T. R. Kelly, A. Whiting, N. S. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510-3512; 'A Rationally Designed, Chiral Lewis Acid for the Asymmetric Induction of Some Diels-Alder reactions'.
- [205] T. R. Kelly, J. K. Saha, R. R. Whittle, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3679-3685; 'Bostrycin: Structure Correction and Synthesis'.
- [206] P. Wipf, J.-K. Jung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319-6337; 'Formal Total Synthesis of (+)-Diepoxin σ '.

- [207] X. Li, J. Han, A. X. Jones, X. Lei, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 458-468; 'Chiral Boron Complex-Promoted Asymmetric Diels–Alder Cycloaddition and Its Application in Natural Product Synthesis'.
- [208] C. Qi, Y. Xiong, V. Eschenbrenner-Lux, H. Cong, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 798-801; 'Asymmetric Syntheses of the Flavonoid Diels–Alder Natural Products Sanggenons C and O'.
- [209] B. M. Trost, D. O'Krongly, J. L. Belletire, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595-7596; 'A Model for Asymmetric Induction in the Diels-Alder Reaction'.
- [210] R. Rieger, E. Breitmaier, *Synthesis* **1990**, 697-701; 'Asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen mit chiralen 2-Methyl-1-(1-arylethoxy)-1, 3-butadienen'.
- [211] G. Zadel, R. Rieger, E. Breitmaier, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1343-1346; 'Enantioselektive Terpensynthesen durch Diels-Alder-Reaktion von 1-(1-Arylalkoxy)-2-methyl-1, 3-butadien mit Isopren'.
- [212] M. Flock, M. Nieger, E. Breitmaier, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 451-455; 'Diastereoselektive Synthese von Anthracyclinon-Vorläufern'.
- [213] C. Siegel, E. R. Thornton, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5225-5228; 'Conformational model for asymmetric Diels-Alder reactions with chiral dienes'.
- [214] C. Siegel, E. R. Thomton, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1413-1428; 'Diels-Alder Reactions with Dienes Bearing a Remote Stereogenic Center. Conformational Model for Diastereofacial Selectivity'.
- [215] K. Tiefenbacher, V. B. Arion, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2690-2693; 'A Diels–Alder Approach to (–)-Ovalicin'.
- [216] G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 367-373; 'A Simple and Practical Synthesis of (+)-2-Bromobicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxaldehyde via Chiral Lewis Acid Catalyzed [4+2] Cycloaddition'.
- [217] E. J. Corey, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966-8967; 'First Application of Attractive Intramolecular Interactions to the Design of Chiral Catalysts for Highly Enantioselective Diels-Alder Reactions'.
- [218] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244; 'New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction'.
- [219] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; 'Catalytic Asymmetric Dihydroxylation'.
- [220] T. Prangé, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4422-4431; 'Synthesis of Phytuberin. 4-endo-tet Acid-Catalyzed Cyclization of α -Hydroxy Epoxides'.
- [221] M. R. Monaco, S. Prévost, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8142-8145; 'Organocatalytic Asymmetric Hydrolysis of Epoxides'.
- [222] A. Defoin, J. Pires, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1653-1670; 'From 1-(Silyloxy)butadiene to 4-Amino-4-Deoxy-DL-Erythrose and to 1-Amino-1-Deoxy-DL-Erythritol Derivatives via hetero-Diels-Alder Reactions with Acylnitroso Dienophiles'.

- [223] P. Duhamel, D. Cahard, J.-M. Poirier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2509-2511; 'Unprecedented Route to Enolates from Silyl Enol Ethers and Enol Acetates: Reaction with Hard and Soft Electrophiles'.
- [224] P. Cazeau, F. Duboudin, F. Moulines, O. Babot, J. Dunogues, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075-2088; 'A new practical synthesis of silyl enol ethers: Part. I. From simple aldehydes and ketones'.
- [225] D. Cahard, P. Duhamel, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1023-1031; 'Alkoxide-Mediated Preparation of Enolates from Silyl Enol Ethers and Enol Acetates – From Discovery to Synthetic Applications'.
- [226] J.-M. Lin, B.-S. Liu, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 739-749; 'A Practical Method for the Preparation of Trimethylsilyl Enol Ethers'.
- [227] J. P. Gesson, J. C. Jacquesy, B. Renoux, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2761-2764; 'Approach to the synthesis of steffimycins preparation and antibacterial activity of (\pm) 8-demethoxy 7-epi (?) steffimycinone'.
- [228] J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3455-3464; 'Reactions of ketene acetals-14: The use of simple mixed vinylketene acetals in the annulation of quinones'.
- [229] T. R. Kelly, W. Xu, Z. Ma, Q. Li, V. Bhushan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5843-5844; 'Syntheses of the Benzo[*a*]naphthacenequinone pigments G-2N and G-2A'.
- [230] P. Martin, S. Rodier, M. Mondon, B. Renoux, B. Pfeiffer, P. Renard, A. Pierré, J.-P. Gesson, *Biorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 253-260; 'Synthesis and Cytotoxic Activity of Tetracenomyacin D and of Saintopin Analogues'.
- [231] S. Gattinoni, L. Merlini, S. Dallavalle, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1049-1051; 'First total synthesis of topopyrone C'.
- [232] M. A. Elban, S. M. Hecht, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 785-793; 'Total Synthesis of the Topopyrones: A New Class of Topoisomerase I Poisons'.
- [233] L. Foulgoc, D. Sissouma, M. Evain, S. Collet, A. Guingant, *Synlett* **2012**, *23*, 768-772; 'A Diels-Alder Approach to Anthrapyran Antibiotics'.
- [234] D. W. Cameron, G. I. Feutrill, P. G. Griffiths, B. K. Merrett, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2421-2422; 'An expeditious synthesis of anthracyclines'.
- [235] R. T. Kelly, L. Ananthasubramanian, K. Borah, J. W. Gillard, R. N. Goerner, P. F. King, J. M. Lyding, W.-G. Tsang, J. Vaya, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4569-4577; 'An efficient, regiospecific synthesis of (\pm)-Daunomycinone'.
- [236] D. S. Larsen, R. J. Stoodley, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4711-4732; 'An enantioselective synthesis of (+)-bostrycin leading to a revision of the absolute configuration of its natural antipode'.
- [237] Y. Kobayashi, A. D. William, Y. Tokoro, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7903-7906; 'Sharpless Asymmetric Dihydroxylation of *trans*-Propenylphosphonate by Using a Modified AD-mix- α and the Synthesis of Fosfomycin'.
- [238] Y. L. Bennani, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2079-2082; 'Asymmetric Dihydroxylation (AD) of *N,N*-Dialkyl and *N*-Methoxy-*N*-methyl α,β - and β,γ -Unsaturated Amides'.

- [239] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976; 'The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation'.
- [240] O. Lepage, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2183-2186; 'New Strategy for Convergent Steroid Synthesis'.
- [241] T. Qin, J. A. Porco, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3107-3110; 'Total Syntheses of Secalonic Acids A and D'.
- [242] T. Qin, T. Iwata, T. T. Ransom, J. A. Beutler, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15225-15233; 'Syntheses of Dimeric Tetrahydroxanthones with Varied Linkages: Investigation of "Shapeshifting" Properties'.
- [243] M. Ishiguro, H. Saito, Y. Hirano, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2503-2506; 'Neighbouring Group Effects. Part 1. Effect of α -Hydroxy- and α -Acetoxy-groups on the Ring Opening of Steroidal 4,5-Epoxides'.
- [244] G. A. Morrison, J. B. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 345-351; 'Neighbouring Group Participation in the Cleavage of Some Steroidal Hydroxy Epoxides'.
- [245] O. Corminboeuf, L. E. Overman, L. D. Pennington, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1543-1546; 'Total Synthesis of the Reputed Structure of Alcyonin and Reassignment of Its Structure'.
- [246] G. Mehta, R. S. Senaiar, M. K. Bera, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2264-2272; 'Novel Conformationally Locked Inositols: From Aromatics to Annulated Cyclitols'.
- [247] G. Mehta, S. R. Pujar, S. S. Ramesh, K. Islam, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3373-3376; 'Enantioselective total synthesis of polyoxygenated cyclohexanoids: (+)-streptol, *ent*-RKTS-33 and putative '(+)-parasitenone'. Identity of parasitenone with (+)-epoxydon'.
- [248] F. Karaki, K. Ohgane, K. Dodo, Y. Hashimoto, *Biorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5297-5309; 'Structure-activity relationship studies of Niemann-Pick type C1-like 1 (NPC1L1) ligands identified by screening assay monitoring pharmacological chaperone effect'.
- [249] L. Emmanuvel, T. M. A. Shaikh, A. Sudalai, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5071-5074; 'NaIO₄/LiBr-mediated Diastereoselective Dihydroxylation of Olefins: A Catalytic Approach to the Prevost-Woodward Reaction'.
- [250] R. B. Woodward, F. V. Brutcher Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 209-211; '*cis*-Hydroxylation of a Synthetic Steroid Intermediate with Iodine, Silver Acetate and Wet Acetic Acid'.
- [251] G. Sudhakar, K. Satish, J. Raghavaiah, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10010-10020; 'Total Synthesis and Absolute Configuration of Curvularides A-E'.
- [252] G. Zemplén, Z. Csürös, S. Angyal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70*, 1848-1856; 'Über benzylierte Derivate des Lävoglucosans und der Glucose'.
- [253] P. Deslongchamps, R. Chênevert, R. J. Taillefer, C. Moreau, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1601-1615; 'The Hydrolysis of Cyclic Orthoesters. Stereoelectronic Control in the Cleavage of Hemioorthoester Tetrahedral Intermediates'.

- [254] P. Deslongchamps, 'Stereolectronic Effects in Organic Chemistry', 1. Auflage, Pergamon Press Ltd., Oxford, England, **1983**.
- [255] H. Y. Godage, A. M. Riley, T. J. Woodman, M. P. Thomas, M. F. Mahon, B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2275-2288; 'Regioselective Opening of *myo*-Inositol Orthoesters: Mechanism and Synthetic Utility'.
- [256] H. Y. Godage, A. M. Riley, T. J. Woodman, B. V. L. Potter, *Chem. Commun.* **2006**, 2989-2991; 'Regioselective hydrolysis of *myo*-inositol 1,3,5-orthobenzoate *via* a 1,2-bridged 2'-phenyl-1',3'-dioxolan-2'-ylium ion provides a rapid route to the anticancer agent Ins(1,3,4,5,6)P₅'.
- [257] E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809-1810; 'Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. Enantioselective Acylation Mediated by a Chiral (Dimethylamino)pyridine Derivative'.
- [258] C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6136-6167; 'Organokatalytischer, enantioselektiver Acyltransfer auf racemische sowie *meso*-Alkohole, -Amine und -Thiole'.
- [259] A. E. Díaz-Álvarez, L. Mesas-Sánchez, P. Dinér, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 522-524; 'Nichtenzymatische dynamische kinetische Racematspaltung sekundärer Arylalkohole: planar-chirale Ferrocen- und Rutheniumkatalysatoren im Zusammenspiel'.
- [260] V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351-1354; 'Benzotetramisole: A Remarkably Enantioselective Acyl Transfer Catalyst'.
- [261] V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1115-1118; 'Homobenzotetramisole: An Effective Catalyst for Kinetic Resolution of Aryl-Cycloalkanols'.
- [262] H. Zhou, Q. Xu, P. Chen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6494-6499; 'Kinetic resolution of 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-aryl-propionates catalyzed by organocatalyst (R)-benzotetramisole'.
- [263] C. Joannesse, C. P. Johnston, C. Concellón, C. Simal, D. Philp, A. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8914-8918; 'Isothiourea-Catalyzed Enantioselective Carboxy Group Transfer'.
- [264] Q. Xu, H. Zhou, X. Geng, P. Chen, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2232-2238; 'Nonenzymatic kinetic resolution of racemic 2,2,2-trifluoro-1-aryl ethanol via enantioselective acylation'.
- [265] T. Murata, T. Kawanishi, A. Sekiguchi, R. Ishikawa, K. Ono, K. Nakata, I. Shiina, *Molecules* **2018**, *23*, 2003; 'Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxyamides Using a Diphenylacetyl Component as an Acyl Source and a Chiral Acyl-Transfer Catalyst'.
- [266] W. Chen, Y. Liu, Z. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1665-1668; 'A Highly Efficient and Practical New Allylboronate Tartramide for the Asymmetric Allylboration of Achiral Aldehydes'.
- [267] L. Gao, J. Han, X. Lei, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 360-363; 'Enantioselective Total Syntheses of Kuwanon X, Kuwanon Y, and Kuwanol A'.
- [268] D. S. Larsen, M. D. O'Shea, S. Brooker, *Chem. Commun.* **1996**, 203-204; 'Total syntheses of the angucyclinone antibiotics (+)-emycin A and (+)-ochromycinone'.

- [269] Y. Li, Y.-H. Su, D.-J. Dong, Z. Wu, S.-K. Tian, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18275-18278; 'Chiral boron Lewis acid-catalyzed asymmetric synthesis of 4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines'.
- [270] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878; 'Enantioselective Catalytic Conjugate Addition of Dialkylzinc Reagents using Copper-Phosphoramidite Complexes; Ligand Variation and Non-linear Effects'.
- [271] E. G. Baggiolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennessy, A. D. Batcho, J. F. Sereno, M. R. Uskokovic, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3098-3108; 'Stereocontrolled Total Synthesis of 1 α ,2*S*-Dihydroxycholecalciferol and 1 α ,2*S*-Dihydroxyergocalciferol'.
- [272] N. Chen, M. B. Carrière, R. S. Laufer, N. J. Taylor, G. I. Dmitrienko, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 381-384; 'A Biogenetically-Inspired Synthesis of a Ring-D Model of Kinamycin F: Insights into the Conformation of Ring D'.
- [273] T. Ohtani, H. Kanda, K. Misawa, Y. Urakawa, K. Toshima, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2270-2273; 'Synthetic studies of incednine: synthesis of C1-C13 pentaenoic acid segment'.
- [274] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578; 'Directed Reduction of β -Hydroxy Ketones Employing Tetramethylammonium Triacetoxyborohydride'.
- [275] N. Hashimoto, A. Kanda, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 405-406; 'Practical and Environmentally Friendly Epoxidation of Olefins Using Oxone'.
- [276] K. Ohnishi, R. Suemitsu, M. Kubota, H. Matano, Y. Yamada, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2593-2595; 'Biosyntheses of alterporriol D and E by *Alternaria porri*'.
- [277] K. Ohnishi, H. Tanabe, S. Hayashi, R. Suemitsu, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 42-43; 'Biosynthesis of Alterporriol A by *Alternaria porri*'.
- [278] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, (Herausgeber: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore), Springer Verlag, Wien, **2001**, S. 1-249.
- [279] H. Hussain, A. Al-Harrasi, I. R. Green, G. Abbas, I. Ahmed, in *Studies in Natural Products Chemistry*, (Herausgeber: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, Niederlande, **2015**, S. 447-517.
- [280] G. Bringmann, S. Tasler, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 331-343; 'Oxidative aryl coupling reactions: a biomimetic approach to configurationally unstable or axially chiral biaryl natural products and related bioactive compounds'.
- [281] D. Drochner, W. Hüttel, M. Nieger, M. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 931-933; 'Unselective Phenolic Coupling of Methyl 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoate – A Valuable Tool for the Total Synthesis of Natural Product Families'.
- [282] A. A. O. Sarhan, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730-2744; 'Iron(III) chloride in oxidative C-C coupling reactions'.

- [283] T. Quell, N. Beiser, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4307-4310; 'Facile and Selective Cross-Coupling of Phenols Using Selenium Dioxide'.
- [284] T. Quell, M. Mirion, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 115-119; 'Solvent-Dependent Facile Synthesis of Diaryl Selenides and Biphenols Employing Selenium Dioxide'.
- [285] Y. E. Lee, T. Cao, C. Torruellas, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6782-6785; 'Selective Oxidative Homo- and Cross-Coupling of Phenols with Aerobic Catalysts'.
- [286] Q.-X. Guo, Z.-J. Wu, Z.-B. Luo, Q.-Z. Liu, J.-L. Ye, S.-W. Luo, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13927-13938; 'Highly Enantioselective Oxidative Couplings of 2-Naphthols Catalyzed by Chiral Bimetallic Oxovanadium Complexes with Either Oxygen or Air as Oxidant'.
- [287] M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193-3207; 'Total synthesis of chiral biaryl natural products by asymmetric biaryl coupling'.
- [288] K. Morimoto, K. Sakamoto, Y. Ohnishi, T. Miyamoto, M. Ito, T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8726-8731; 'Metal-Free Oxidative *para* Cross-Coupling of Phenols'.
- [289] C. Engelmann, S. Illner, U. Kragl, *Process Biochem.* **2015**, *50*, 1591-1599; 'Laccase initiated C-C couplings: Various techniques for reaction monitoring'.
- [290] B. Pickel, M.-A. Constantin, J. Pfannstiel, J. Conrad, U. Beifuss, A. Schaller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 202-204; 'An Enantiocomplementary Dirigent Protein for the Enantioselective Laccase-Catalyzed Oxidative Coupling of Phenols'.
- [291] W. Bauer, R. Stadler, M. H. Zenk, *Bot. Acta* **1992**, *105*, 370-374; 'Peroxidase Catalyzed Dimerization and Demethylation of Protoberberine Alkaloids'.
- [292] J. Ralph, K. Lundquist, G. Brunow, F. Lu, H. Kim, P. F. Schatz, J. M. Marita, R. D. Hatfield, S. A. Ralph, J. H. Christensen, W. Boerjan, *Phytochem. Rev.* **2004**, *3*, 29-60; 'Lignins: Natural polymers from oxidative coupling of 4-hydroxyphenylpropanoids'.
- [293] T. Wezeman, S. Bräse, K.-S. Masters, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 6-28; 'Xanthone dimers: a compound family which is both common and privileged'.
- [294] C. G. Girol, K. M. Fisch, T. Heinekamp, S. Günther, W. Hüttel, J. Piel, A. A. Brakhage, M. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9788-9791; 'Regio- and Stereoselective Oxidative Phenol Coupling in *Aspergillus niger*'.
- [295] M. H. Zenk, R. Gerardy, R. Stadler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1725-1727; 'Phenol Oxidative Coupling of Benzylisoquinoline Alkaloids is catalysed by Regio- and Stereo-selective Cytochrome P-450 linked Plant Enzymes: Salutaridine and Berbamunine'.
- [296] N. Kaur, S. Kumar, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3168-3175; 'Near-IR region absorbing 1,4-diaminoanthracene-9,10-dione motif based ratiometric chemosensors for Cu²⁺'.

- [297] H. Wulff, H. Rauer, T. Düring, C. Hanselmann, K. Ruff, A. Wrisch, S. Grissmer, W. Hänsel, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4542-4549; 'Alkoxy-psoralens, Novel Nonpeptide Blockers of *Shaker*-Type K⁺ Channels: Synthesis and Photoreactivity'.
- [298] Y. Jin, S. K. Gill, P. D. Kirchhoff, B. Wan, S. G. Franzblau, G. A. Garcia, H. D. H. Showalter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6094-6099; 'Synthesis and structure-activity relationships of novel substituted 8-amino, 8-thio, and 1,8-pyrazole congeners of antitubercular rifamycin S and rifampin'.
- [299] R. A. Fernandes, V. P. Chavan, S. V. Mulay, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 487-492; 'A concise and improved synthesis of (+)-eleutherin, (+)-allo-eleutherin and a formal synthesis of (+)-nocardione B'.
- [300] J.-Y. Le Brazidec, A. Kamal, D. Busch, L. Thao, L. Zhang, G. Timony, R. Grecko, K. Trent, R. Lough, T. Salazar, S. Khan, F. Burrows, M. F. Boehm, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3865-3873; 'Synthesis and Biological Evaluation of a New Class of Geldanamycin Derivatives as Potent Inhibitors of Hsp90'.
- [301] E. Riechokainen, I. E. Mikerin, N. N. Slobodyan, S. E. Severin, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10161-10166; 'Stereoselective Synthesis of 3'-Fluoro- and 3'-Azido-4'-methyl-2',3'-D-*glycero*-pentofuranoside-5-fluorouracils'.
- [302] H.-J. Liu, G. Ulíbarri, E. N. C. Browne, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1545-1554; 'Diels-Alder reactions of 2-carbomethoxy-4,4-dimethyl-2-cyclopenten-1-one'.
- [303] G. Pan, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4801-4811; 'Unified Total Syntheses of Fawcettimine Class Alkaloids: Fawcettimine, Fawcettidine, Lycoflexine, and Lycoposerramine B'.
- [304] E. Taskinen, V. M. Mikkala, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 613-616; 'Thermodynamics of vinyl ethers—XXVII: Thermodynamic stability of β -methoxy-substituted α,β -unsaturated ketones and the corresponding carboxylic esters'.
- [305] R. Chaudhuri, U. Kazmaier, *Synlett* **2014**, *25*, 693-695; 'Stereoselective Formation of (*E*)- β -Alkoxy Acrylates from Fischer Carbene Complexes and Chelated Amino Acid Ester Enolates'.
- [306] J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4911-4914; 'Regiospecific syntheses of quinones using vinylketene acetals derived from unsaturated esters'.
- [307] S. Essig, S. Bretzke, R. Müller, D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19362-19365; 'Full Stereochemical Determination of Ajudazols A and B by Bioinformatics Gene Cluster Analysis and Total Synthesis of Ajudazol B by an Asymmetric Ortholithiation Strategy'.
- [308] N. Saha, A. Mondal, K. Witte, S. K. Singh, M. Müller, S. M. Husain, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1283-1286; 'Monomeric Dihydroanthraquinones: A Chemoenzymatic Approach and its (Bio)synthetic Implications for Bisanthraquinones'.
- [309] K. Krohn, J. Vitz, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 209-219; 'Total Synthesis of Premithramycinone H and Related Anthrapyran Antibiotics'.
- [310] H. Du, D. Zhao, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5964-5970; 'Enantioselective Catalysis of the Hetero-Diels-Alder Reaction between Brassard's Diene and

- Aldehydes by Hydrogen-Bonding Activation: A One-Step Synthesis of (*S*)-(+)-Dihydrokawain'.
- [311] P. F. Frankland, A. Slator, *J. Chem. Soc., Trans.* **1903**, *83*, 1349-1367; 'CXXX. – The Influence of Various Substituents on the Optical Activity of Tartramide'.
- [312] D. S. B. Daniels, S. R. Smith, T. Lebl, P. Shapland, A. D. Smith, *Synthesis* **2015**, *47*, 34-41; 'A Scalable, Chromatography-Free Synthesis of Benzotetramisole'.
- [313] D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393-406; 'Host-Guest Complexation. 23. High Chiral Recognition of Amino Acid and Ester Guests by Hosts Containing One Chiral Element'.
- [314] P. C. Knipe, M. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5094-5097; 'Enantioselective one-pot synthesis of dihydroquinolones via BINOL-derived Lewis acid catalysis'.
- [315] D. R. Coghlan, J. B. Bremner, P. A. Keller, S. G. Pyne, D. M. David, K. Somphol, D. Baylis, J. Coates, J. Deadman, D. I. Rhodes, A. D. Robertson, *Biorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3549-3557; 'Synthesis and antibacterial activity of some binaphthyl-supported macrocycles containing a cationic amino acid'.
- [316] Y.-Y. Yan, M. Widhalm, *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 873-885; 'Chiral Binaphthyl Ligands with Buttressing Substituents'.
- [317] K. B. Simonsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536-7538; 'A Simple Synthetic Approach to 3,3'-Diaryl BINOLs'.
- [318] H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082-6083; 'Iron-Catalyzed Asymmetric Aerobic Oxidation: Oxidative Coupling of 2-Naphthols'.

10 Danksagung

Zu aller erst möchte ich mich bei Prof. Dr. *Jörg Pietruszka* für die langjährige Zusammenarbeit und das spannende und herausfordernde Dissertationsprojekt bedanken. Du hast mir immer einen großen thematischen Freiraum in der Bearbeitung meines Themas gegeben. Insbesondere bin ich dir wegen deiner positiven und motivierenden Worte in schwierigen Projektphasen sowie in persönlichen und privaten Angelegenheiten dankbar. Deine Ermutigungen haben mir geholfen das finale Zielmolekül zu synthetisieren. Danke für deinen Rückhalt! Deine Tür stand immer offen!

Ebenso möchte ich mich bei Prof. Dr. *Constantin Czekelius* für die bereitwillige Übernahme und Bewertung der Arbeit als Zweitgutachter bedanken.

Ein besonderer Dank gilt *Lisa Bensch, Andreas Klein, Fabian Hogenkamp* und *Julian Greb*, welche meine Arbeit im Vorfeld gelesen, korrigiert und verbessert haben. Ich danke euch sehr dafür, dass ihr euch Zeit dafür genommen habt. DANKE!!!

Ein großes Dankeschön geht an *Rainer, Sonja, Moni, Martina, Bea, Vera* und *Erik* für die organisatorischen Dinge, Unterstützung im Labor sowie für die Hilfe in Computerangelegenheiten. Ein besonderer Dank geht an *Birgit*. Du hast so viele Dinge für mich erledigt, wodurch du mir sehr viel Arbeit abgenommen hast. Du hast alle meine HPLC-Proben vermessen und dich um alle organischen Angelegenheiten gekümmert. 1000 Dank für deinen Einsatz. Als nächstes möchte ich speziell dem Labor 304 danken. Danke, *Patrick, Patrick, Ceyda, Claus, Fabi, Roxy, Anja, Dennis* und *Vera*. Mir hat die Zusammenarbeit mit euch immer Spaß gemacht! Wir waren immer ein sehr cooles Team! Auch möchte ich mich bei meinen Studenten bedanken, die mich mit ihrem Engagement unterstützt haben: *Sven, Michael, Fabi, Jasmin, Nadia* und *Clement*. Außerdem danke ich *Tom* und *Dennis* für die zahlreichen Diskussionen und nützlichen Tipps.

Als nächstes möchte ich mich ganz herzlich bei *Kevin* und *Rudi* für die Messungen der NMR Analytik bedanken. Ohne euren Einsatz und eure Mithilfe wäre die Arbeit in ihrer jetzigen Form unmöglich gewesen. Vielen Dank dafür. Mein Dank gilt auch Dr. *Wolfgang Frey* von der Universität Stuttgart, der die Röntgenstrukturanalysen für mich durchgeführt hat. Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Analytik der Universität Düsseldorf und der Zentralanalytik (ZEA 3) im Forschungszentrum Jülich für die Messung der HRMS-Proben bedanken.

Außerdem danke ich ehemaligen und aktuellen Kollegen des IBOCs für die gute Zusammenarbeit: *Dietrich, Marcus, Yvonne, Lisa, Caro, Sanel, Claudi, Ben, Peter, Bene, Julia, Hannah, David, Jan, Daniel, Marc, Marvin, Laura* und *Jamila*.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie für die beständige Unterstützung während meines gesamten Studiums. Ich bin euch so unglaublich dankbar!

Ganz zum Schluss möchte ich dir *Katha* danken. Ohne deine grenzenlose Liebe und deinen Rückhalt hätte ich diese Arbeit nicht geschafft. Obwohl wir die meiste Zeit über hunderte Kilometer getrennt waren, konntest du mich immer unterstützen und aufbauen. Ich bin dir zutiefst dankbar!

11 Erklärung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die vorliegende Dissertation wurde ausschließlich an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegt. Es wurde zuvor kein weiterer Promotionsversuch unternommen.

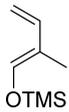
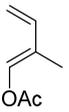
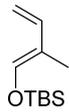
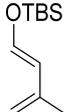
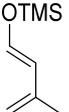
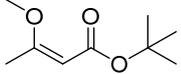
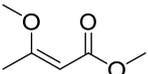
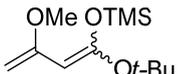
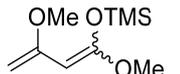
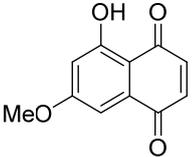
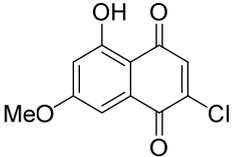
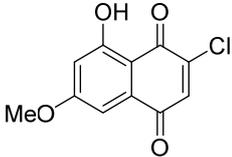
Düsseldorf, den

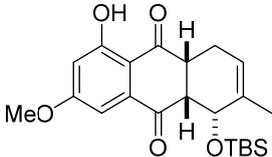
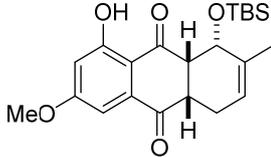
Bastian Mechsner

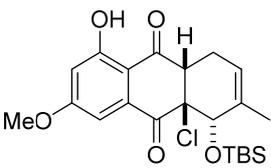
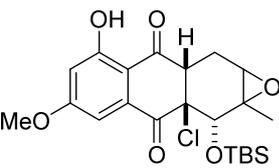
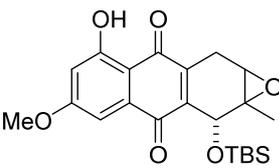
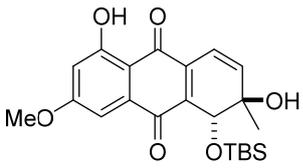
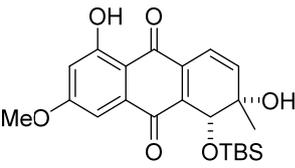
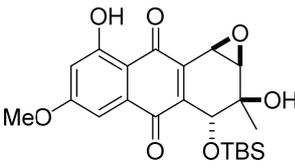
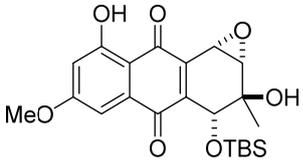
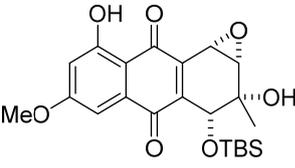
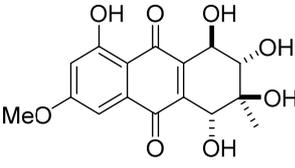
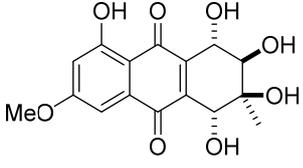
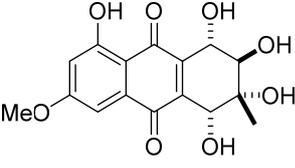
12 Formelregister

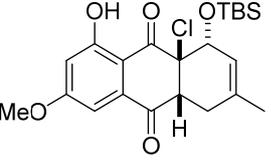
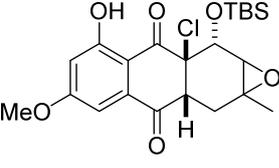
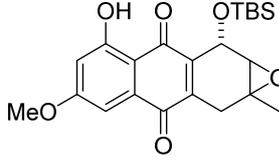
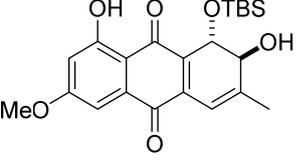
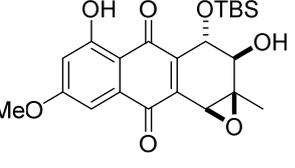
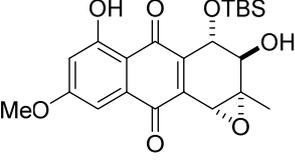
In Tabelle 25 sind alle in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen mit entsprechendem Verweis auf die Strukturnummer und die jeweilige Abkürzung im Laborjournal verzeichnet.

Tabelle 25: Formelregister.

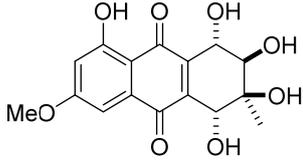
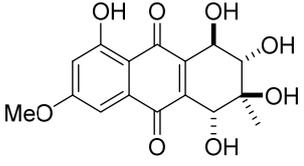
Ausgangsverbindungen					
					
3a	BM057	3c	BM025	3d	BM019
					
4c	BM026	4d	BM111	85a	BM016
					
85b	BM048	25a	BM017	25b	BM059
					
2a	BM018	2g	BM068	2h	BM060

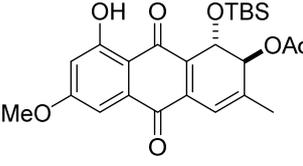
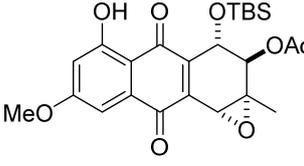
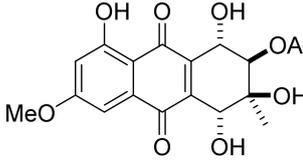
<i>Mikami^{cc}</i> -katalysierte <i>Diels-Alder</i> Reaktion			
			
5a-A	BM022_MPLC_F11-27	5a-B	BM022_MPLC_F1-7

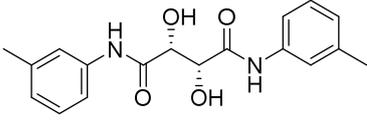
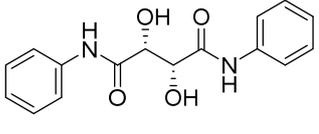
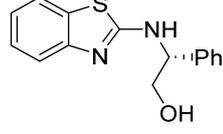
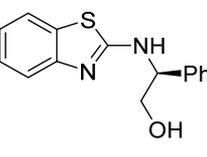
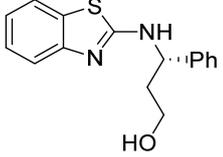
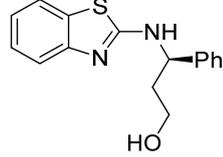
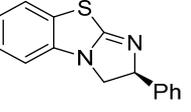
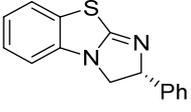
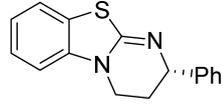
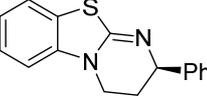
Syntheseroute 1 zu <i>rac</i> -Altersolanolen					
					
87a	BM082 und BM181	90a/90b	BM185	82a/82b	BM185_silica
					
29b	BM188_Spot2	29c	BM188_Spot1	30b	BM190_Spot1
					
30c	BM190_Spot2	30d	BM193	1n	BM197
					
1c	BM198	1q	BM196		

Syntheseroute 2 zu <i>rac</i> -Altersolanolen					
					
88a	BM081 u. BM144	94a/94b	BM098	95a/95b	BM098_n. Extraktion
					
96a	BM103	97a	BM172_Spot1	97b	BM172_Spot2

Formelregister

			
1c	BM194	1n	BM195

Synthese zu <i>rac</i> -Altersolanol N (1b)					
					
101	BM158	102a	BM167	1b	BM280_2_Spot1

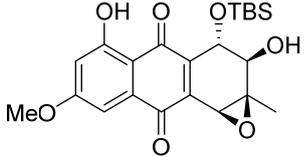
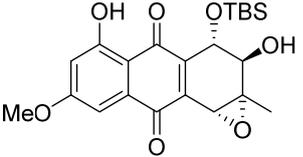
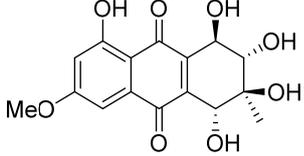
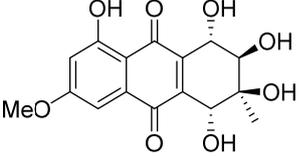
Synthese chiraler Ausgangsverbindungen					
					
53b	BM112	53c	BM105	(R)-108	BM159
					
(S)-108	BM160	(S)-110	BM164	(R)-110	BM165
					
(S)-104	BM161	(R)-104	BM169	(S)-105	BM171
					
(R)-105	BM170				

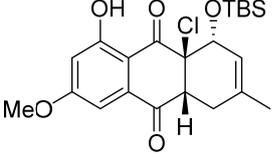
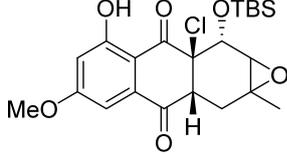
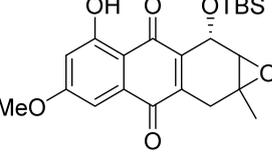
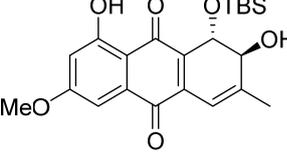
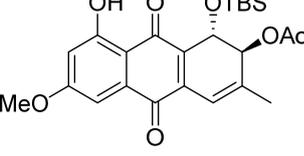
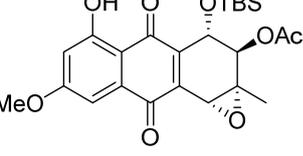
Formelregister

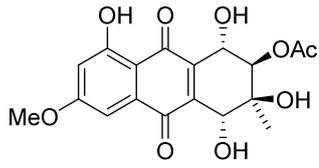
(R)-113	BM233	(S)-113	BM236	(R)-114	BM250
(S)-114	BM238	(R)-115	BM260	(S)-115	BM246
(R)-54b	BM261	(S)-54b	BM249		

Enantioselektive Synthese von Altersolanol A [(1R,2S,3R,4S)-1c] und dem all-trans Produkt [(1S,2R,3R,4S)-1n]

(1R,4aR,9aR)-88a	BM225_50–53	(2aR,8aR,9R)-94a/94b	BM267 BM267_1 BM267_2
(9S)-95a/95b	BM267_n.Auf. BM267_1_n.Auf. BM267_2_n.Auf.	(1S,2S)-96a	BM269_2 BM269_3 BM269_4

			
(1aR,2R,3S,9bS)- 97a	BM271_1_F4-9	(1aS,2R,3S,9bR)- 96a	BM271_1_F6-13
			
(1S,2R,3R,4S)- 1n	BM273_1	(1R,2S,3R,4S)- 1c	BM272_1

Enantioselective Synthese von Altersolanol N [(1S,2R,3S,4R)- 1b]			
			
(1R,4aR,9aR)- 88a	BM225_61 BM225_62 BM225_63	(2aR,8aR,9R)- 94a/94b	BM267_3 BM267_4 BM267_5
			
(9S)- 95a/95b	BM267_3_n.Auf. BM267_4_n.Auf. BM267_5_n.Auf.	(1S,2S)- 96a	BM269_9 BM269_10 BM269_11
			
(1S,2S)- 101	BM284	(1aR,2R,3S,9bR)- 102a	BM285



(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b**

BM291_Spot1

13 Inhaltlicher Eigenanteil an den veröffentlichten Publikationen dieser Arbeit

B. Mechsner, B. Henßen, J. Pietruszka, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7674-7681; "First enantioselective total synthesis of altersolanol A".

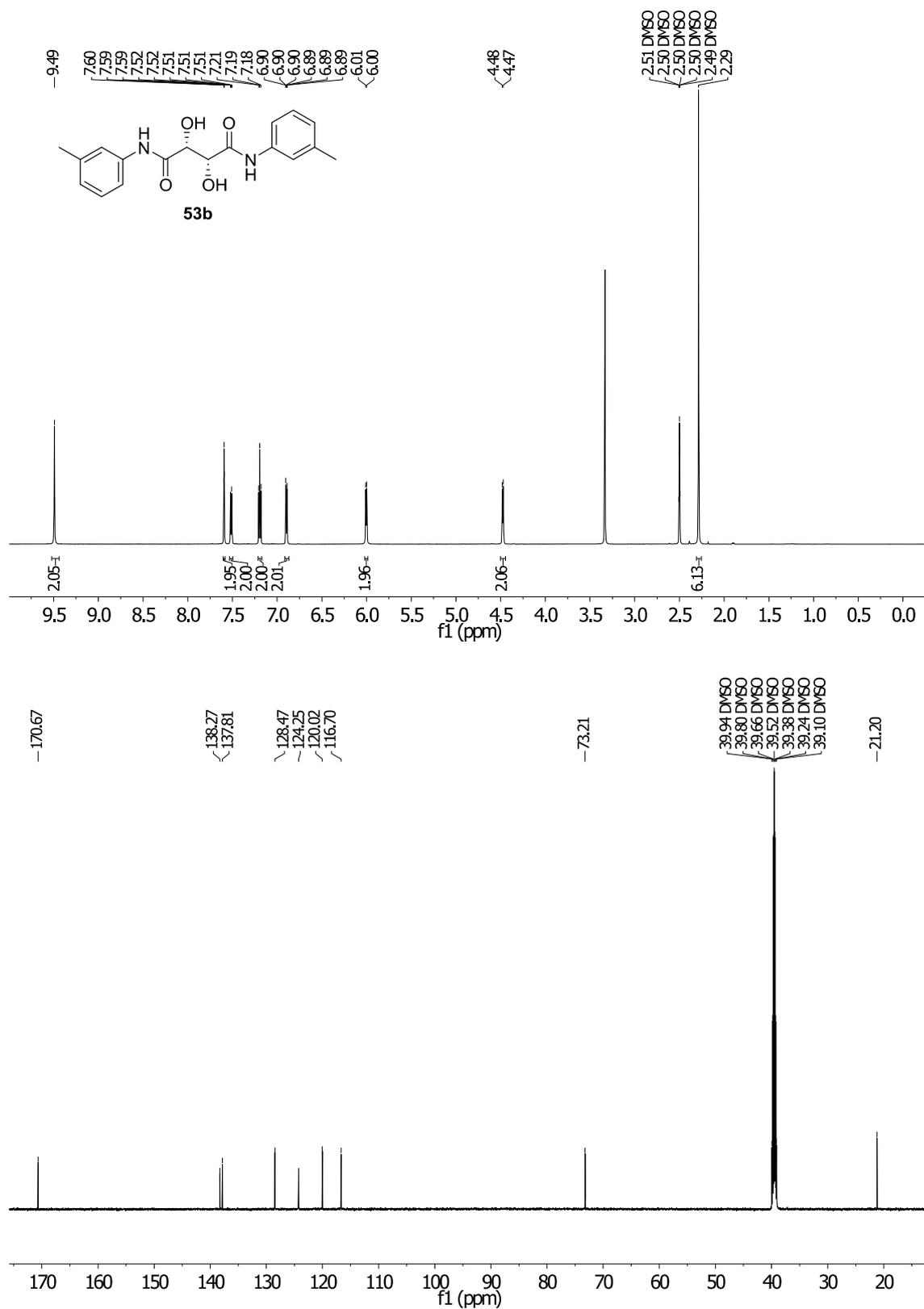
Die oben genannte Publikation enthält folgende inhaltliche Eigenanteile: Alle chemischen Verbindungen wurden in racemischer und enantiomerenangereicherter Form synthetisiert. Dabei dienten die racemischen Verbindungen als Referenzsubstrate für die Etablierung der Analytik. Die Analyse der chemischen Verbindungen (bis auf die HPLC-Analytik) sowie die Auswertung aller chemischen Daten erfolgte eigenständig. Zudem wurde die Literaturrecherche und die Erstverfassung des Manuskriptes durchgeführt.

Bastian Mechsner, Dietrich Böse, Fabian Hogenkamp, Nadia Ledermann, Rudolf Hartmann, Kevin Bochinsky, Wolfgang Frey, Jörg Pietruszka, *Bioorg. Med. Chem* **2019**, doi.org/10.1016/j.bmc.2019.04.033, "Enantioselective total synthesis of altersolanol A and N".

Das oben genannte Publikation enthält folgenden inhaltlichen Eigenanteil: Alle chemischen Verbindungen wurden in racemischer und enantiomerenangereicherter Form synthetisiert. Dabei dienten die racemischen Verbindungen als Referenzsubstrate für die Etablierung der Analytik. Die Analyse der chemischen Verbindungen (bis auf die HPLC-Analyse, Röntgenkristallographie, ROE-Experimente und das Power-Gated-Decoupling-Verfahren) sowie die Auswertung aller chemischen Daten erfolgte eigenständig. Die Erstellung des Manuskriptes erfolgte teilweise, die Literaturrecherche jedoch eigenständig.

14 Anhänge

14.1 NMR-Spektren

Abbildung 47: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **53b** in DMSO-*d*₆ (600 MHz/151 MHz).

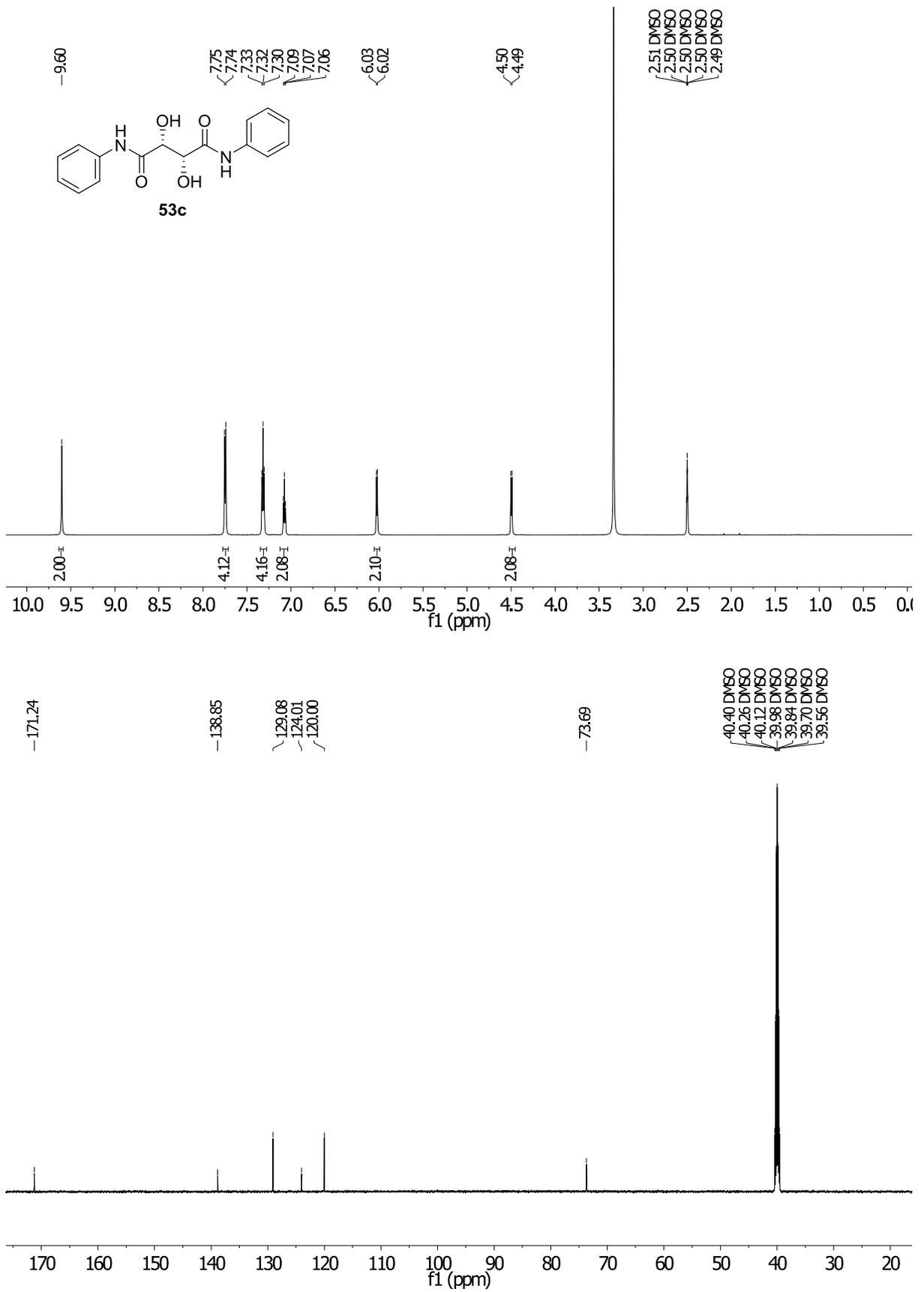


Abbildung 48: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **53c** in DMSO-*d*₆ (600 MHz/151 MHz).

Anhang

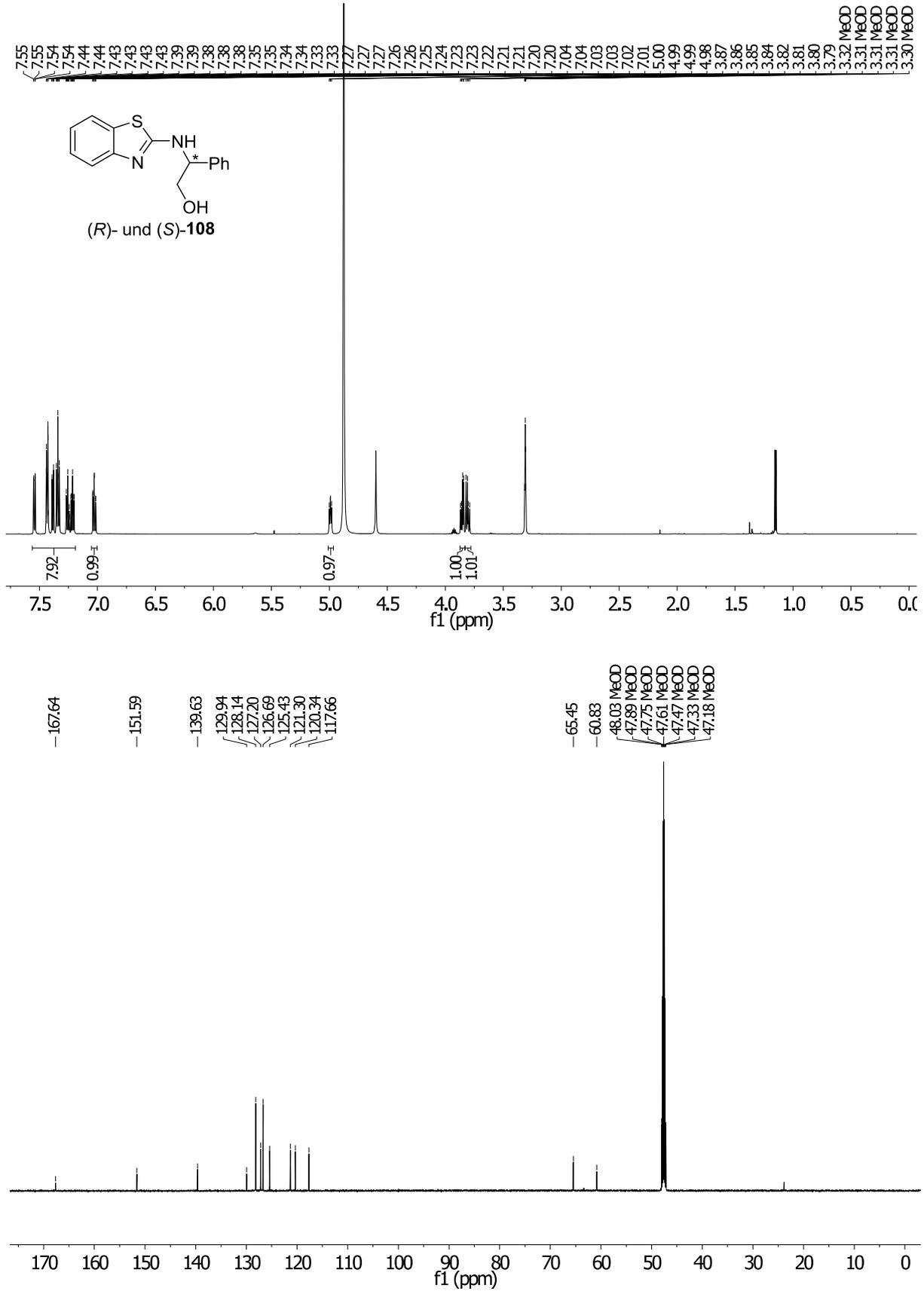
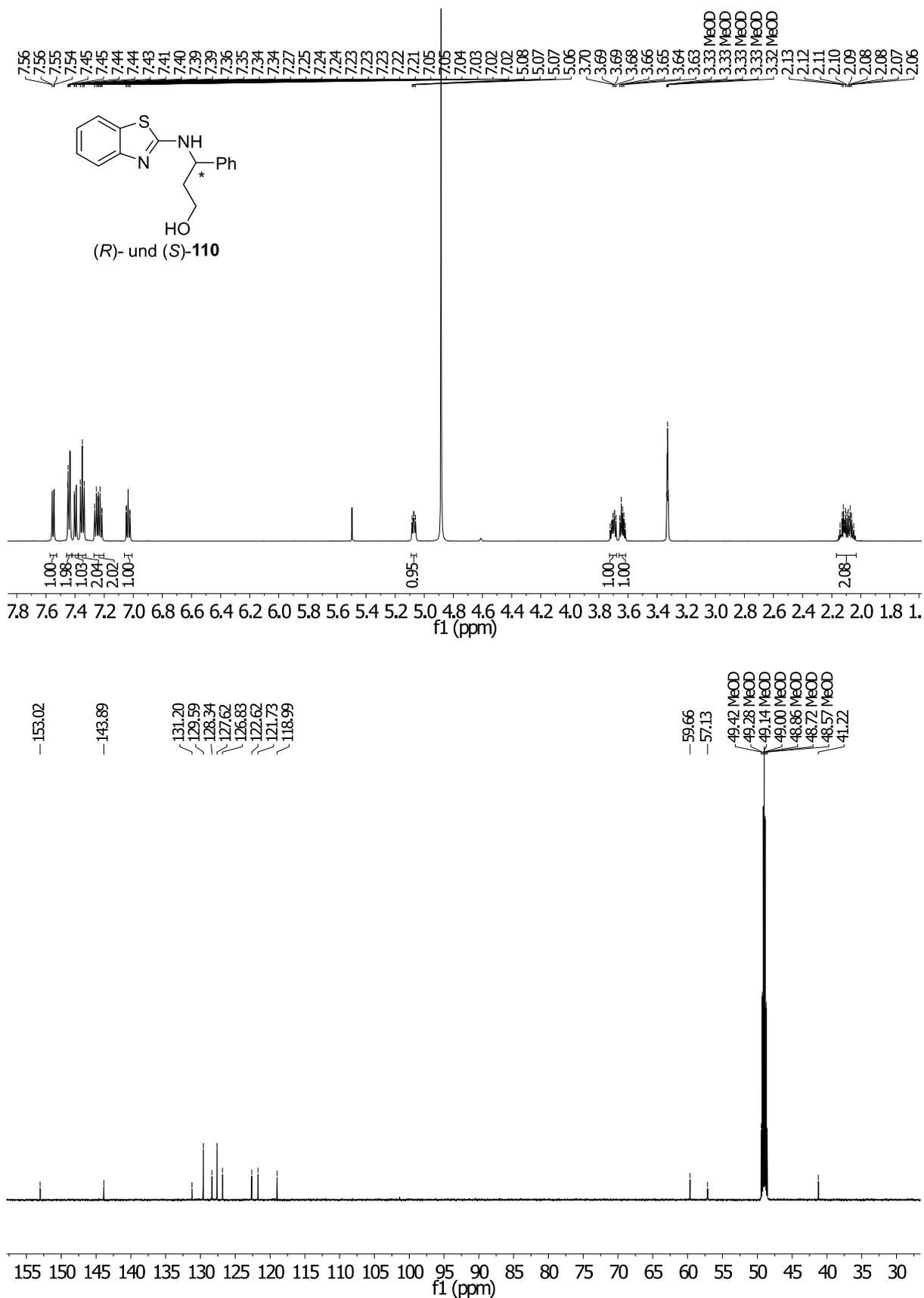


Abbildung 49: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (R)- und (S)-108 in MeOD-*d*₄ (600 MHz/151 MHz).

Abbildung 50: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (R)- und (S)-110 in MeOD-*d*₄ (600 MHz/151 MHz).

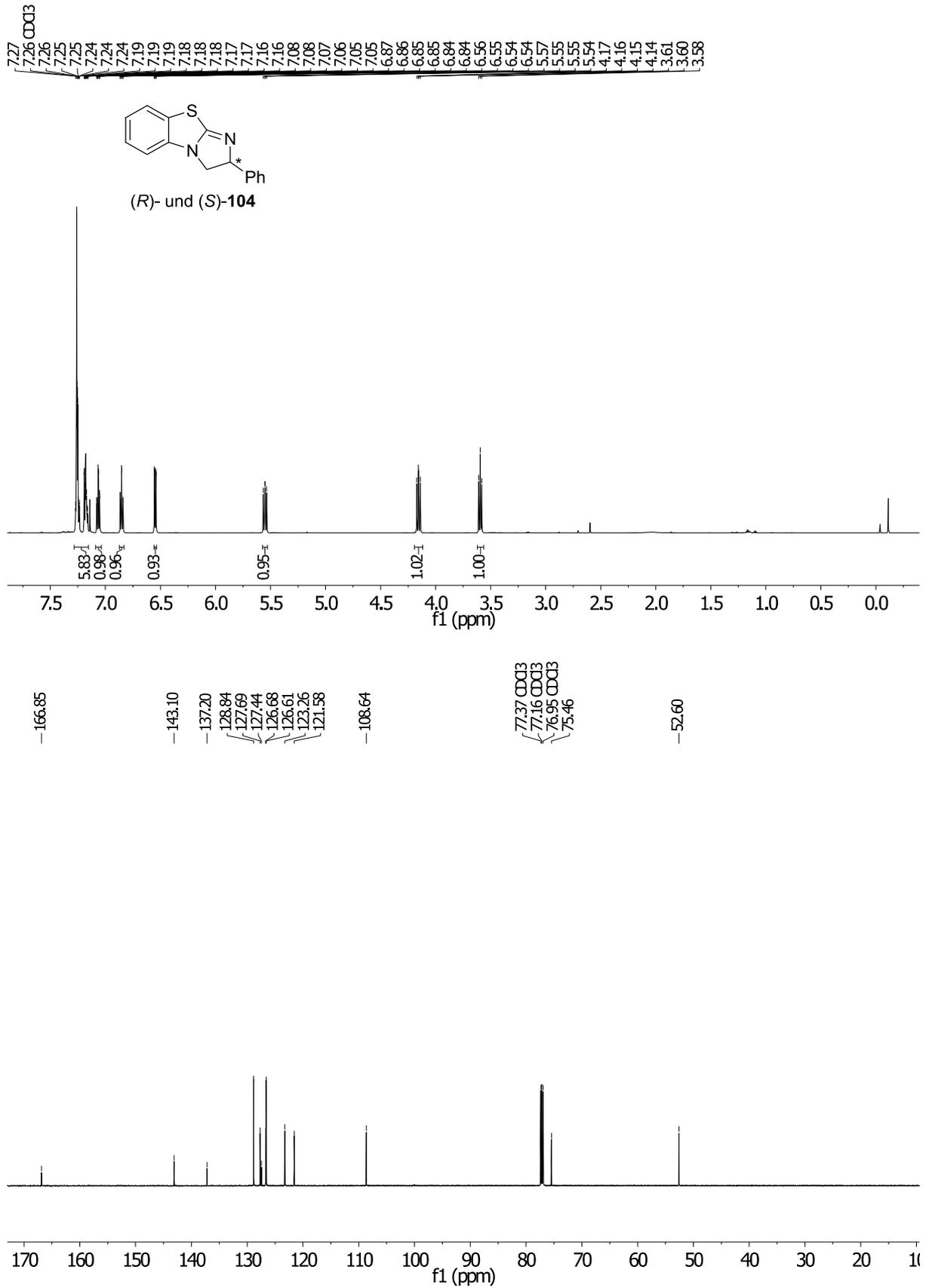
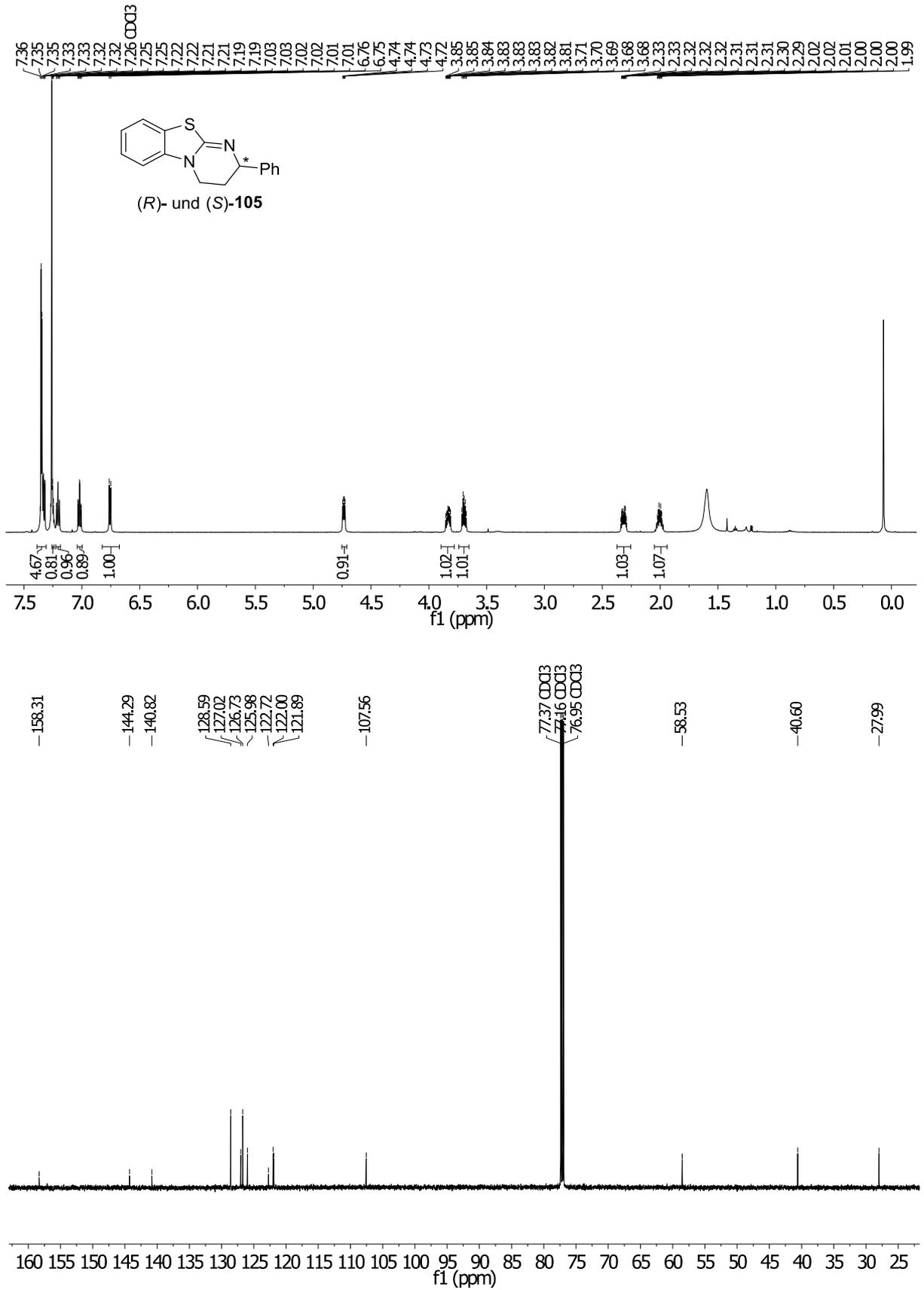


Abbildung 51: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (R)- und (S)-**104** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

Abbildung 52: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (R)- und (S)-105 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

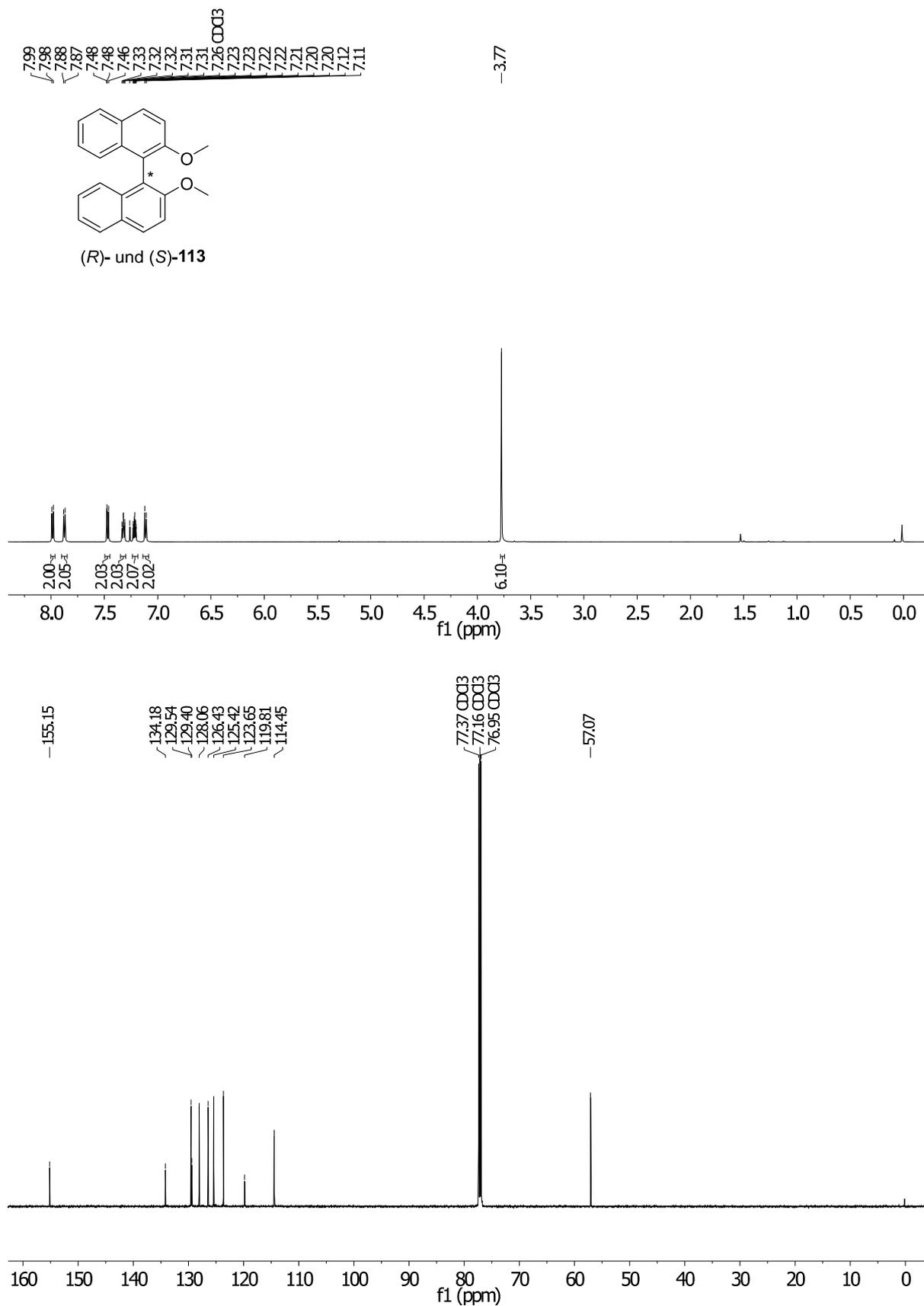


Abbildung 53: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von (R)- und (S)-113 in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

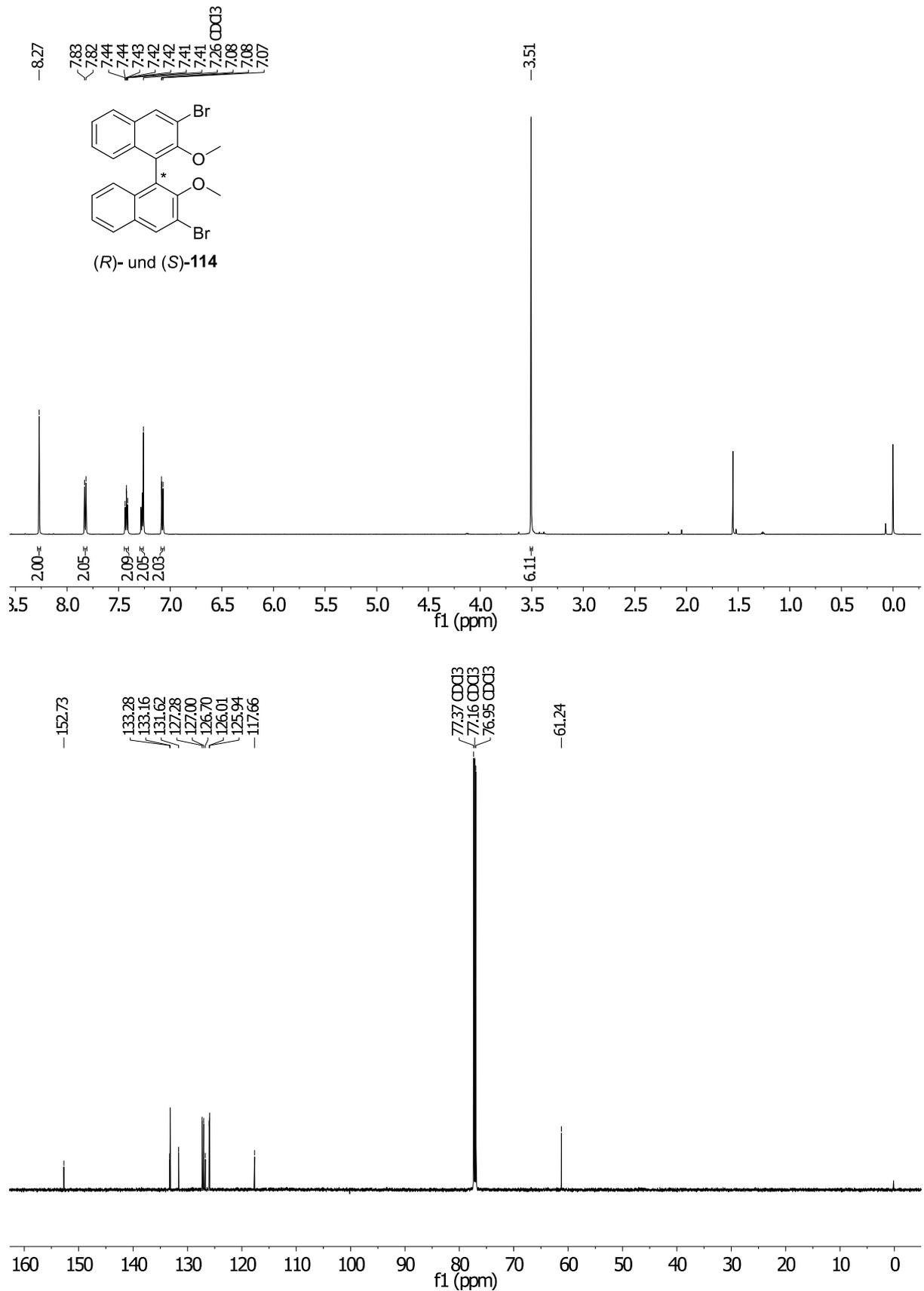


Abbildung 54: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von (R)- und (S)-114 in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

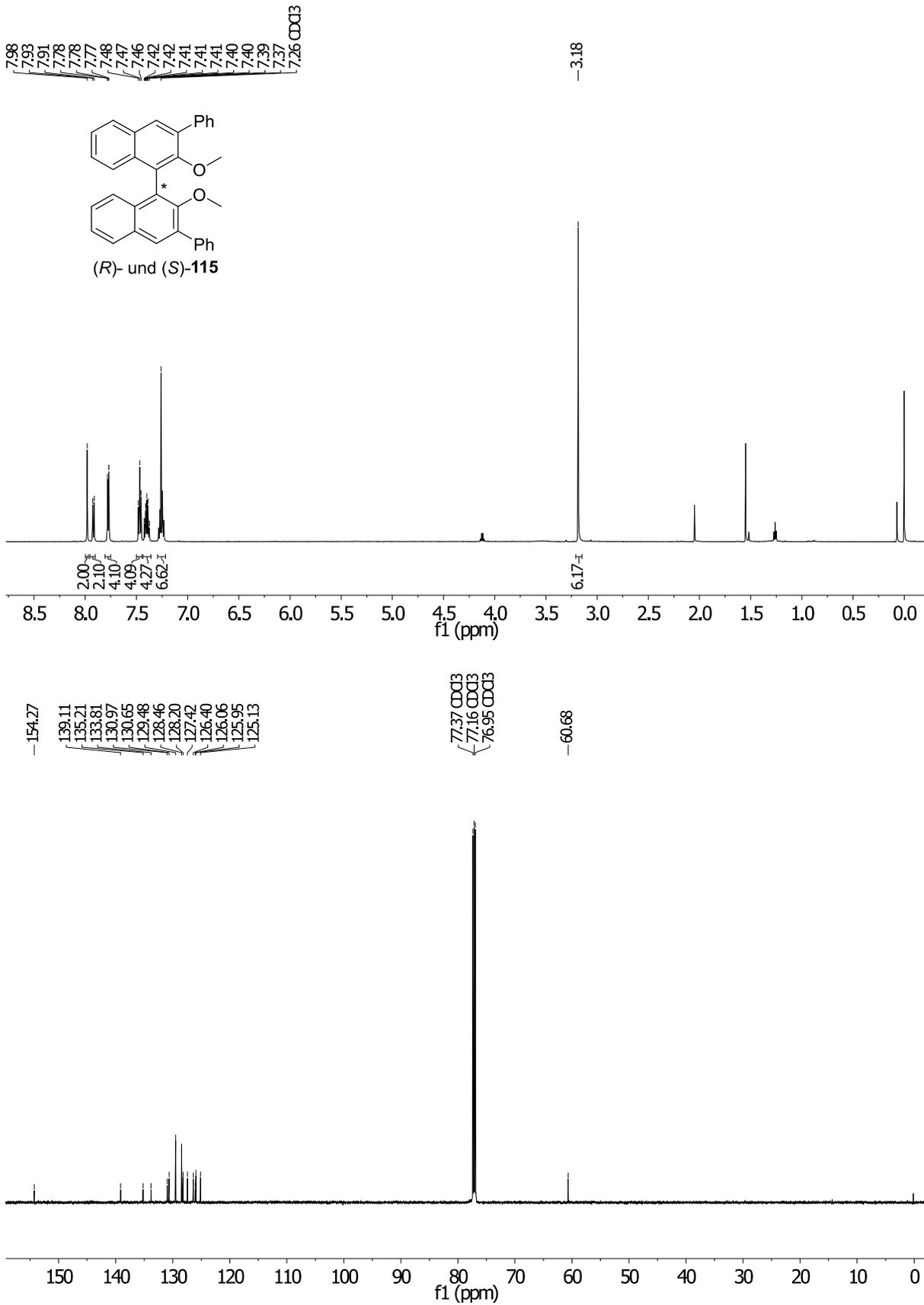


Abbildung 55: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von (R)- und (S)-115 in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

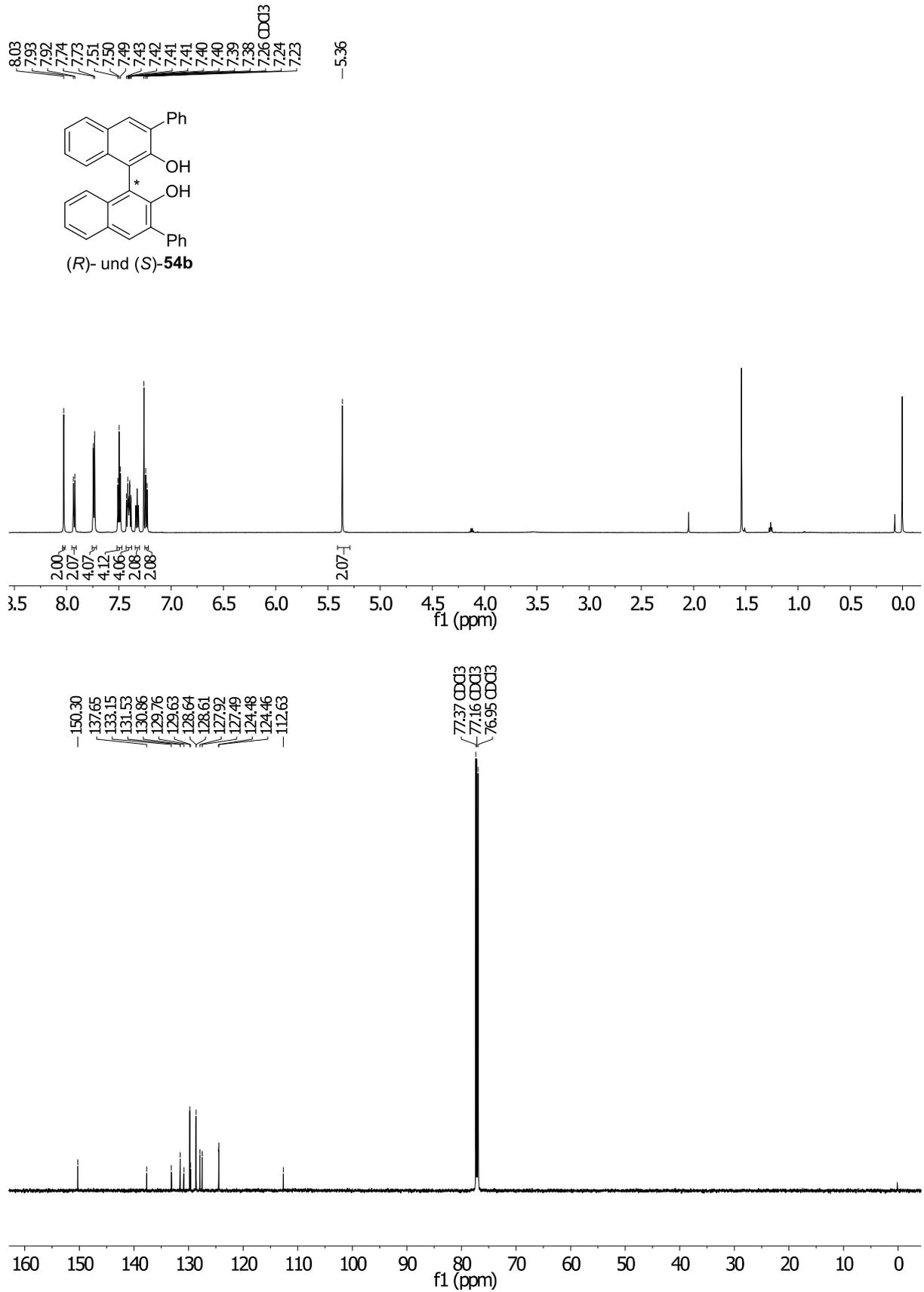


Abbildung 56: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (R)- und (S)-54b in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

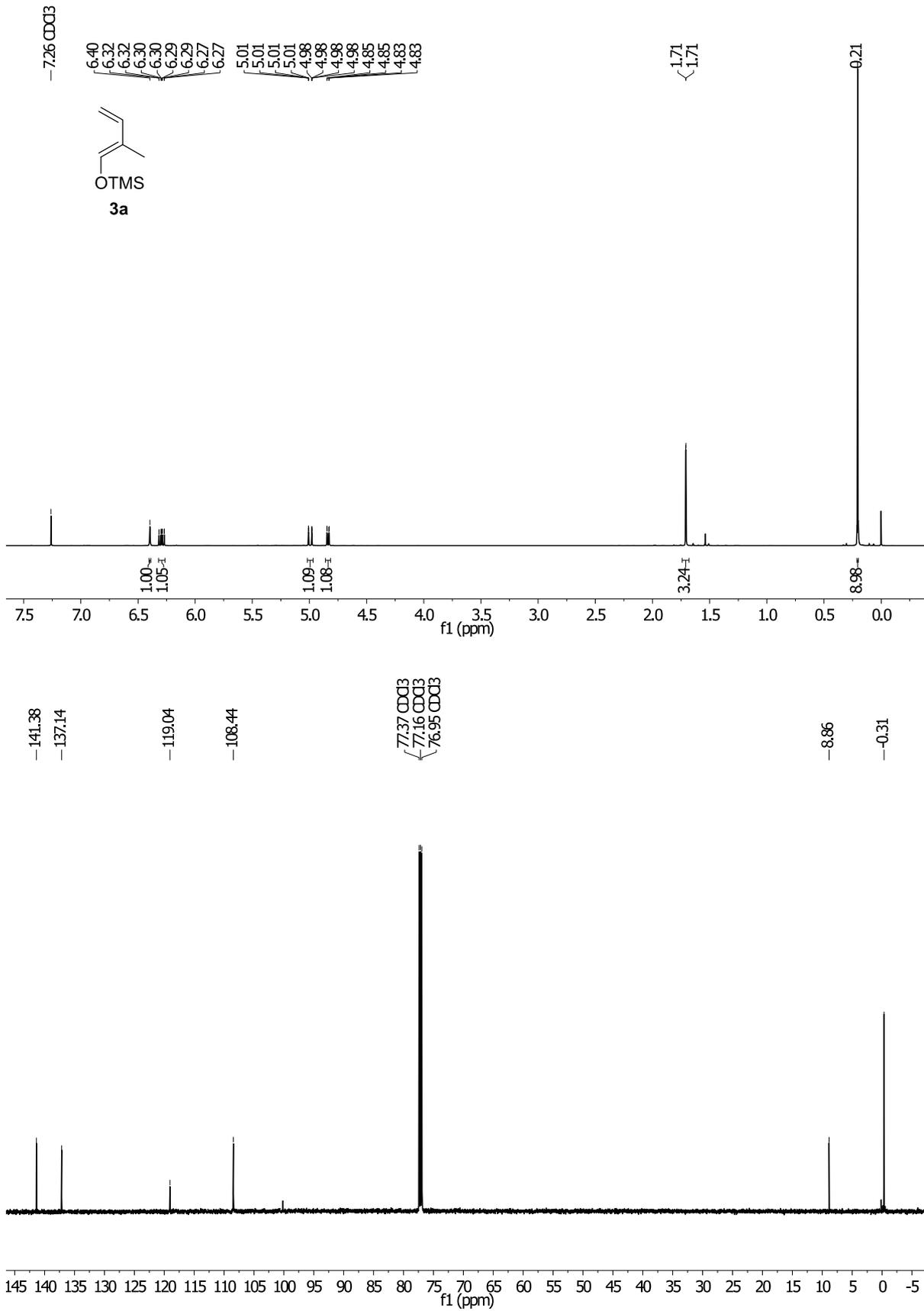


Abbildung 57: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **3a** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

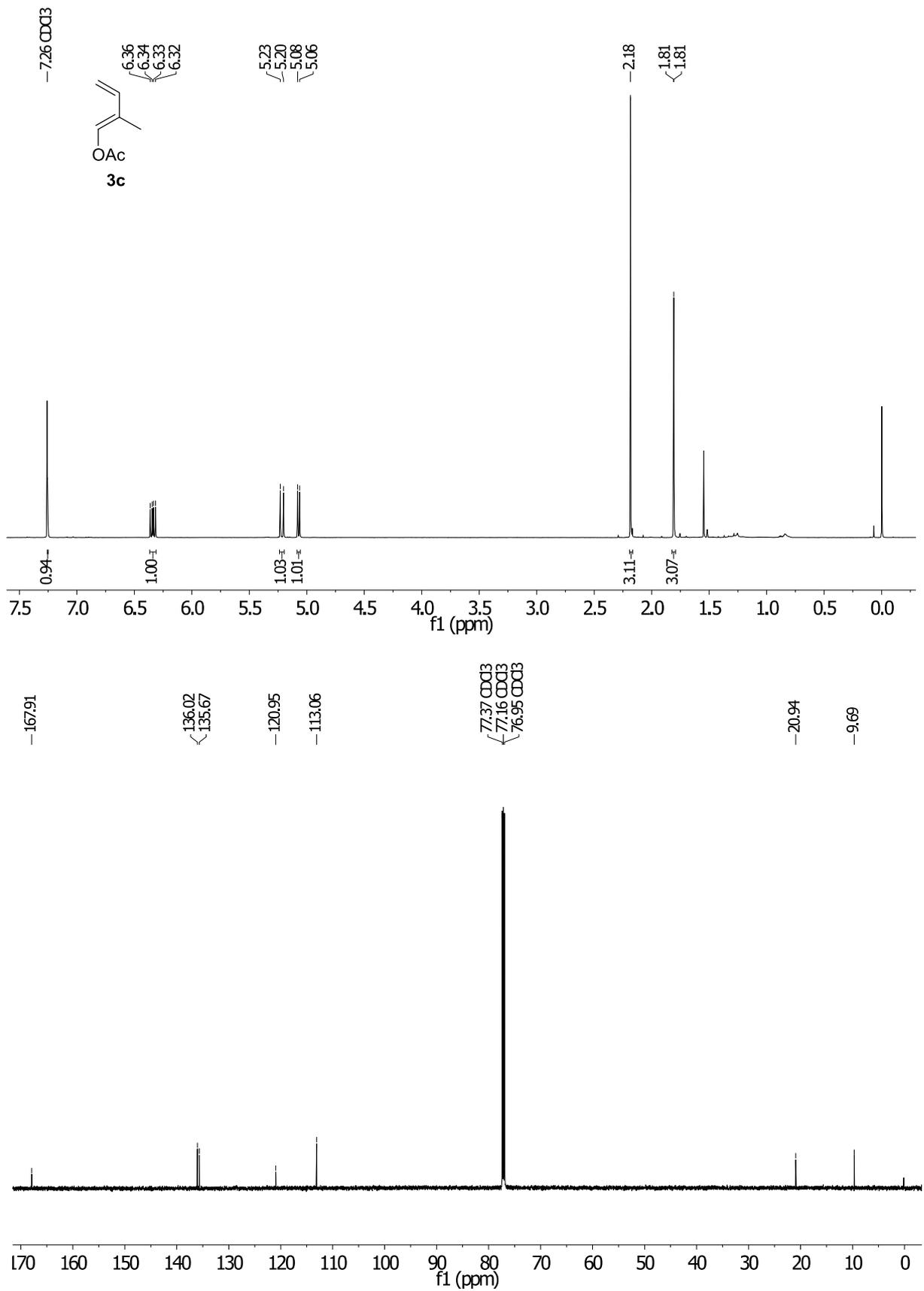


Abbildung 58: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von **3c** in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

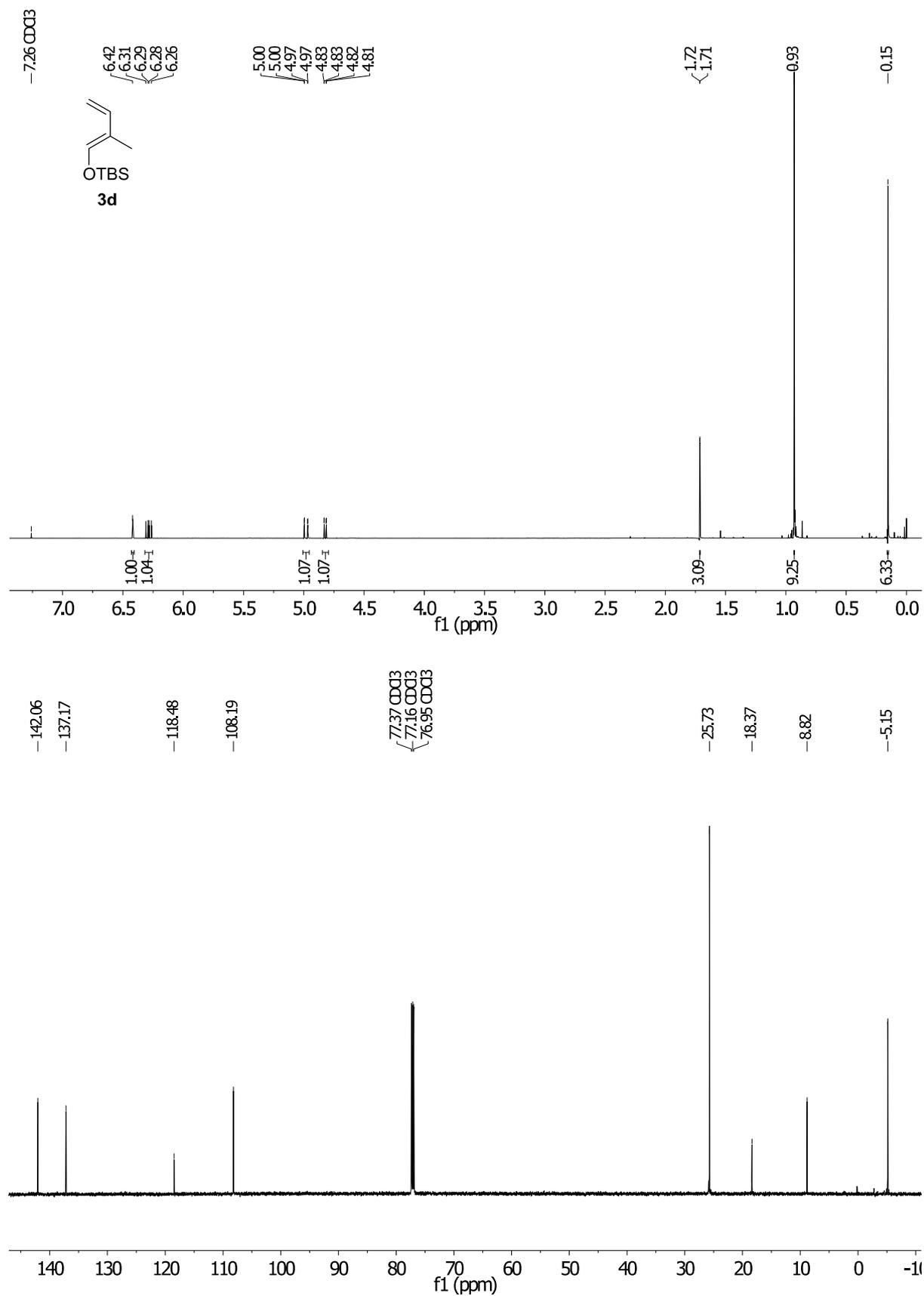


Abbildung 59: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **3d** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

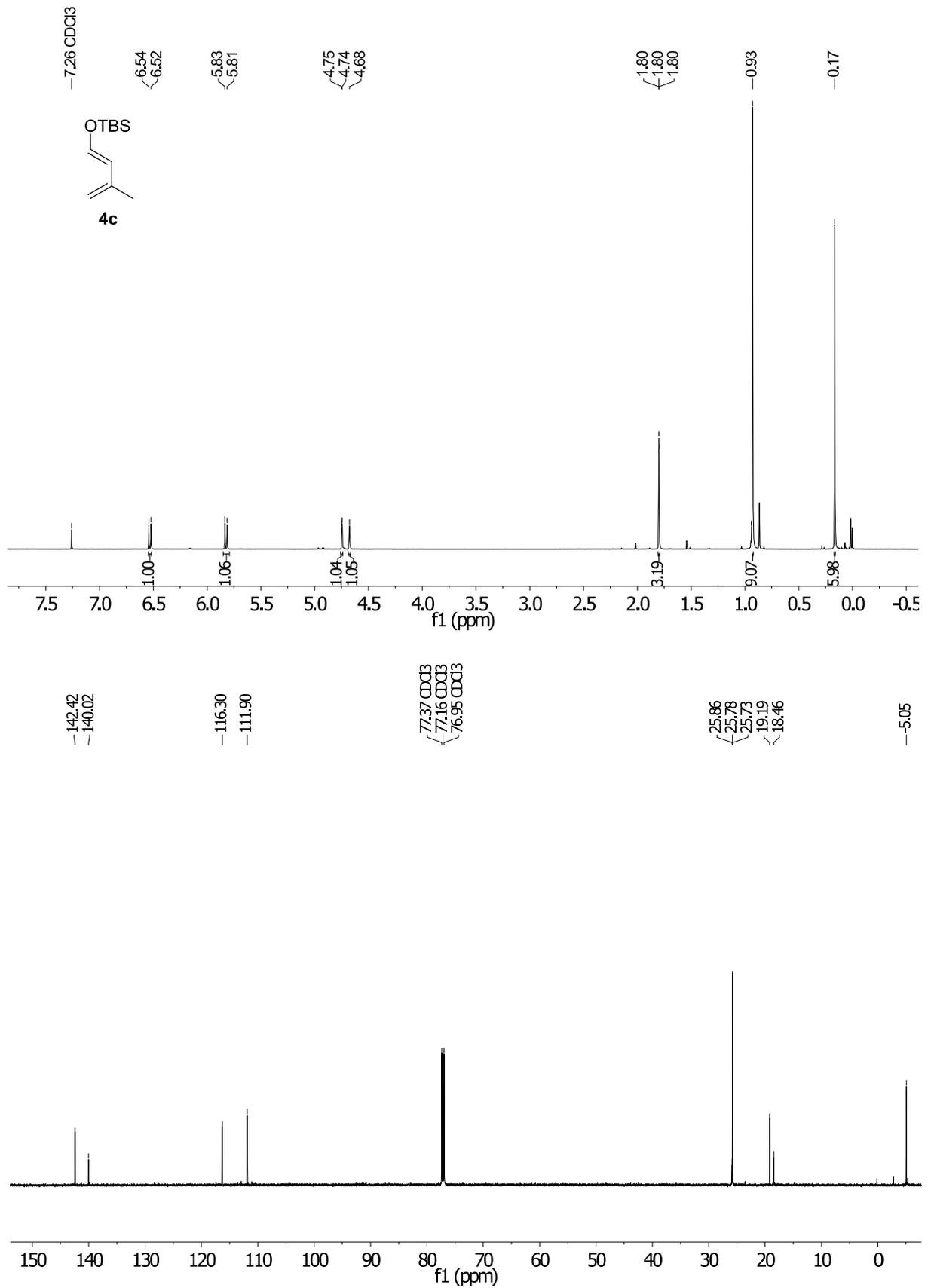


Abbildung 60: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **4c** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

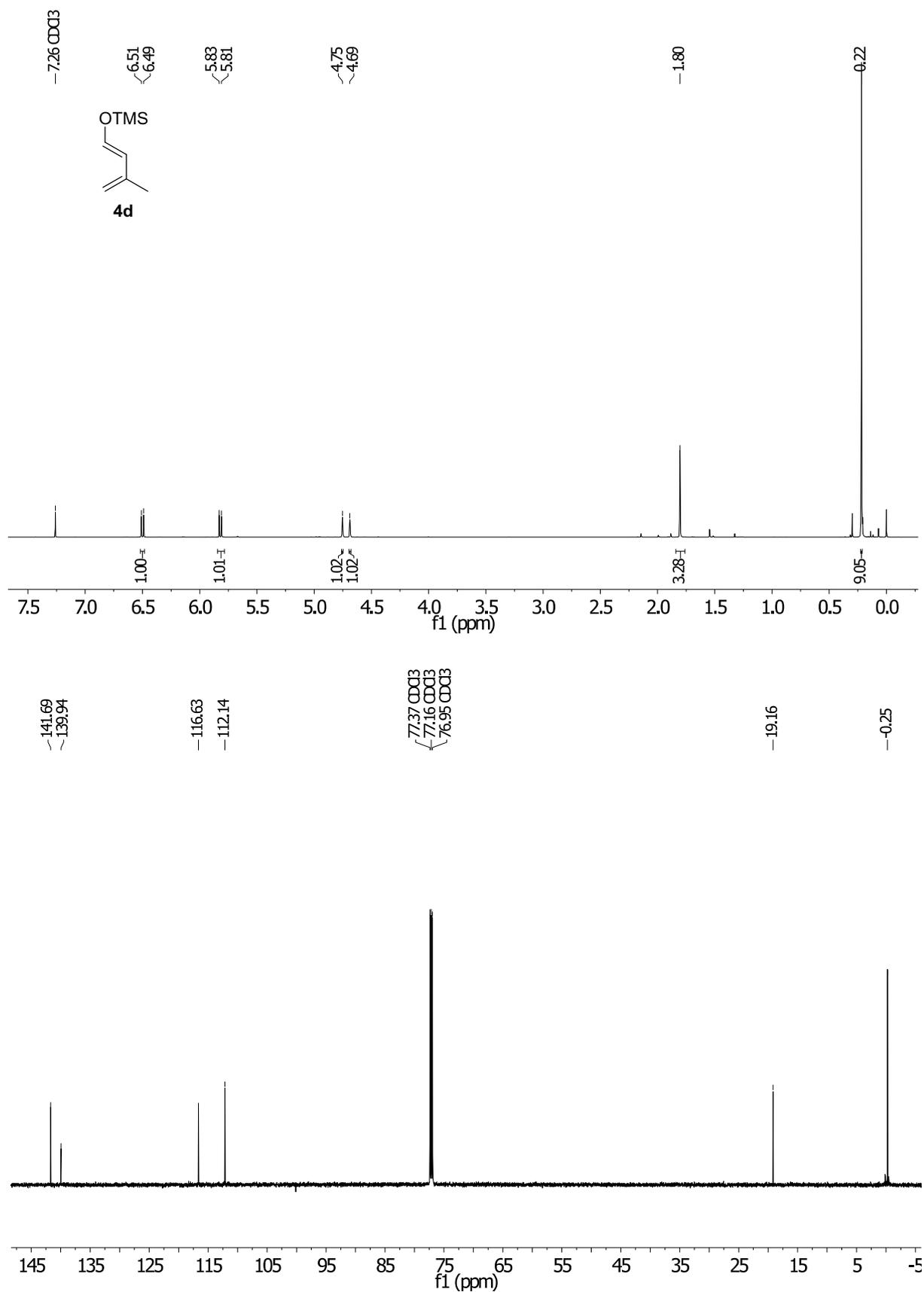


Abbildung 61: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **4d** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

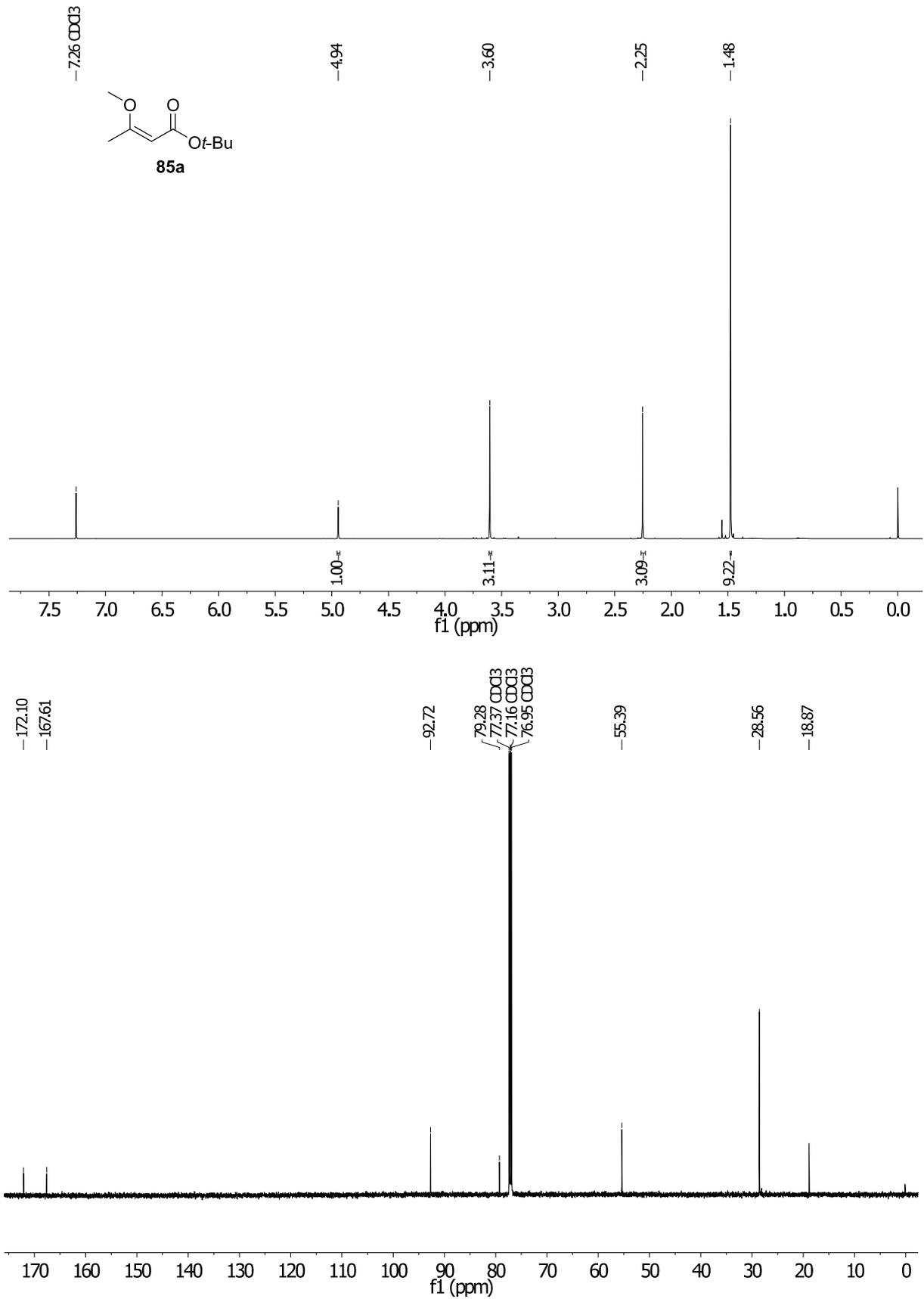


Abbildung 62: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von **85a** in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

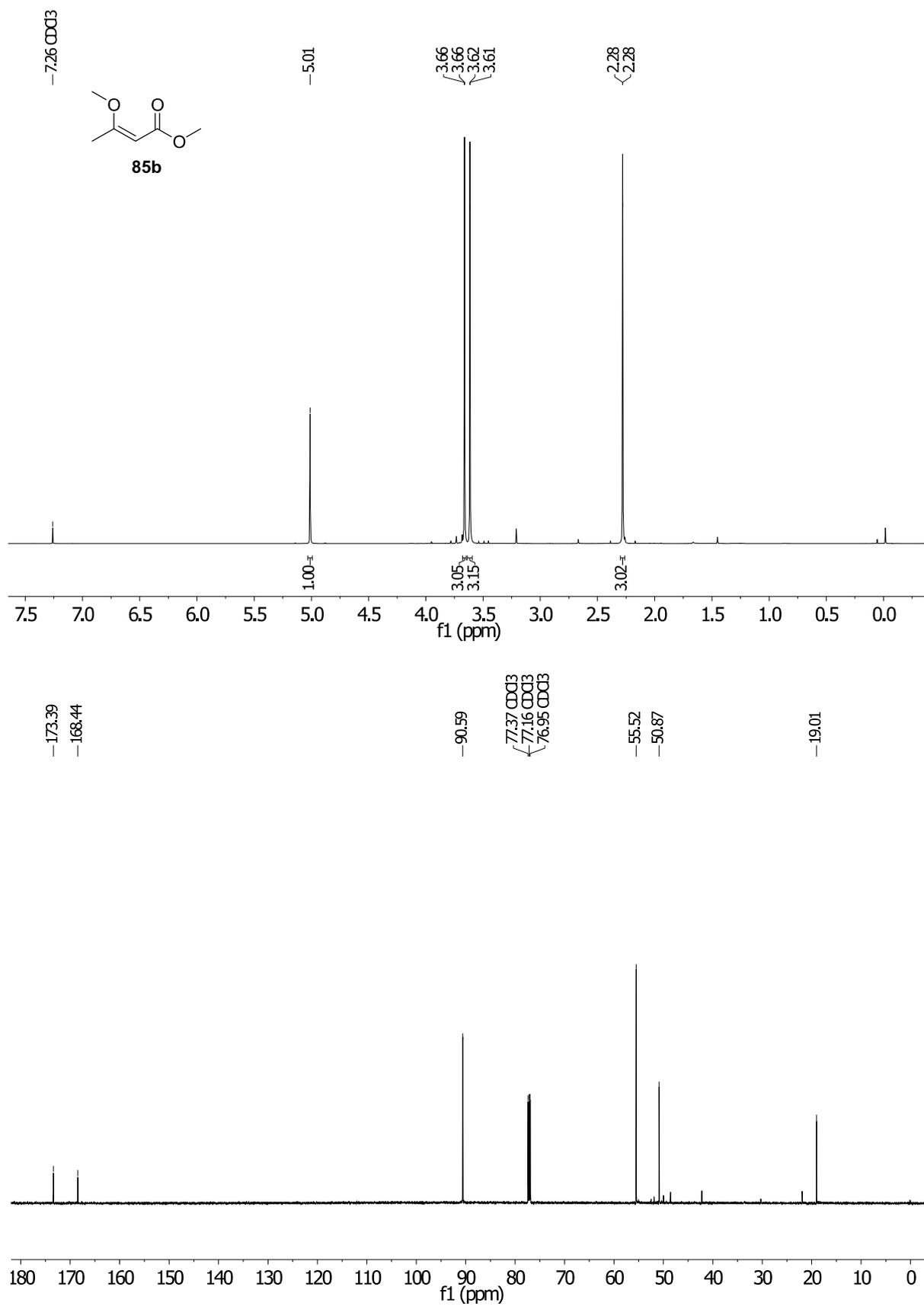


Abbildung 63: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **85b** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

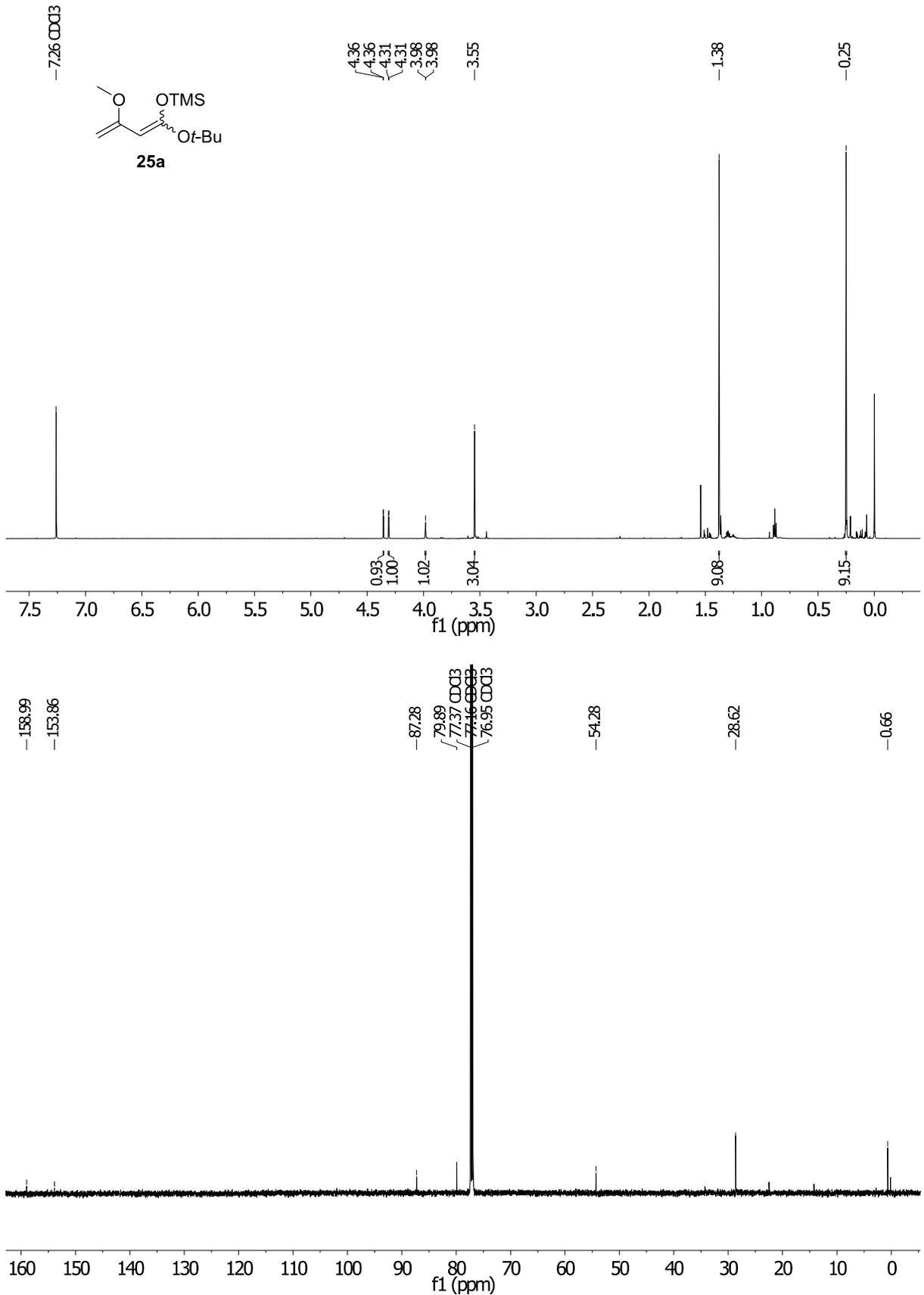


Abbildung 64: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **25a** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

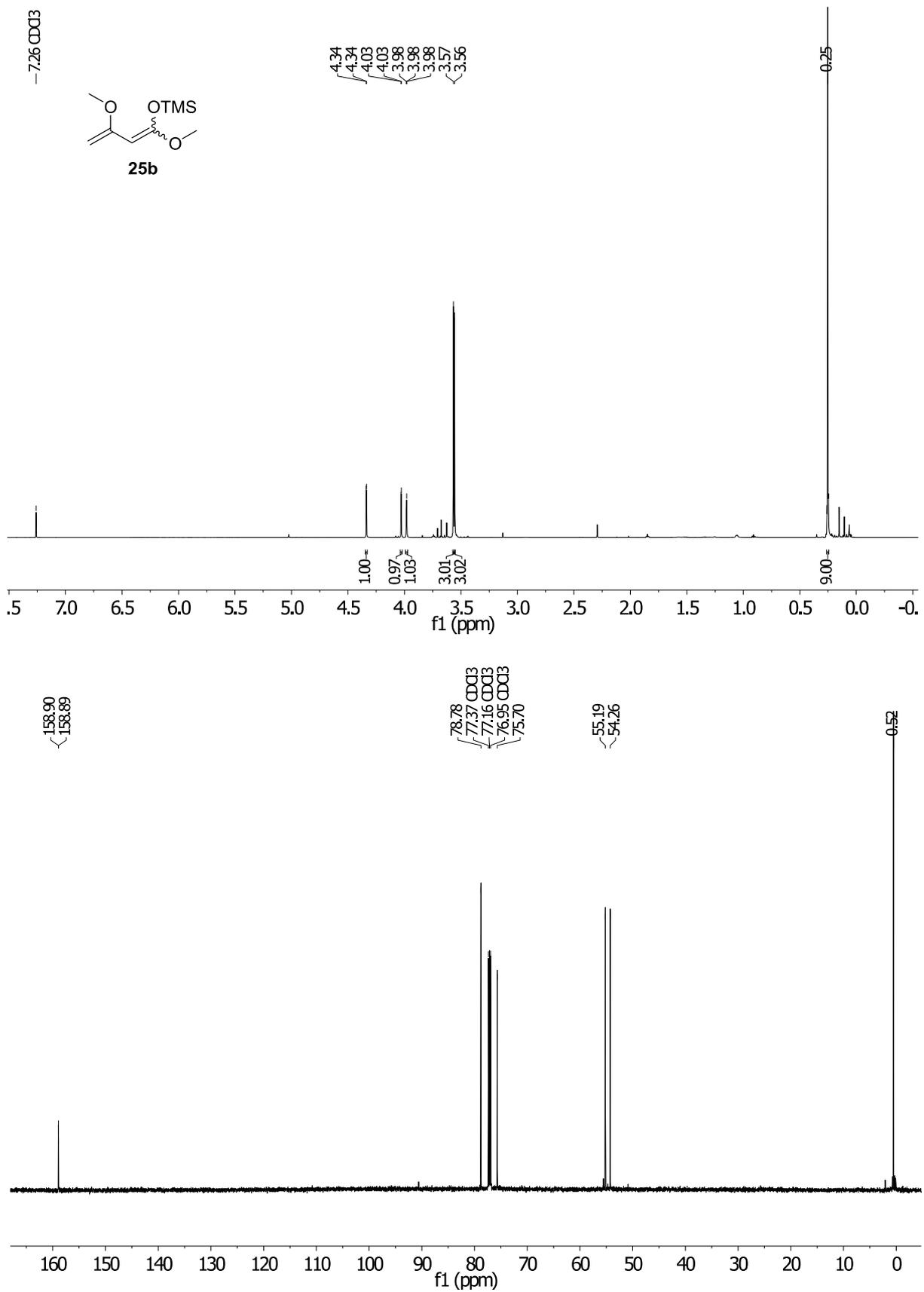


Abbildung 65: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **25b** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

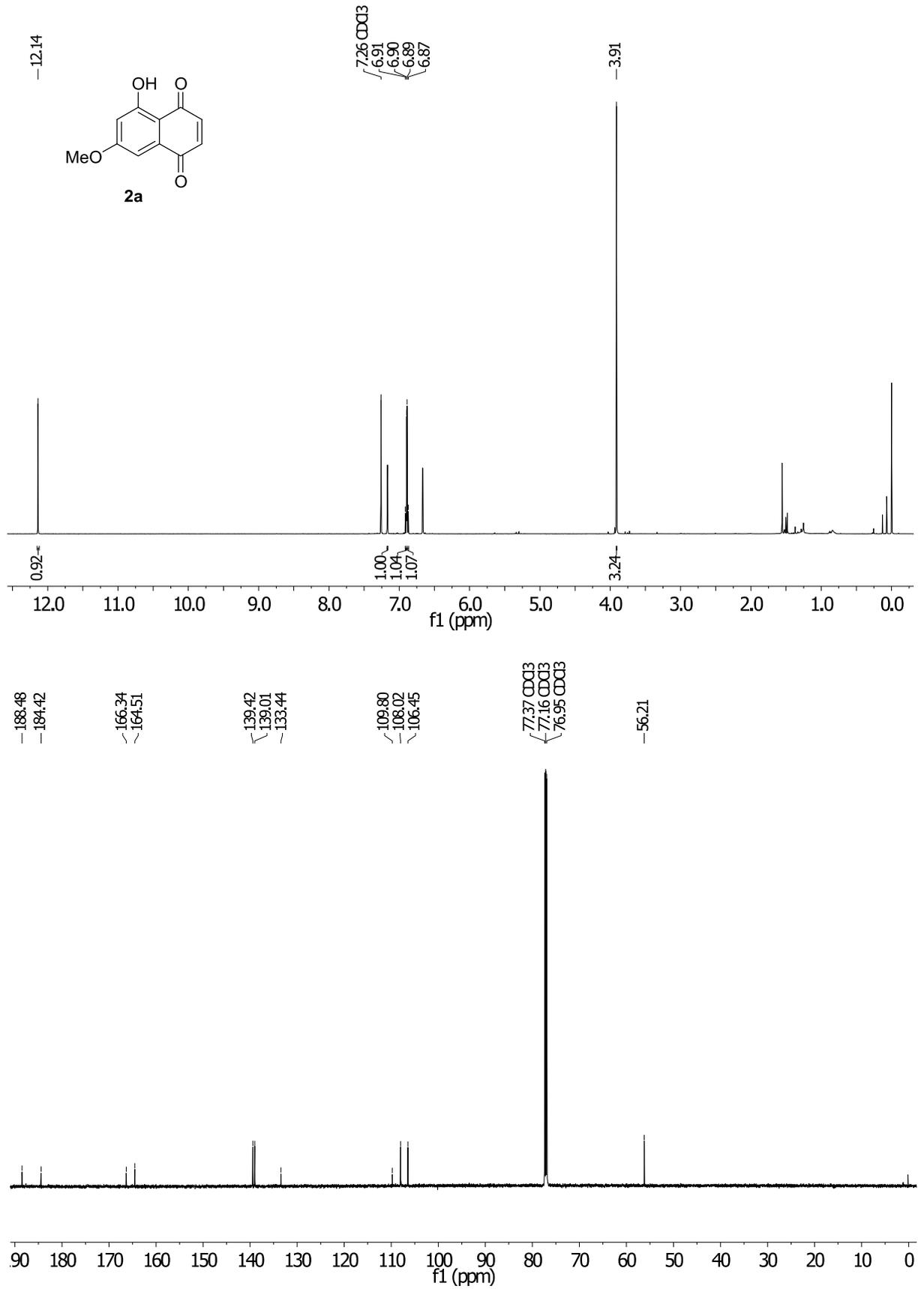


Abbildung 66: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von **2a** in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

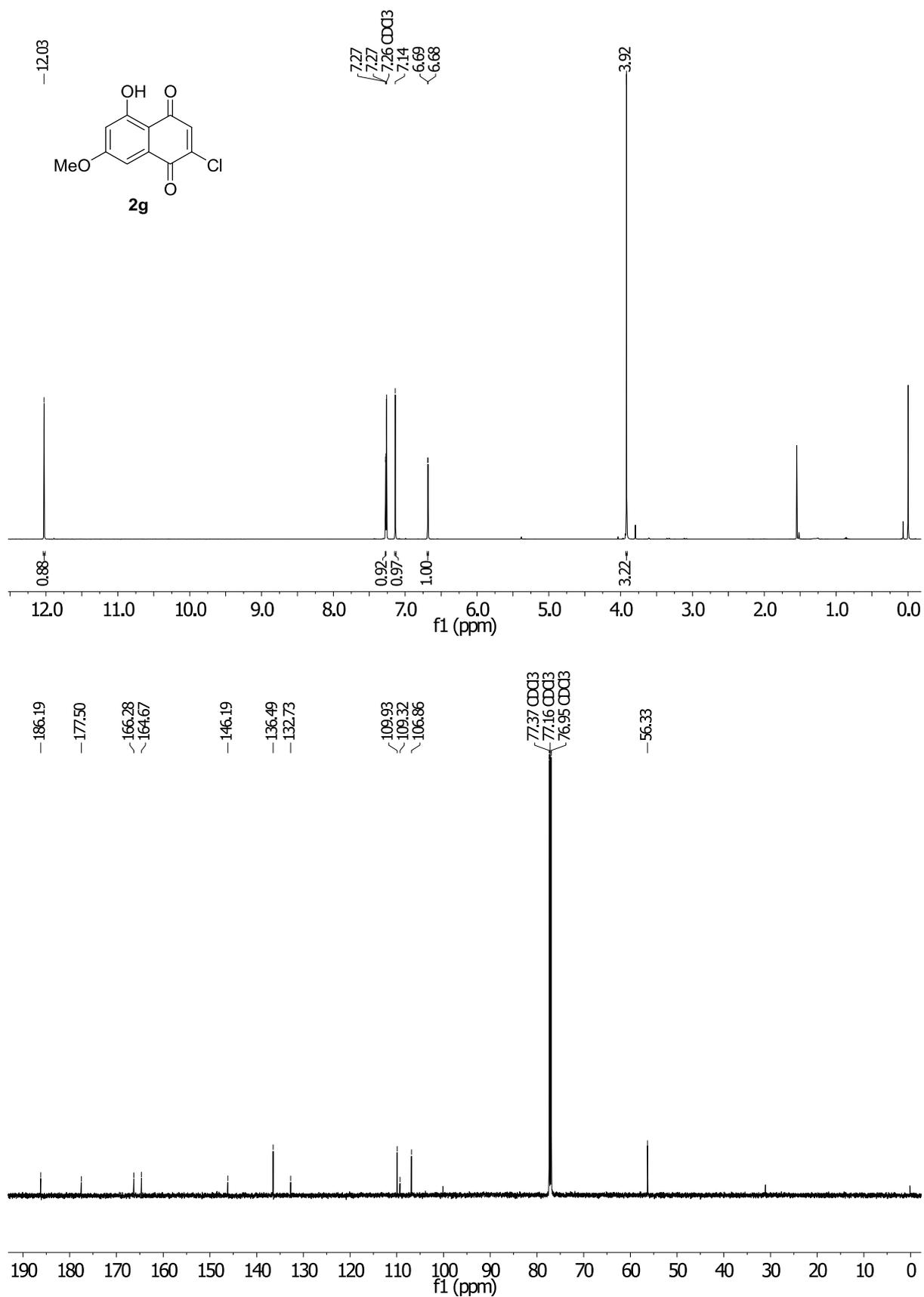


Abbildung 67: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **2g** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

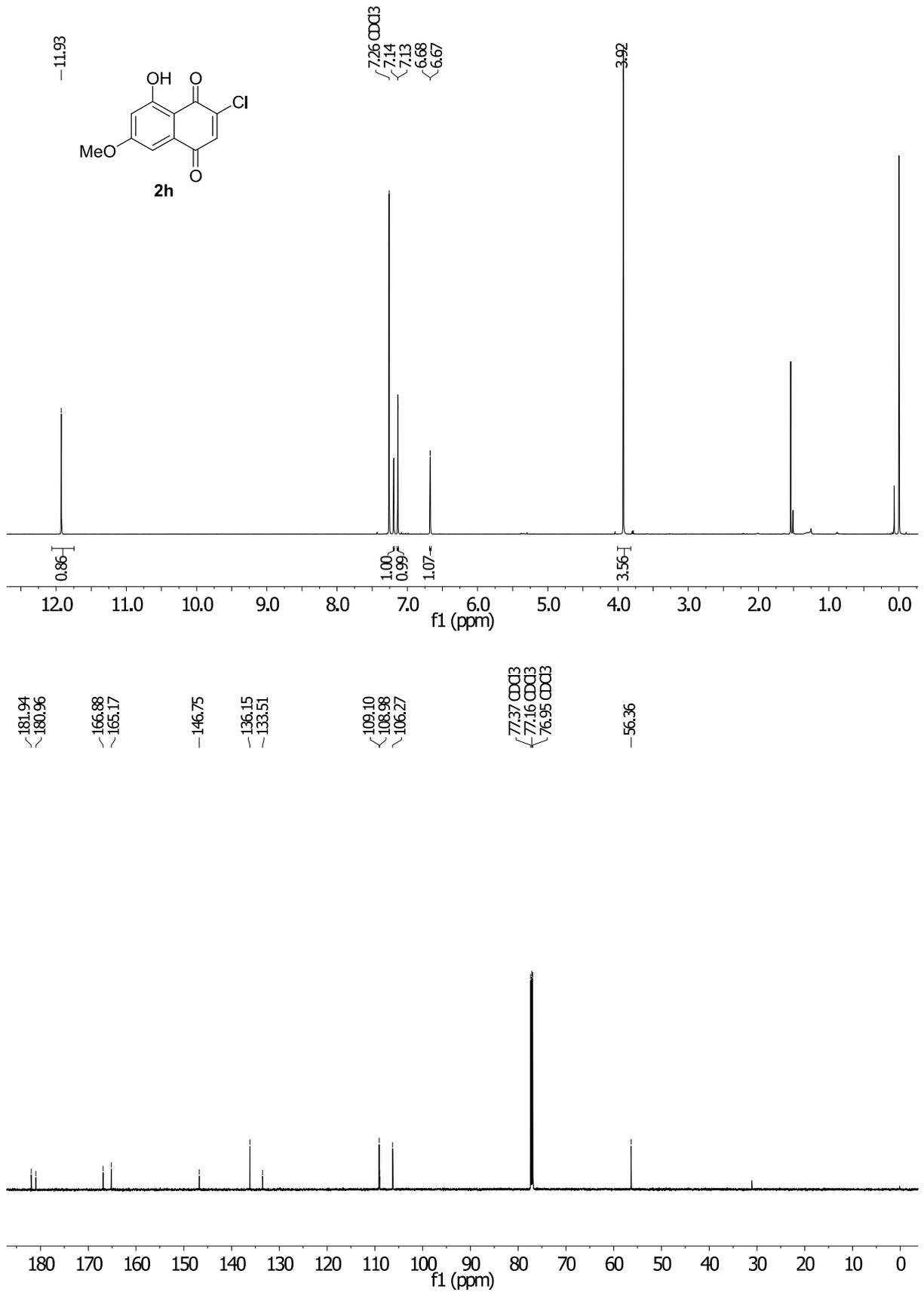


Abbildung 68: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **2h** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

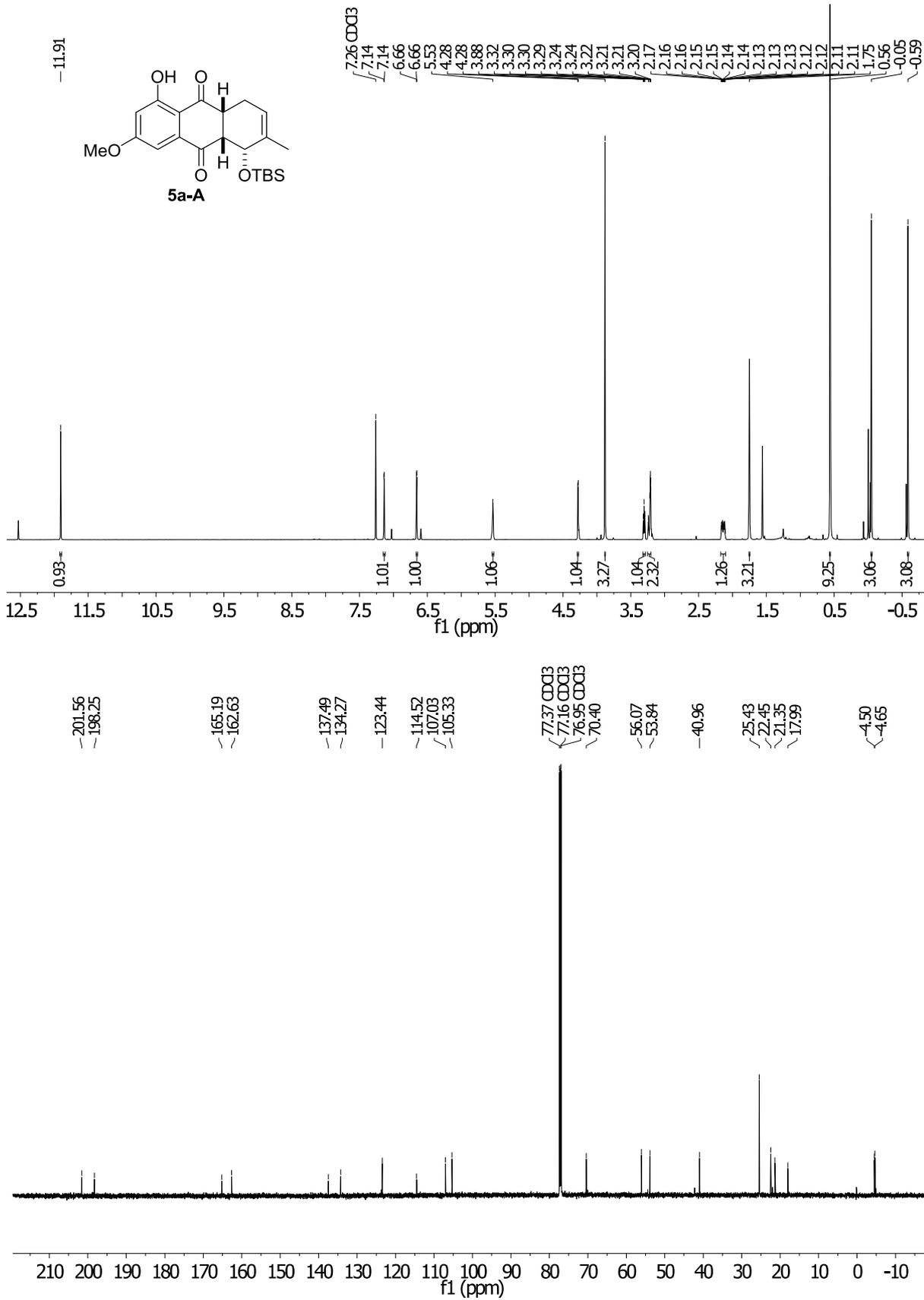


Abbildung 69: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von **5a-A** in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

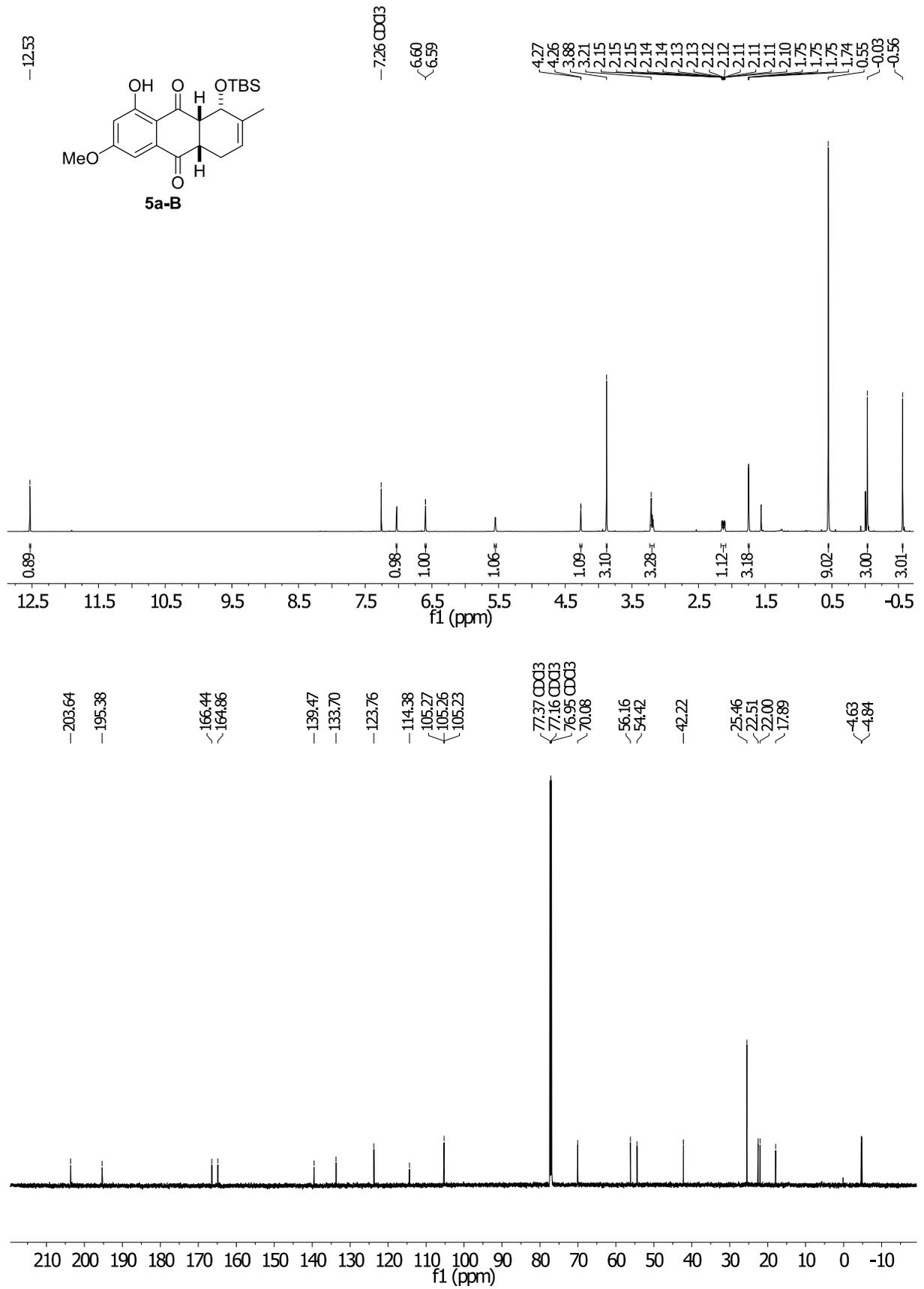


Abbildung 70: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **5a-B** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

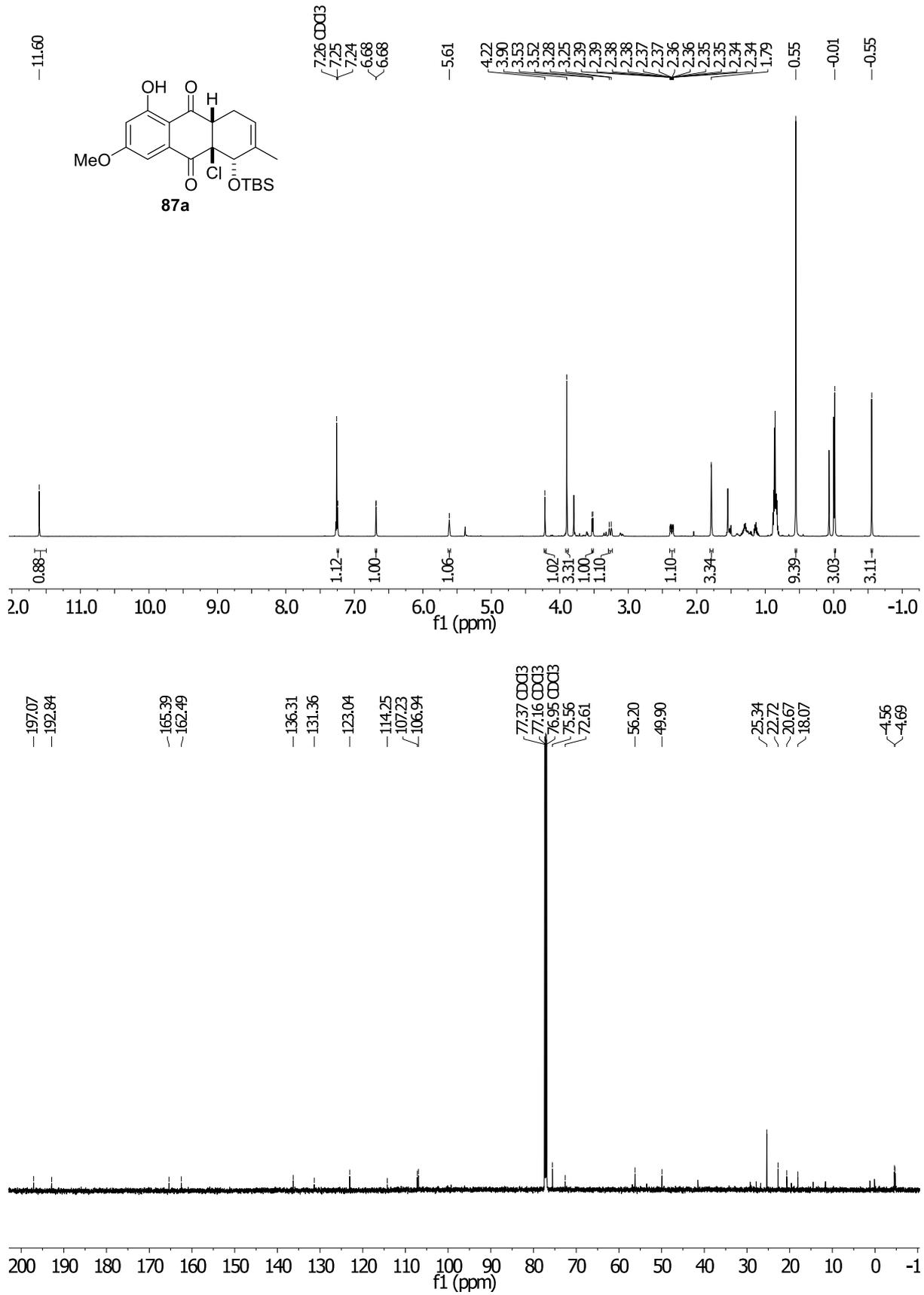
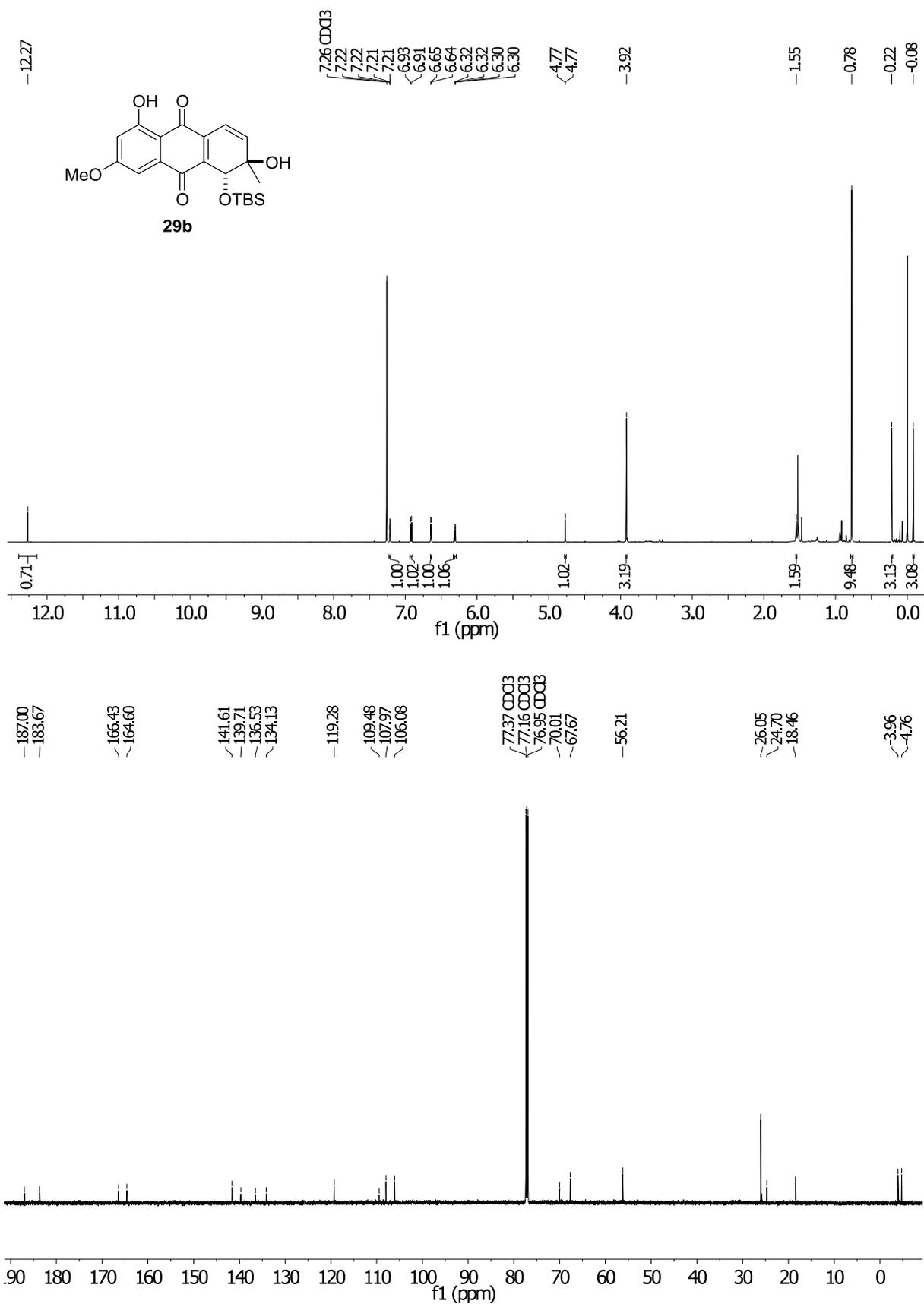


Abbildung 71: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **87a** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

Abbildung 72: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **29b** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

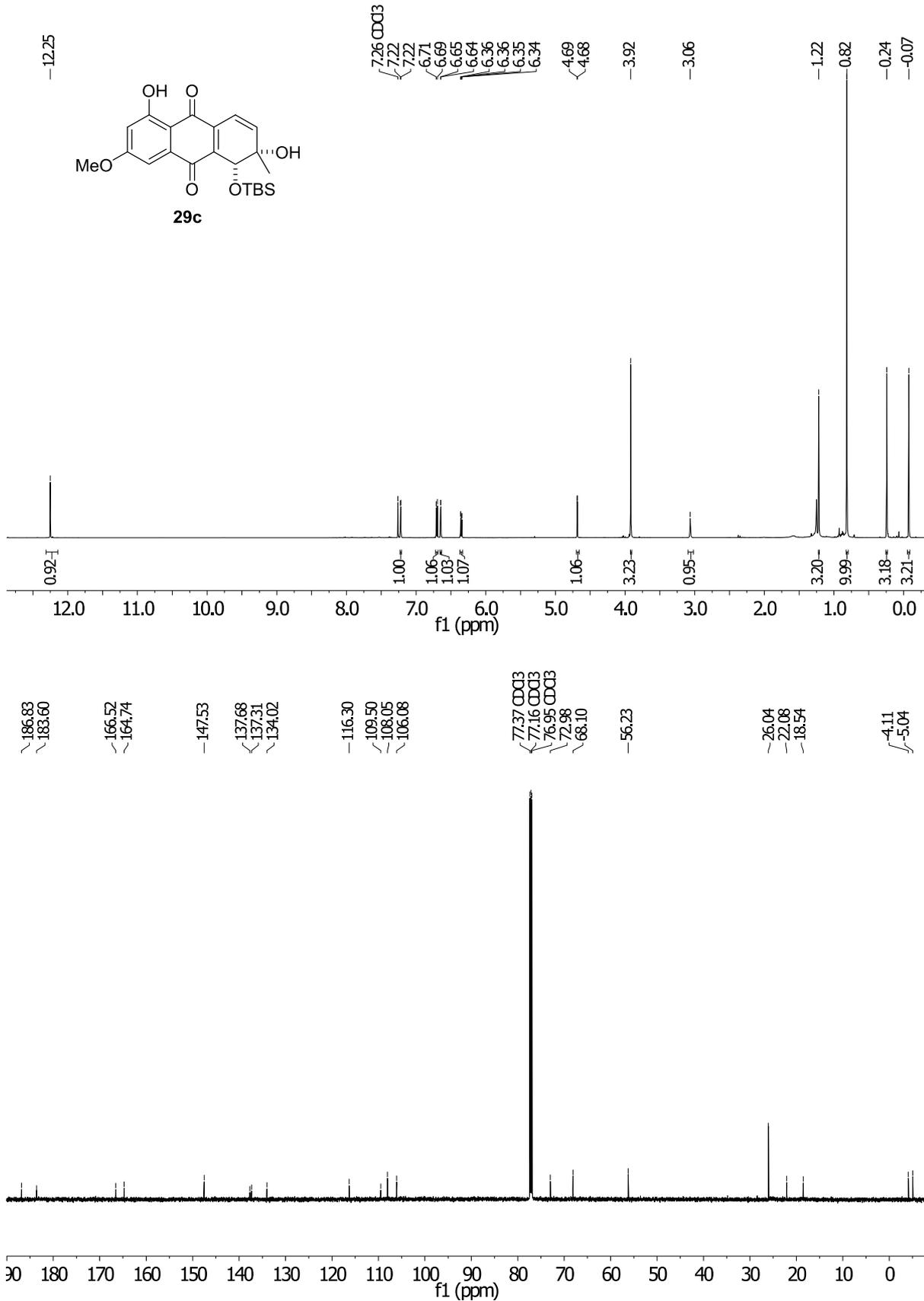
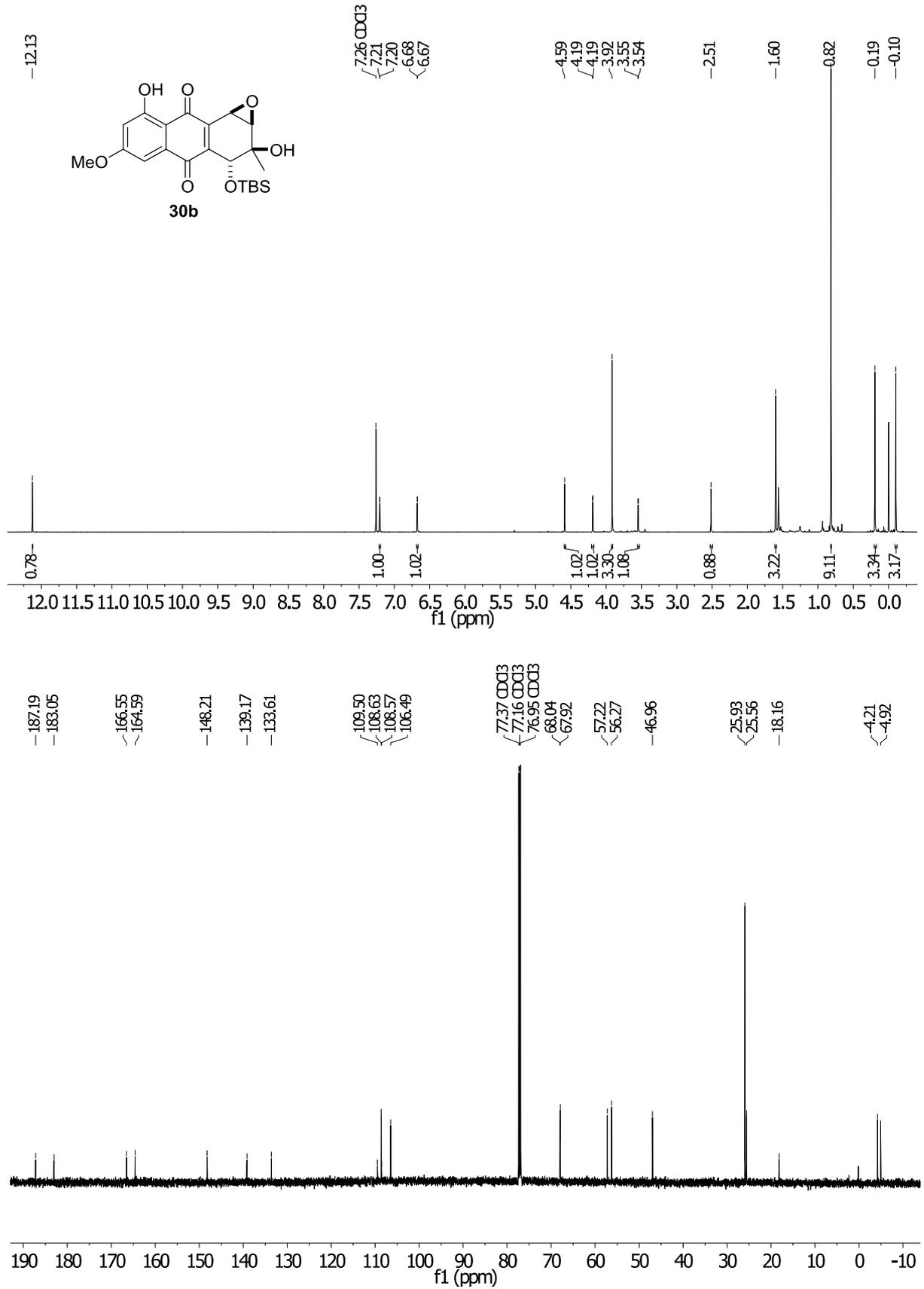


Abbildung 73: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **29c** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

Abbildung 74: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **30b** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

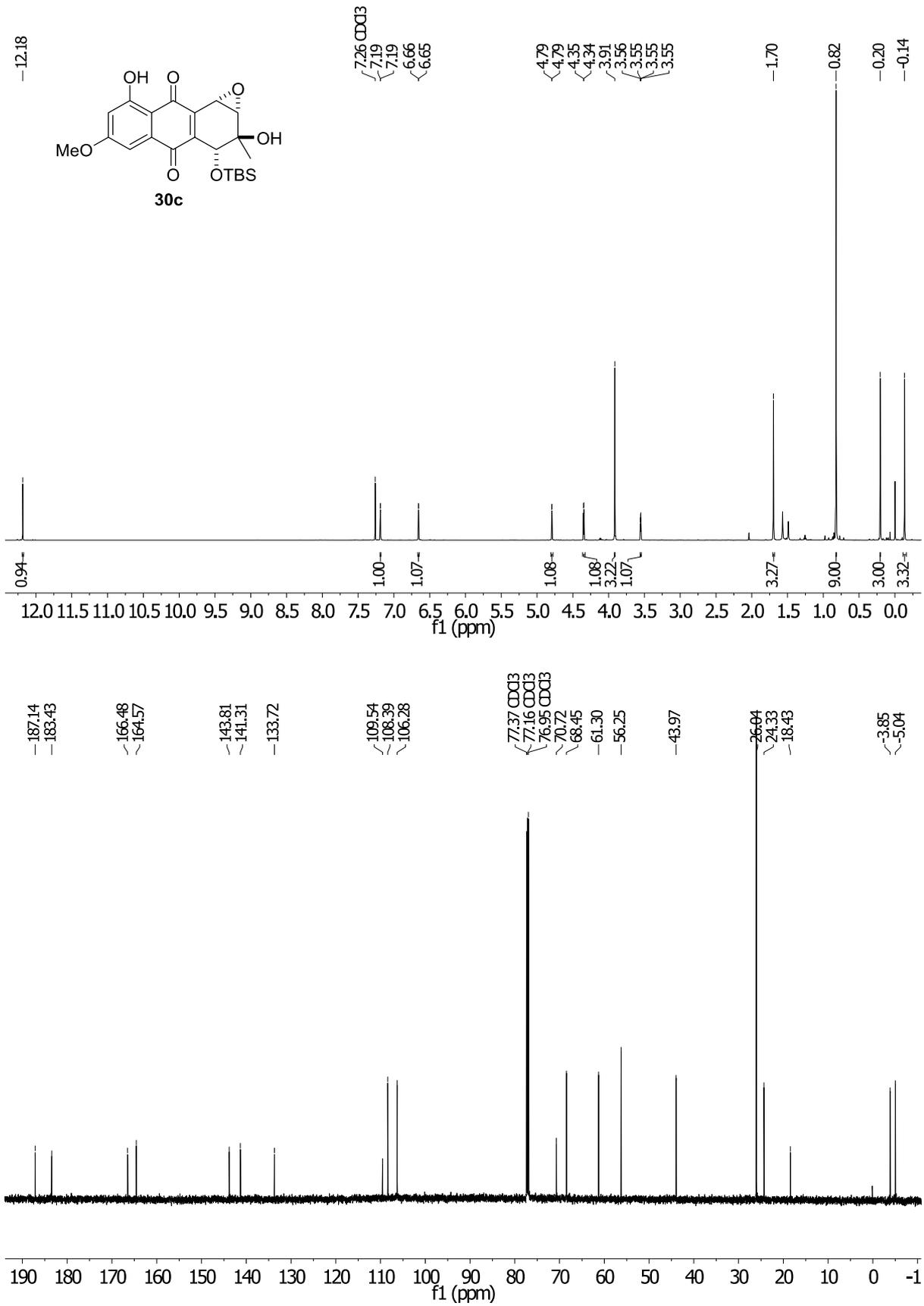
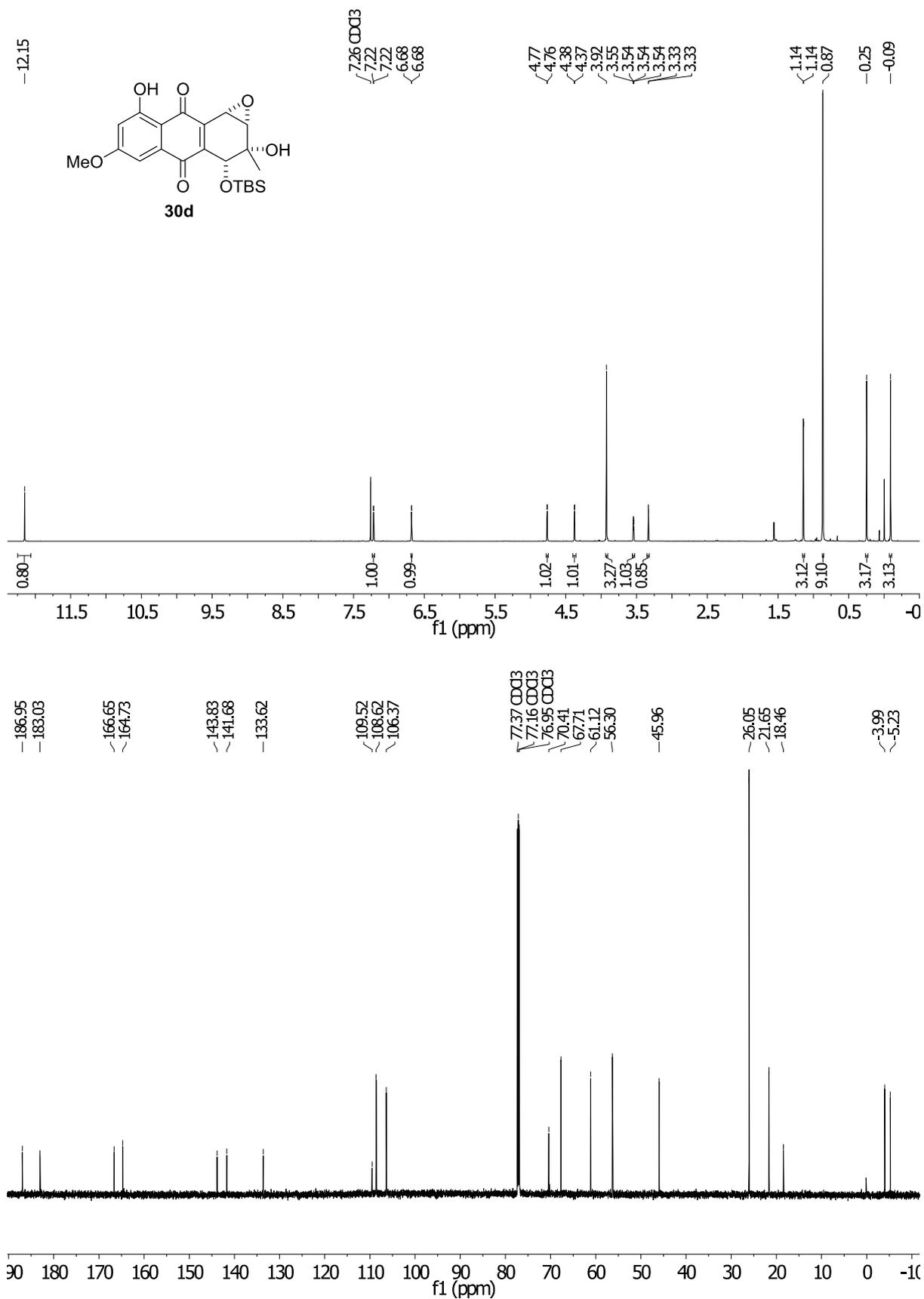


Abbildung 75: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **30c** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

Abbildung 76: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **30d** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

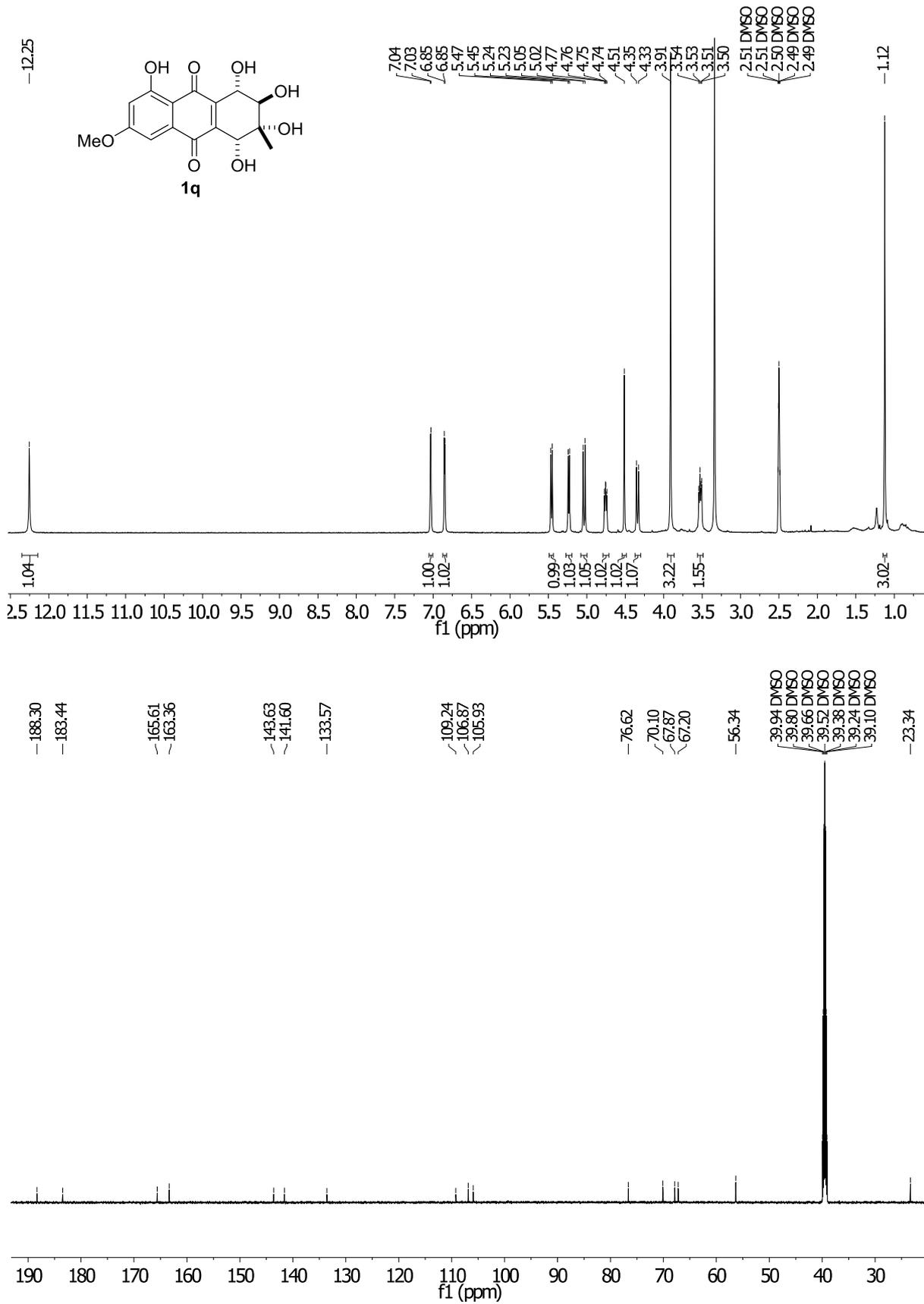


Abbildung 77: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **1q** in DMSO-*d*₆ (600 MHz/151 MHz).

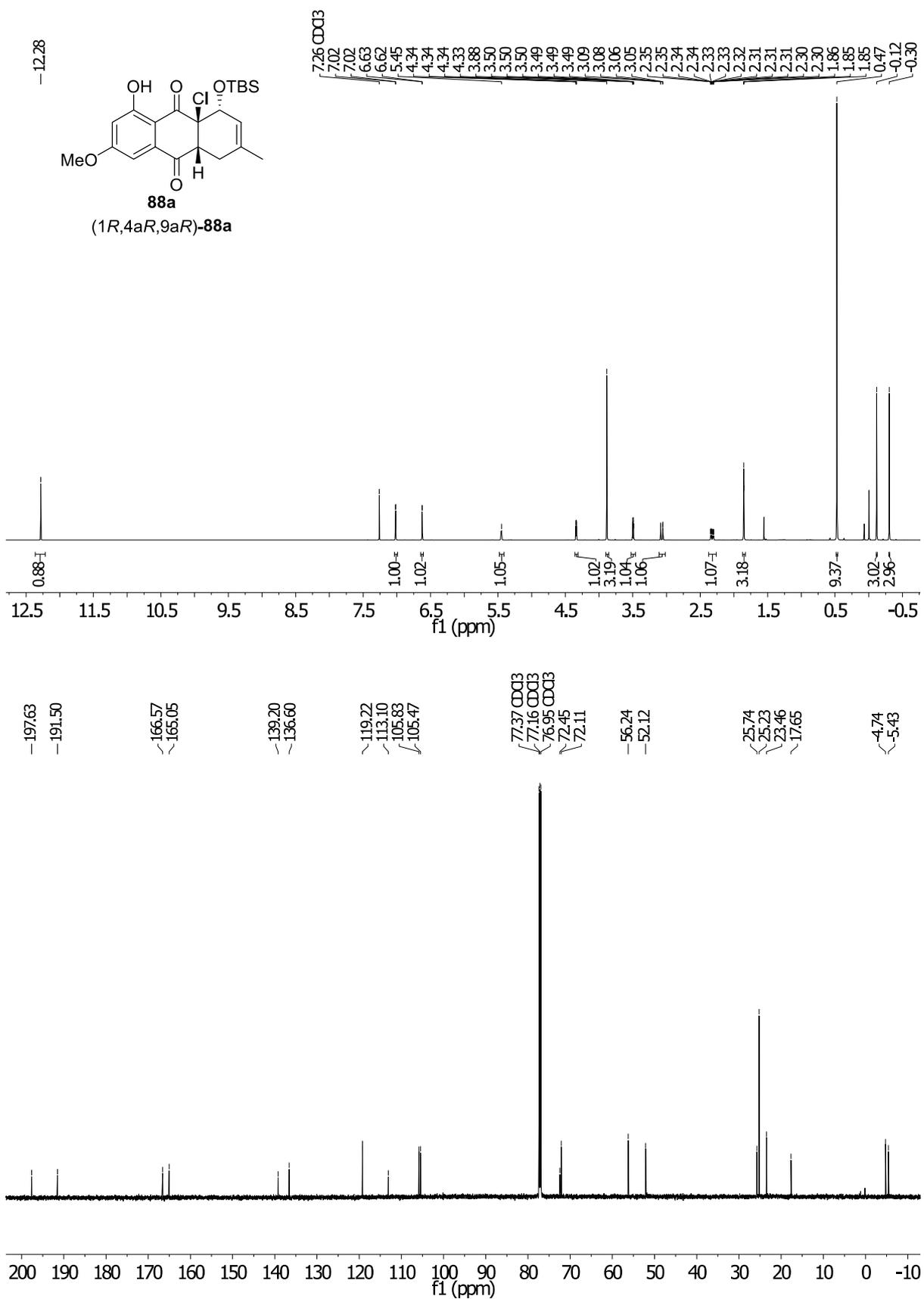


Abbildung 78: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-**88a** und (1*R*,4*aR*,9*aR*)-**88a** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

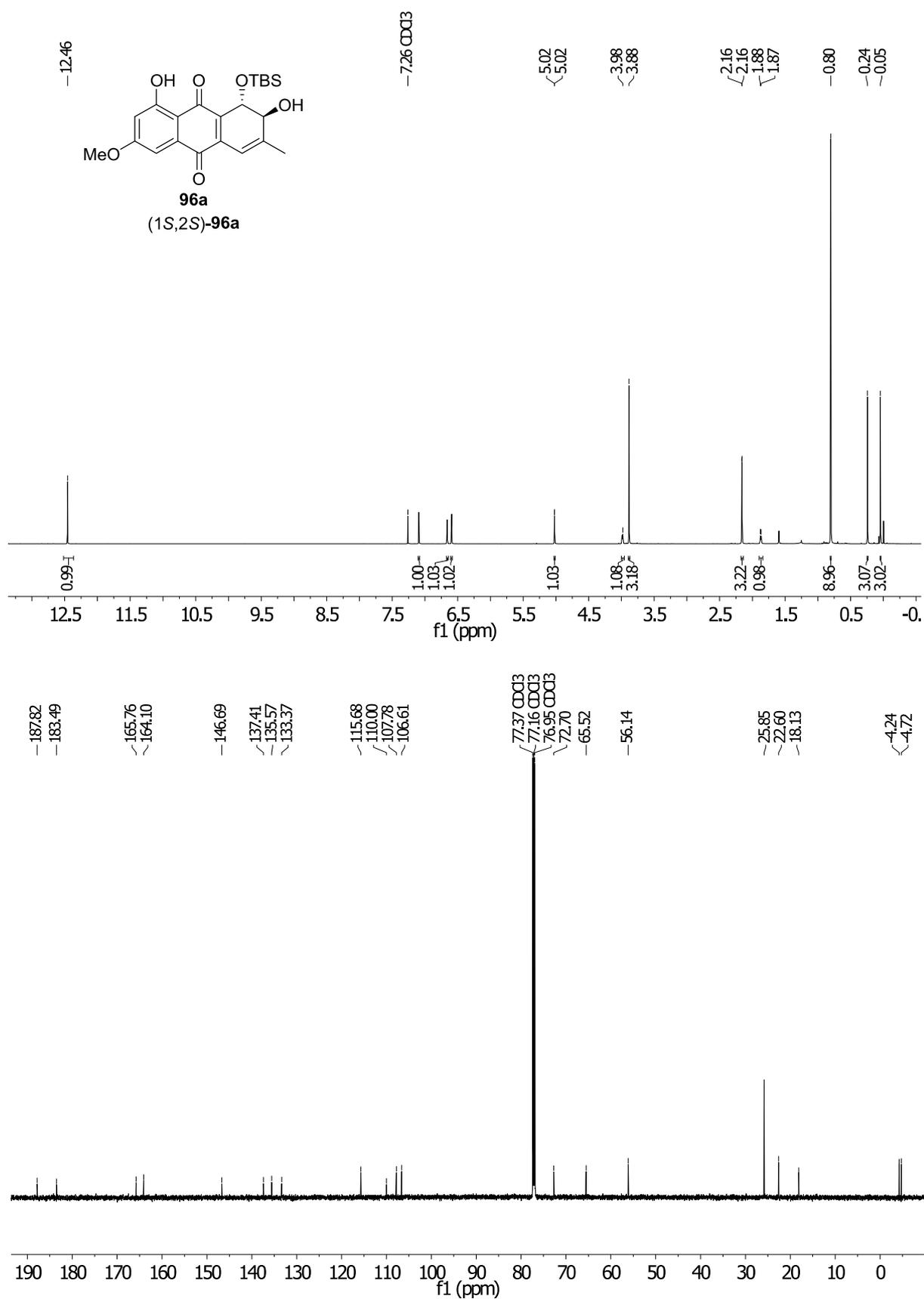


Abbildung 79: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-**96a** und (1*S*,2*S*)-**96a** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

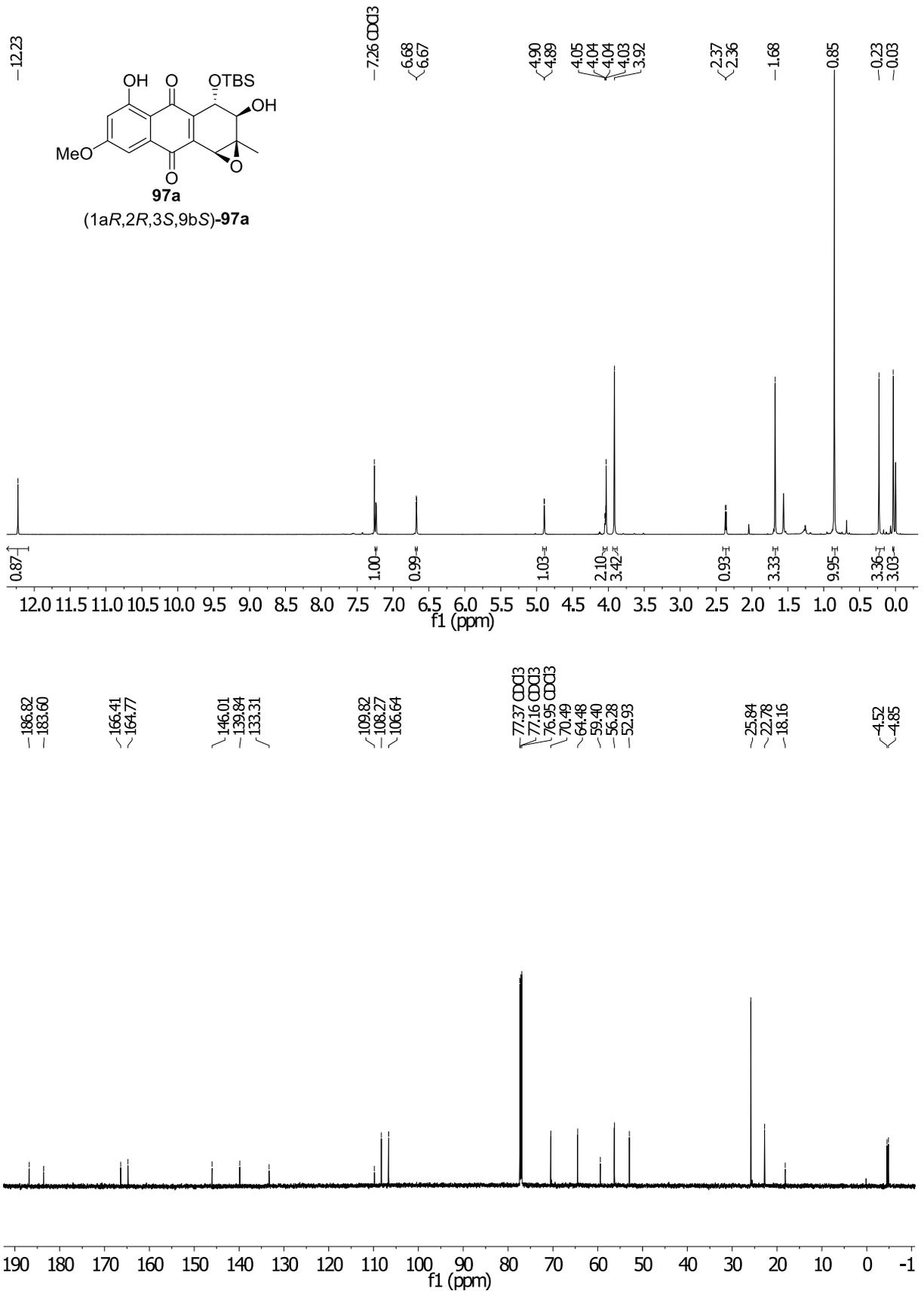


Abbildung 80: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-97a und (1aR,2R,3S,9bS)-97a in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

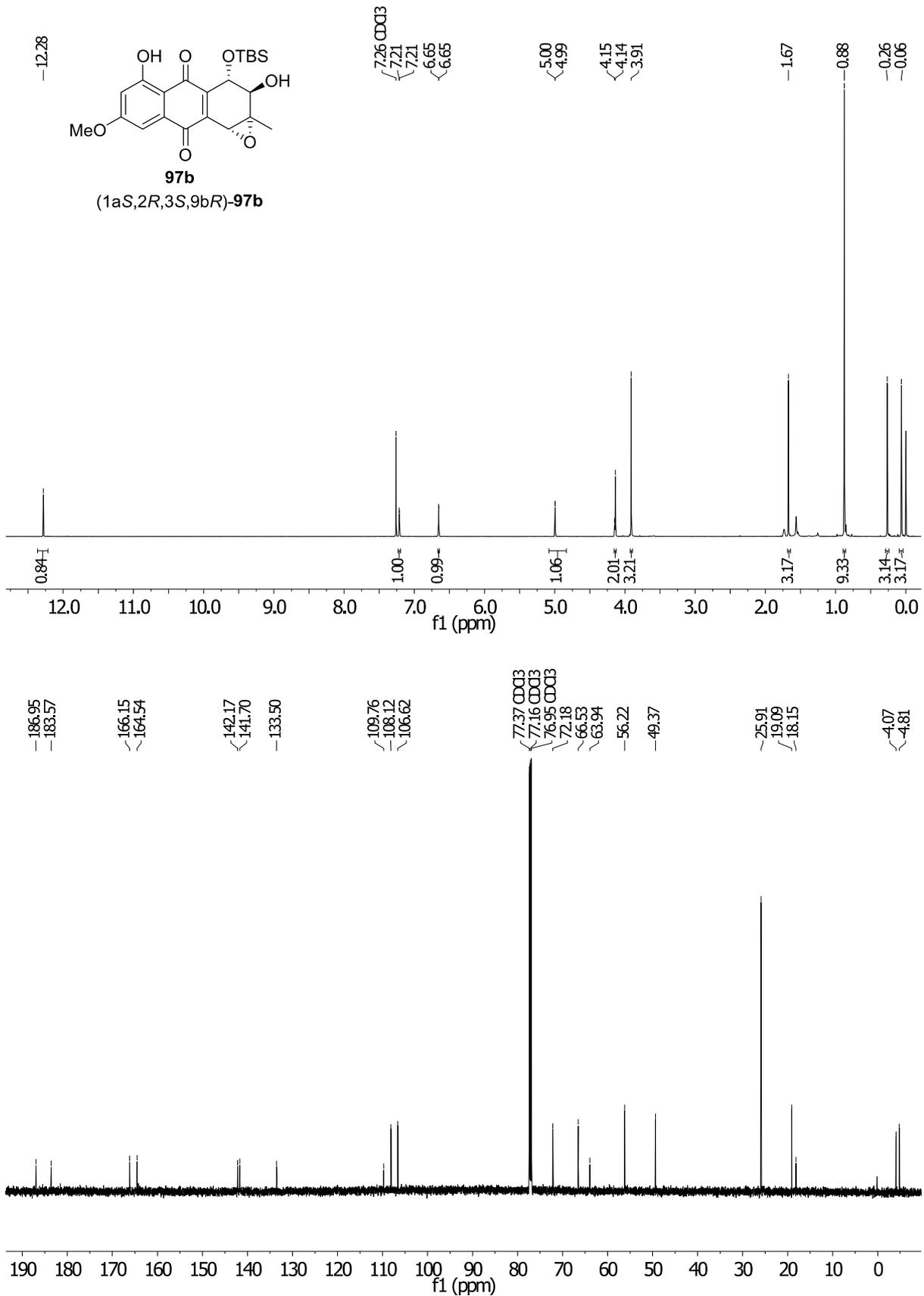
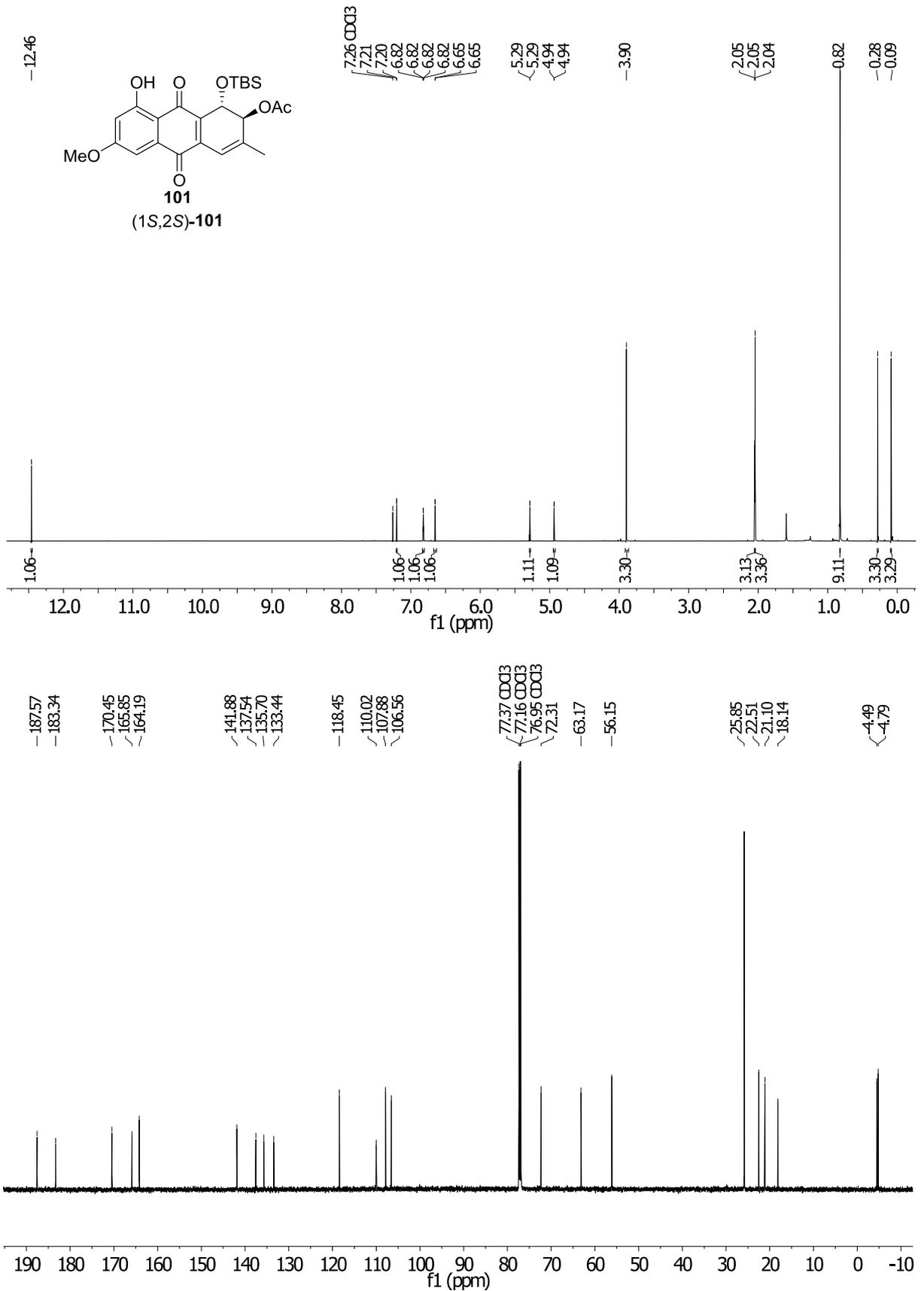


Abbildung 81: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-**97b** und (1*a*S,2*R*,3*S*,9*b*R)-**97b** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

Abbildung 82: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-101 und (1*S*,2*S*)-101 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

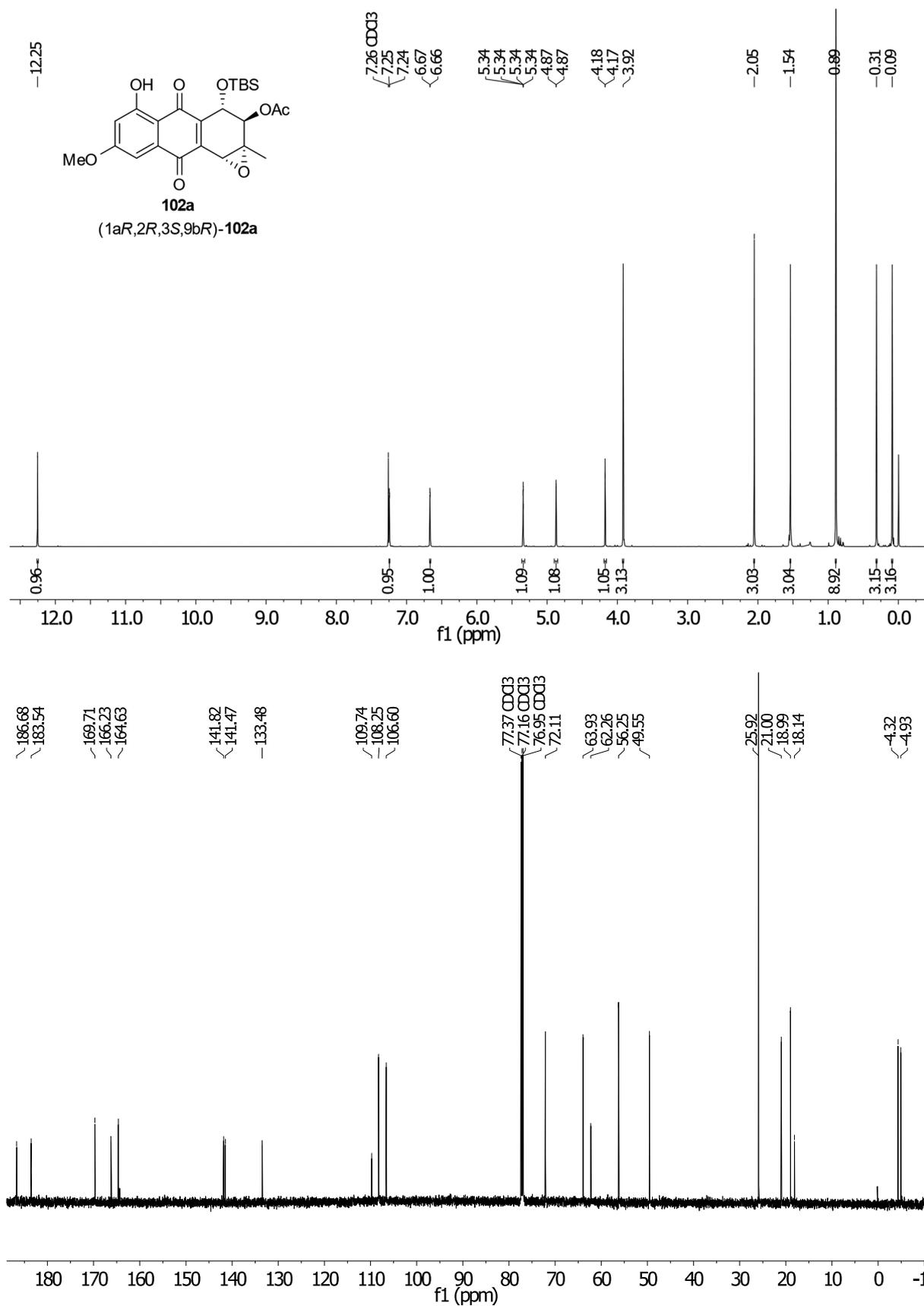


Abbildung 83: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-102a und (1aR,2R,3S,9bR)-102a in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

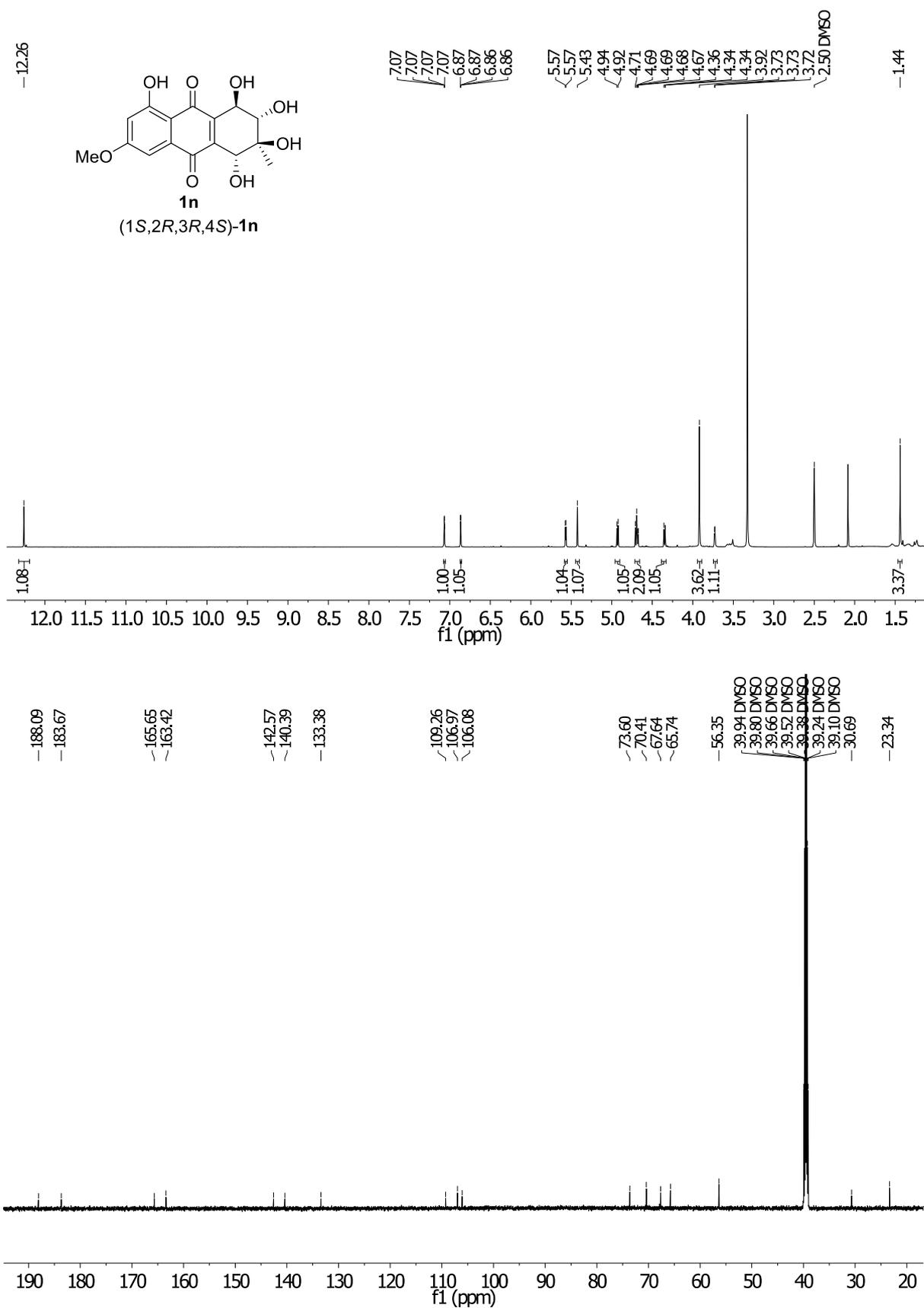


Abbildung 84: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-1*n* und (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-1*n* in DMSO-*d*₆ (600 MHz/151 MHz).

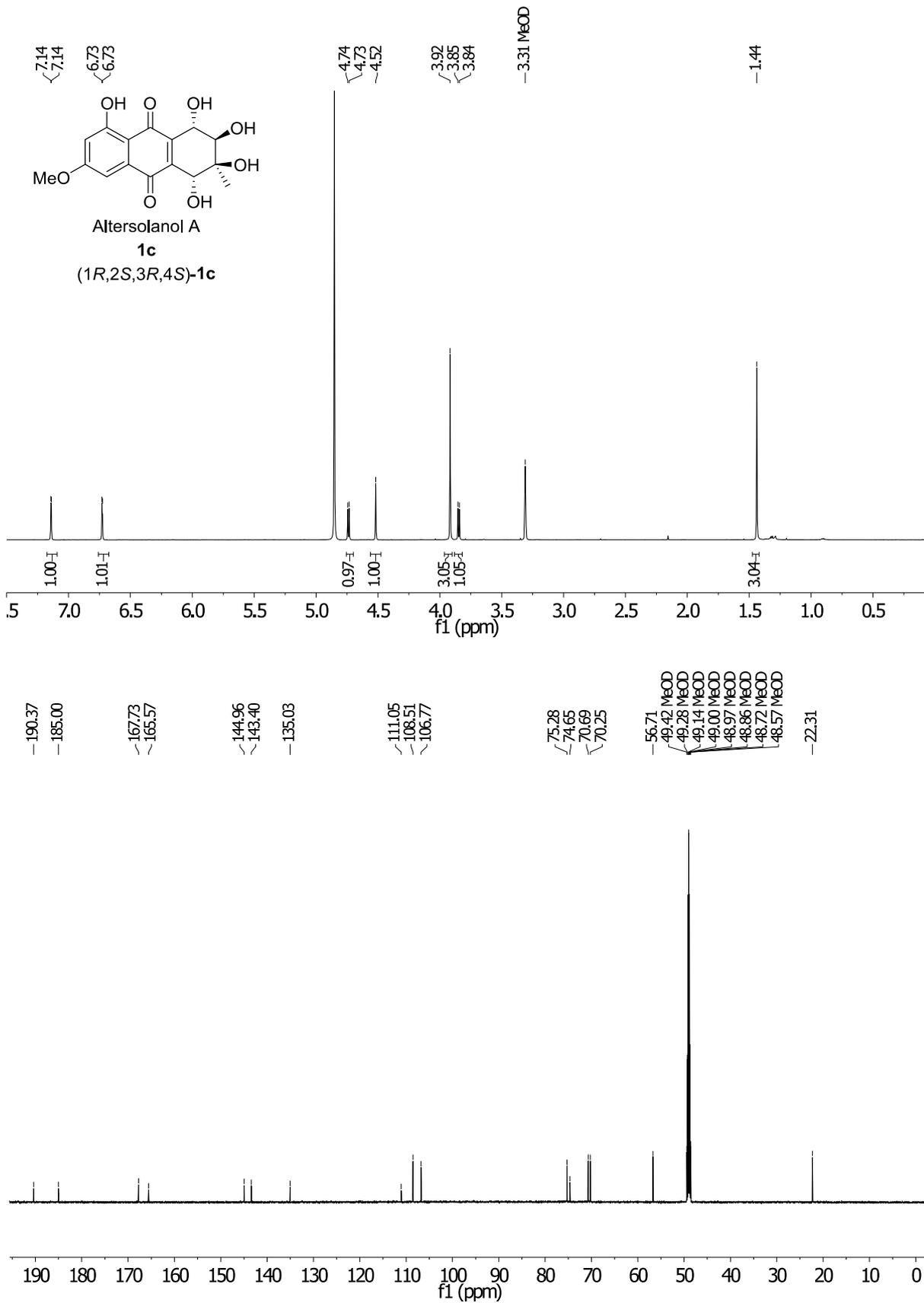


Abbildung 85: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-**1c** und (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-**1c** in MeOD-*d*₄ (600 MHz/151 MHz).

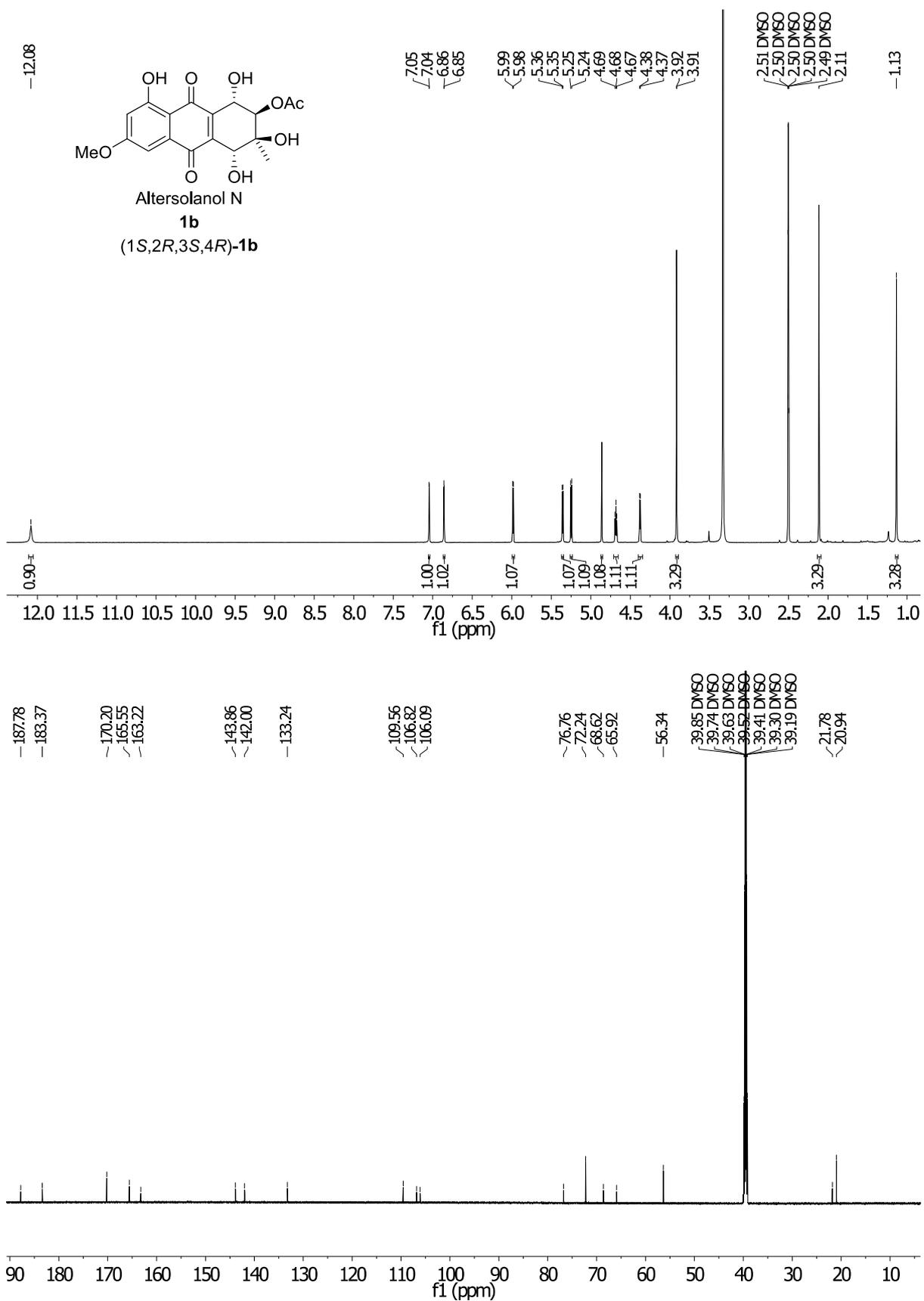


Abbildung 86: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-**1b** und (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-**1b** in DMSO-*d*₆ (600 MHz/151 MHz).