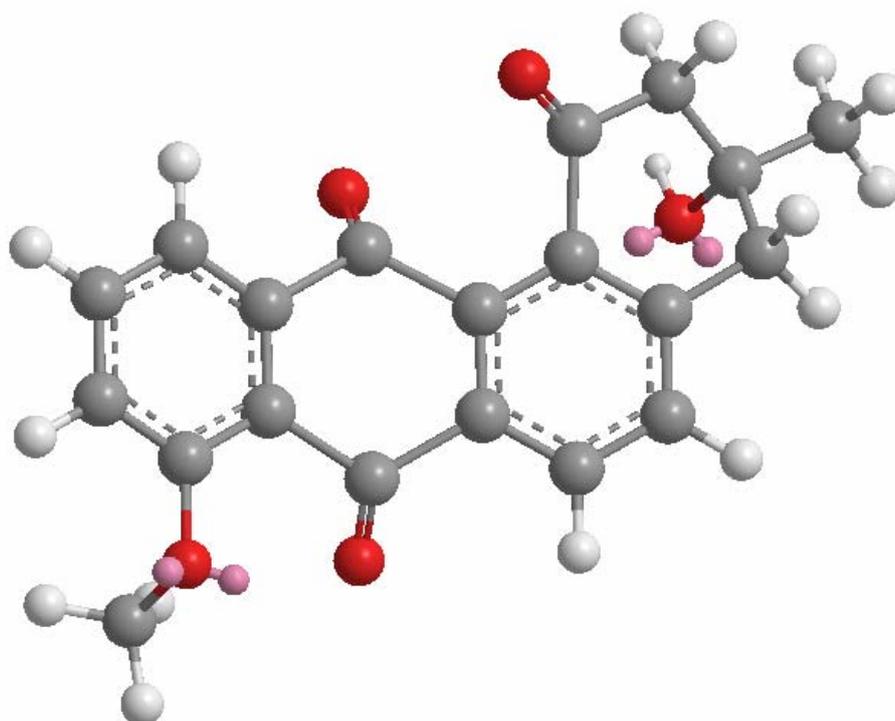


Konvergente und asymmetrische  
Totalsynthese von (-)-Tetrangomycin  
und (-)-8-O-Methyltetrangomycin *via*  
intramolekularer kobalt-vermittelter  
[2+2+2]-Cycloaddition



Dissertation vorgelegt von  
Christian Kesenheimer

Konstanz, Februar 2007



**Konvergente und asymmetrische Totalsynthese von  
(-)-Tetrangomycin und (-)-8-O-Methyltetrangomycin  
*via* intramolekularer kobalt-vermittelter  
[2+2+2]-Cycloaddition**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades des  
Doktors der Naturwissenschaften  
an der Universität Konstanz  
Fachbereich Chemie

vorgelegt von

Christian Kesenheimer

Konstanz, Februar 2007

Tag der mündlichen Prüfung: 19.04.2007

Erstgutachter: Prof. Dr. U. Groth

Zweitgutachter: Prof. Dr. G. Müller

Prüfungsvorsitzender: Prof. Dr. V. Wittmann

*„Wer andere kennt, ist klug.  
Wer sich selber kennt, ist weise.  
Wer andere besiegt, hat Kraft.  
Wer sich selber besiegt, ist stark.  
Wer sich durchsetzt, hat Willen.  
Wer sich genügen läßt, ist reich.  
Wer seinen Platz nicht verliert, hat Dauer.  
Wer auch im Tode nicht untergeht, der lebt.“*

*aus dem Tao Te King  
von Lao Tse(7. Jhd. v. Chr.)  
Kapitel 33*



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2003 bis Februar 2007 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. U. Groth im Fachbereich Chemie der Universität Konstanz angefertigt.

Bei Herrn Prof. Dr. U. Groth möchte ich mich für das Überlassen einer interessanten Aufgabenstellung und seiner freundlichen und aufmerksamen Betreuung bedanken.

Herrn Prof. Dr. G. Müller danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtes.

Ich möchte meinen Eltern Alfons und Ingrid Kesenheimer für ihre moralische und finanzielle Unterstützung danken, ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre mein Studium erfolgreich abzuschliessen. Ohne die Ratschläge und den Hilfestellungen, die mir meine Eltern immer wieder gegeben haben wäre ich möglicherweise nie bis zum Abschluss dieser Arbeit gekommen.

Meinen Freunden und (Ex-)Kollegen Alexander Mosbacher, Tobias Gmeiner, Michael Burgert, Kathrin Bracht und Ulrich Wachter möchte ich für die tolle Zeit und das freundschaftliche Zusammenarbeiten während unserer gemeinsamen Studien- und Promotionszeit danken. Ohne diese Freunde wären die vergangenen acht Jahre trostlos gewesen und ich weiß, dass mir diese Zeit sicherlich fehlen wird.

Bei meiner Schwester Brigitte Kesenheimer, Michael Burgert und Kathrin Bracht möchte ich mich für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken. Ohne die Mühe dieser drei würde diese Arbeit sicherlich an die 50 – 100 „dann“ und unzählige Tippfehler mehr enthalten als nötig.

Bei der Arbeitsgruppe Groth möchte ich mich für das angenehme Arbeitsklima und die professionelle Zusammenarbeiten bedanken. Insbesondere bei Dr. Thomas Huhn möchte ich mich bedanken, dass er mir allzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und dass nicht nur in chemischen Angelegenheiten.

Und zuletzt möchte ich mich bei der großen Anzahl an Praktikanten und Hiwis (Irina Perdivara, Michael Burgert, Brigitte Korthals, Christiane Hohberger, Sascha Keller, Florian Kessler, Ilona Stengel, Bastian Holzberger und Norman Hardt) bedanken, dass sie immer ohne zu Murren versucht haben meine Syntheseideen in die Laborrealität zu übertragen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Antibiotika	1
1.2	Kanzerostatika (Antineoplastika)	5
1.3	Angucycline / Angucyclinone	8
1.4	Bekannte Synthesewege für Angucyclinone	14
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Theorie</b>	<b>23</b>
3.1	Sharpless Epoxidierung	23
3.2	Das Schwartz-Reagenz und seine Anwendung zur Reduzierung von tertiären Amidien	26
3.3	Kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition	31
3.4	Photo-Oxidation	39
3.5	C-Glykosylierung von Aromaten	41
<b>4</b>	<b>Durchführung und Ergebnisse</b>	<b>43</b>
4.1	Synthese von (-)-8- <i>O</i> -Methyltetrangomycin	43
4.1.1	Racemische Synthese von 8- <i>O</i> -Methyltetrangomycin	45
4.1.2	Enantioselektive und konvergente Totalsynthese von (-)-8- <i>O</i> -Methyl- Tetrangomycin	56
4.2	Synthese von (-)-Tetrangomycin	70
4.3	Synthese von (-)-Urdamycinon B	81
4.4	Studien zur Synthese von 5-Hydroxy-Angucyclinonen und 6-Aza- Angucyclinonen	96
4.4.1	5-Hydroxy-Angucyclinone	96
4.4.2	6-Aza-Angucyclinone	107
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>116</b>
<b>6</b>	<b>Ausblick</b>	<b>123</b>

<b>7</b>	<b>Experimentalteil</b>	<b>127</b>
7.1	Allgemeines	127
7.2	Synthese von 4-( <i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin ( <i>rac</i> - <b>55</b> )	129
7.3	Synthese von (4 <i>S</i> )-4-( <i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin ( <b>55</b> )	132
7.4	Synthese von (-)-8- <i>O</i> -Methyltetrangomycin ( <b>15</b> )	158
7.5	Synthese des 3-Methoxymethoxy-2-(3-trimethylsilyl-prop-2-ynyl)-benzaldehyds ( <b>56</b> )	176
7.6	Synthese von 8-Methoxymethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-benz[ <i>a</i> ]anthracen ( <b>153</b> )	187
7.7	Synthese von (-)-Tetrangomycin ( <b>10</b> )	194
7.8	Synthese des 2-Deoxy-methyl-glykosids ( <b>163</b> )	211
7.9	Synthese der <i>C</i> -Glykoside <b>176</b> und <b>177</b>	215
7.10	Synthese von D-(+)-Methyl-olivosid ( <b>57</b> )	217
7.11	Synthese des 3-( <i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silyloxy)-7,12-dimethoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benz[ <i>a</i> ]anthracen-8-ols ( <b>196</b> )	229
7.12	Synthese von 2-Nona-2,8-diinyloxy-tetrahydropyran ( <b>201</b> )	233
7.13	Synthese des Ameisensäure-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-benz[ <i>a</i> ]anthracen-5-yl)-esters ( <b>208</b> )	237
7.14	Synthese des 5,9-Bis-( <i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyloxy)-5-methyl-nona-1,7-diins ( <b>213</b> )	248
7.15	Synthese des 3-( <i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-( <i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benz[ <i>a</i> ]anthracen-7,12-dions ( <b>218</b> )	257
7.16	Synthese von (2-Formyl-6-methoxy-phenyl)-acetonitril ( <b>62</b> )	268
7.17	Synthese des 6-Aza-8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-benz[ <i>a</i> ]anthracens ( <b>239</b> )	275
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>282</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>291</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Antibiotika

Eine wesentliche Errungenschaft der Menschheit ist die Medizin, was gleichbedeutend ist mit dem Ziel Krankheiten von Menschen und Tieren zu erkennen und zu heilen. Insbesondere durch die Entwicklung der modernen Bakteriologie durch herausragende Wissenschaftler wie Louis Pasteur (1822-1895) oder Robert Koch (1843-1910) und der Entdeckung des Penicillins im Jahre 1928 durch Sir Alexander Flemming wurden dazu im Laufe der letzten 100 Jahre wesentliche Erkenntnisse über die Behandlung von Infektionskrankheiten hinzugewonnen. Aus der Beobachtung heraus, dass eine Schimmelpilzkolonie (*Penicillium notatum*) eine Hemmwirkung gegenüber Staphylokokken besitzt, entwickelte Flemming die These, dass dieser Pilz eine Substanz - das Penicillin - produziert, welche die Staphylokokken beeinflusst.

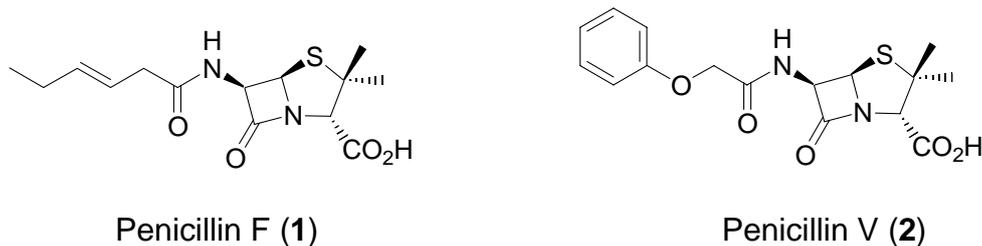


Abb. 1: Penicillin F und V, die ursprünglich durch Florey und Chain isoliert wurden

Aus dieser und anderen Beobachtungen, die von verschiedenen Wissenschaftlern gemacht wurden, entwickelte sich die Definition des Begriffes „Antibiotikum“ welche unter anderem auf S. A. Waksman<sup>[1]</sup> zurückgeht: „Antibiotika sind niedermolekulare Metabolite (Stoffwechselprodukte) von Mikroorganismen mit einer Molmasse MW < 2000 Dalton, die in niedrigen Konzentrationen ( $c < 200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) das Wachstum anderer Mikroorganismen inhibieren, jedoch auf den Produzenten selbst nicht wirken.“<sup>[2]</sup> Nach der ursprünglichen Definition sind somit pflanzliche und von Pilzen stammende niedermolekulare Verbindungen, wie z. B. die Mykotoxine, aus der Klasse der Antibiotika eigentlich ausgeschlossen.<sup>[2,3]</sup> Aber dennoch werden biologisch aktive Substanzen, die den prinzipiellen Charakteristika entsprechen, im normalen Sprachgebrauch als Antibiotika betrachtet. Dies führte zu einer moderneren Betrachtung der Antibiotika, „die als strukturell verschiedene chemische Verbindungen verstanden werden, die inhibitorische Aktivität gegenüber Mikroorganismen,

Viren und eukaryontischen Zellen aufweisen und die, von Ausnahmen abgesehen, dem Sekundärstoffwechsel lebender Organismen entstammen.“<sup>[2,4]</sup>

Mittlerweile sind etwa 10.000 Antibiotika und über 100.000 partial- und totalsynthetische Derivate von Naturstoffen bekannt, die aus Mikroorganismen, Pflanzen und Tieren gewonnen wurden, und die Anzahl neuer Stoffe, die interessante Wirkungsprofile zeigen, ist stetig wachsend (s. Abb. 2).<sup>[5]</sup>

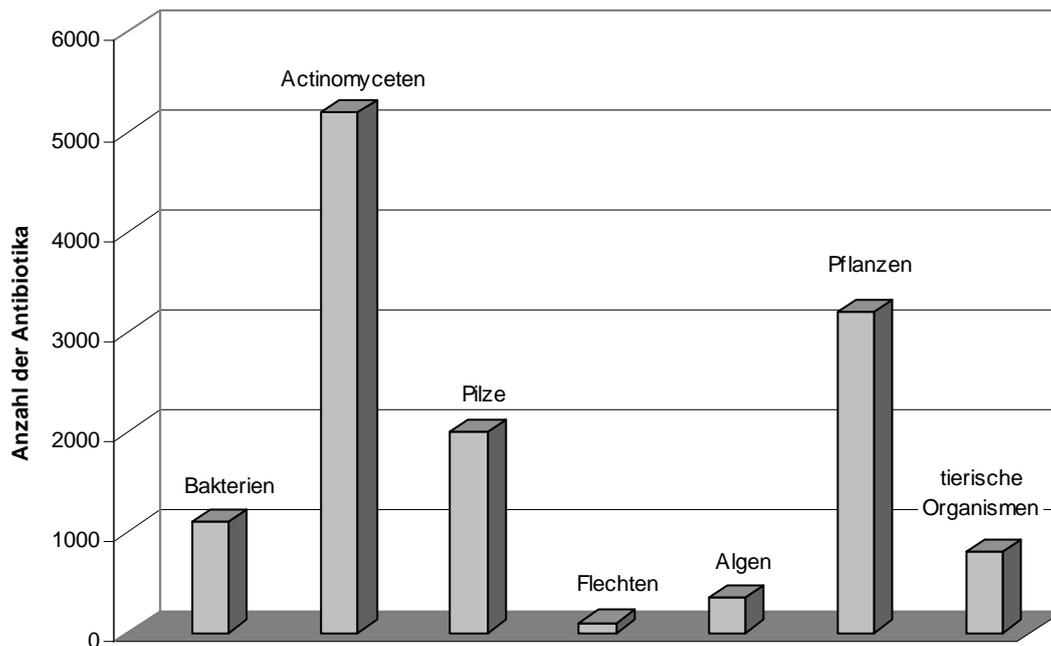


Abb. 2: Herkunft der Antibiotika<sup>[2,5]</sup>

Aber nicht nur in ihrer Herkunft, sondern auch in ihrem Wirkungsprofil unterscheiden sich die verschiedenen Substanzen zum Teil erheblich, was natürlich zu einer Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten führt. Neben dem Einsatz in der Humanmedizin fanden und finden die Antibiotika zunehmende Verwendung in der Tieraufzucht (Ergotropika), im Pflanzenschutz (Herbizide, Defolianten), als Insektizide, Pestizide und Fungizide (s. Abb. 3). Antibiotika wurden daher immer mehr zum Sammelbegriff für Stoffe, die zur Abtötung oder Wachstumshemmung parasitischer Zellen, wie pathogener Mikroben (Bakterien, Pilze, Viren) und phylogenetisch höherstehender Organismen (Trypanosomen, Tumorzellen oder Parasiten) verwendet werden können.<sup>[2]</sup> Ein wesentlicher Punkt, der sicherlich noch der Erwähnung bedarf, ist, dass sich die verschiedenen Substanzen nicht nur durch den Ort ihres Wirkens unterscheiden, sondern auch durch den Effekt ihrer biologischen Wirkung. Während ein Teil der Antibiotika (wie z. B. die Sulfonamide) eine *bakteriostatische* Wirkung auf

Mikroorganismen besitzt, d. h. das Wachstum und die Vermehrung derselben reduzieren bzw. stoppen solange das Antibiotikum präsent ist. Andere Antibiotika hingegen (wie z. B. die Cephalosporine und verschiedene Penicilline), die eine *bakterizide* Wirkung besitzen, töten die entsprechenden „Ziel-Organismen“ ab, d. h. weniger als 0.01% der Keime überleben. Im Falle einer bakteriziden Wirkung werden typischerweise vermehrungs- und/oder lebensnotwendige Prozesse irreversibel blockiert, was unweigerlich zum Tod der betroffenen Zelle führt.

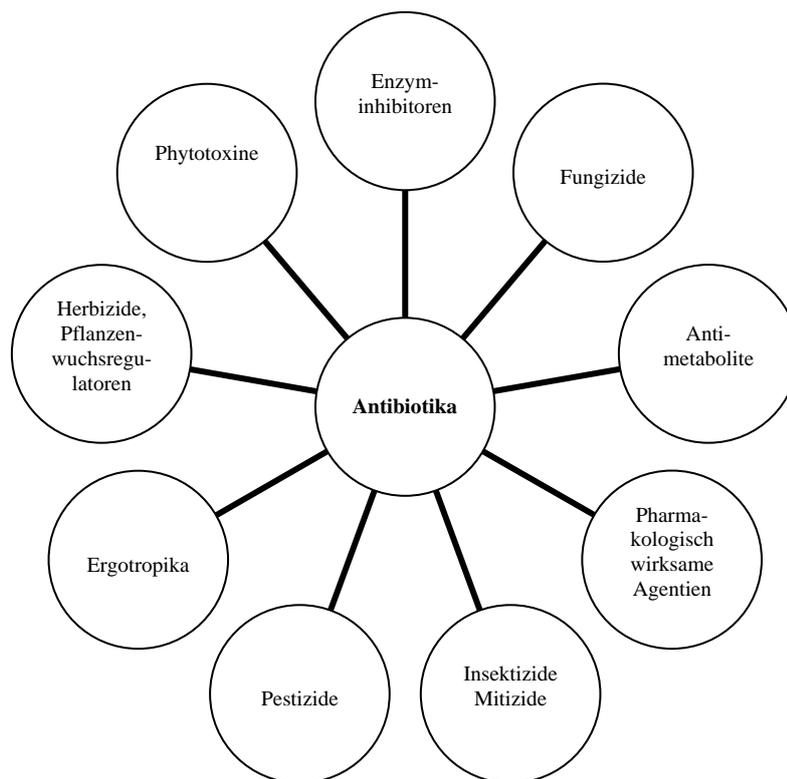


Abb. 3: Anwendungsgebiete von Antibiotika<sup>[2]</sup>

Versucht man die Antibiotika entsprechend ihrer Wirkorte auf zellulärer Ebene zu klassifizieren, so ergibt sich folgende Einteilung : Antibiotika können als

- Inhibitoren der Biosynthese von Zellbausteinen (Aminosäuren, Zucker, Fettsäuren, Nukleoside)
- Inhibitoren der Baustein-Polymerisation (Bildung supramolekularer Strukturen durch DNA-, RNA-Polymerasen, Zellwand- und Proteinsynthesenzyme)
- Inhibitoren des Energiestoffwechsels
- Inhibitoren des genetischen Informationsflusses von Chromosomen zum Protein (z. B. Inhibition der Transkription)

- Inhibitoren der Barrierefunktion (wie z. B. der Osmose) der Zytoplasmamembran durch die Veränderung der Wechselwirkung der Zellen mit ihrer Umgebung und der Beeinflussung der Penetration und des Transports von Metaboliten fungieren (zur Veranschaulichung s. Abb. 4).

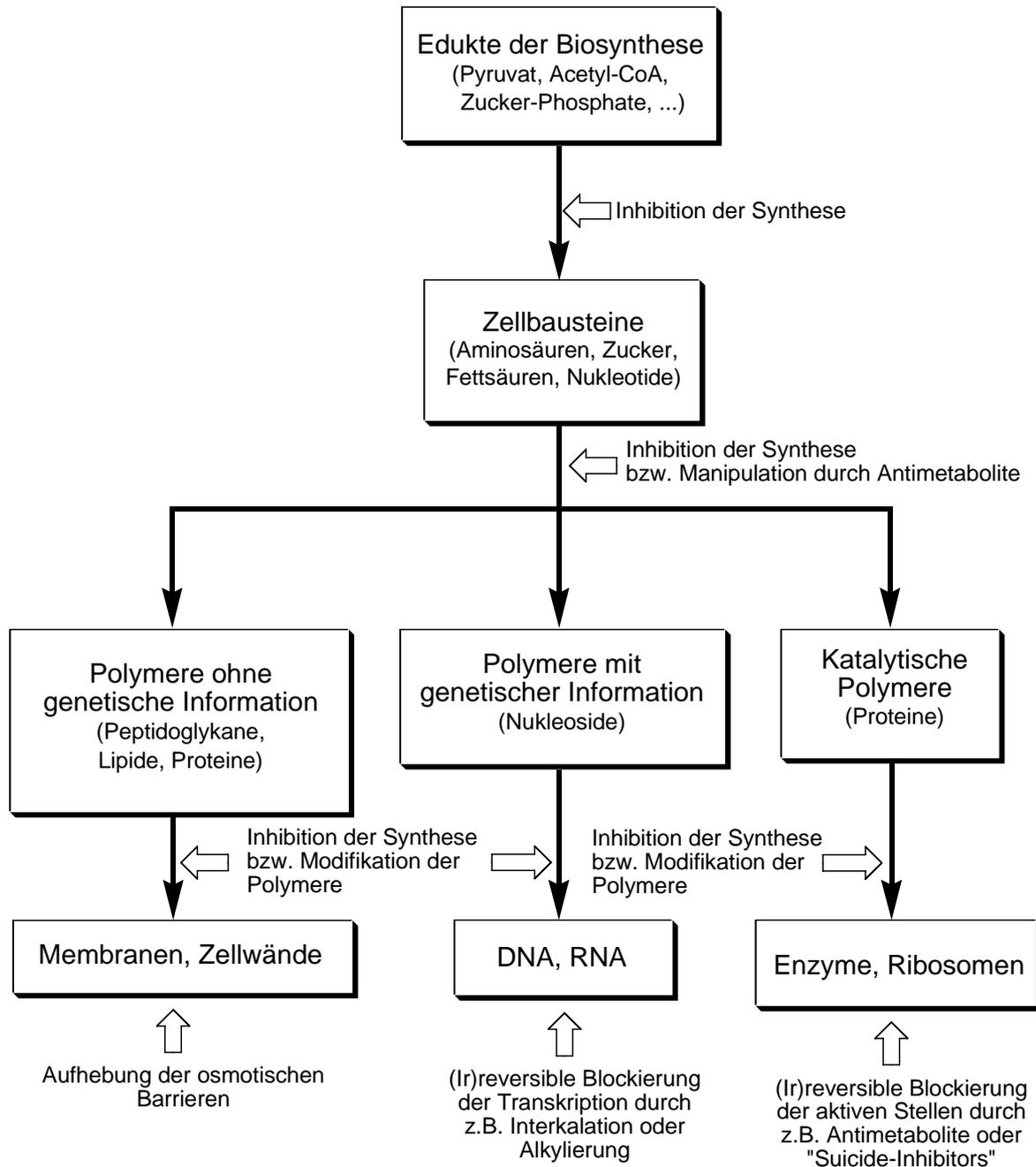
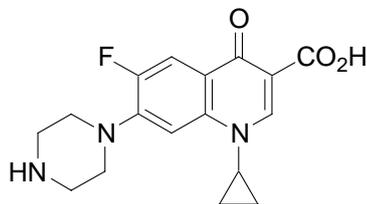
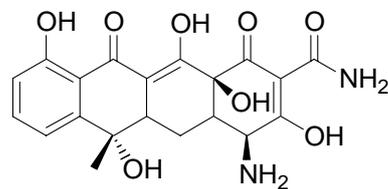


Abb. 4: Bekannte Angriffsstellen von Antibiotika

Diese biologisch aktiven Substanzen entfalten ihre Wirkung durch unterschiedlichste Mechanismen, die von einfachen zwischenmolekularen Wechselwirkungen (ionisch, H-Brücken, charge-transfer- oder van-der-Waals Wechselwirkung) zwischen Antibiotikum und Biomolekül (Protein, Membran, Rezeptor, DNA/RNA) ausgehen und dabei den konformativen und/oder energetischen Zustand von Makromolekülen bis zur Funktionsunfähigkeit verändern. Häufig wird beobachtet, dass Konformationsveränderungen und energetische Bindungsinstabilitäten, welche durch die Wechselwirkungen verursacht werden, zu irreversiblen chemischen Strukturveränderungen des betreffenden Biomoleküls führen, wie z. B. Strangbrüchen der DNA, Vernetzung von Doppelsträngen oder Substitution von reaktiven Gruppen in Enzymzentren.



Ciprofloxazin (3)



Tetracyclin (4)

Abb. 5: Zwei bekannte Vertreter aus der Gruppe der Antibiotika

Eine andere, weit drastischere Interaktion stellen chemische Reaktionen dar, die zwischen dem Antibiotikum und den reaktiven funktionellen Gruppen des Zielmoleküls stattfinden, und die zur Ausbildung von kovalenten Bindungen führen. Es ist aber auch bekannt, dass auf der zellulären Ebene häufig mehrere verschiedene Veränderungen aufgrund der Einwirkung von Antibiotika stattfinden, so dass es häufig schwierig ist, ein Antibiotikum einem definierten Wirkort zuzuordnen.<sup>[2]</sup>

## 1.2 Kanzerostatika (Antineoplastika)

Aufgrund der Tatsache, dass die Zahl der Neuerkrankungen an Krebs weltweit und insbesondere in den westlichen Staaten zunimmt, ist es natürlich von großem Interesse, die bekannten Behandlungsmethoden zu verbessern und Erkenntnisse über neue Therapiemöglichkeiten hinzuzugewinnen. Neben der Strahlentherapie und der chirurgischen Behandlung von Krebs stellt die Chemotherapie ein wesentliches Konzept dar. Kanzerostatika, manchmal auch als Antineoplastika bezeichnet, werden für die

chemotherapeutische Behandlung von Krebs, und somit von Tumorzellen, verwendet und stellen eine Untergruppe der Antibiotika dar, welche sich aus einer breiten Anzahl verschiedenster chemischer Verbindungsklassen zusammensetzt.

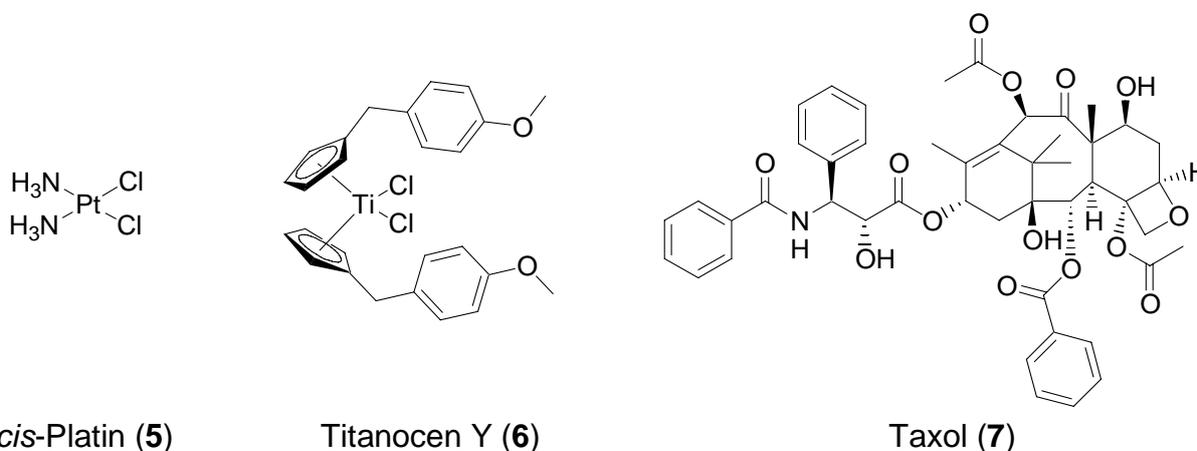


Abb. 6: Zwei bekannte Vertreter der Chemotherapeutika (*cis*-Platin und Taxol) und ein neuer Vertreter Titanocen Y<sup>[7]</sup>

Im Vergleich zu normalen Zellen vermehren sich Tumorzellen außerhalb der körpereigenen Wachstumskontrolle, weshalb sie in gesundes Gewebe eindringen und metastasieren, d. h. in räumlich entferntem Gewebe absiedeln, können. Als Ziel der Behandlung mit zytotoxischen Kanzerostatika wird normalerweise der Wachstumsstopp des Tumors und im besten Fall eine Reduzierung des Tumolvolumens betrachtet. Typischerweise wirken die bisher verwendeten Substanzen eher unspezifisch auf sich schnell teilende Zellen, die „relativ“ empfindlich gegenüber Zellgiften sind, was indirekt aber auch zu einer großen Bandbreite von Nebenwirkungen führt, wie zum Beispiel Haarausfall, Beeinflussung des Gastrointestinaltraktes und Anämie. Bisher wurden vor allem Alkylantien (CC-1065, Epoxide, Aziridine), Antimetabolite des Nukleinsäurestoffwechsels, verschiedenste Naturstoffe (Alkaloide, Terpenoide, Anthracycline) und Metallkomplexe (hauptsächlich Platin-Komplexe) als Kanzerostatika verwendet. Abgesehen von den Alkylantien, die neben ihrer hohen Zytotoxizität auch eine außergewöhnlich hohe Mutagenität besitzen, befinden sich alle aufgeführten Gruppen im Fokus weiterer Forschung und Entwicklung.

Eine herausragende Stellung unter den Antineoplastika nehmen die Anthracycline ein, welche zur Zeit die wichtigste Gruppe der Antitumor-Chemotherapeutika darstellen. In den letzten 60 Jahren wurden seit dem Beginn der systematischen Untersuchung mittlerweile circa 500 natürlich vorkommende Anthracycline isoliert bzw. durch Partialsynthese gewonnen.<sup>[8]</sup> Die Anthracycline besitzen im Vergleich zu anderen Zytostatika einen verhältnismäßig komplexen Wirkungsmechanismus, der auf drei wesentlichen Wechselwirkungen/Reaktionen basiert.

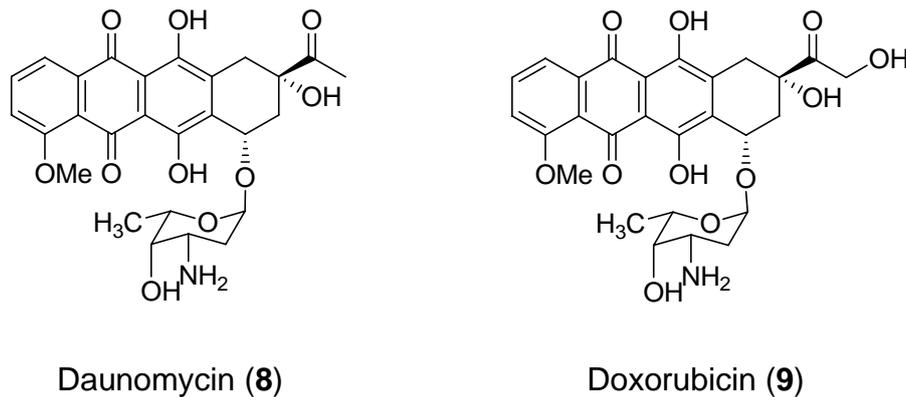


Abb. 7: Die beiden bekanntesten Vertreter der Anthracycline Daunomycin (8) und Doxorubicin (9), welche beide bereits seit 40 Jahren im klinischen Einsatz sind

Die bekannteste Wechselwirkung ist die Interkalation des planaren hydrophoben Aglykons der Anthracycline in die kleine Furche der DNA, wodurch die Topoisomerase II in ihrer Funktion behindert wird und somit auch indirekt die Transkription der DNA in RNA und damit auch die Proteinbiosynthese.<sup>[9]</sup> Außerdem ist bekannt, dass Anthracycline neben der DNA auch noch an die Phospholipide der Zellmembran binden, wodurch Einfluss auf die Funktion von membrangebundenen Enzymen und die Durchlässigkeit der Membran selbst genommen wird. Die dritte und wohl folgenschwerste Wirkung der Anthracycline ist die Tendenz zur Bildung von freien Radikalen unter hypoxischen Bedingungen (NADPH - Cytochrom P450-Reduktase), was zu einer ganzen Reihe von Folgereaktionen führt.<sup>[10]</sup> Die bekanntesten davon sind die Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen, Zellmembranveränderungen infolge von Lipidperoxidation<sup>[11]</sup> und die Inhibition der Zellatmung verursacht durch Membranveränderungen der Mitochondrien.<sup>[2]</sup> Als Auswirkung dieses Verhaltens wird eine deutliche Kardiotoxizität, neben schwacher Hepato- und Nephrotoxizität als Nebenwirkungen beim Einsatz als Chemotherapeutika beobachtet.<sup>[12]</sup>

Ein anderes Problem, das in letzter Zeit immer wieder auftaucht, ist das Auffinden anthracyclin-resistenter bzw. widerstandsfähiger Tumorzellen, die eine Möglichkeiten gefunden haben sich aktiv gegen diese Antineoplastika zu wehren. So wurden bei bestimmten Zelllinien Membranproteine nachgewiesen, welche aktive  $\text{Ca}^{2+}$ -gekoppelte Effluxmechanismen besitzen, die die Anthracycline aktiv aus dem Zellinneren entfernen, was wiederum zu einer Kreuzresistenz gegen zahlreiche Anthracycline führt. Aber auch die Inaktivierung der Kanzerostatika durch „erlernte“ Metabolisierung innerhalb der Zelle stellt ein erhebliches Problem bei der Behandlung von Tumoren dar.<sup>[13]</sup>

### 1.3 Angucycline / Angucyclinone

Aufgrund der Beobachtung, dass eine zunehmende Anzahl an Keimen und Tumorarten Resistenzen gegenüber den üblichen Antibiotika ausbilden, ist es heutzutage von besonderem Interesse, die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika voranzutreiben. Die Angucycline bilden eine relativ junge Untergruppe der Antibiotika, die erstmals 1992 von J. Rohr und R. Thiericke klassifiziert wurden,<sup>[14]</sup> obgleich die ersten Strukturbestimmungen von Tetrangomycin (**10**) und Tetrangulol (**11**) bereits 1965 von Kunstmann und Mitscher publiziert wurden.<sup>[15]</sup> Durch verbesserte Screening-Methoden wurde die Anzahl an bekannten Angucyclin(on)en in den letzten 15 Jahren jedoch deutlich vergrößert, wobei aber auch „ungewöhnliche“ Verbindungen miteinbezogen wurden, die sich aber nachweislich von den Angucyclin(on)en ableiteten, wie z. B. Phenanthroviridon (**12**).

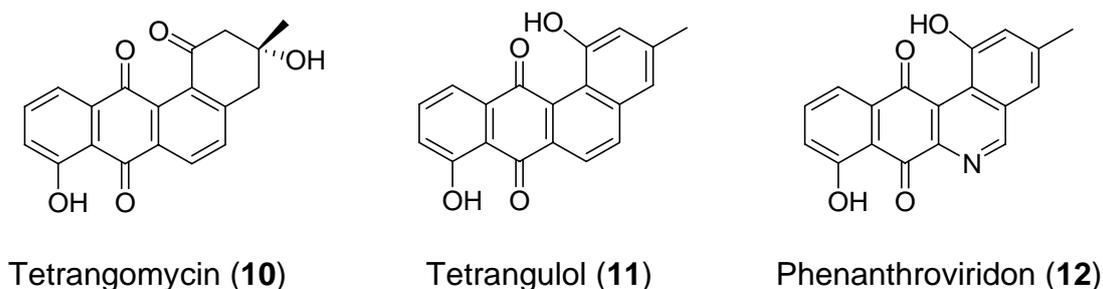


Abb. 8: Die ersten Vertreter der Angucyclinone (Tetrangomycin und Tetrangulol) und ein „nicht-klassischer“ Vertreter der Angucyclinone (Phenanthroviridon).

Das bemerkenswerteste an den Angucyclinen ist jedoch, dass sie im Gegensatz zu den Anthracyclinen, mit denen sie strukturell verwandt sind, über ein deutlich breiteres biologisches Wirkungsspektrum verfügen, welches neben zytotoxischen auch antibakterielle, antivirale, fungizide und enzyminhibitorische Wirkungen umfasst.<sup>[16]</sup> Die Angucycline besitzen ähnlich den Anthracyclinen ein chinoides tetracyclisches Grundgerüst, wobei die Angucycline im allgemeinen ein gewinkeltes, das heißt angulares Benz[a]anthrachinon-Grundgerüst aufweisen, während die Anthracycline ein linear-anneliertes System besitzen. Innerhalb der Angucycline wird eine weitere Differenzierung zwischen zuckerhaltigen und zuckerfreien Naturstoffen gemacht, wobei die Angucycline, im Gegensatz zu den Angucyclinonen, einen hydrolysierbaren glykosidischen Zuckerrest haben. Naturstoffe mit C-glykosidisch gebundenen Zuckereinheiten, wie im Falle von Urdamycinon B (**13**) und Aquayamycin (**18**) werden per Definition zu den Angucyclinonen gezählt,<sup>[14]</sup> wobei

typischerweise der Benz[*a*]anthrachinon-Kern ohne Zucker auch häufig als Aglykon bezeichnet wird.

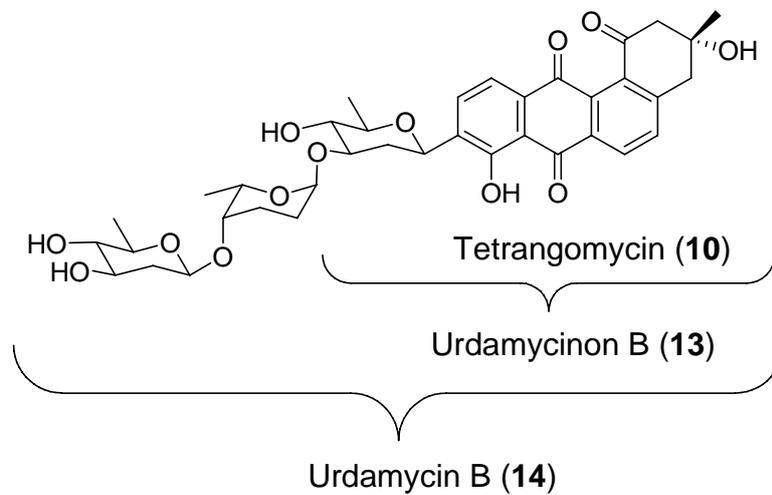


Abb. 9: Urdamycininon B (13) und Urdamycin B (14)

Zur Veranschaulichung wird in Abbildung 9 der Unterschied zwischen einem Angucyclin und einem Angucyclinon gezeigt. Urdamycininon B (13) mit einem C-glykosidisch gebundenen D-Olivose-Rest in der C-9-Position wird zu den Angucyclinonen gezählt, während durch eine Verlängerung der glykosidischen Kette um zwei weitere Zuckereinheiten Urdamycin B (14) erhalten wird, welches aufgrund seiner hydrolysierbaren Zuckereinheiten zu den Angucyclinen gezählt wird.<sup>[17]</sup>

Als die natürlichen Produzenten der Angucyclin-Antibiotika gelten bisher ausschließlich die Actinomyceten, prokaryontische Bakterien, die vorwiegend im Erdreich zu finden sind. Der Großteil der Substanzen wird jedoch von den Streptomyceten, einer Untergruppe der Actinomyceten, hergestellt.

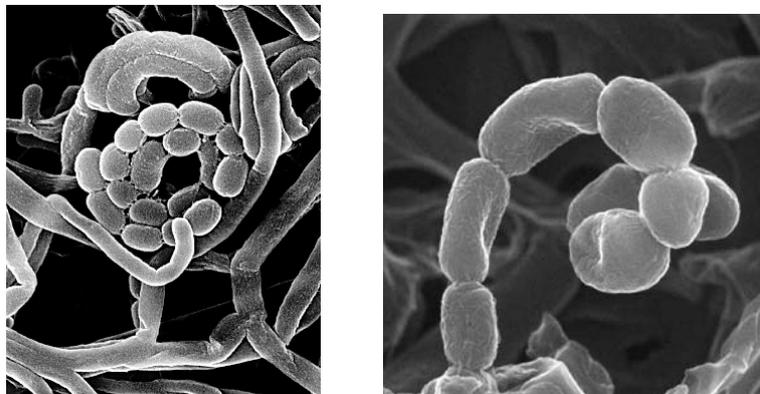


Abb. 10: *Streptomyces coelicolor*. Im linken Bild ist eine Streptomyceten-Kultur mit Mycelium und „Sporensäckchen“ im Zentrum zu sehen, wogegen im rechten Bild die Sporen vergrößert dargestellt sind.<sup>[18]</sup>

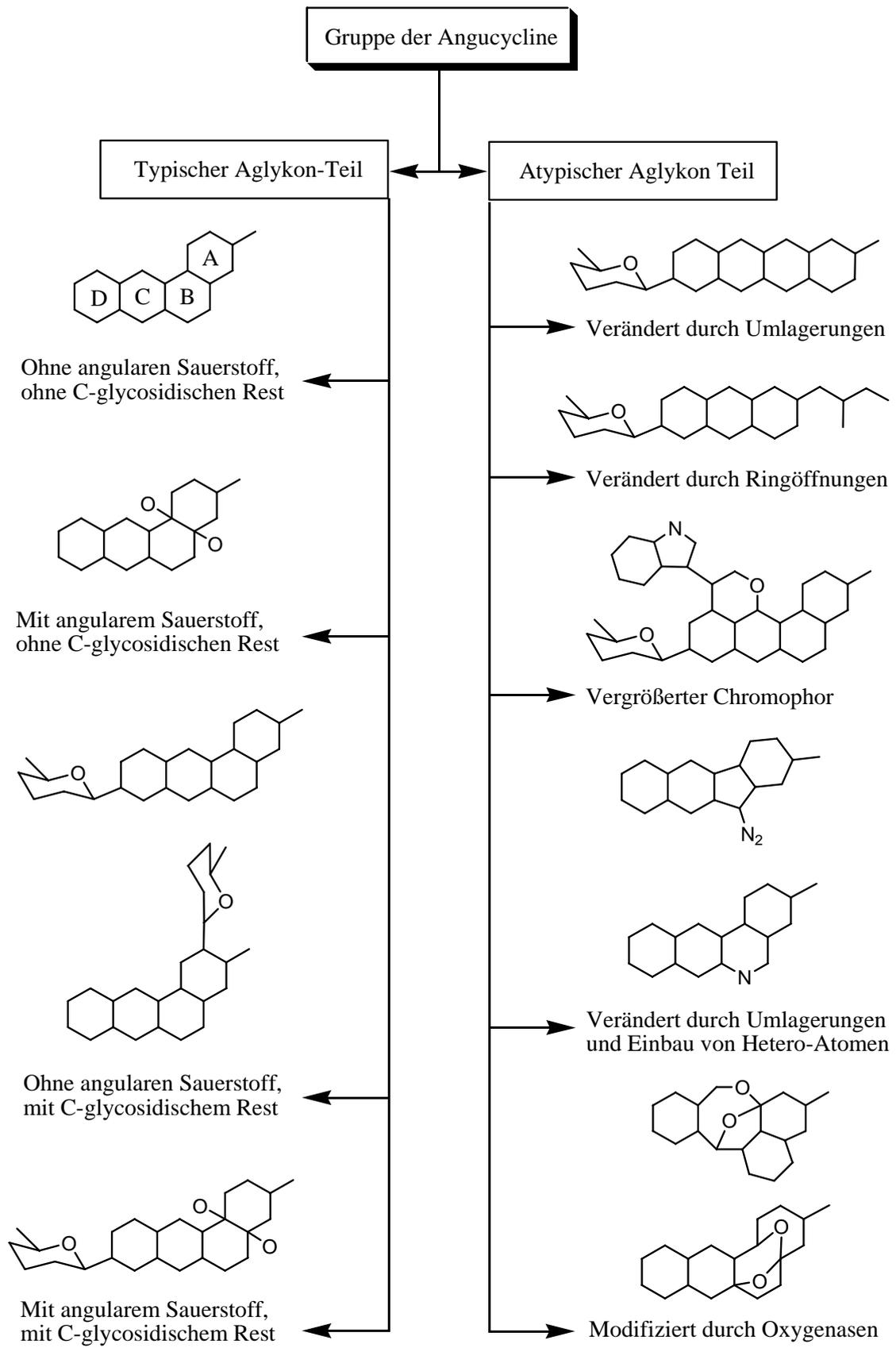


Abb. 11: Biogenerische Klassifizierung der Angucycline<sup>[16]</sup>

Seit der ersten Isolierung und Charakterisierung der Angucyclinone durch Kunstmann und Mitscher im Jahr 1965 aus einer Kulturlösung von *Streptomyces rimosus* sind in den letzten 40 Jahren eine Vielzahl neuer Vertreter dieser Substanzklasse entdeckt und zum Teil auch (partial)synthetisch hergestellt worden. Somit ist die Zahl der bekannten Verbindungen auf weit über 100 angestiegen, wobei sich das molekulare Gewicht in einem Bereich von 300 g/mol bei den einfachen Angucyclinonen bis zu 1000 g/mol bei den zuckerhaltigen Angucyclinen bewegt. Die Angucycline, welche genau genommen sekundäre Metaboliten des Stoffwechsels der Streptomyceten sind, bilden aufgrund ihres mittlerweile aufgeklärten Biosyntheseweges neben den Tetracyclen und den Anthracyclinen die dritte separate Gruppe der natürlich vorkommenden tetracyclischen Decaketide (s. Abb. 5 und 7).<sup>[19]</sup>

Die ersten Angucyclinone, wie zum Beispiel (-)-Tetrangomycin (**10**) oder (-)-8-O-Methyltetrangomycin (**15**) wurden aufgrund ihrer antibakteriellen Wirkung mittels Agar-Plattendiffusions-Test<sup>[3,14]</sup> gefunden, der eine Aussage darüber gibt, ob und mit welcher Konzentration eine Substanz antibakteriell auf einen gegebenen Keim wirkt.

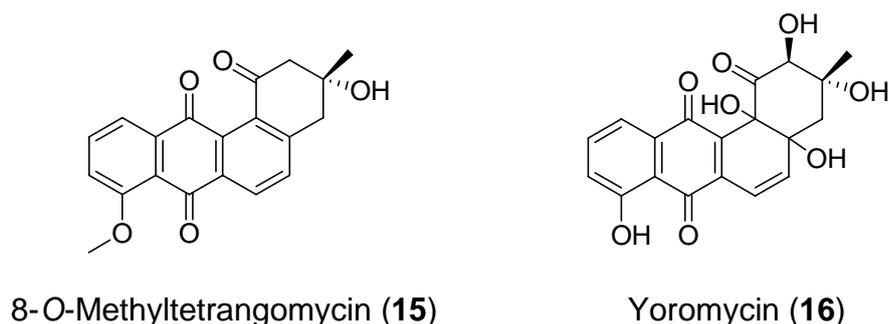


Abb. 12: Angucyclinone mit antibakterieller Wirkung

Im Wesentlichen sind die Angucyclin(on)e, wie zum Beispiel (-)-8-O-Methyltetrangomycin (**15**, MIC = 32 µg/ml gegen *Bacillus subtilis*),<sup>[20]</sup> aktiv gegenüber gram-positiven Bakterien und in untergeordnetem Maße sind zum Beispiel auch die Gruppe der Urdamycine und Yoromycin (**16**) gegenüber gram-negativen Bakterien wirksam.

Neben ihrer Aktivität gegenüber Bakterien wurde auch bei einer kleinen Anzahl von Angucyclin(on)en antivirale Eigenschaften beobachtet, wie zum Beispiel an der Substanz SM 196 B (**17**, s. Abb. 13), die eine außergewöhnliche Aktivität gegenüber dem DNA-Virus *Herpes Simplex I und II* zeigt, wobei die minimale Inhibitorkonzentration bei *Herpes Simplex I* bei MIC = 0.55 µg/ml und für *Herpes Simplex II* bei MIC = 4.54 µg/ml liegt.<sup>[14]</sup>

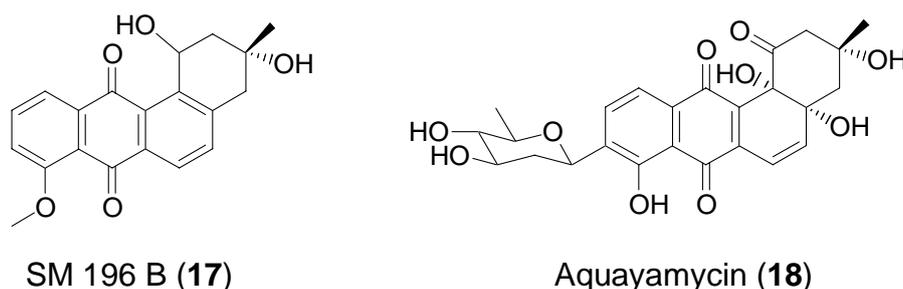


Abb. 13: Das antiviral wirksame SM 196 B (17) und das enzym-inhibitorisch wirksame Aquayamycin (18)

Neben der antiviralen Aktivität lassen sich auch bei einer großen Anzahl von Verbindungen enzyminhibitorische Eigenschaften nachweisen, wie z. B. bei Aquayamycin (18), welches auf verschiedene Enzyme eine inhibierende Wirkung besitzt. So wird von Aquayamycin (18) neben der Tyrosin-Hydroxylase ( $IC_{50} = 0.37 \mu M$ ) und der Tryptophan-5-mono-Oxygenase ( $IC_{50} = 0.1 \mu M$ ) auch die Dopamin  $\beta$ -Hydroxylase ( $IC_{50} = 0.4 \mu M$ ) nicht-kompetitiv inhibiert, wodurch die Synthese des wichtigen Neurotransmitters (Nor)Adrenalin ausgehend aus der Aminosäure Tyrosin unterbunden wird. Es wird vermutet, dass die inhibierende Wirkung von Aquayamycin auf die Oxygenasen auf der Chelatisierung der für die Enzymreaktion notwendigen Metalle basiert.<sup>[14]</sup>

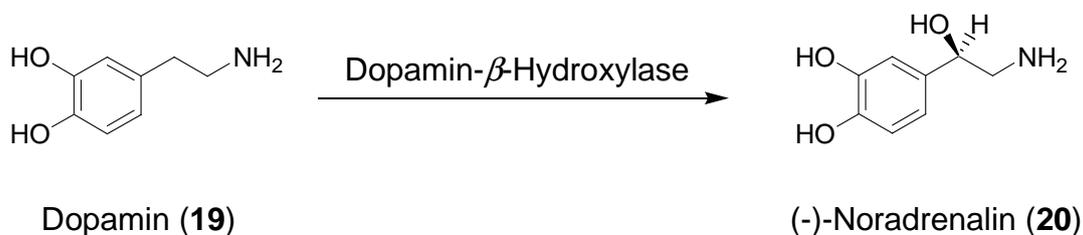


Abb. 14: Transformation von Dopamin (19) in den Neurotransmitter Noradrenalin (20)

Die zytotoxischen bzw. zytostatischen Eigenschaften sind allerdings die wichtigsten und auch bei weitem am aufwendigsten untersuchten Eigenschaften der Gruppe der Angucycline, wobei sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Tests an verschiedenen Tiermodellen bereits durchgeführt wurden. Als besonders potent haben sich dabei Benzanthrin A (21,  $ED_{50} = 0.2 \mu g/mL$  gegen 9Kb Zellen),<sup>[21]</sup> Grincamycin (22,  $IC_{50} = 13 \text{ ng/mL}$  gegen P380 Leukämie-Zellen von Mäusen)<sup>[22]</sup> und die Gruppe der Sasquayamycine erwiesen, welche deutliche Aktivitäten gegen verschiedene Tumorarten zeigten.<sup>[14]</sup> Eine Besonderheit der Angucycline ist dabei, dass sie häufig noch eine Wirkung bei anthracyclin-resistenten

Tumorzellen erzielen können, die mit kommerziellen Anthracyclinen, wie z. B. Doxorubicin (**9**), nicht mehr behandelbar sind.

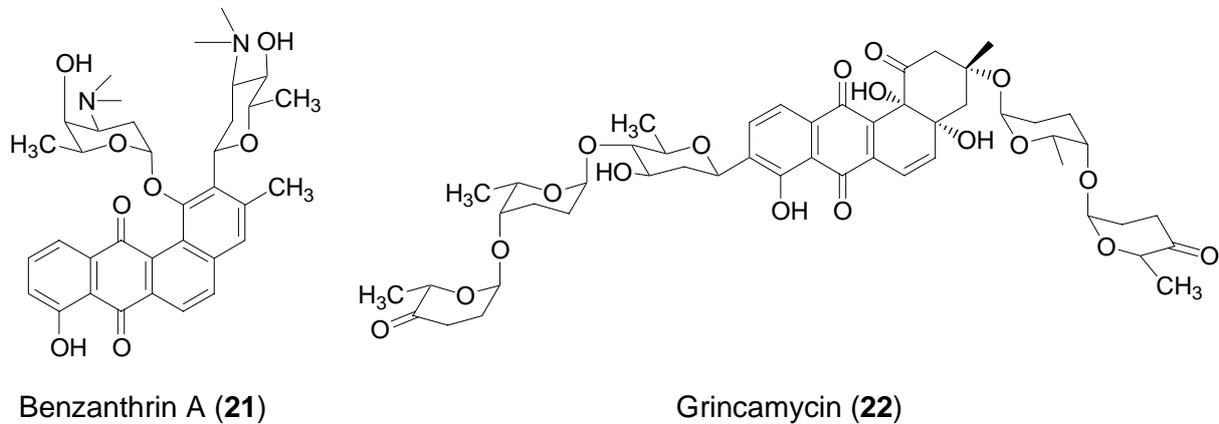


Abb. 15: Benzanthrins A (**21**) und Grincamycin (**22**), zwei potente Kanzerostatika

Eine ähnliche Rolle spielt die Gruppe der Rubiginone, welche alleine zwar bis zu einem Wert von  $30 \mu\text{g}/\text{mL}$  keine zytotoxischen Effekte zeigen, zusammen mit Vincristin (**23**), einem Kanzerostatikum, jedoch deutliche synergistische Effekte zeigen. Das heißt, dass Vincristin (**23**) in Kombination mit Rubiginon B<sub>1</sub> gegen ursprünglich Vincristin-resistente Tumorzellen (P388 Leukämie und Moser-Zellen) als Kombinations-Kanzerostatikum eingesetzt werden kann. Dieser Effekt der Rubiginone als „Chemosensitizer“ konnte mittlerweile auch schon in einem *in vivo*-Modell nachgewiesen werden.<sup>[23]</sup>

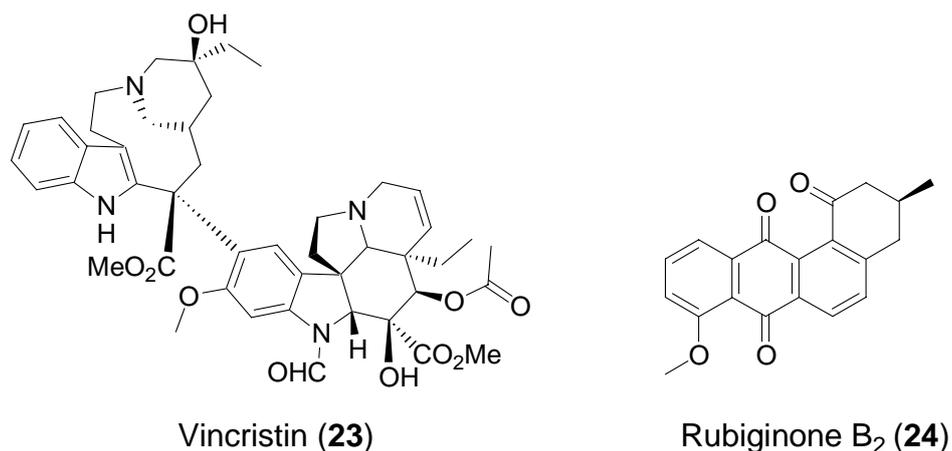


Abb. 16: Das Kanzerostatikum Vincristin (**23**) und ein Mitglied der Rubiginone, Rubiginon B<sub>2</sub> (**24**).

## 1.4 Bekannte Synthesewege für Angucyclinone

Seit der Entdeckung der Angucyclinone durch Mitscher und Kunstmann<sup>[15]</sup> befinden sich die Angucyclin(on)e sowohl im Fokus organisch-synthetischer als auch biomedizinischer Forschergruppen. Dadurch bestehen bereits eine Reihe verschiedenster Methoden zur Totalsynthese der Angucyclinone, deren Anwendung auf voll-aromatische Systeme exzellente Ergebnisse liefern. Durch die Einführung von chiralen Zentren zeigen jedoch die meisten Synthesen erhebliche Schwächen, während andere relativ kompliziert werden.<sup>[24]</sup> Klassifiziert man die bekannten Totalsynthesen nach ihrem Schlüsselschritt so erhält man folgende Einteilung :

Durchführung der Totalsynthese über

- Nukleophile Reaktionen
- Elektrophile Reaktionen
- Friedel-Crafts-Reaktionen
- Diels-Alder-Reaktionen
- Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen

Die Totalsynthesen, die eine nukleophile Reaktion als Schlüsselschritt beinhalten, wurden bisher nur verwendet um relativ einfache, racemische Angucyclinone zu synthetisieren. So wurden unter anderem *rac*-Rubiginon B<sub>2</sub> (*rac*-**24**),<sup>[25]</sup> *rac*-3-Deoxy-rabelomycin<sup>[26]</sup> und Tetrangulol (**11**)<sup>[27]</sup> auf diese Weise hergestellt, wobei entweder auf eine Michael-Addition am Anthrachinon bzw. auf eine *ipso*-Substitution an einem elektronenarmen Aromaten zurückgegriffen wurde.

Gerade aufgrund der relativ geringen Elektronendichte in den aromatischen Ringen des Anthrachinons sind elektrophile aromatische Reaktionen eigentlich nicht möglich. 1936 zeigte Marschalk das durch eine vorgelagerte „Redox-Umpolung“ elektrophile Reaktionen dennoch möglich sind.<sup>[28]</sup> Eine erste Anwendung dieser Methode auf die Synthese von Angucyclinonen demonstrierte Krohn und Mitarbeiter bei der Synthese eines Daunomycin-Rabelomycin-Hybriden (**28**, s. Abb. 17).<sup>[29]</sup> Dabei wurde ein elektronenarmes Anthrachinon mittels der „Redox-Umpolung“ in ein elektronenreiches Anthrahydrochinon reduziert, welches eine elektrophile aromatische Substitution eingehen konnte. Anschließend wurde das Hydrochinon wieder mit Hilfe von molekularem Sauerstoff zum Anthrachinon oxidiert.

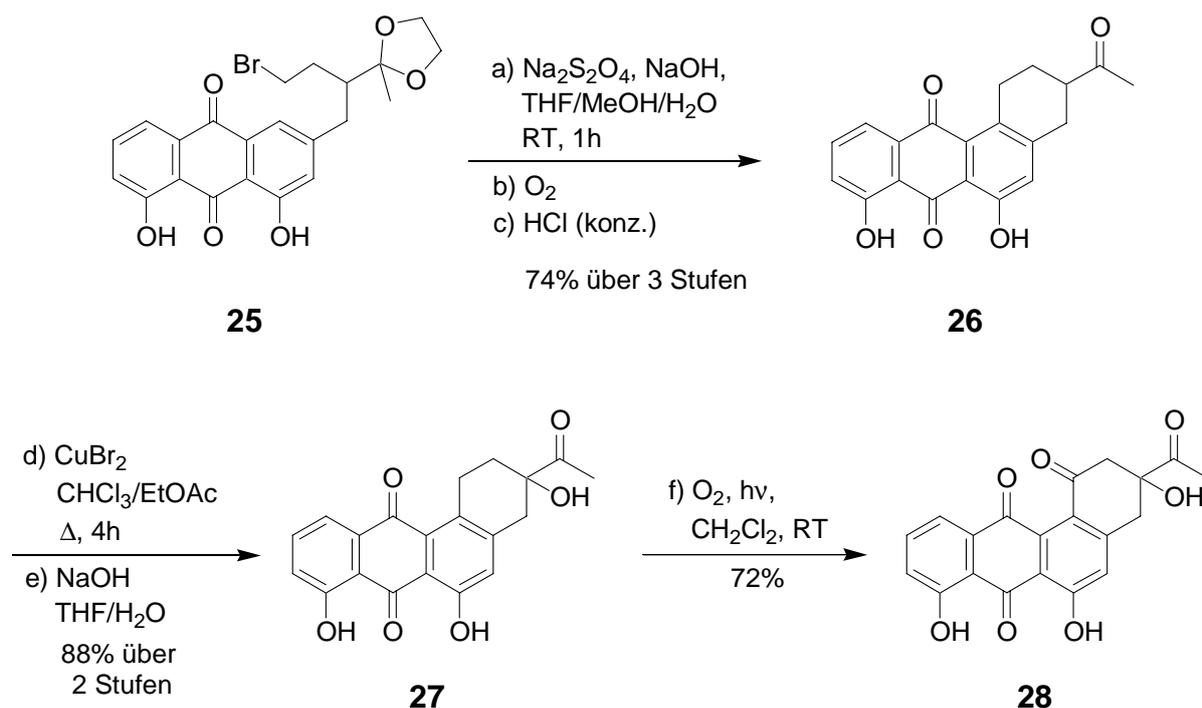


Abb. 17: Synthese eines Daunomycinon-Rabelomycin-Hybriden (**28**) nach Krohn et al.<sup>[28]</sup>

Ähnlich den elektrophilen Reaktionen spielen auch die Friedel-Crafts-Acylierungs-Reaktionen aus den gleichen Gründen nur eine untergeordnete Rolle. Snieckus *et al.* publizierten die erste Totalsynthese, die eine Friedel-Crafts-Acylierung als entscheidenden Schlüsselschritt beinhaltete, jedoch konnte sich auch diese Herangehensweise nicht etablieren.<sup>[30]</sup>

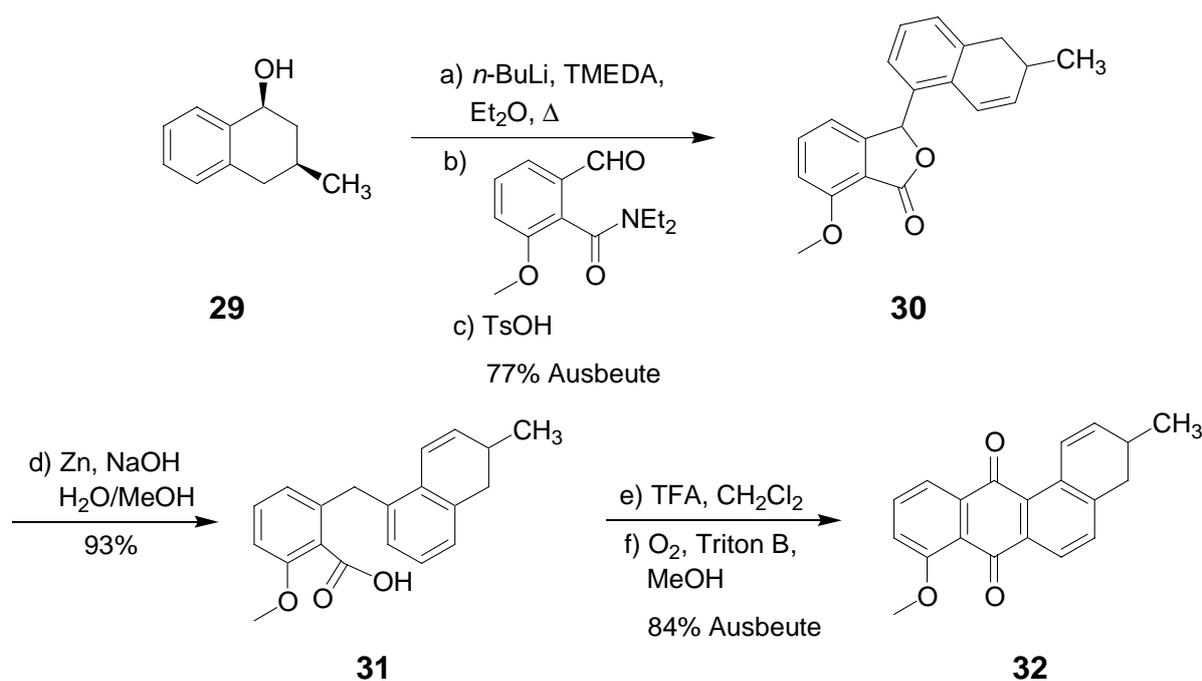


Abb. 18: Ausschnitt aus der Totalsynthese von Ochromycinon nach Snieckus *et al.*<sup>[30]</sup>

Mittels der Diels-Alder-Reaktion, welche die größte Rolle bei der Totalsynthese der Angucyclin(on)e spielt, wurde bisher eine Vielzahl an unterschiedlichen Naturstoffen dargestellt. Ihre erste Anwendung fand die Diels-Alder-Reaktion bei der Synthese von ( $\pm$ )-Ochromycinon (**35**) durch Guingant und Barreto,<sup>[31]</sup> welche das Dien **34** mit dem Naphtochinon **33** unter Einfluss von Bortriacetat zum Angucyclinon **35** umsetzten, wobei das direkte Diels-Alder-Produkt nicht isoliert werden konnte.<sup>[31]</sup>

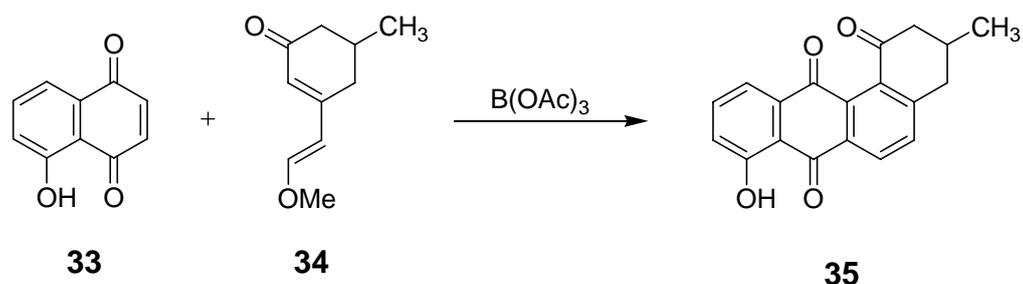
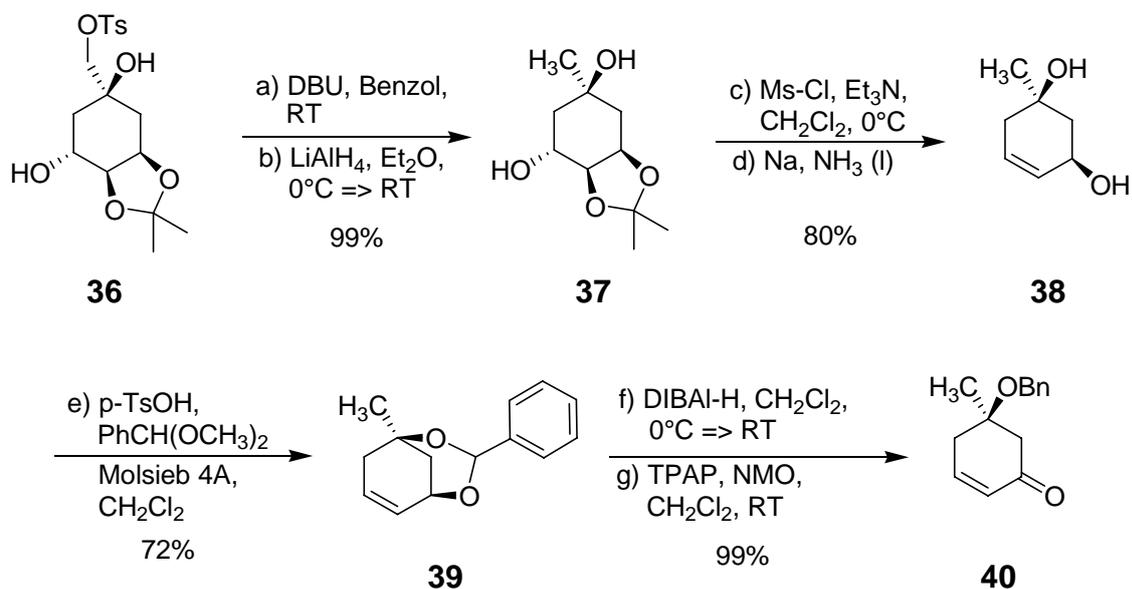


Abb. 19: Synthese von ( $\pm$ )-Ochromycinon (**35**) über eine Diels-Alder-Reaktion nach Guingant und Barreto<sup>[31]</sup>

Ausgehend von dieser Methode wurden eine große Anzahl an weiteren Synthesen entwickelt, wobei in den letzten Jahren eine zunehmende Zahl an stereoselektiven Synthesen dazukamen, welche Enantiomerenüberschüsse bis zu 95% ee lieferten. Besonders hervorzuheben sind dabei die Arbeiten von Krohn,<sup>[32]</sup> Suzuki,<sup>[33]</sup> Larsen<sup>[34]</sup> und Sulikowski,<sup>[35]</sup> welche die Entwicklung der Totalsynthese der Angucyclinone maßgeblich vorangetrieben haben. In der folgenden Abbildung ist die Synthese eines enantiomerenreinen Diens (**42**) gezeigt, welches von Sulikowski für die Synthese von Urdamycinon B (**13**) verwendet wurde.



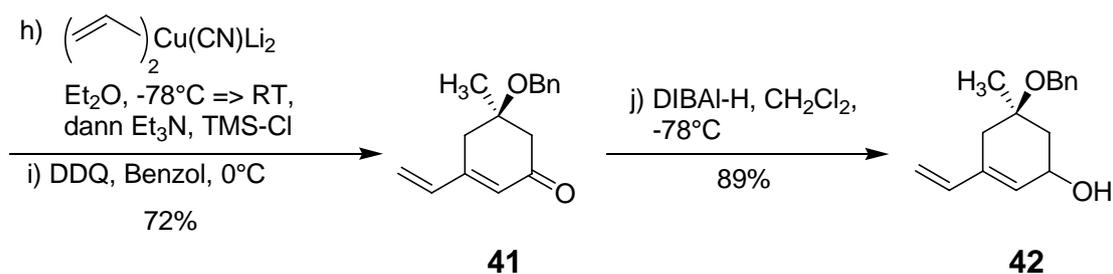


Abb. 20: Synthese eines enantiomerenreinen Diens (**42**) nach Sulikowski *et al.*<sup>[35d]</sup>

Ausgehend von der (-)-Chinasäure wurde durch eine Acetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan und Tosylierung die Verbindung **36** synthetisiert, welche über die gezeigte Reaktionssequenz in das gewünschte Dien **42** in hervorragenden Ausbeuten überführt wurde. Über eine Diels-Alder-Reaktion wurde dann die Verbindung **42** mit einem C-glykosylierten Naphtochinon **43** zu einer Urdamycinon B-Vorstufe **44** umgesetzt, welche über eine darauf folgende Reaktionssequenz in den Naturstoff Urdamycinon B (**13**) überführt wurde.<sup>[35d]</sup>

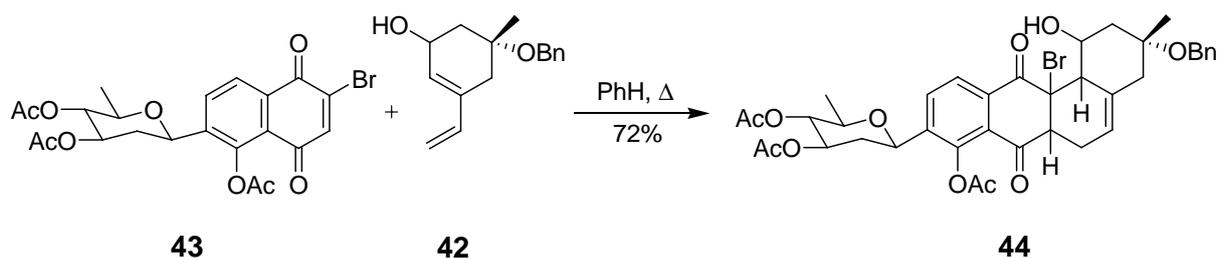


Abb. 21: Synthese einer Urdamycinon B-Vorstufe (**44**) nach Sulikowski *et al.*<sup>[34d]</sup>

Neben den klassisch-organischen Ansätzen zur Synthese der Angucyclinone gab es auch eine Reihe von Übergangsmetall-katalysierten bzw. vermittelten Reaktionen.<sup>[16,24]</sup> Die wichtigsten dabei sind die intermolekulare chromvermittelte Dötz-Reaktion und die intramolekulare kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition.

Danishefsky *et al.* zeigten die Synthese des Angucyclinon-Grundgerüsts **48** über eine Dötz-Reaktion (s. Abb. 22), wobei ein Chromcarben-Komplex **45** unter erhöhter Temperatur mit einem Alkin **46** zur Reaktion gebracht wurde.<sup>[36,37]</sup> Das erhaltene Hydrochinon wurde dann durch Oxidation mit Cerammoniumnitrat (CAN) zum entsprechenden Naphtochinon **47** überführt. Unter Verwendung von DBU wurde dann der B-Ring geschlossen und aromatisiert und somit der Grundkörper **48** erhalten.

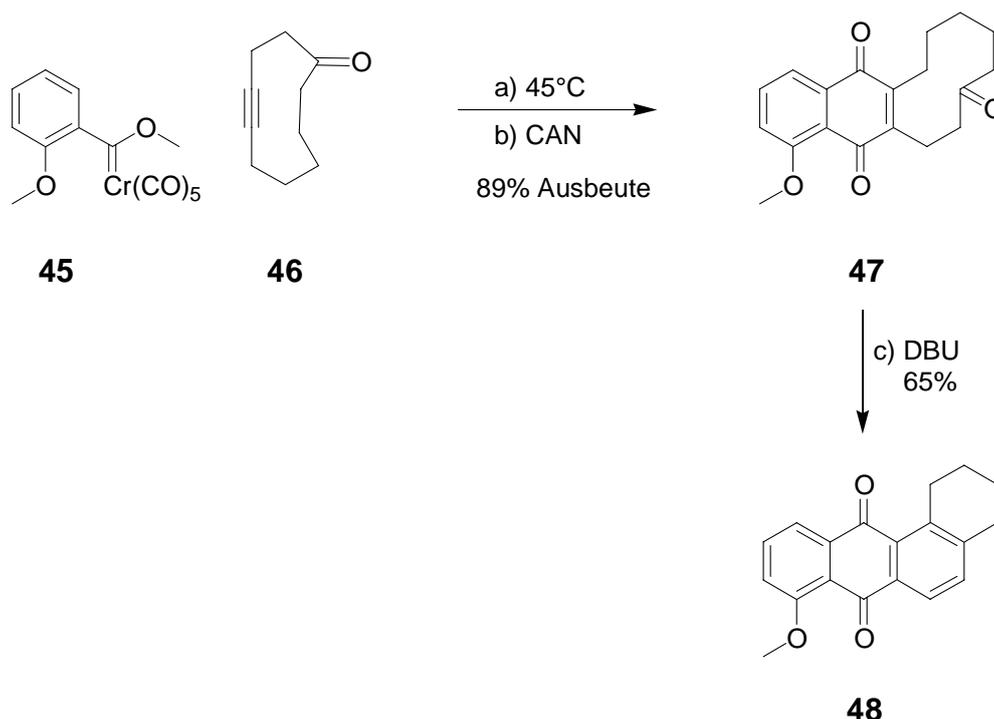


Abb. 22: Dötz-Reaktion nach Danishefsky *et al.*<sup>[36]</sup>

Einen anderen Ansatz verfolgten Kalogerakis und Groth, die über eine intramolekulare kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition das Grundgerüst der Angucyclinone synthetisierten.<sup>[38]</sup> Dazu wurde zuerst lithiiertes TMS-Octadiin **50** (s. Abb. 23) an einen substituierten Benzaldehyd **49** addiert. Nachdem das erhaltene Triin **51** entschützt wurde, wurde der freie sekundäre Alkohol mit TBS-OTf geschützt, was das Triin **52** ergab. Die Zyklisierungsvorstufe **52** wurde dann mit  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  (**76**) oder alternativ mit  $\text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$  (**78**) zyklisiert, wobei die Verwendung des Bisethen-Komplexes **78** wesentlich mildere Reaktionsbedingungen ermöglicht, als der Biscarbonyl-Komplex. Durch die Zyklisierung wurde unter Verlust von TBS-OH ein Tetrahydro-benz[*a*]anthracen **53** erhalten, welches mit einem Silberpermanganat-Pyridin-Komplex ( $\text{Ag}(\text{Py})_2\text{MnO}_4$ ) zum entsprechenden Anthrachinon **48** oxidiert wurde. Über die bereits von Krohn bekannte Photo-Oxidation<sup>[29b]</sup> mit molekularem Sauerstoff unter gleichzeitiger Belichtung mit einer Wolfram-Lampe wurde dann der Angucyclinon-Grundkörper **54** erhalten.

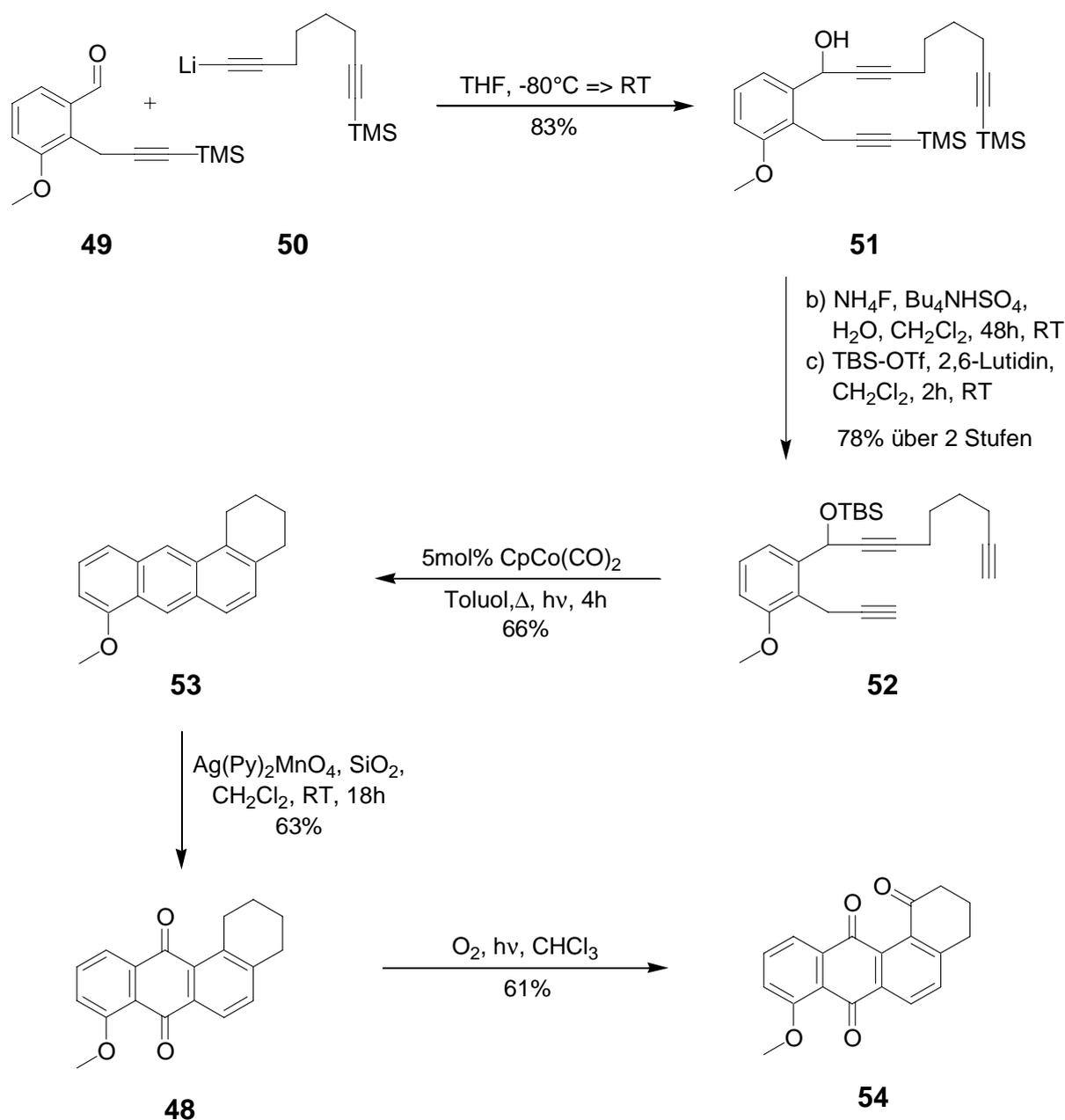


Abb. 23: Synthese des Angucyclinon-Grundger\u00fcstes nach Kalogerakis und Groth<sup>[38]</sup>

Basierend auf dieser Methode wurde dann ebenfalls von Kalogerakis und Groth die asymmetrische Totalsynthese von (+)-Rubiginon B<sub>2</sub> (**24**) realisiert.<sup>[39]</sup> Ausgehend von *R*-(+)-Citronellal wurde durch eine Reihe von Transformationen, wobei unter anderem die Corey-Fuchs-Reaktion und die Ozonolyse zum Einsatz kamen, ein chirales Triin **108** synthetisiert, welches an Stelle des achiralen TMS-Octadiins **50** in der Synthese eingesetzt wurde. Dadurch wurde eine konvergente Methode entwickelt, durch die der Zugang zu einer Reihe anderer Naturstoffe, wie zum Beispiel dem (-)-Tetrangomycin (**10**) und dem Urdamycinon B (**13**) erm\u00f6glicht wurde.

## 2 Aufgabenstellung

Ausgehend von den Erkenntnissen, die in der Arbeitsgruppe Groth bezüglich der kobalt-katalysierten Synthese des Angucyclinon-Grundgerüsts (**54**) und der Synthese von (+)-Rubiginon B<sub>2</sub> (**24**) gewonnen wurden, sollte ein Zugang zu komplexeren Naturstoffen der Angucyclinon-Familie gefunden werden. Als Ziele für dieses Vorhaben wurden die Naturstoffe (-)-Tetrangomycin (**10**), Urdamycinon B (**13**) und (-)-8-O-Methyltetrangomycin (**15**) ins Auge gefasst, die über eine hochkonvergente asymmetrische Totalsynthese erhalten werden sollten.

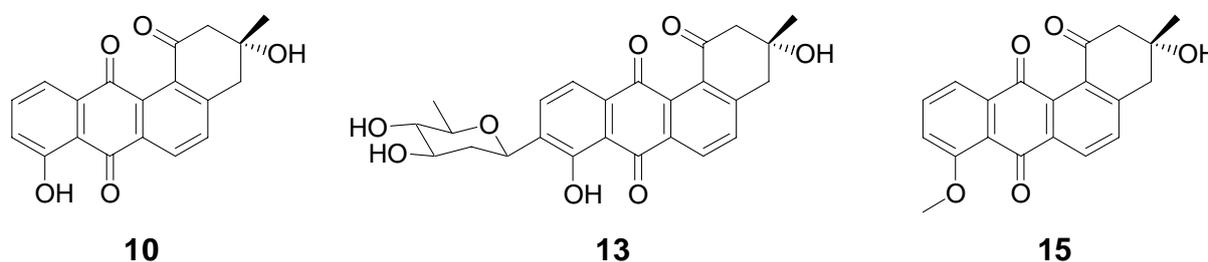


Abb. 24: geplante Syntheseziele für die Dissertation

Aus der Retrosynthese (Abb. 25) wurden drei wesentliche Komponenten identifiziert, welche für die konvergente Totalsynthese von Urdamycinon B (**13**), und teilweise auch für die beiden anderen Naturstoffe, benötigt wurden.

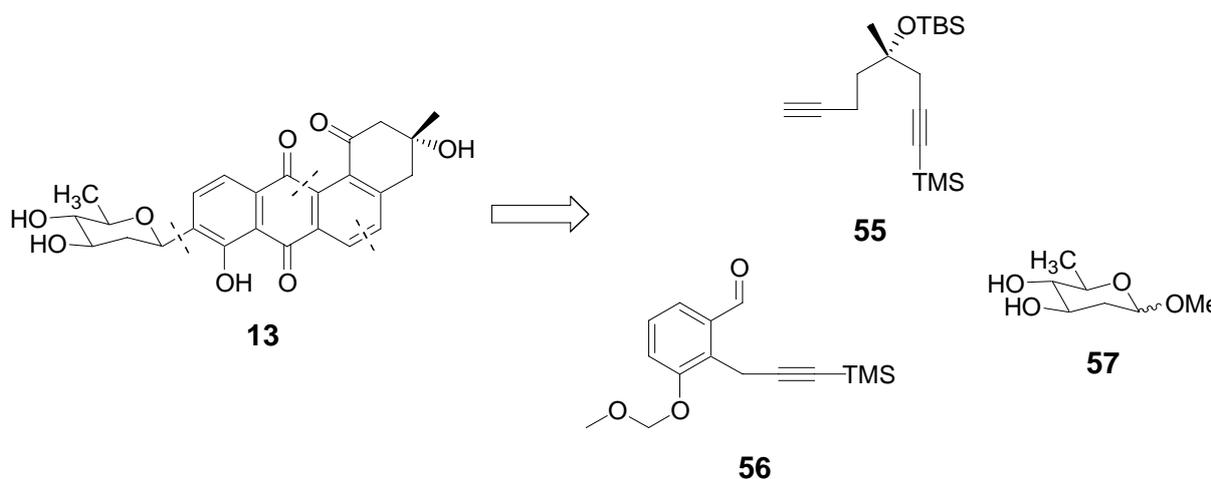
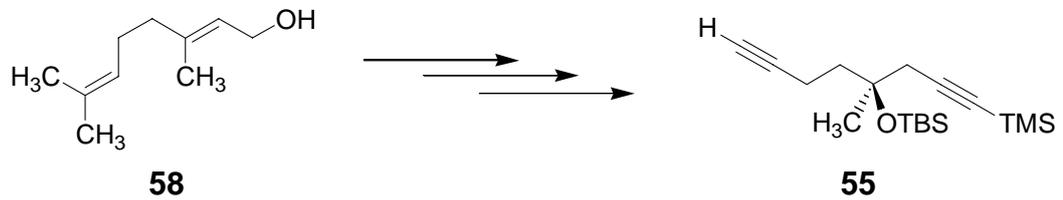


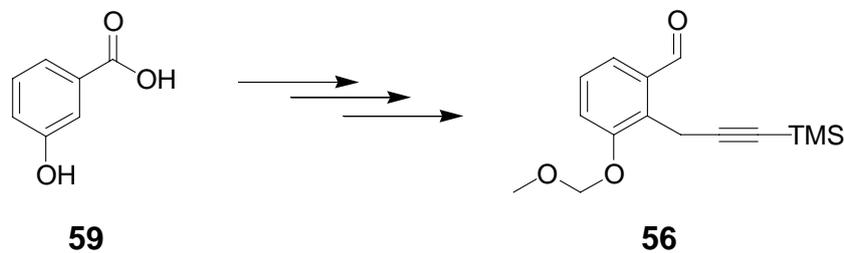
Abb. 25: Retrosynthese von Urdamycinon B (**13**) im Hinblick auf eine Synthese über eine [2+2+2]-Cycloaddition

Daraus ergibt sich folgende Aufgabenstellung:

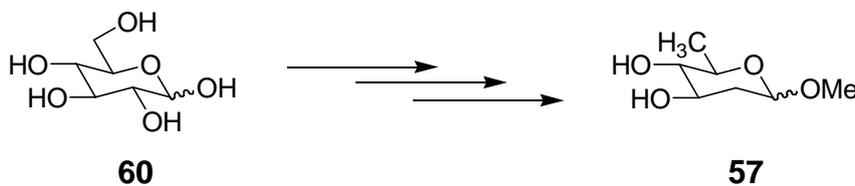
- Synthese des chiralen mono-geschützten 1,7-Octadiins **55** ausgehend von dem Naturstoff Geraniol (**58**) über eine Sharpless-Epoxidierung



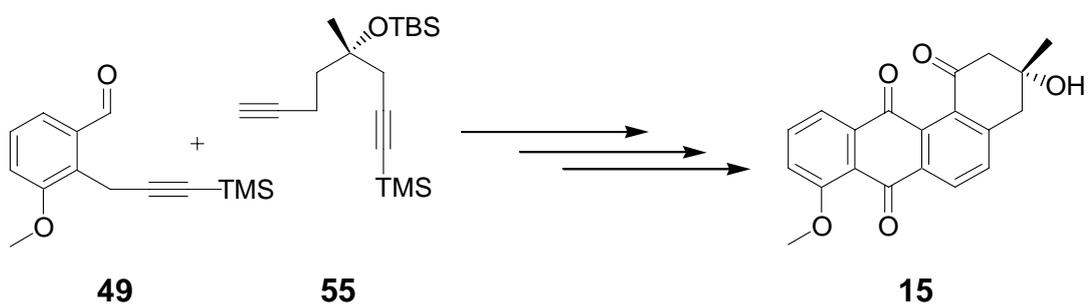
- Synthese des substituierten Benzaldehyds **56** ausgehend von 3-Hydroxy-Benzoesäure (**59**)



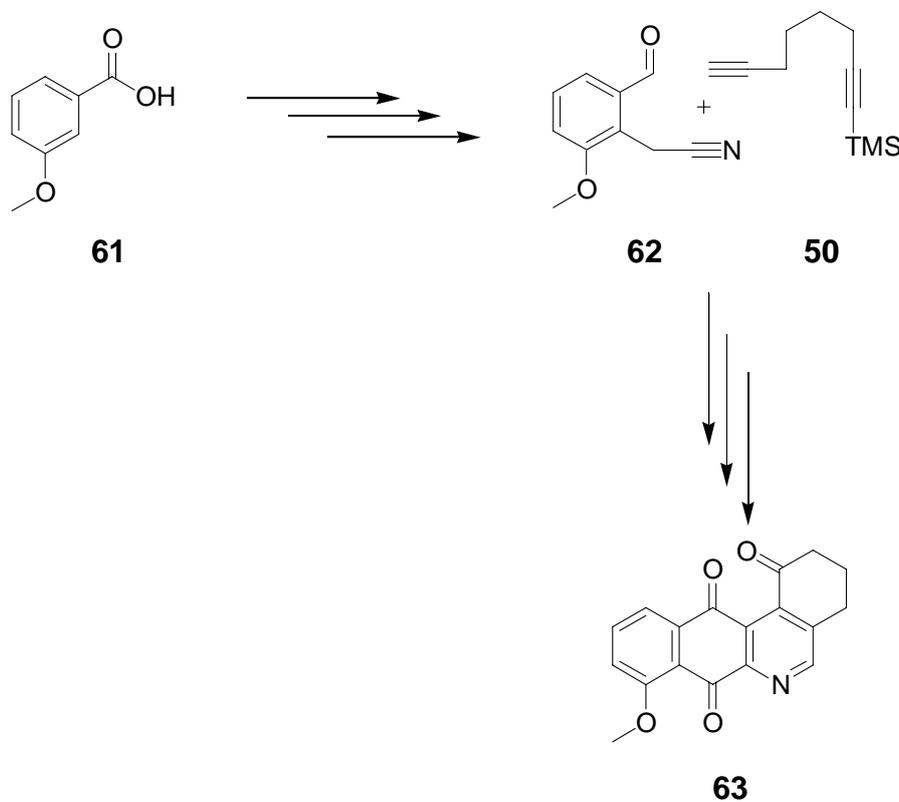
- Synthese des D-(+)-Methyl-Olivose-Glykosids (**57**) ausgehend aus D-Glukose (**60**)



- Darstellung der Naturstoffe über eine intramolekulare kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition unter Verwendung der zuvor synthetisierten Edukte. Dabei sollte zunächst das chirale Diin **55** mit dem bekannten substituierten Aldehyd **49** umgesetzt und zyklisiert werden, um zu sehen ob der geschützte tertiäre Alkohol unter den Zyklisierungsbedingungen stabil ist.



- Falls die Synthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) erfolgreich verlaufen sollte, sollte die Darstellung der beiden Naturstoffe (-)-Tetrangomycin (**10**) und Urdamycinon B (**13**) in Angriff genommen werden, die nach derselben Methode herzustellen sind.
- Studien zur möglichen Synthese von Aza-Angucyclinonen **63** über die kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition, im Hinblick auf die Synthese von Phenanthroviridon (**12**). Zu diesem Zweck sollten zuerst die benötigten Edukte dargestellt werden, wobei zunächst versucht werden sollte eine analoge Nitril-Verbindung **62** zum Aldehyd **49** darzustellen. Das Phenylacetonitrils **62** sollte dazu aus der 3-Methoxy-Benzoessäure **61** hergestellt werden.



### 3 Theorie

Im folgenden Kapitel wird auf die wichtigsten „Schlüsselreaktionen“ und ihre Mechanismen eingegangen, die für die vorliegende Arbeit von großer Wichtigkeit waren.

#### 3.1 Sharpless Epoxidierung von allylischen Alkoholen

Seit dem ersten Bericht zur asymmetrischen Epoxidierung eines Olefins im Jahre 1965 durch Henbest *et al.* wurden viele Bestrebungen unternommen die Epoxidierung von Olefinen enantioselektiv zu gestalten.<sup>[40]</sup> Eines der bekanntesten Verfahren, das sich aus diesen Untersuchungen ergeben hat, ist die katalytische asymmetrische Epoxidierung von Allylalkoholen durch einen Titan(IV)-tartrat-Komplex und *tert*-Butylhydroperoxid, der sogenannten „Katsuki-Sharpless-Epoxidierung“.<sup>[41]</sup> Während Henbest *et al.* auf eine Percamphersäure als Sauerstoffquelle zurückgriffen, wird bei der Sharpless Epoxidierung *tert*-Butylhydroperoxid als Sauerstoffquelle verwendet, wobei die Epoxidierung an einem chiralen Titan-Komplex stattfindet. Eine Besonderheit dabei ist, dass der Titan-Komplex aufgrund seiner geringen Stabilität normalerweise *in situ* dargestellt werden muss und erst nach einem gewissen „Alterungsprozess“, der normalerweise bei -20°C zwischen 25-35 Minuten dauert, direkt verwendet werden kann. In der Regel wird dieser Prozess vereinfacht mit der folgenden Bruttogleichung dargestellt:



Aufgrund spektroskopischer Untersuchungen wird allerdings vermutet, dass in Lösung ein zweikerniger Titan-Komplex vorliegt, der sich aus zwei  $\text{Ti}(\text{Tartrat})(\text{O}^i\text{Pr})_2$ -Einheiten zusammensetzt.<sup>[42]</sup>

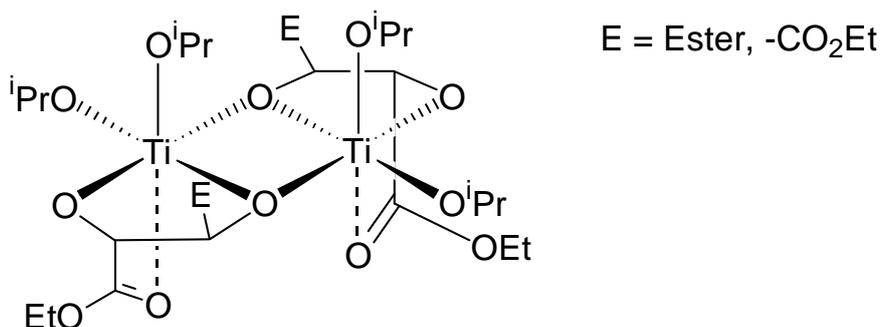


Abb. 26: Zweikerniger Titan-Komplex mit zwei äquatorialen Diethyltartrat-Einheiten

In Gegenwart von *tert*-Butylhydroperoxid und einem Allylalkohol werden durch Austausch drei Koordinationsstellen neu besetzt, wobei der aktive katalytische Komplex erhalten wird, an dem die Reaktion stattfinden kann.

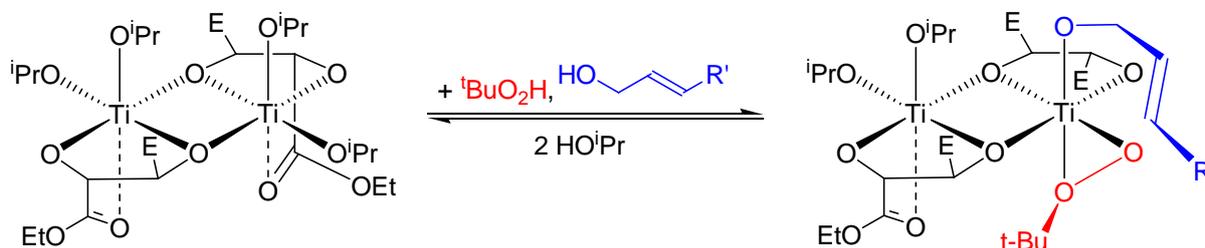


Abb. 27: Bildung des „geladenen“ Katalysator-Komplexes

Nach der Reaktion werden der Epoxyalkohol und das *tert*-Butanol durch neues *tert*-Butylhydroperoxid und einen Allylalkohol ersetzt, wodurch die Reaktion erneut ablaufen kann und somit eine katalytische Reaktionsführung bezüglich des Titans erreicht wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Epoxidierung anhand von Geraniol durchgeführt, einem Naturstoff, der aus diversen Pflanzen (Koriander, Lorbeer, Muskatnuss und Rosen) als Bestandteil der ätherischen Öle isoliert werden kann.

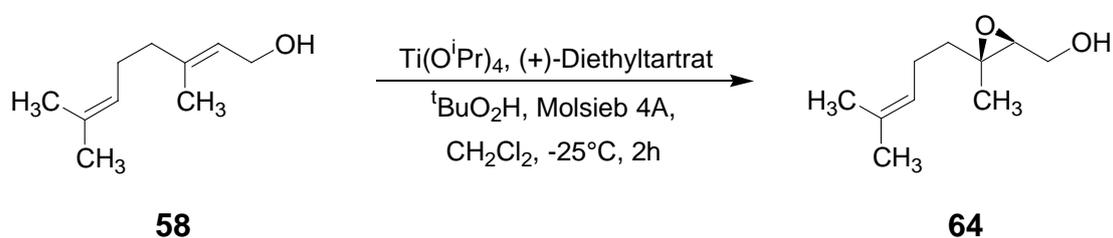


Abb. 28: Sharpless Epoxidierung von Geraniol (**58**)<sup>[41d]</sup>

Neben der einfachen Epoxidierung haben Sharpless *et al.* auch eine Methode gefunden, wie über eine Epoxidierungsreaktion eine kinetische Racematspaltung bewerkstelligt werden kann. In  $\alpha$ -chiralen Allylalkoholen kann es bedingt durch die Kombination von Substrat- und Reagenzkontrolle bei der asymmetrischen Epoxidierung zu einem "matched case" beziehungsweise "mismatched case" kommen, wobei man auch von einer doppelten Diastereoselektivität spricht. Im "matched case" wird in der Regel eine sehr schnelle Reaktion beobachtet, während im "mismatched case" die Epoxidierung nur sehr langsam abläuft (s. Abb. 29).<sup>[40c]</sup>

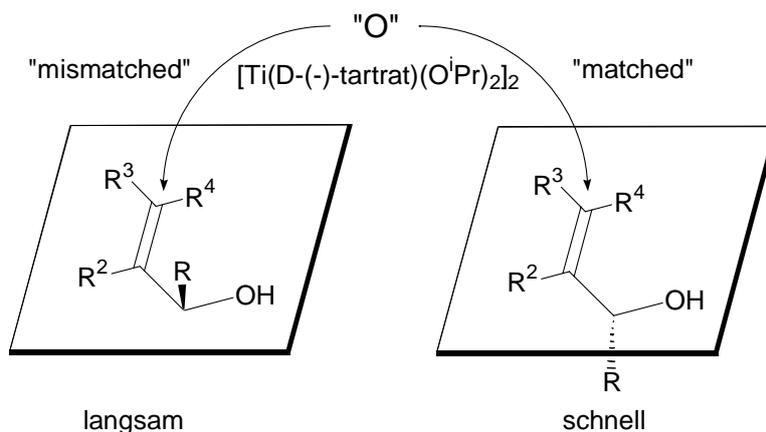


Abb. 29: Kinetische Racematspaltung mittels Sharpless Epoxidierung<sup>[40c]</sup>

Dadurch kann ein Enantiomer vom anderen durch eine chemische Reaktion abgetrennt werden. Durch die Wahl des passenden Weinsäureesters kann man damit gezielt das gewünschte Enantiomer nach der Reaktion isolieren. Der Nachteil ist jedoch, dass in der Regel etwa 50% des ursprünglich eingesetzten Enantiomergemisches „verloren“ gehen.

Ein Beispiel für die Anwendung der kinetischen Racematspaltung wurde von Roush *et al.*<sup>[43]</sup> berichtet, welche die Sharpless Epoxidierung zur kinetischen Racematspaltung von *E*-1,5-Heptadienol (**65**) verwendeten, wodurch der Epoxy-Alkohol **66** und der chirale Alkohol **67** erhalten wurden. Der Epoxy-Alkohol **66** wurde dann durch eine vierstufige Reaktionssequenz enantioselektiv in die *D*-(+)-2,6-Dideoxy-Glukose **68**, auch *D*-(+)-Olivose genannt, überführt (s. Kapitel 4.3).

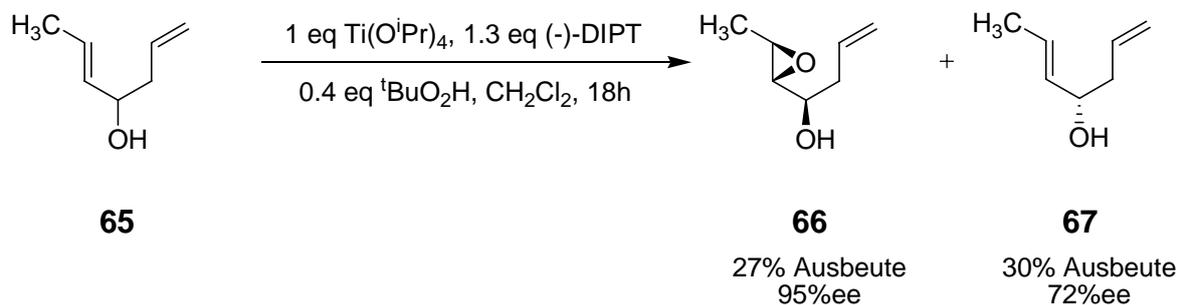


Abb. 30: Kinetische Racematspaltung mittel Sharpless Epoxidierung

Ein Problem der kinetischen Racematspaltung, so wie sie von Roush *et al.* durchgeführt wurde, ist die äquimolare Reaktionsführung mit  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  und *D*-(*-*)-Diisopropyltartrat. Neben

der deutlich erschwerten Aufarbeitung kommen dabei auch die Kosten für das relativ teure Tartrat zum Tragen.

### 3.2 Das Schwartz-Reagenz und seine Anwendung zur Reduzierung von tertiären Amiden

Das Schwartz-Reagenz  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  (**70**) ist eine metallorganische Verbindung des Zirkoniums, deren Darstellung erstmals im Jahr 1970 von Wailes und Weigold publiziert wurde.<sup>[44]</sup> Dabei wurde für die Herstellung Zirkonocendichlorid ( $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ , **69**) mit einem Äquivalent  $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$  in Tetrahydrofuran umgesetzt, wobei ein schwerlöslicher weißer Niederschlag aus der Lösung ausfiel – das  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  (**70**).

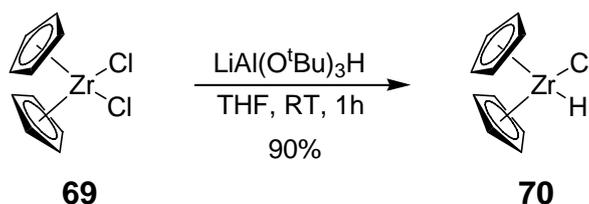
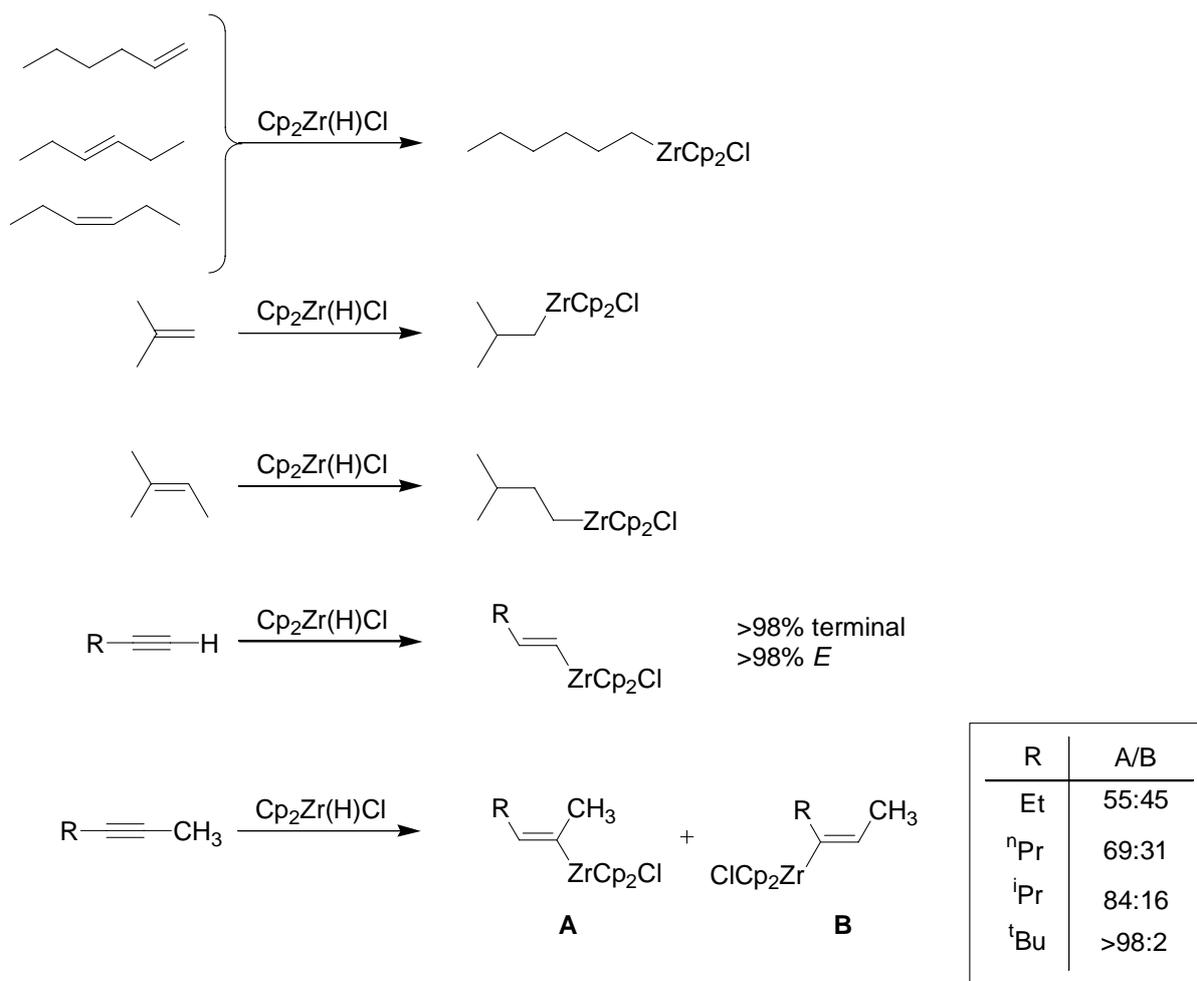
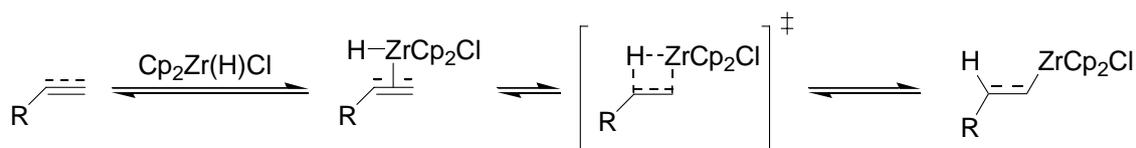


Abb. 31: Synthese von  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  nach Wailes und Weigold<sup>[44]</sup>

Durch intensive Studien auf dem Gebiet der Hydrozirkonierung und der Funktionalisierung von Alken- und Alkin-Verbindungen durch  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  (**70**) etablierten Schwartz *et al.* die Verwendung von Zirkon-Verbindungen in der organischen Chemie.<sup>[45]</sup> Bei der Hydrozirkonierung wird das  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  (**70**) chemo-, regio- und stereoselektiv an eine Doppel- oder Dreifachbindung in einem organischen Molekül addiert, wobei der Zirkon-Rest analog der Markovnikov-Regel an der am wenigsten sterisch-gehinderten Position zum Liegen kommt. Erfolgte die *syn*-Addition an ein internes Olefin, so erfolgt häufig eine Isomerisierung der internen in eine terminale Doppelbindung durch eine  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung gefolgt von einer Readdition des neu gebildeten Reagenzes **70** (s. Abb. 32). Dieses Verhalten steht im Gegensatz zu vielen anderen Übergangsmetallhydriden auf der Basis von Rhodium, Ruthenium und Kobalt, die terminale Olefine häufig in interne Olefine isomerisieren.<sup>[46]</sup>


 Abb. 32: Exemplarische Beispiele für die Hydrozirkonierungsreaktion<sup>[47]</sup>

Der Mechanismus der Hydrozirkonierung wird typischerweise so beschrieben, dass das Schwartz-Reagenz zunächst an die Mehrfachbindung mit dem Zirkonatom koordiniert und dann eine cis-selektive  $\beta$ -Zr-H-Addition an die koordinierte Mehrfachbindung stattfindet. Falls die Addition an einer internen Mehrfachbindung stattfindet und die Möglichkeit einer Isomerisierung besteht, so findet im Anschluss eine  $\beta$ -H-Eliminierung und eine Readdition statt, und zwar solange bis das Zirkon in einer terminalen Position zum Liegen kommt.


 Abb 33: Mechanismus der Hydrozirkonierung nach Schwartz<sup>[45]</sup>

Neben der hohen Selektivität (Chemo-, Regio- und Stereoselektivität) bietet die Hydrozirkonierung eine bedeutende Anzahl an Funktionalisierungsmöglichkeiten der aus der Reaktion erhaltenen Organozirkonocene, die mit einer Vielzahl von Elektrophilen umgesetzt werden können. In Abb. 34 ist eine Auswahl an möglichen Umsetzungen dargestellt.

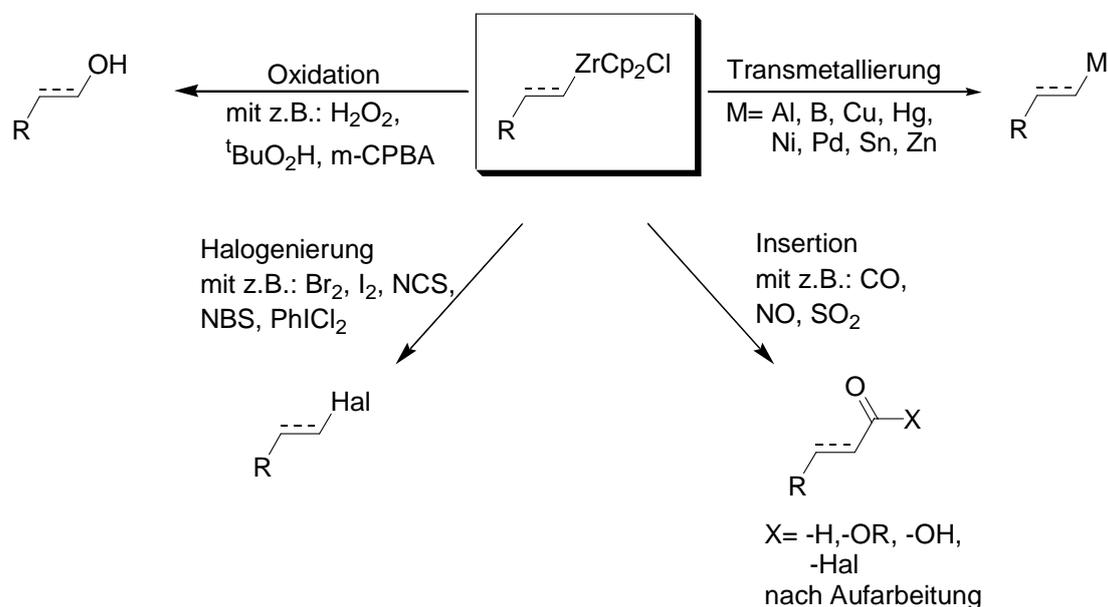


Abb. 34: Beispiele für Funktionalisierungsmöglichkeiten der Organozirkonocene<sup>[47,48]</sup>

Unabhängig von den Hydrozirkonierungsreaktionen ist seit 1996 die Reduktion von tertiären Amiden als ein neues Anwendungsgebiet für das Schwartz-Reagenz hinzugekommen. Da die Transformation von funktionellen Gruppen die Grundlage der organischen Chemie darstellt, ist es immer von großem Interesse gewesen, neue Anwendungen für bereits bekannte Reagenzien zu finden. So beschrieb 1996 Ganem *et al.* dass es möglich ist, durch den Einsatz von  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  sekundäre Amide zu Iminen zu reduzieren,<sup>[49]</sup> während im Jahr 2000 Georg *et al.* von der einstufigen Reduktion von tertiären Amiden zu Aldehyden mittels des Schwartz-Reagenz **70** berichteten.<sup>[50]</sup> Neben der Verwendung von  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  zur Reduktion der Amide sind auch alternative Methoden von Buchwald,<sup>[51]</sup> Mukaiyama,<sup>[52]</sup> Brown<sup>[53]</sup> und Kim<sup>[54]</sup> bekannt, wobei die letzten drei bei der Wahl der Amine gewissen Einschränkungen unterworfen sind, die für die Synthese der Amide benötigt werden.

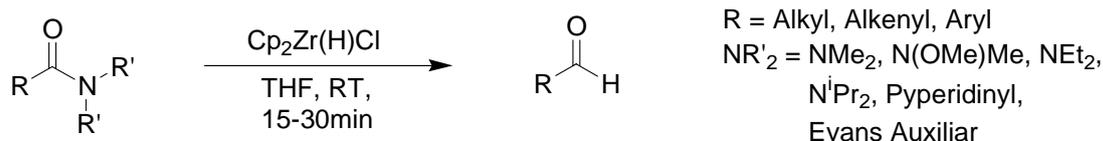


Abb. 35: Reduktion von tertiären Amiden nach Georg *et al.*<sup>[50]</sup>

Ähnlich der Reduktion der sekundären Amide zu Iminen wird der Mechanismus der Reduktion der tertiären Amide über eine Iminium-Ionen-Zwischenstufe formuliert, die aber sehr empfindlich gegenüber Hydrolyse ist und deshalb bisher noch nicht isoliert werden konnte. Zur Bestätigung des vermuteten Reaktionsmechanismus wurden „Quenching“-Experimente mit <sup>18</sup>O-markiertem Wasser durchgeführt durch die diese Hypothese gestützt wird.

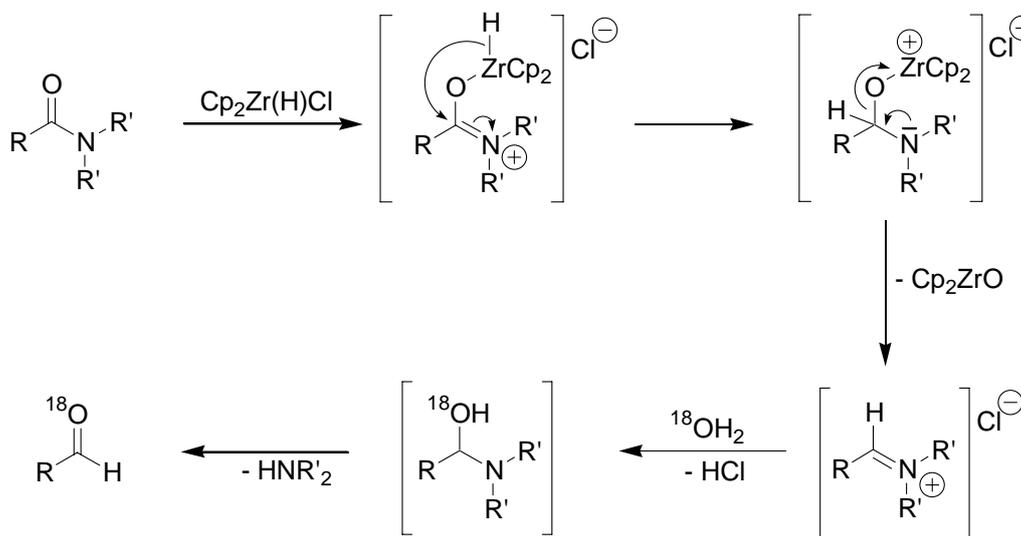


Abb. 36: Vermuteter Mechanismus der Reduktion von tertiären Amiden mit Cp<sub>2</sub>Zr(H)Cl<sup>[50]</sup>

Eine Besonderheit ist, dass die Reduktion des Amides in Gegenwart eines Olefins durchgeführt werden kann, ohne dass das Olefin hydrozirkoniert wird. So zeigte Georg *et al.* dass Zimtaldehyd (**72**) aus dem Weinreb-Amid der Zimtsäure **71** mit 87% Ausbeute erhalten werden konnte, wobei weitere 12% des entsprechenden Allylkohols **73** als Nebenprodukt erhalten wurde (s. Abb. 37).<sup>[50]</sup> Das lässt darauf schließen, dass die Hydrozirkonierung im Vergleich zur Reduktion deutlich langsamer abläuft.

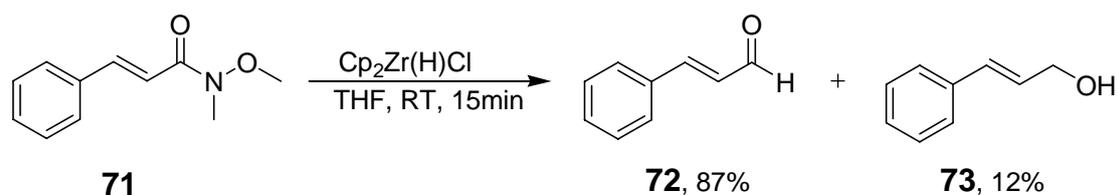


Abb. 37: Reduktion vom Zimtsäureamid **71** mit  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ <sup>[50]</sup>

Ein kleiner, aber dennoch wichtiger, Teil dieser Arbeit beschäftigte sich ebenfalls mit der Reduktion von substituierten Diethyl-Benzamiden (s. Abb. 38). Dabei hat sich gezeigt, dass sich durch eine kleine Änderung des Substitutionsmusters am Aromaten das Verhalten des Diethylamides gegenüber der Reduktion beträchtlich veränderte. So konnte das 3-Methoxy-Derivat **74** problemlos mit dem von Kim<sup>[54]</sup> beschriebenen „At“-Komplex aus DIBAL-H und *n*-BuLi reduziert werden, während das 3-Methoxymethyl-Derivat **75** unter diesen Bedingungen nicht zum entsprechenden Benzaldehyd **56** reagierte. Setzt man das 3-Methoxymethyl-Derivat **75** jedoch mit dem Schwartz-Reagenz **70** unter den von Georg *et al.* vorgestellten Reaktionsbedingungen um,<sup>[50]</sup> so erhielt man zu 69% den gewünschten Benzaldehyd **56** nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel.

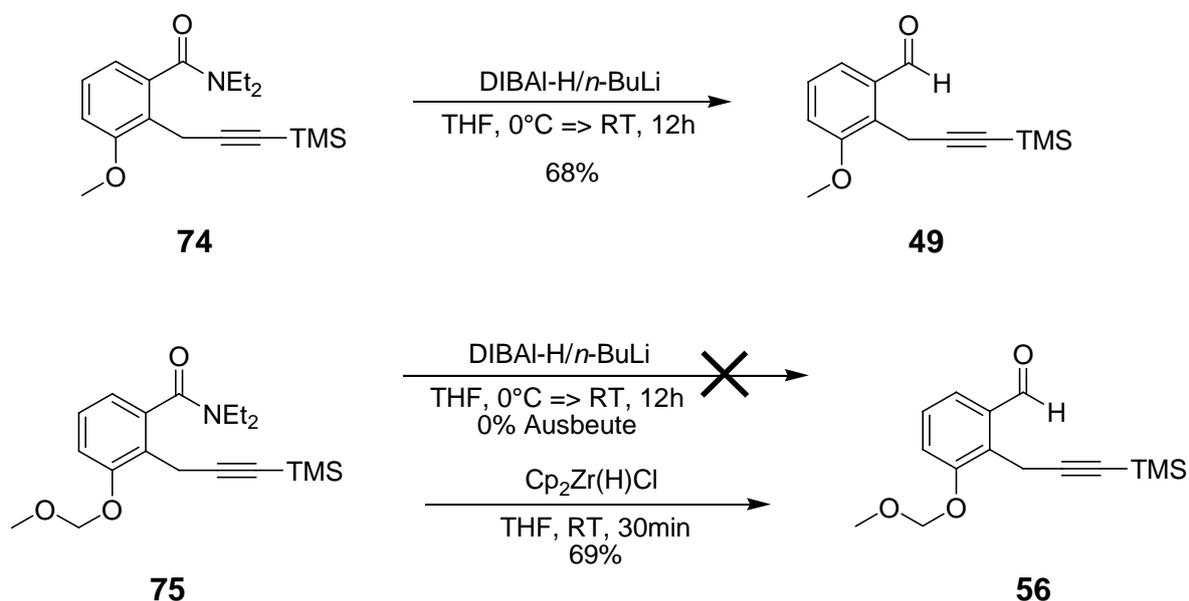


Abb. 38: Reduktion von substituierten Diethyl-benzamiden

### 3.3 Kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition

Seit dem ersten Bericht von Berthelot *et al.*<sup>[55]</sup> im Jahre 1866, der zeigte, dass es möglich ist unter relativ drastischen Bedingungen Acetylen thermisch zu Benzol zu zyklisieren und den Beobachtungen von Reppe *et al.*<sup>[56]</sup> im Jahre 1948, dass durch Ni(II)-Katalyse Benzol, Cyclooctatetraen und Styrol aus Acetylen dargestellt werden kann, befindet sich die [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen in einem beständigen Prozess der Weiterentwicklung und Optimierung.

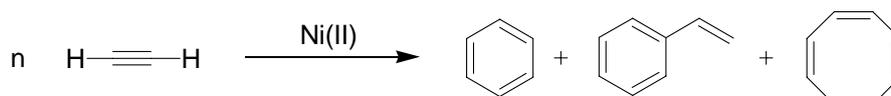


Abb. 39: Ni(II)-katalysierte Cyclisierung nach Reppe *et al.*<sup>[56]</sup>

Für die metallvermittelten [2+2+2]-Cycloadditionen werden typischerweise Metall-Komplexe verwendet, die aus Elementen der VIII. Nebengruppe bestehen, wobei es natürlich auch Ausnahmen gibt (z.B. Ti, Zr, Mo oder W).<sup>[57]</sup> Neben einer Vielfalt an verwendbaren Metall-Komplexen gibt es aber auch eine relativ große Anzahl an funktionellen Gruppen, welche bei Zyklisierungsreaktionen toleriert werden, wobei aber zu beachten ist, dass nicht alle Komplexe für jedes Substrat bzw. funktionelle Gruppe geeignet sind. So sind Nickel-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen unter Beteiligung von stickstoffhaltigen funktionellen Gruppen, wie z.B. Nitrilen oder Aminen nicht durchführbar, während sauerstoffhaltige Gruppen, wie Ester, CO<sub>2</sub>, Ketone oder geschützte Alkohole kein Problem darstellen.<sup>[58]</sup>

Die Anfänge der kobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloadditionen gehen im wesentlichen auf die Arbeiten von Vollhardt,<sup>[59]</sup> Bönemann<sup>[60]</sup> und Wakatsuki<sup>[61]</sup> zurück, welche sich in den 1980er Jahren mit den mechanistischen Aspekten und der Anwendung von inter- und intramolekularen Zyklisierungsreaktionen von Alkinen und Nitrilen beschäftigten. Während sich Vollhardt intensiv mit der Erschließung dieser Methode für die Synthese von Polycyclen und deren Verwendung in der Naturstoffsynthese beschäftigte, so fokussierten Bönemann und Wakatsuki ihren Forschungsschwerpunkt auf die Aufklärung der Mechanismen und der Synthese von Heterozyklen.

Die wichtigsten Katalysatoren, die heutzutage typischerweise eingesetzt werden sind der kommerziell erhältliche CpCo(CO)<sub>2</sub>- (**76**), der CpCo(COD)- (**77**) und der CpCo(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-Komplex (**78**).<sup>[62]</sup> Der Kobalt-Bisethen-Komplex **78**, häufig auch als „Jonas Katalysator“ bezeichnet, ist dabei der reaktivste der aufgeführten Katalysatoren, aber auch der

Empfindlichste, was Temperatur-, Licht- und Lufteinfluss betrifft. Der prinzipielle Mechanismus, dem die Trimerisierung von Alkinen zu Grunde liegt, ist bei allen gezeigten Kobalt-Katalysatoren jedoch gleich. In der folgenden Abbildung ist der Mechanismus schematisch dargestellt anhand der Trimerisierung eines substituierten Acetylens mittels  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  als Katalysator.

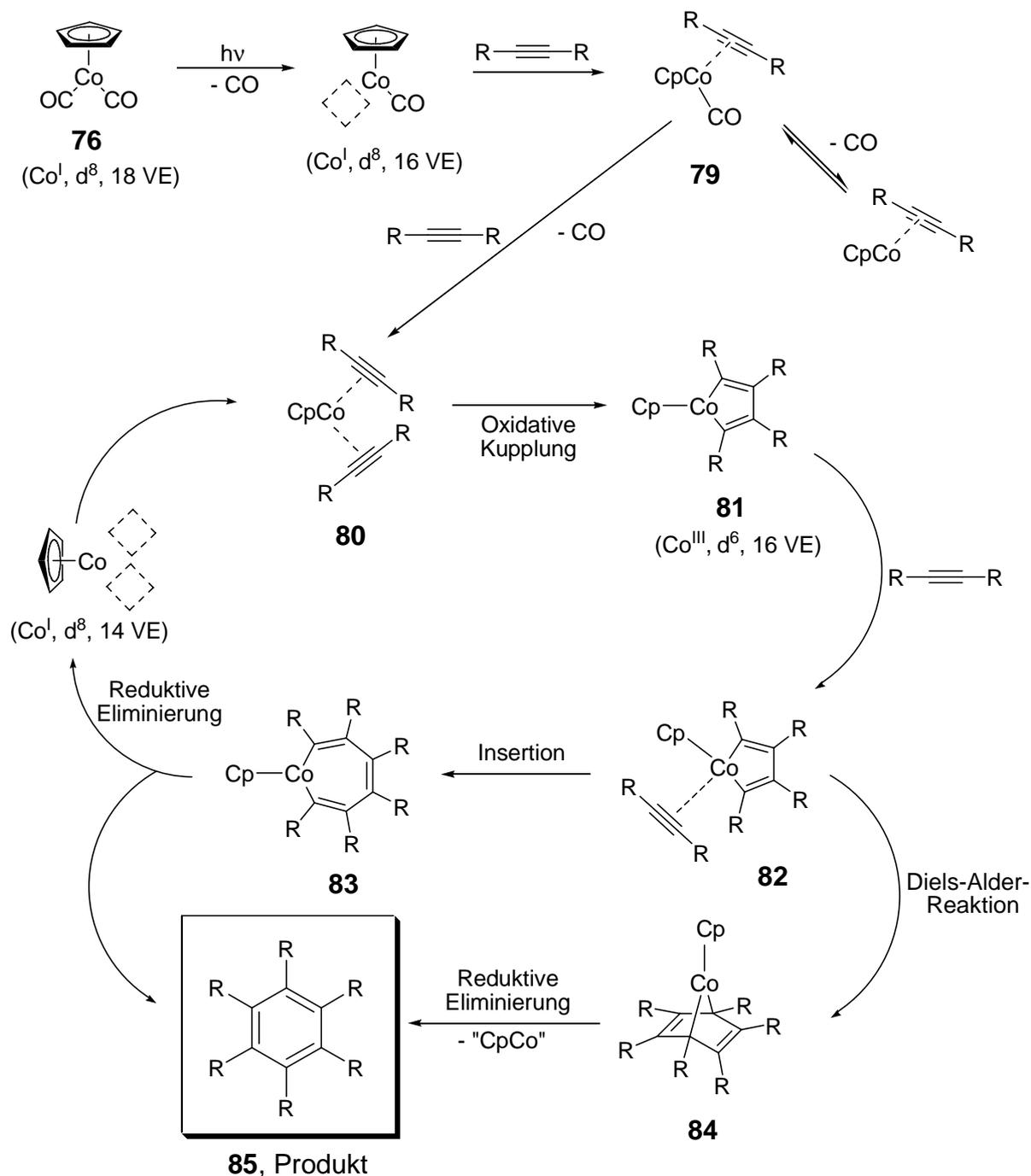


Abb. 40: Mechanismus der kobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen mit Hilfe des  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ -Komplexes<sup>[63]</sup>

Die Reaktion am Metall beginnt zunächst mit der Abspaltung eines Liganden. Abhängig davon, welche Art von Kobalt-Komplex verwendet wird, geschieht dies durch weißes Licht oder thermisch, wobei die freigewordene Koordinationsstelle durch ein Alkin belegt wird (**79**). Im anschließenden Schritt wird dann ein weiterer Ligand durch ein Alkin ersetzt, wodurch der Kobalt-bisalkin-Komplex **80** erhalten wird. Durch eine oxidative Addition, manchmal auch als oxidative Kupplung bezeichnet, erhält man ein isolierbares Kobaltocyclopentadien **82**, welches auf zwei unterschiedlichen Wegen mit einem weiteren Alkin reagieren kann. Die erste Möglichkeit mit einem Alkin zu reagieren verläuft über eine Insertionsreaktion bei der das Alkin durch eine Ringerweiterung direkt in den Kobaltocycclus eingebaut wird (**83**). Durch eine Ringkontraktion des Kobaltocycloheptatriens (**83**), gefolgt von einer reduktiven Eliminierung des Kobaltocyclopentadienyl-Komplexes wird das aromatische Produkt **85** erhalten. Der alternative Weg ist eine Diels-Alder-Reaktion des Dien-Systems des Kobaltocyclopentadiens **82** mit dem am Kobalt koordinierten Alkin in einer [4+2]-Cycloaddition. Durch eine reduktive Eliminierung des Kobaltocyclopentadienyl-Komplexes aus dem Diels-Alder Produkt **84** wird dann ebenfalls das Produkt **85** erhalten. Ein entscheidendes Problem der kobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition ist, dass die Regioselektivität sehr mangelhaft ist wenn die Reaktion intermolekular mit unsymmetrisch substituierten Alkinen durchgeführt wird. So zeigten Wakatsuki *et al.*, dass die Cozyklisierung von 1-Propin und Acetonitril ein Produktgemisch von zwei Regioisomerenpaaren [2 subst. Pyridinen (**89**, **90**) und 2 subst. Aromaten (**91**, **92**)] ergibt.<sup>[64]</sup>

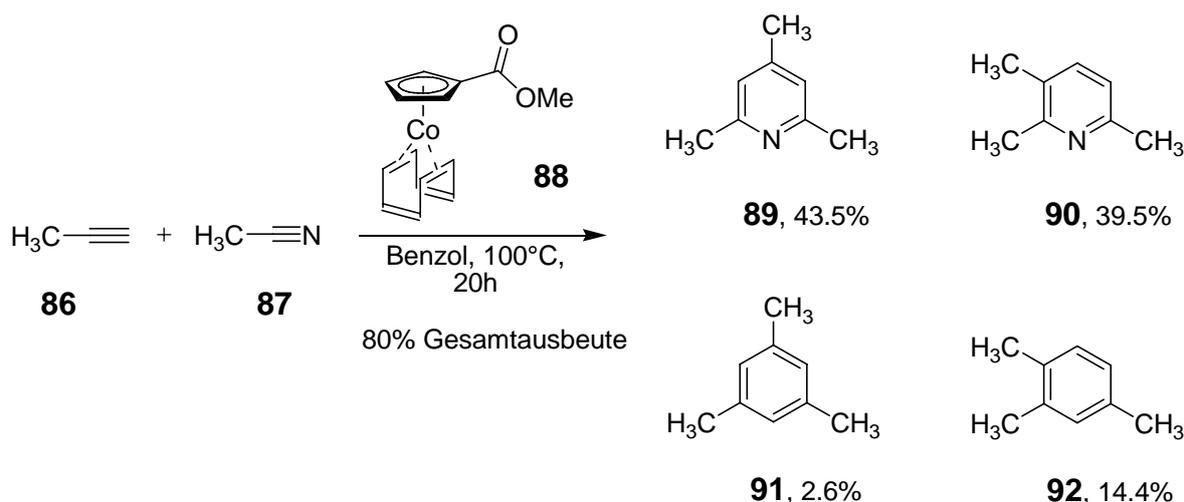


Abb. 41: Zyklisierung von 1-Propin mit Acetonitril nach Wakatsuki *et al.*<sup>[64]</sup>

Der verwendete Kobalt-Katalysator  $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{cot})$  (**88**) wurde von Wakatsuki *et al.* erstmals synthetisiert und zeigte bei der Cozyklisierung von 1-Propin (**86**) und Acetonitril (**87**) eine deutlich höhere Aktivität im Verhältnis zu den typischerweise verwendeten „CpCo“-Katalysatoren. Außerdem wurde eine erhöhte Stabilität gegenüber Sauerstoff im Vergleich zu den anderen Kobalt-Komplexen beobachtet.

Um das Problem der mangelnden Regiokontrolle zu unterdrücken, verband Vollhardt zwei der Alkine über eine  $\text{CH}_2$ -Brücke miteinander, wodurch die Zahl der Regioisomere auf zwei reduziert wurde.

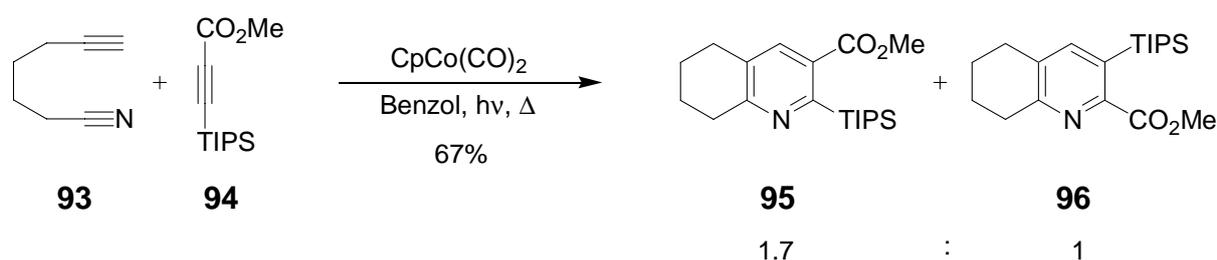


Abb. 42: Synthese von subst. Tetrahydrochinolinen nach Vollhardt *et al.*<sup>[65]</sup>

Der Nachteil ist, dass immer noch ein Regioisomerenpaar (**95** und **96**) erhalten wird, das unter Umständen nur sehr schwierig zu trennen ist. Aufgrund der daraus resultierenden niedrigen Ausbeuten ist diese Methode für Naturstoffsynthesen nicht besonders geeignet.

Einen ersten Ansatz um das Problem der Regioselektivität bei der kobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition in Griff zu bekommen wurde im Jahre 1992 von Groth *et al.* realisiert.<sup>[66]</sup> Dabei wurde die Zyklisierungsreaktion vollkommen intramolekular gestaltet, wodurch nun eine vollständig regioselektive Reaktionsführung ermöglicht wurde, während die Ansätze von Wakatsuki und Vollhard intermolekular durchgeführt wurden.

Dazu wurde das 7-Heptin-nitril (**93**) zunächst mit *n*-BuLi deprotoniert (s. Abb. 43) und dann mit dem Dimethyl-(diethylamino)-chlorsilan umgesetzt, wodurch das Silan **97** erhalten wurde, welches aber nicht isoliert wurde. Zu dem Silan **97** wurde Propargylalkohol gegeben, der nukleophil das Diethylamin am Silan verdrängte. Auf diesem Wege wurde ein Triin **98** erzeugt, welches durch eine interne Silyloxy-Brücke verknüpft ist. Aufgrund der besonders hydrolyseempfindlichen Silyloxy-Brücke war es leider nicht möglich, das Triin **98** über Kieselgel zu reinigen, wohingegen es mit Hilfe einer Kugelrohrdestillation analysenrein erhalten wurde. Das Tetrahydrochinolin **99** wurde dann unter Verwendung des Jonas-Katalysators **78** über eine kobalt-katalysierte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition erhalten. Um das Tetrahydrochinolin nach der Zyklisierung weiter zu funktionalisieren, wählten Groth

*et al.* die Tamao-Oxidation,<sup>[67]</sup> um den Silyloxy-Ring oxidativ zu spalten, wodurch die Verbindung **100** erhalten wurde.

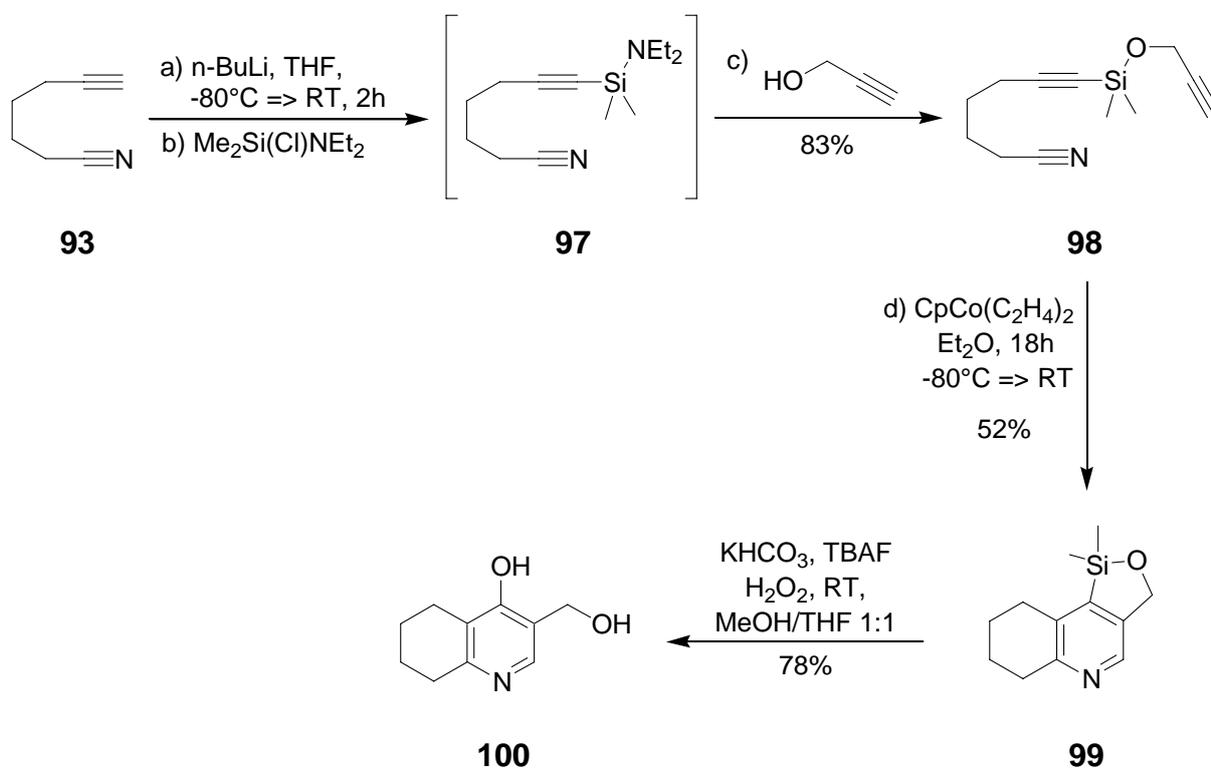


Abb. 43: Regioselektive Synthese von Tetrahydrochinolinen nach Groth *et al.*<sup>[66]</sup>

Mit der Methode der silyloxy-verknüpften Triine wurden von Groth *et al.* inzwischen zwei verschiedene Naturstoffsynthesen realisiert. So gelang es über die kobalt-katalysierte Zyklisierung eines substituierten Indols **101** das Furylergolon **102** zu synthetisieren, das einen Vorläufer für die Lysergsäure darstellt.<sup>[66c,d]</sup>

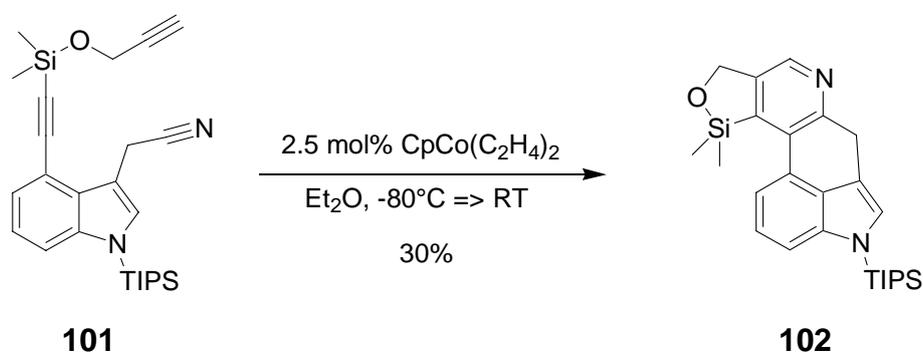


Abb. 44: Intramolekulare kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition eines substituierten Diinnitrils **101** nach Groth *et al.*<sup>[66c,d]</sup>

Die zweite gelungene Anwendung einer intramolekularen Zyklisierung eines silyloxy-verbrückten Endiins in der Naturstoffsynthese demonstrierten Groth *et al.* bei der asymmetrischen Totalsynthese von (+)-Daunomycinon **105**, dem Aglykon von Daunomycin **8** (s. Abb. 7).<sup>[68]</sup>

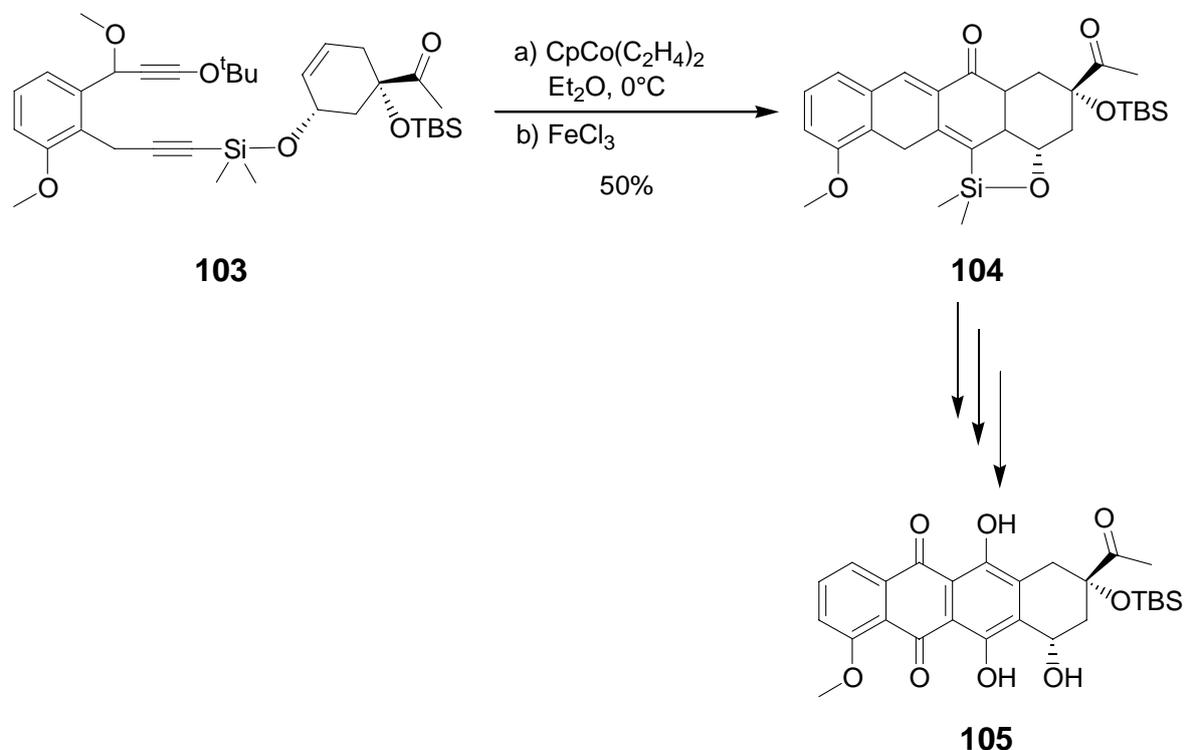


Abb. 45: Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Daunomycinon (**105**). Intramolekulare Zyklisierung eines Si-O-verknüpften Endiin-Systems nach Groth *et al.*<sup>[68]</sup>

Ein anderer Ansatz zur Synthese von Triinen wurde ebenfalls von Groth *et al.* verfolgt, bei dem durch Addition eines lithiierten monogeschützten Octadiins **108** an ein substituiertes Benzaldehyd **49** ein internes Triin erhalten wurde. Auf diese Weise wurde die gewünschte Triin-Kette erhalten, welche ein reines Kohlenstoffgerüst als Rückgrat aufweist. Dadurch wurde eine erhöhte Stabilität des Triins erhalten, die eine säulenchromatographische Reinigung zulässt. Dazu wurde aus dem *R*-(+)-Citronellal **106** durch eine Corey-Fuchs-Reaktion zunächst ein Enin erzeugt (s. Abb. 46), welches über eine Ozonolyse in den chiralen Aldehyd **107** überführt wurde. Durch eine weitere Corey-Fuchs-Reaktion und Eliminierung mit *n*-BuLi wurde nach wässriger Aufarbeitung ein chirales monogeschütztes 1,7-Octadiin **108** erhalten.

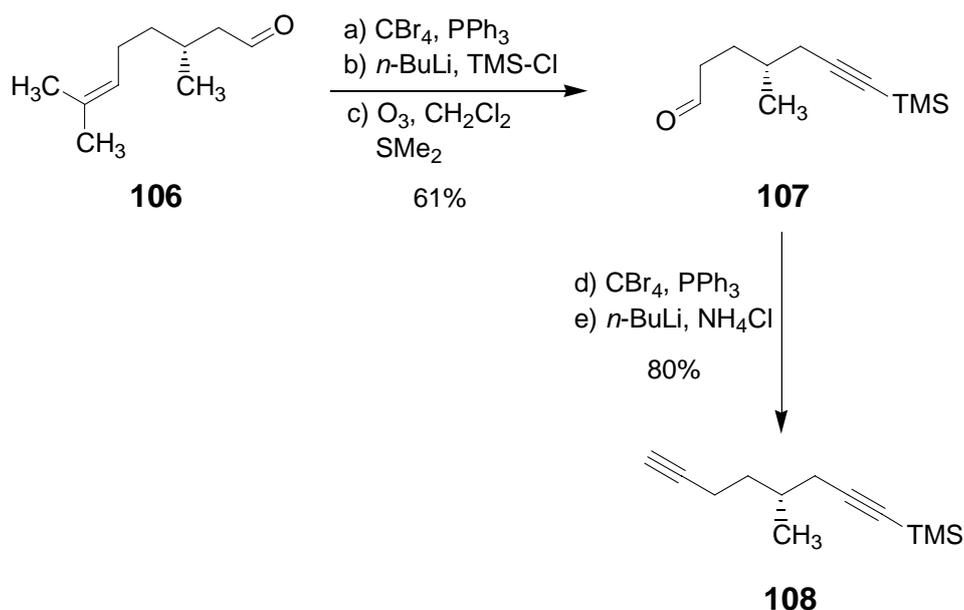


Abb. 46: Synthese von (4*R*)-1-Trimethylsilyl-4-methyl-octa-1,7-dien (**108**) nach Groth *et al.*<sup>[39]</sup>

Anschließend wurde dann das substituierte Octadiin **108** mit  $n\text{-BuLi}$  deprotoniert und mit dem Aldehyd **49** zum sekundären Alkohol **109** umgesetzt. Nach Entschützen der beiden TMS-Gruppen mit Ammoniumfluorid und dem Schützen des sekundären Alkohols mit TBS-OTf wurde das Triin **110** erhalten, das die direkte Zyklisierungsvorstufe darstellt. Über eine vollständig intramolekulare kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition wurde das chirale Tetrahydro-benz[*a*]anthracen **111** erhalten, welches durch zwei aufeinanderfolgende Oxidationen in den Naturstoff (+)-Rubiginon B<sub>2</sub> (**24**) überführt wurde. Die erste Oxidation wurde mit einem Bispyridin-Silberpermanganat-Komplex in Dichlormethan durchgeführt, während die zweite Oxidation eine sogenannte Photo-Oxidation war, für die man lediglich Licht und Luft als „Reagenzien“ benötigte (s. Abb. 47).

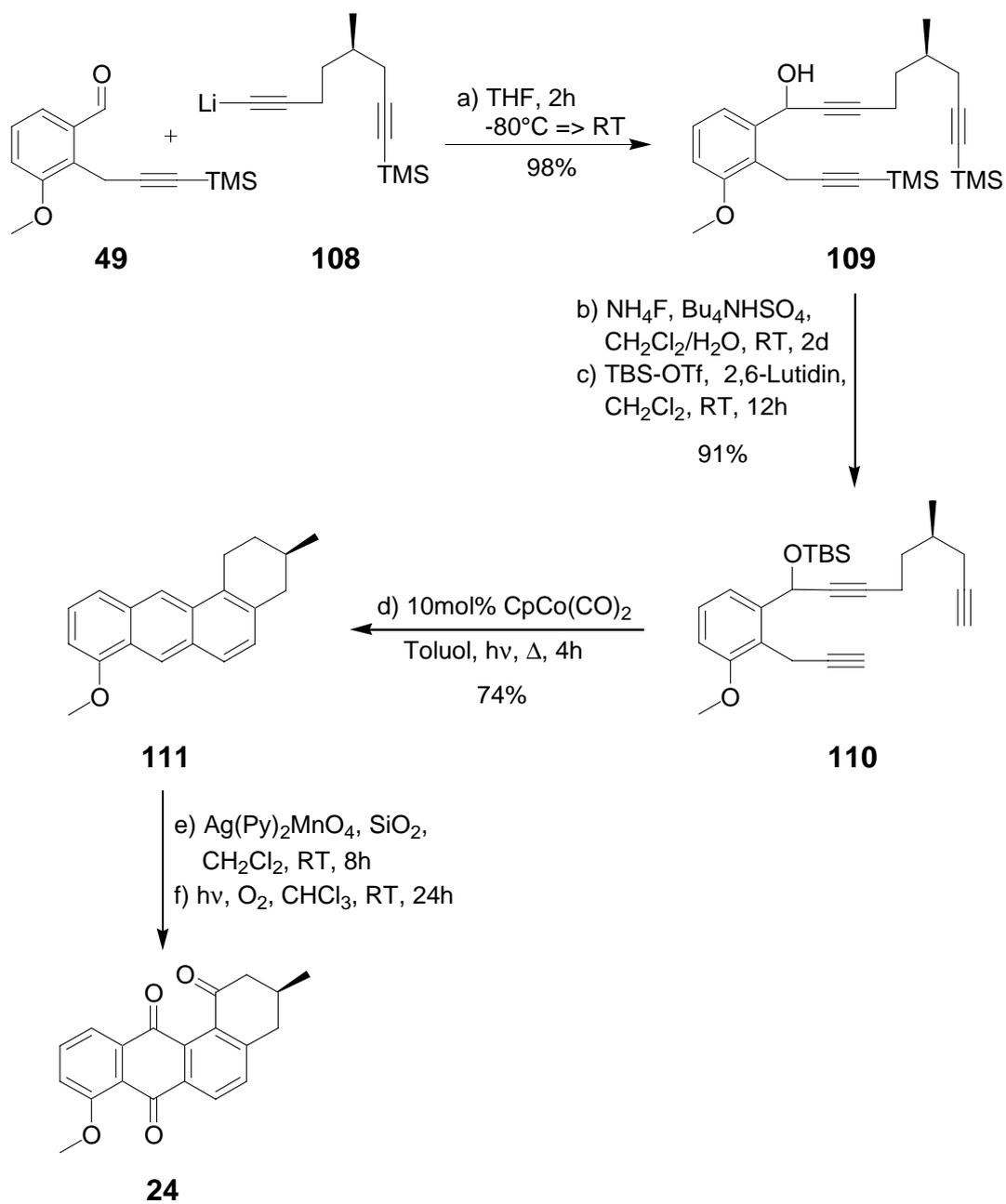


Abb. 47: Synthese von (+)-Rubiginon B<sub>2</sub> (**24**) über eine kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition nach Groth *et al.*<sup>[39]</sup>

### 3.4 Photo-Oxidation

Unter der Photochemie von Ketonen werden typischerweise Reaktionen, wie z. B. die [2+2]-Cycloaddition mit Olefinen (*Paternó-Büchi*-Reaktion), der *Norrish-Typ-2*-Eliminierung oder die Zyklisierung zu Cyclobutanolen (*Norrish-Yang*-Reaktion) verstanden.<sup>[69]</sup> Allen genannten Namensreaktionen ist gemein, dass die Reaktion immer von einer photochemisch angeregten Keto-Gruppe ausgeht. Die *Norrish-Typ-2*-Eliminierung und die *Norrish-Yang* Reaktion besitzen eine entscheidende Gemeinsamkeit, nämlich dass bei beiden Reaktionen durch die angeregte Keto-Gruppe zunächst intramolekular ein  $\gamma$ -H-Atom abstrahiert wird und der folgende Reaktionsschritt aus einem Biradikal-Zustand heraus abläuft.

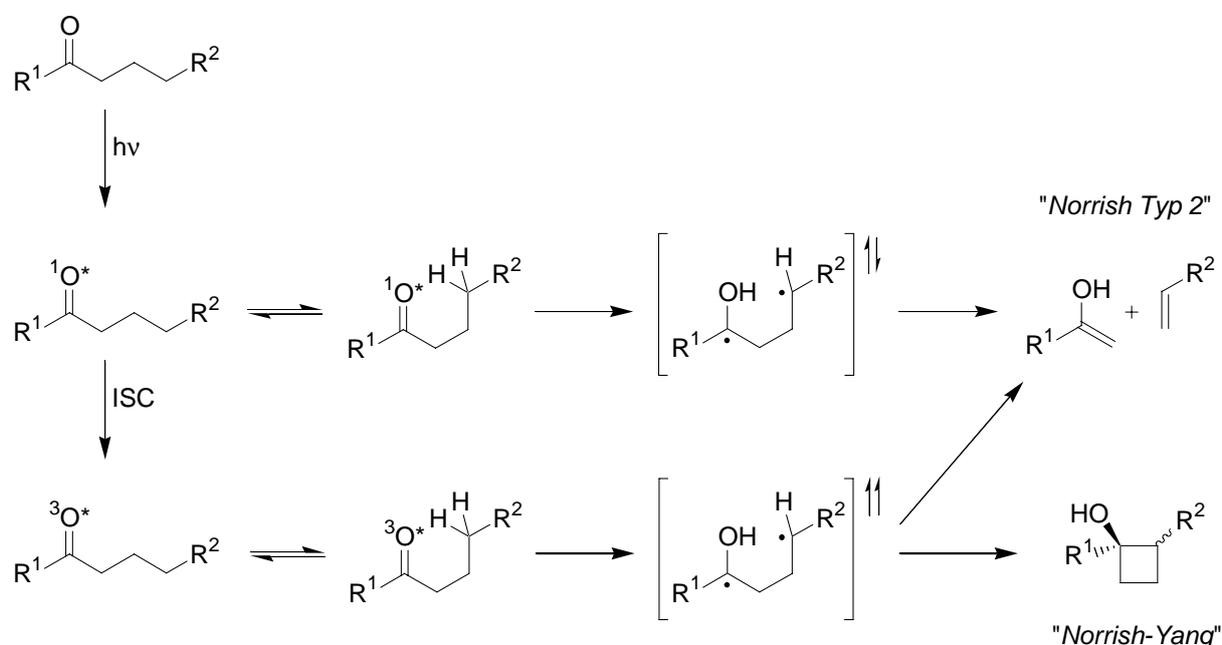


Abb. 48: Allgemeines Schema der *Norrish-Typ-2*- und *Norrish-Yang*-Reaktion<sup>[69]</sup>

Durch einen Zufall entdeckten Krohn *et al.*, dass wenn man Tetrahydrobenz[*a*]-anthrachinone unter ähnlichen Reaktionsbedingungen umsetzt, wie bei der *Norrish-Typ-2*-Reaktion, weder eine Fragmentierung noch eine Zyklisierung stattfindet (s. Abb. 49).<sup>[29b]</sup> Es wird vermutet, dass sich ähnlich dem Mechanismus in Abb. 48 aus der angeregten Keto-Gruppe des Anthrachinons **113** zunächst durch eine  $\gamma$ -H-Abstraktion ein reaktives Bisradikal **114** bildet. Im Gegensatz zu dem Beispiel aus Abb. 48 kann in diesem Fall aus sterischen Gründen keine Zyklisierung zu einem Cyclobutanol und auch keine Fragmentierung aufgrund des aromatischen B-Ringes im Tetrahydrobenz[*a*]-anthrachinon stattfinden. Das Biradikal wird unerwarteterweise durch eine Addition von Sauerstoff in ein 1,2-Dioxan **116** überführt.

Durch die Deprotonierung eines weiteren  $\gamma$ -H-Protons (bezüglich der Ketogruppe) wird der 1,2-Dioxan-Ring geöffnet, wodurch eine neue Ketogruppe an der 1-Position im A-Ring erhalten wird und ein Hemi-Ketal, welches durch den Verlust von Wasser wieder in sein Ketoform **117** übergeht.

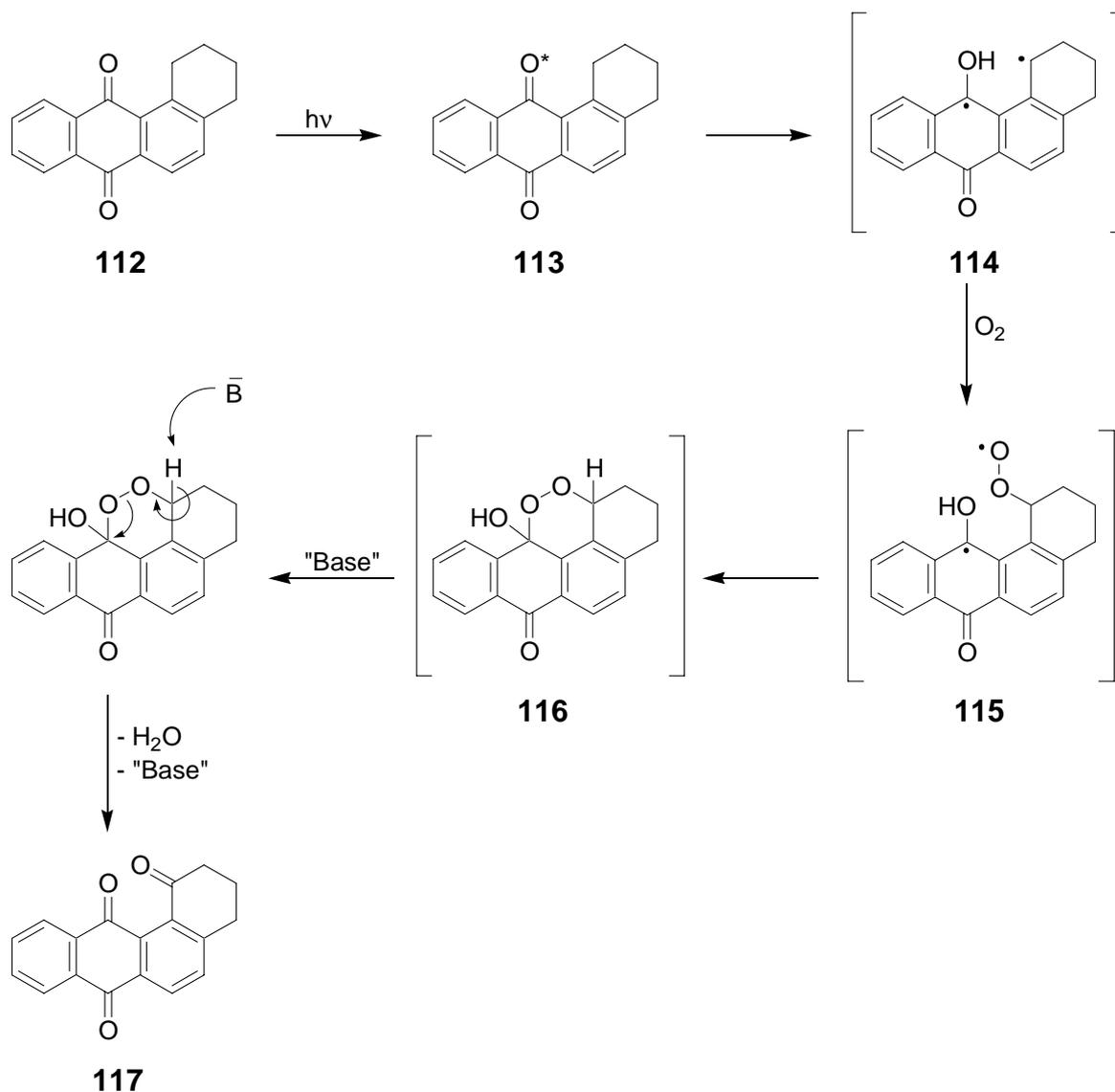


Abb. 49: Postulierter Mechanismus der Photo-Oxidation von Tetrahydrobenz[*a*]anthrachinonen nach Krohn *et al.*<sup>[29b]</sup>

Die Verwendung der Base im Mechanismus stellt allerdings noch ein Problem dar, da bei der eigentlichen Photo-Oxidation keine Base zu der Reaktion gegeben wird. Typischerweise wird die Reaktion in einem offenen Kolben durchgeführt, wobei die Substanz in absolutem Chloroform gelöst und während der gesamten Reaktionszeit mit einer 250W-Wolfram-Lampe bestrahlt wird.

### 3.5 C-Glykosylierung von Aromaten

Ein großer Teil der bekannten Naturstoffe, die bisher isoliert wurden, treten in Verbindung mit einem oder mehreren Zucker(n) auf. Dabei handelt sich in der Regel um Hexosen und Furanosen, die sowohl über *O*-glykosidische als auch über *C*-glykosidische Bindungen an den Naturstoff gebunden sein können. Bei den Angucyclinen können häufig neben *O*-glykosidischen Zuckereinheiten auch fast immer *C*-glykosidisch gebundene Zuckereinheiten gefunden werden. Dabei ist aber zu beachten, dass das Auftreten von *C*-Glykosylierungen alleine noch kein Kennzeichen der Angucyclin-produzierenden Streptomyceten ist. Neben den Bakterien ist auch eine Vielzahl von Mehrzellern ebenfalls in der Lage *C*-Glykoside zu produzieren - so wurden neben einer Reihe von Pflanzen und Insekten auch Säugetiere, inklusive dem Menschen, als Produzenten von *C*-glykosidischen Verbindungen identifiziert.<sup>[70]</sup>

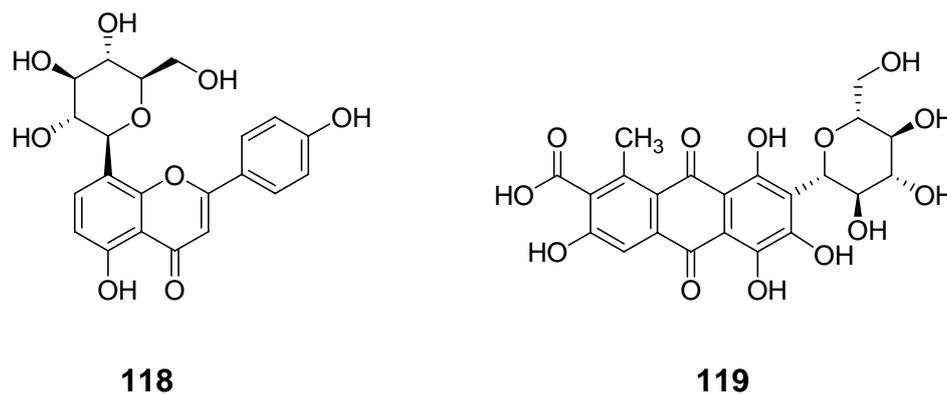


Abb. 50: Vitexin (**118**) und Karmisäure (**119**), zwei Vertreter der *C*-glykosidischen Naturstoffe

Um diese Aussage zu illustrieren ist in Abb. 50 Vitexin (**118**), ein pflanzliches Flavon, und die Karmisäure (**119**) dargestellt. Die Karmisäure (**119**) ist ein bei Insekten vorkommender Naturstoff, der in der Kosmetik- und Nahrungsmittelindustrie als roter Farbstoff verwendet wird (E120).

Aufgrund der großen Zahl an natürlich vorkommenden Verbindungen, die eine *C*-glykosidische Einheit tragen, und dem großen Interesse an der Synthese und der biologischen Charakterisierung dieser Verbindungen, ist es verständlich, dass ein möglichst einfacher Zugang gesucht wird. Mittlerweile steht ein breites Repertoire an unterschiedlichsten Methoden zur Verfügung, die für die Synthese von *C*-glykosidischen Verbindungen genutzt werden können.<sup>[71]</sup> Toshima *et al.* berichteten 1992 von einer neuen Variante, die es

ermöglichte ungeschützte Zucker Lewis-Säure-katalysiert zu Aryl- und Allyl-Glykosiden umzusetzen.<sup>[72]</sup> Auf der Suche nach einer geeigneten Lewis-Säure untersuchten Toshima *et al.* dabei die unterschiedlichsten Säuren, wie z.B. TMS-OTf, TBS-OTf,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Tf}_2\text{O}$ , TfOH und DL-Camphersulfonsäure an verschiedenen geschützten, teilgeschützten und vollständig ungeschützten Zuckerderivaten. Als besonders interessant galt dabei die Untersuchung der Synthese von C-Glykosiden ausgehend von D-(+)-2-Deoxy-glukose und D-(+)-2,6-Dideoxy-glukose-Derivaten, da diese Zucker häufig ein Bestandteil verschiedenster Antibiotika, unter anderem auch der Angucycline, sind. Die besten Ergebnisse bezüglich der chemischen Ausbeute und der  $\alpha/\beta$ -Selektivität wurde durch die Anwendung einer Kombination von TMS-OTf und  $\text{AgClO}_4$  in einem Verhältnis von 1:1 erhalten.

Aufgrund der Beobachtung, dass einerseits die C-Glykoside wesentlich stabiler sind als die entsprechenden O-Glykoside, und andererseits die Geschwindigkeit der Bildung der C-Glykoside unter entsprechend optimierten Bedingungen deutlicher schneller abläuft als die Bildung der O-Glykoside, konnten Toshima *et al.* herausragende Ausbeuten im Bereich von 80-95% erhalten.

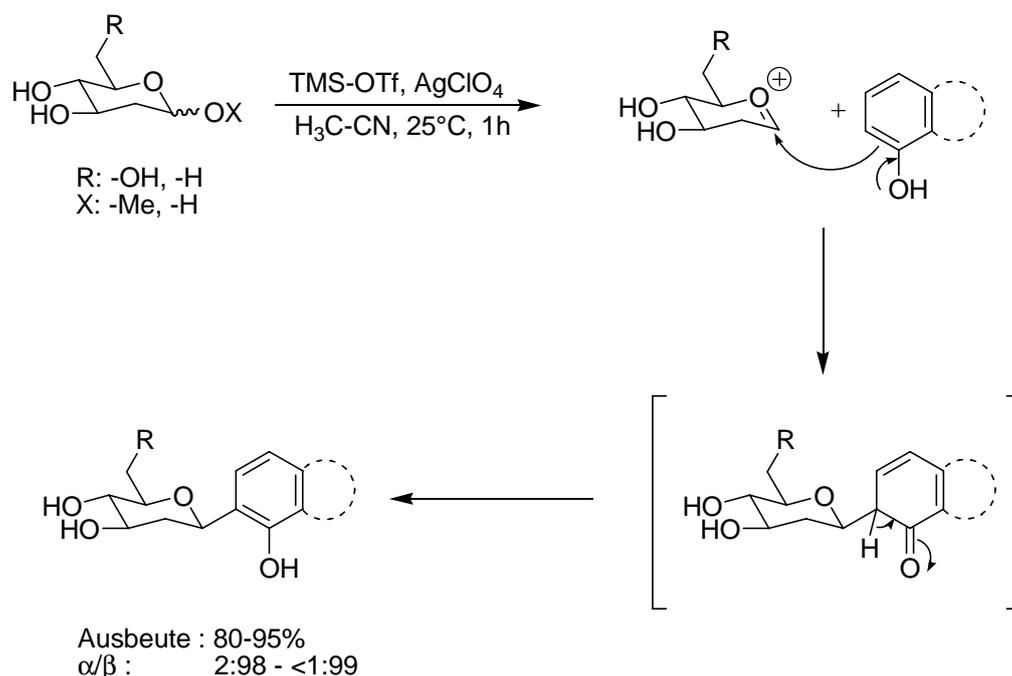


Abb. 51: Reaktionsschema der Aryl-C-Glykosylierung nach Toshima *et al.*<sup>[72]</sup>

## 4 Durchführung und Ergebnisse

Alle im folgenden Kapitel gezeigten Strukturen wurden entsprechend der gängigen Methoden bestimmt und vollständig charakterisiert, d. h. literaturbekannte Verbindungen wurden mittels 1D-NMR-Spektroskopie, GC/MS bzw. EI-MS und Polarimetrie auf ihre Identität und Reinheit überprüft. Neue Substanzen, welche literaturunbekannte Verbindungen sind/waren, wurden typischerweise komplett charakterisiert, d. h. es wurden 1D-NMR-, GC/MS- bzw. EI-MS-, UV-Vis-, IR- und Polarimetrie-Messungen, sowie CHN-Analysen durchgeführt, um die gezeigten Strukturen abzusichern. Zusätzlich wurde von Feststoffen der Schmelzpunkt und bei destillierbaren Flüssigkeiten der Siedepunkt bestimmt. Bei einzelnen Verbindungen wurden auch 2D-NMR Verfahren zur Strukturbestimmung eingesetzt, worauf aber an den entsprechenden Stellen in diesem Kapitel näher eingegangen wird.

### 4.1 Synthese von (-)-8-O-Methyltetrangomycin (MM 47755)

Ein besonderes Strukturmerkmal vieler Angucyclinone ist die tertiäre chirale Hydroxy-Funktion in der C-3-Position des A-Ringes. Einige der bekanntesten Vertreter sind das (-)-Tetragomycin (**10**), das (-)-8-O-Methyltetragomycin (**15**), das (-)-Rabelomycin (**122**) oder das Urdamycinon B (**13**).

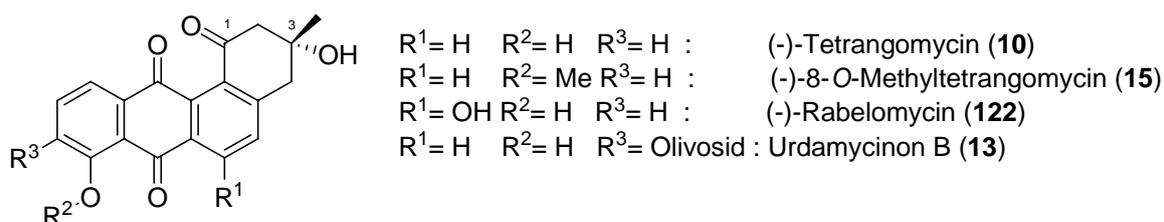


Abb. 53 : Bekannte Vertreter der Angucyclinone

Für die enantioselektive Darstellung von Angucyclinonen, die einen solchen chiralen tertiären Alkohol besitzen, wurden bereits eine Reihe unterschiedlicher Methoden publiziert,<sup>[35,73]</sup> die jedoch alle die Diels-Alder-Reaktion als zentralen Schritt beinhalteten. Die Enantiomerenüberschüsse, die mit diesen Methoden erzielt wurden, bewegen sich in einem Bereich von 60-95% ee, wobei aber nur die Methode von Sulikowski, welche die (-)-Chinasäure als Ausgangssubstanz verwendet hat (s. Abb. 20), zu einem Enantiomerenüberschuss von über 90% ee führt.

Aus dieser Tatsache heraus ergab sich die Frage, ob es möglich sei, über eine kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloadditionsreaktion ein Angucyclinon zu synthetisieren, das eine chirale tertiäre Hydroxyfunktion an der C-3-Position besitzt. Eine retrosynthetische Betrachtung der Angucyclinon-Synthese mit einer kobalt-katalysierten intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition als Schlüsselschritt ergab folgendes Schema:

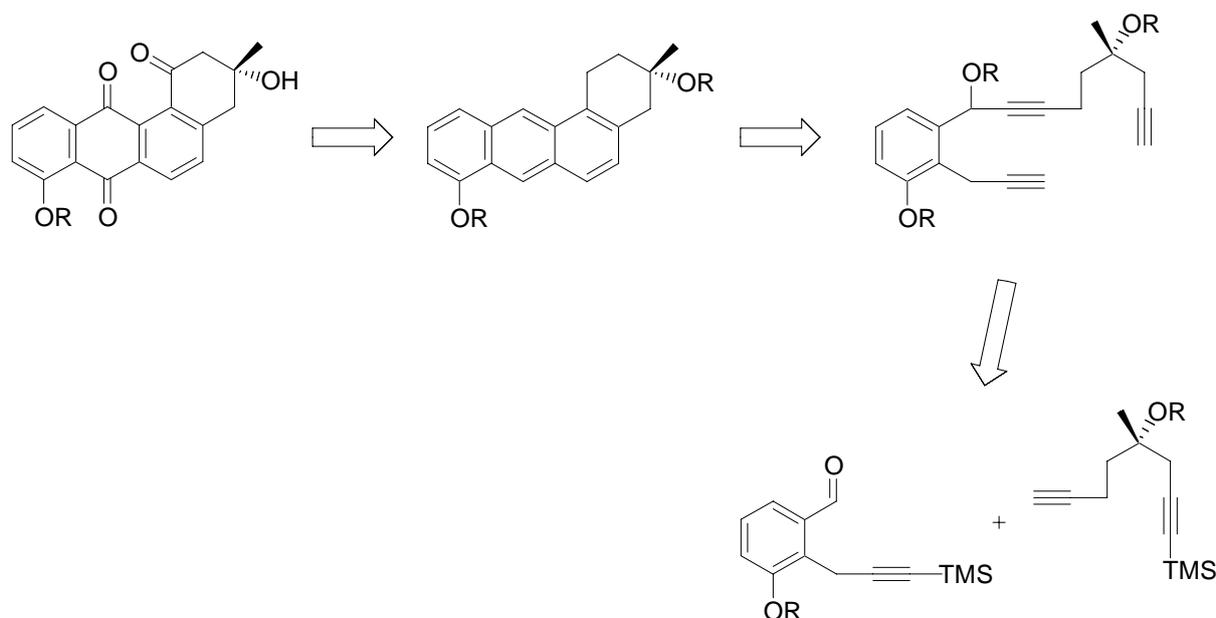


Abb. 54: Retrosynthetische Überlegung zur Synthese von 3-Hydroxy-Angucyclinonen

Daraus ist zu erkennen, dass man neben einem substituierten Benzaldehyd ein 4*S*-4-Hydroxy-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin (**126**) benötigt, um in Analogie zu den von unserer Arbeitsgruppe publizierten Synthesen ein 3-Hydroxy-Angucyclinon zu erhalten.<sup>[38,39]</sup>

Aufgrund der bekannten Labilität von tertiären Alkoholen in Beziehung auf Säuren und erhöhte Temperaturen stellte sich somit die Frage, ob tertiäre Alkohole bzw. geschützte tertiäre Alkohole überhaupt für eine kobalt-katalysierte Cycloaddition geeignet sind. Zum einen war klar, dass die Hydroxy-Funktion auf jeden Fall im geschützten Zustand in die Cycloaddition gegeben werden muss, da Alkohole sehr gute Liganden sind und der für die Zyklisierung benötigte Kobaltkomplex somit durch eine freie Hydroxy-Gruppe wahrscheinlich inaktiviert werden würde. Zum anderen wusste man nicht, ob ein tertiärer Alkohol (Ester, Ether) unter den relativ drastischen Bedingungen wie Rückflusskochen in Toluol in Gegenwart eines Kobalt-Katalysators, eine Eliminierung eingehen würde. Als Fazit aus diesen Überlegungen wurde beschlossen, zunächst einen möglichst schnellen, und das

hieß in diesem Fall einen racemischen Zugang zu den 3-Hydroxy-Angucyclinonen zu finden, bevor mit einer enantioselektiven Synthese begonnen werden sollte.

#### 4.1.1 Racemische Synthese von 8-O-Methyltetrangomycin (MM 47755)

Eine Publikation von Zard *et al.*, die zeigte, dass ein Allylgrignard in hohen chemischen Ausbeuten an ein ungeschütztes 5-Hexin-2-on (**123**) addiert werden konnte,<sup>[74]</sup> war der Anknüpfungspunkt unserer retrosynthetischen Überlegung bezüglich einer racemischen Variante eines 4-Hydroxy-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diins (*rac*-**126**).

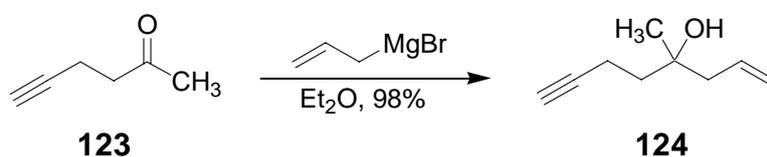


Abb. 55: Alkylierung von 5-Hexin-2-on (**123**) nach Zard *et al.*<sup>[74]</sup>

Zu diesem Zweck wurde zunächst eine größere Menge an 5-Hexin-2-on (**123**) nach einer Vorschrift von Eglinton<sup>[75]</sup> hergestellt, ausgehend von Acetessigsäureethylester durch Alkylierung mit Propargylbromid. Nach der Verseifung des substituierten  $\beta$ -Ketoesters mit wässriger Natronlauge, gefolgt von einer Decarboxylierung durch Ansäuern mit 5 molarer Schwefelsäure wurde das 5-Hexin-2-on (**123**) in 46% Gesamtausbeute über 2 Stufen erhalten (Literaturausbeute: 18%).

Das auf diese Weise erhaltene Keton **123** wurde mit einem Propargylgrignard umgesetzt, der nach einer in unserer Arbeitsgruppe optimierten Vorschrift zuvor hergestellt wurde.<sup>[76]</sup>

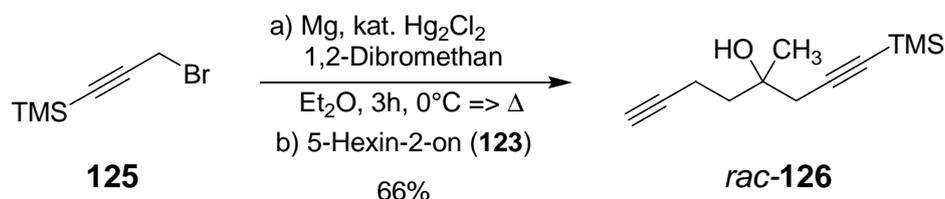


Abb. 56: Alkylierung von 5-Hexin-2-on (**123**) mit einem Propargylgrignard nach Groth *et al.*<sup>[76]</sup>

Bevor das racemische Diin *rac*-**126** an einen substituierten Benzaldehyd addiert werden konnte, musste noch der tertiäre Alkohol geschützt werden. Bekanntermaßen sind tertiäre

Alkohole relativ schwer zugänglich und reagieren deswegen auch nicht besonders gut mit Elektrophilen. Dennoch wurde versucht, die gängigen Schutzgruppen, wie Benzyl und TBS einzuführen, neben der einfachen Alkylierung mit einer Methylgruppe. Das Ergebnis ist, dass es abgesehen von der Verwendung von TBS-OTf nicht möglich war, Elektrophile an den tertiären Alkohol zu addieren. Weder das Benzylieren nach den Standardmethoden noch die Alkylierung zeigten Erfolg, auch wenn es literaturbekannte Methoden zur Alkylierung von tertiären Alkoholen gibt.

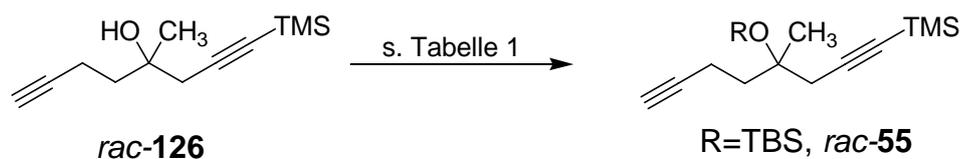


Abb. 57: Alkylieren bzw. Schützen des tertiären Alkohols *rac-126*

Die beste Methode, um das racemische Diin *rac-126* zu Schützen ist die Umsetzung mit TBS-OTf und die Verwendung von 2 Äquivalenten 2,6-Lutidin bei 0°C in Dichlormethan. Werden weniger als 2 Äquivalente Base verwendet oder wird bei Raumtemperatur

Rest R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
Me	NaH, MeI, DMF, RT, 4h	Zersetzung
Me	(Me <sub>3</sub> O)BF <sub>4</sub> , Et <sub>2</sub> O, -78°C => RT, 4h	0%
Me	a) MeLi, Et <sub>2</sub> O, -78°C => 0°C, 2h b) (Me <sub>3</sub> O)BF <sub>4</sub> , -78°C => RT, 3h	0%
Bn	a) <i>n</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O, -78°C => 0°C, 2h b) BnBr, 0°C => RT, 2h	0%
Bn	a) KO <sup>t</sup> Bu, 18-Krone-6, Et <sub>2</sub> O, RT, 1h b) BnBr, RT, 3h	Zersetzung
TBS	2 eq 2,6-Lutidin, TBS-OTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C => RT, 16h	91%

Tab. 1: Reaktionsbedingungen für die Alkylierung bzw. das Schützen von *rac-126*

gearbeitet, so können ebenfalls Zersetzungsreaktionen beobachtet werden, die wahrscheinlich mit der Bildung von freier Trifluormethansulfonsäure zusammenhängen. Durch das TBS-Schützen der tertiären Hydroxy-Funktion wurde das geschützte racemische Diin *rac-55* erhalten, welches für eine erste racemische Synthese eines 3-Hydroxy-Angucyclinons verwendet werden konnte.

Da für die Synthese eines Angucyclinons neben der Diin-Komponente auch ein propargylisch substituierter Benzaldehyd benötigt wurde, wurde entschieden einen möglichst einfachen und literaturbekannten Benzaldehyd zu verwenden. Aus diesem Grund wurden 25 g des in Abb. 23 und Abb. 47 gezeigten Aldehyds **49** hergestellt. Für die Synthese wurde zunächst 3-

Methoxybenzoesäure (**127**) mit Thionylchlorid für 2 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei nach der Destillation das 3-Methoxy-benzoylchlorid **128** in 92% Ausbeute erhalten wurde (s. Abb. 58). Dieses Benzoylchlorid **128** wurde in Dichlormethan gelöst und im Eisbad zunächst auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Reaktionslösung wurden langsam 2.2 Äquivalente Diethylamin getropft und die Lösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der sauerwässrigen Aufarbeitung wurde analysenreines *N,N*-Diethyl-3-methoxy-benzamid (**129**) in 90% Ausbeute erhalten.

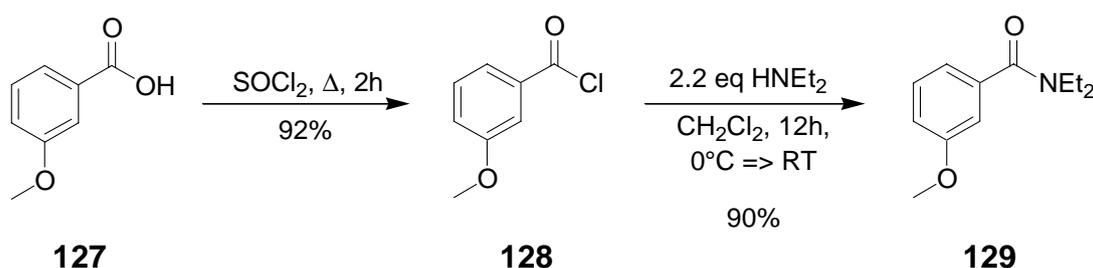


Abb. 58: Synthese des *N,N*-Diethyl-3-methoxy-benzamids (**129**)

Dieses Benzamid **129** wurde durch eine *ortho*-Metallierung mit *sec*-BuLi zunächst lithiiert und über eine Transmetallierung mit  $\text{ZnCl}_2$  in das Zink-Organyl überführt, welches durch eine weitere Transmetallierung mit  $\text{CuCN}$  und  $\text{LiCl}$  in das entsprechende Knochel-Cuprat **130** überführt wurde. Dieses Cuprat wurde mit 3-Trimethylsilyl-propargylbromid (**125**) umgesetzt, wobei das propargylisch substituierte Benzamid **131** in 68% Ausbeute isoliert wurde.

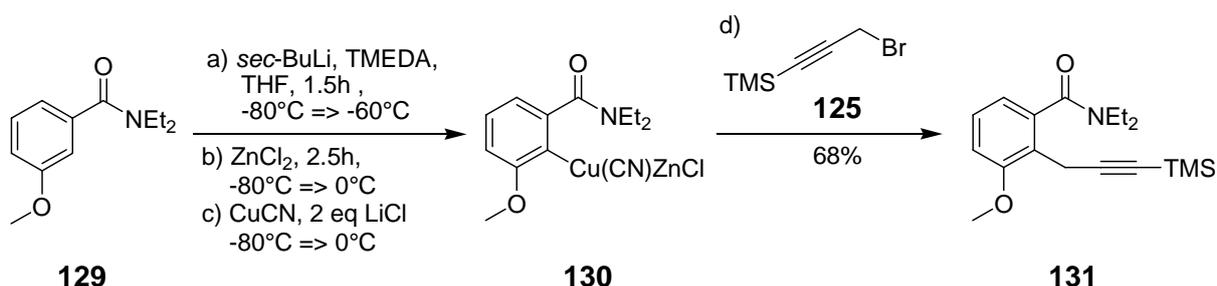


Abb. 59: Synthese des *N,N*-Diethyl-3-methoxy-2-(3-trimethylsilyl-prop-2-ynyl)-benzamids **131**

Mit Hilfe der von Kim *et al.* eingeführten Methode zur Reduzierung von tertiären Amidinen unter Verwendung des "At-Komplexes" wurde der Benzaldehyd **49** erhalten.<sup>[54]</sup> Um den "At-Komplex" zu erhalten wurde DIBAL-H in THF vorgelegt und langsam bei 0°C mit einem Äquivalent 1.6M *n*-BuLi versetzt und für 35 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Zum

DIBAl-H/*n*-BuLi-Komplex wurde bei 0°C das Benzamid **131** gegeben und unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Am nächsten Morgen wurde die rote Reaktionslösung auf eine Mischung aus 50 Vol% Eis und 50 Vol% 2M HCl-Lösung gegeben, nach deren Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel der Aldehyd **49** in 68% Ausbeute erhalten wurde.

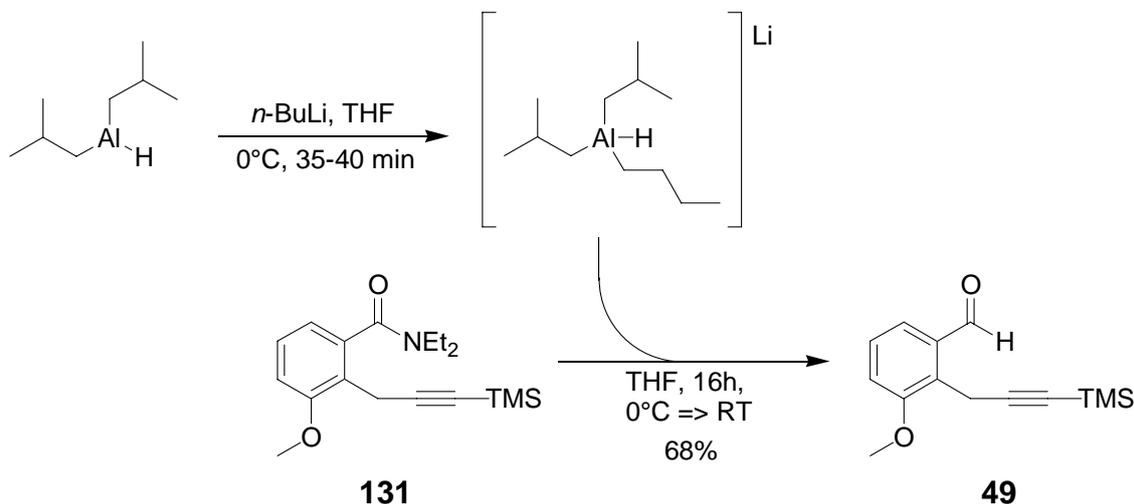


Abb. 60: Reduktion des Benzamides **131** mit dem "At-Komplex" nach Kim *et al.*<sup>[54]</sup>

Nachdem beide benötigten Bausteine für die Synthese eines racemischen 3-Hydroxy-Angucyclinons zur Verfügung standen, wurde die Darstellung der Triine, welche für die kobalt-katalysierte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition benötigt werden, untersucht. Dazu wurde als erster Schritt das deprotonierte Octadiin *rac*-**55** in THF mit dem Aldehyd **49** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt.

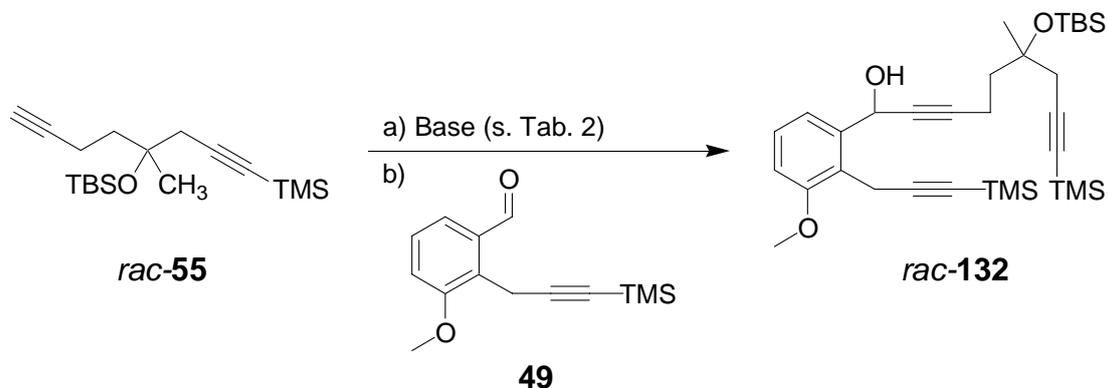


Abb. 61: Addition des Octadiins *rac*-**55** an den Aldehyd **49**

Durch Anwendung einer bereits publizierten Vorschrift<sup>[38,39]</sup> wurde zunächst das Octadiin *rac*-**55** deprotoniert, indem nach der Zugabe des *n*-BuLi das Octadiin *rac*-**55** für 60 Minuten

unter leichter Erwärmung von  $-80^{\circ}\text{C}$  auf  $-60^{\circ}\text{C}$  gerührt wurde. Das lithiierte Octadiin *rac*-**55** wurde dann zu einer Lösung des Aldehydes **49** in THF bei  $-80^{\circ}\text{C}$  *via canula* zügig zugegeben. Die erhaltene Reaktionslösung wurde für 2 Stunden unter Erwärmen auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gerührt, bis die DC-Kontrolle keinen weiteren Umsatz mehr nachweisen konnte. Mit dieser Vorschrift wurde eine Ausbeute von 27% an dem racemischen Triins *rac*-**132** erhalten, während eine vergleichbare Umsetzung

mit dem unsubstituierten TMS-Octadiin **50** eine Ausbeute von 90% lieferte. Durch Aktivierung der Carbonylgruppe des Aldehydes durch die Zugabe einer Lewis-Säure und einer Änderung in der Reaktionsführung wurde eine Ausbeuteoptimierung erreicht. Zum einen wurde durch den Einsatz von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  unter nahezu

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	a) <i>n</i> -BuLi, THF, $-80^{\circ}\text{C} \Rightarrow -60^{\circ}\text{C}$ , 1h b) Aldehyd <b>49</b> , $-80^{\circ} \Rightarrow -30^{\circ}\text{C}$ , 2h	26%
2	a) <i>n</i> -BuLi, THF, $-80^{\circ}\text{C} \Rightarrow -60^{\circ}\text{C}$ , 1h b) Aldehyd <b>49</b> , 1 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , $-80^{\circ} \Rightarrow -10^{\circ}\text{C}$ , 3.5h	57%
3	a) <i>n</i> -BuLi, THF, $-80^{\circ}\text{C} \Rightarrow -50^{\circ}\text{C}$ , 1.5h b) Aldehyd <b>49</b> , 1 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , $-80^{\circ}\text{C} \Rightarrow \text{RT}$ , 1h	70%
4	a) <i>n</i> -BuLi, THF, $-80^{\circ}\text{C} \Rightarrow -30^{\circ}\text{C}$ , 2h b) $\text{MgBr}_2$ , $-30^{\circ}\text{C} \Rightarrow \text{RT}$ , 1h c) Aldehyd <b>49</b> , $-80^{\circ}\text{C} \Rightarrow \text{RT}$ , 3h	0%
5	a) $\text{EtMgI}$ , THF, $0^{\circ}\text{C}$ , 1h b) Aldehyd <b>49</b> , $0^{\circ}\text{C}$ , 1h	0%
6	a) $\text{EtMgI}$ , THF, $-90^{\circ}\text{C} \Rightarrow -40^{\circ}\text{C}$ , 1.5h b) Aldehyd <b>49</b> , $-90^{\circ}\text{C} \Rightarrow \text{RT}$ , 3h	0%

Tab. 2: Reaktionsbedingungen für die Addition des Octadiins *rac*-**55** an den Aldehyd **49**

identischen Bedingungen wie im ersten Fall die Ausbeute bereits auf 57% (s. Tab. 2, Eintrag 2) erhöht. Zum zweiten wurde durch eine Veränderung des Temperaturgradienten bei der Addition des lithiierten Octadiins *rac*-**55** an dem Aldehyd **49** nochmals eine Ausbeutesteigerung auf insgesamt 70% erreicht (s. Tab. 2, Eintrag 3). Die Verwendung von Grignard-Verbindungen als Basen zeigten keinen Erfolg (s. Tabelle 2, Eintrag 4-6).

Von dem auf diese Weise erhaltenen racemischen Triin *rac*-**132** wurden die beiden endständigen Trimethylsilyl-Schutzgruppen mit getrocknetem Kaliumcarbonat in absolutem Methanol entfernt, wobei in 90% Ausbeute das gewünschte racemische Triin *rac*-**133** erhalten wurde (s. Abb. 62).

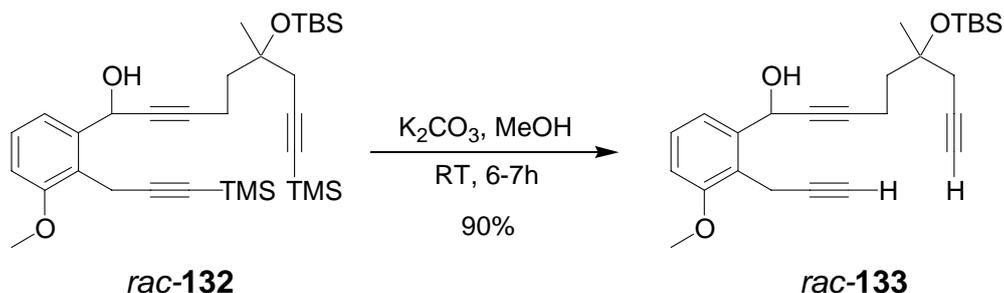


Abb. 62: Entschützen des Triins **rac-132** mit  $K_2CO_3$  in Methanol

Das entschützte Triin **rac-133** wurde nach der bekannten Variante mit TBS-OTf und 2,6-Lutidin in Dichlormethan bei  $0^\circ C$  geschützt.

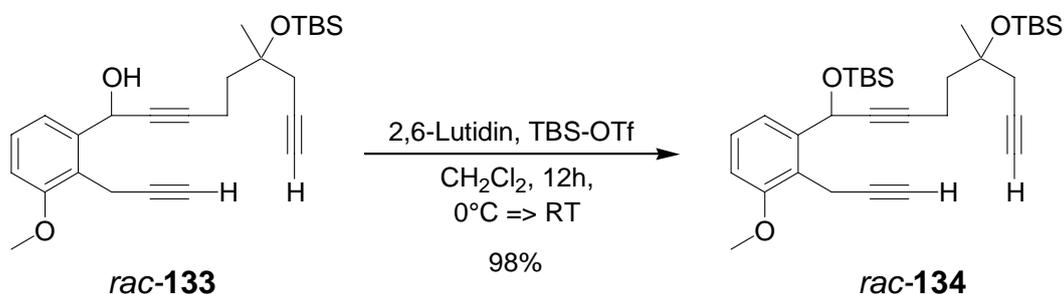


Abb. 63: TBS-Schützen des sekundären Alkohols von **rac-133**

Mit dem Triin **rac-134** stand erstmals eine Zyklisierungsvorstufe zur Verfügung, an der die kobalt-katalysierte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition getestet und optimiert werden konnte. Aus den Ergebnissen der Zyklisierung der racemischen Variante sollte die Information erhalten werden, inwieweit die Cycloaddition geschützte tertiäre Alkohole toleriert.

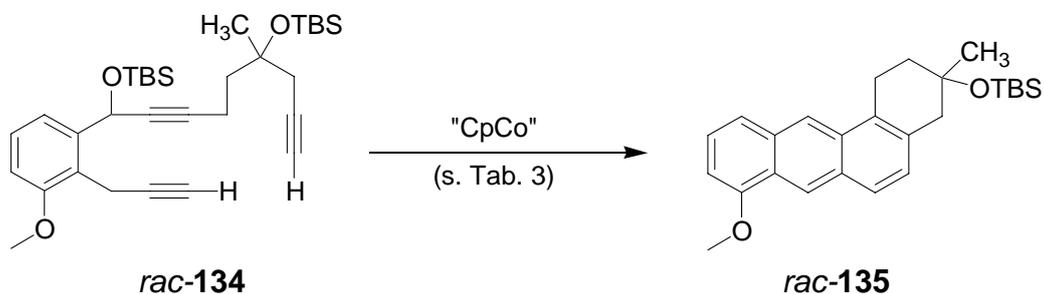


Abb. 64: Kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition des racemischen Triins **rac-134**

Bei einer typischen Zyklisierungsreaktion mit dem Biscarbonyl-Komplex **76** wird das Triin unter Schutzgas ( $N_2$  oder Ar) in Toluol gelöst und mit einer Lösung des Katalysators versetzt. Üblicherweise wird die Konzentration der Triine in Lösung unter  $10^{-2} M$  gehalten, um

Nebenreaktionen, wie zum Beispiel die Polymerisierung der Triine, zu vermeiden. Nachdem alle Komponenten zusammen in Lösung vorliegen, wird die Reaktion durch Erwärmen der Lösung auf 130°C unter gleichzeitigem Belichten der Apparatur mit einer 250 Watt Wolfram-Lampe (Osram Vitalux) gestartet. Wird anstelle des CpCo(CO)<sub>2</sub>-Katalysators (**76**) der Jonas-Katalysator (**78**) eingesetzt, so kann sowohl auf das Rückflusskochen als auch auf das Belichten verzichtet werden, denn der Bisethen-Komplex (**78**) reagiert bereits ab einer Temperatur von -60°C. Diese höhere Reaktivität ist von großem Nutzen, wenn man temperaturempfindliche Substrate zyklisieren möchte. Allerdings ist der Jonas-Katalysator (**78**) äußerst empfindlich, was seine Handhabung betrifft, weshalb er kommerziell nicht erhältlich ist. Aufgrund dessen musste der Jonas-Katalysator (**78**), der für die Versuche im Rahmen dieser Dissertation verwendet wurde, erst hergestellt werden.

Zu diesem Zweck wurde aus wasserfreiem Kobalt(II)chlorid durch Umsetzung mit NaCp das Kobaltocen (**136**) hergestellt, welches durch Hochvakuumsublimation an einer Öldiffusionspumpe gereinigt wurde. Das schwarz-kristalline Kobaltocen (**136**) wurde anschließend nach einer Vorschrift von Jonas<sup>[61]</sup> zunächst in absolutem und entgastem Diethylether gelöst und dann mit einem feinen Kaliumgranulat unter Ethen-Atmosphäre zum Cyclopentadienylkobalt-bisethen-Komplex (**78**) umgesetzt. Nach einer Schutzgasfiltration wurde das braune Filtrat zunächst bis zur Trockene eingengt und der somit erhaltene Rückstand bei -20°C im Feinvakuum sublimiert, wobei der Jonas-Katalysator in einer Ausbeute von 35% in Form rot-brauner Kristalle erhalten wurde.

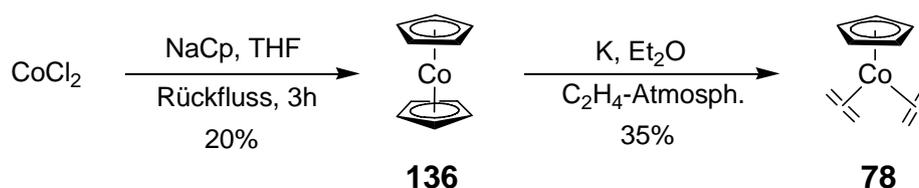


Abb. 65: Darstellung des Jonas-Katalysators CpCo(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**78**) nach Jonas<sup>[61]</sup>

Neben dem kommerziell erhältlichen "Vollhardt-Katalysator" CpCo(CO)<sub>2</sub> (**76**) wurde auch der "Jonas-Katalysator" CpCo(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**78**) erfolgreich für die Cycloaddition eingesetzt (s. Tab. 3, Eintrag 1-5, 7-8). Mit dem CpCo(COD)-Katalysator (**77**) wurden keine isolierbaren Mengen des Produktes gefunden (s. Tab. 3, Eintrag 6), weswegen dieser Katalysator bei den weiteren Zyklisierungsreaktionen der chiralen Triine nicht weiter verwendet wurde.

Ein weiterer Nachteil ist, dass die besten Ausbeuten bei der äquimolaren Verwendung des Katalysators erhalten wurden, wodurch der Katalysator eigentlich zu einem Reagenz

degradiert wird. Da bekanntermaßen die Zersetzung des Katalysators der begrenzende Faktor für eine hohe Ausbeute ist, wurde eine nach Hudlicky *et al.* <sup>[77]</sup> modifizierte Methode der Zyklisierung versucht, die auch unter katalytischer Reaktionsführung hohe Ausbeuten liefern sollte (s. Tab. 3, Eintrag 1 und 2). Dabei wird unter Berücksichtigung der Zersetzung des Katalysators dieser nur sehr langsam über einen Spritzenmotor zu einer siedenden Lösung des Triins in Toluol gegeben.

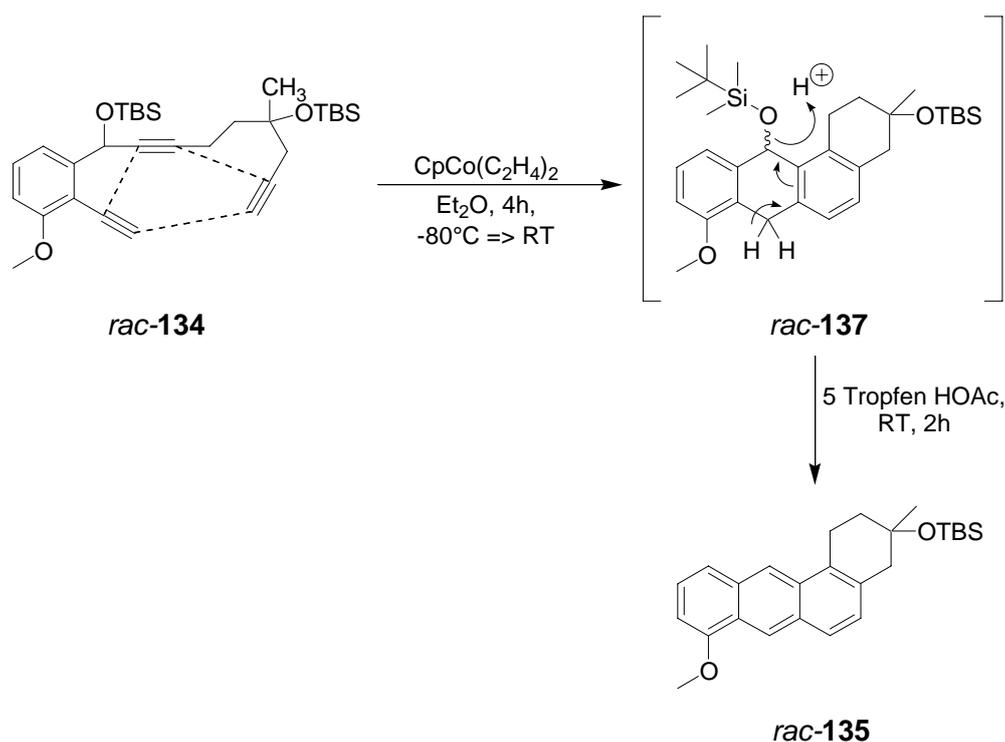
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute in %
1	10mol% CpCo(CO) <sub>2</sub> , Toluol, Rückfluss, 40h	23 <sup>[a]</sup>
2	20mol% CpCo(CO) <sub>2</sub> , Toluol, hv, Rückfluss, 8h	44 <sup>[a]</sup>
3	20mol% CpCo(CO) <sub>2</sub> , Toluol, hv, Rückfluss, 4h	31
4	40mol% CpCo(CO) <sub>2</sub> , Toluol, hv, Rückfluss, 4h	38
5	100mol% CpCo(CO) <sub>2</sub> , Toluol, hv, Rückfluss, 4h	58
6	10mol% CpCo(COD), Toluol, hv, RT, 4h	0
7	40mol% CpCo(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, -80°C => RT, 4h	45 <sup>[b]</sup>
8	100mol% CpCo(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, -80°C => RT, 4h	80 <sup>[b]</sup>

Tab. 3: Reaktionsbedingungen für intramolekulare Co-katalysierte Cycloaddition von *rac*-**134**

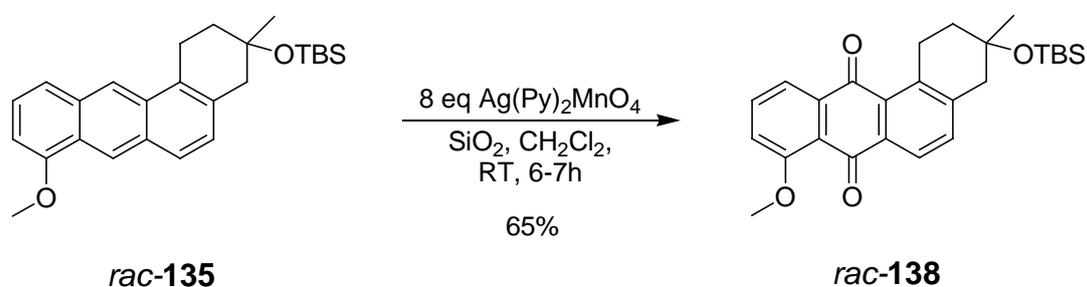
<sup>[a]</sup> Zugabe des Katalysators mit einem Spritzenmotor über den genannten Zeitraum

<sup>[b]</sup> Vor der Aufarbeitung wurden 5 Tropfen HOAc bei RT zugegeben und 2h bei RT gerührt.

Eine weitere Beobachtung betrifft die Verwendung des Jonas-Katalysators bei der Zyklisierung des Triins *rac*-**134**. Während die Zyklisierung mit dem Vollhardt-Katalysators (**76**) direkt zum Tetrahydrobenz[*a*]anthracen *rac*-**135** führte, konnte bei der Verwendung des Bisethen-Komplexes (**78**) das direkte Produkt *rac*-**137** der [2+2+2]-Cycloaddition erhalten werden, welches erst durch die Zugabe einer katalytischen Menge an Essigsäure zum Tetrahydrobenz[*a*]anthracen eliminierte.

Abb. 66: Zyklisierung mit dem Bisethen-Komplex **78**

Das Tetrahydrobenz[*a*]anthracen **rac-135** wurde mit einem Silberpermanganat-Komplex in Dichlormethan bei Raumtemperatur zum entsprechenden Tetrahydrobenz[*a*]anthrachinon **rac-138** oxidiert. Der frisch gefällte und getrocknete  $\text{Ag}(\text{Py})_2\text{MnO}_4$ -Komplex wurde vor seiner Verwendung zuerst mit der doppelten Menge an Kieselgel in einem Mörser vorsichtig verrieben, wobei ein lilafarbenes Pulver erhalten wurde.<sup>[78]</sup> Durch die Beimengung von Kieselgel ist es möglich das Oxidans einfach mittels Filtration über eine mit Kieselguhr gepackte Fritte zu entfernen, sobald man mittels DC-Kontrolle die Vollständigkeit der Reaktion beobachtet hat.

Abb. 67:  $\text{Ag}(\text{Py})_2\text{MnO}_4$  Oxidation eines Tetrahydrobenz[*a*]anthracens

Nach einer säulenchromatographischen Reinigung des Tetrahydrobenz[*a*]anthrachinons wurde der vorletzte Schritt - das Entschützen des tertiären Alkohols mit der TBS-Schutzgruppe - durchgeführt. Wobei ursprünglich wurde angenommen, dass das Entfernen einer TBS-Schutzgruppe kein Problem darstellt.



Abb. 68: Entschützen des Tetrahydrobenz[*a*]anthrachinons *rac*-138

Zunächst wurde ohne Erfolg versucht unter Standardbedingungen die TBS-Gruppe durch Umsetzung mit TBAF bei 0°C in THF zu entfernen. Die Versuche mit TBAF in THF bei Raumtemperatur und unter Rückflussbedingungen waren ebenfalls nicht von Erfolg gekrönt, wobei bei Raumtemperatur die ursprünglich bei der Zyklisierung erwartete Eliminierung des tertiären Alkohols stattfand, während unter Rückflußbedingungen das Molekül fragmentierte.

Entschützungsversuche in einem Zweiphasen-System bestehend aus NH<sub>4</sub>F, Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, Wasser und Dichlormethan und mit HF\*Pyridin in Dichlormethan waren ebenfalls ergebnislos. Nachdem die gängigen Standardmethoden versagt haben, wurden auf der Grundlage des Buches "Protective Groups in Organic Synthesis" von T. W. Green<sup>[79]</sup> unterschiedliche Methoden zur Spaltung von TBS-Ethern

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute in %
1	10 eq TBAF, THF, 0°C, 24h	0
2	25 eq TBAF, THF, RT, 5 Tage	0
3	20 eq TBAF, THF, Rückfluss, 6h	Zersetzung
4	HF*Pyridin, THF, RT, 24h	0
5	NH <sub>4</sub> F, Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, RT, 24h	0
6	2M HCl, THF, RT, 24h	0
7	2Vol% konz. HCl, EtOH, RT, 24h	0
8	2Vol% konz. HCl, EtOH, Rückfluss, 5h	Zersetzung
9	1M H <sub>5</sub> IO <sub>4</sub> , THF, RT, 4d	Zersetzung
10	CCl <sub>4</sub> , MeOH, Ultraschall, 50°C, 1h	0
11	I <sub>2</sub> , MeOH, Rückfluss, 3h	0
12	kat. TFA, THF, RT, 4 Tage	Zersetzung
13	kat. AlCl <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, 20 min	Zersetzung
14	konz. HF, Acetonitril, 50°C, 6h	98

Tab. 4: Reaktionsbedingungen für das Entschützen von *rac*-138

untersucht (s. Tabelle 4). Dabei zeigte sich, dass die Verwendung von konzentrierter Flusssäure in Acetonitril bei 50°C die Methode der Wahl war. Dazu wurde das Tetrahydrobenz[*a*]anthrachinon *rac*-**138** in Acetonitril in einem PTFE-Kolben gelöst und mit konzentrierter Flusssäure versetzt. Die gelbe Lösung wurde für 6 Stunden bei 50°C im Wasserbad gerührt bis mittels DC-Analyse kein Edukt mehr nachweisbar war. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionslösung wurde auf eine gesättigte CaCl<sub>2</sub>-Lösung in Wasser gegeben und für 15 Minuten gerührt, wobei sich ein schwerlöslicher weißer Niederschlag von Calciumfluorid bildete. Die wässrige Phase wurde daraufhin mehrmals mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das entschützte Tetrahydrobenz[*a*]anthrachinon *rac*-**139** in 98% Ausbeute erhalten.

Für den letzten Schritt – die Photo-Oxidation – wurde das Anthrachinon *rac*-**139** in Chloroform gelöst und für 4 Stunden in einem offenen Kolben gerührt, während der Kolben für die gesamte Reaktionsdauer mit einer 250 Watt Wolfram-Lampe (Osram Vitalux) bestrahlt wurde, wobei im Anschluss nach der säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel der racemische Naturstoff *rac*-8-*O*-Methyltetrangomycin (*rac*-**15**) in 58% Ausbeute erhalten wurde.

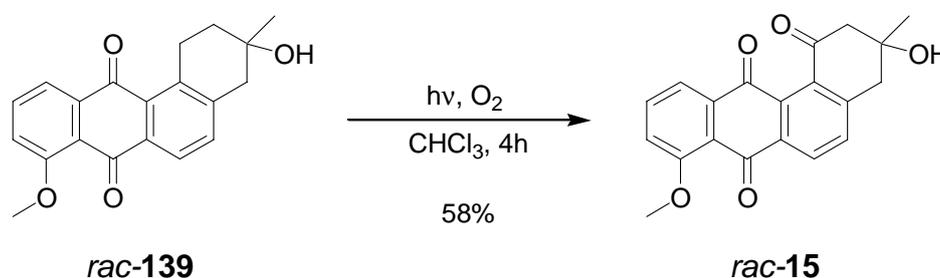


Abb. 69: Photo-Oxidation des Anthrachinons *rac*-**139**

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels konnte gezeigt werden, dass der racemische Naturstoff 8-*O*-Methyltetrangomycin (*rac*-**15**) konvergent aus der 3-Methoxy-benzoesäure (**127**) über eine kobalt-vermittelte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition mit 7% Gesamtausbeute darstellbar ist. Die längste Synthesesequenz dieser konvergenten Synthese umfasste dabei 10 Stufen. Außerdem konnten wichtige Methoden, die bei der asymmetrischen Synthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) zum Einsatz kommen, auf ihre Durchführbarkeit überprüft und hinsichtlich ihrer Ausbeute optimiert werden.

### 4.1.2 Enantioselektive und konvergente Totalsynthese von (-)-8-O-Methyltetrangomycin (MM47755)

Aufgrund der erfolgreichen Durchführung der racemischen Synthese von *rac*-8-O-Methyltetrangomycin (*rac*-**15**) wusste man, dass es möglich ist, ein substituiertes Octadiin, welches einen geschützten tertiären Alkohol trägt, über eine kobalt-vermittelte Cycloaddition zu zyklisieren. Deshalb wurde, ausgehend von der retrosynthetischen Überlegung (Abb. 54), die enantioselektive Synthese eines chiralen Octadiins in Angriff genommen.

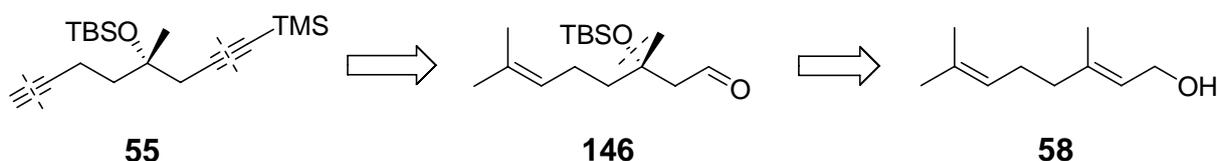


Abb. 70: Retrosynthese des chiralen Octadiins **55**

Auf der Basis einer weiteren retrosynthetischen Analyse des chiralen Octadiins **55** wurde beschlossen, dass Geraniol ein geeignetes Edukt für eine Synthese von **55** ist. Deshalb wurde das Diterpen Geraniol (**58**) nach einem modifizierten Verfahren mittels „Katsuki-Sharpless Epoxidierung“ in das Epoxy-Geraniol **64** überführt.

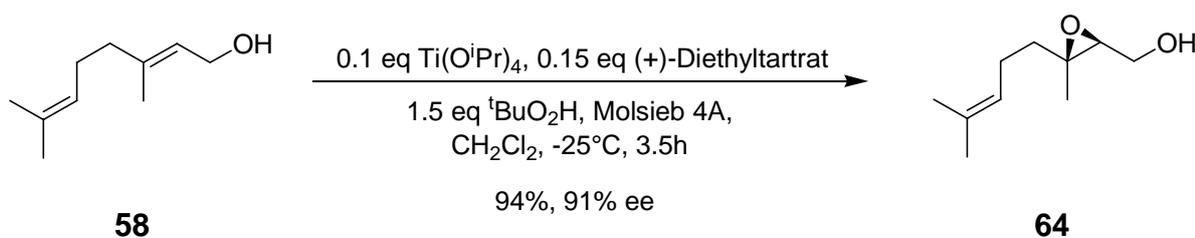


Abb. 71: Katsuki-Sharpless Epoxidierung von Geraniol (**58**)

Unglücklicherweise zeigte sich bereits nach den ersten Epoxidierungsversuchen, dass das von Sharpless publizierte Verfahren keine reproduzierbaren Ergebnisse bezüglich der chemischen und optischen Ausbeute lieferte. Durch eine Erhöhung der Katalysatormenge von 5 mol% auf 10mol % bezogen auf die Stoffmenge des Geraniols konnte zumindest die Zuverlässigkeit in Bezug auf die optische Ausbeute geringfügig verbessert werden, d. h. es konnte eine Steigerung von ursprünglich 80-87% ee auf etwa 84-91% ee erreicht werden.

Die Reaktion selbst wurde entsprechend der Vorschrift von Sharpless *et al.* durchgeführt,<sup>[41d]</sup> wobei die Menge an NaOH bei der Aufarbeitung im gleichen Maße wie die Katalysatormenge erhöht wurde, um eine vollständige Verseifung des Weinsäureesters zu gewährleisten. Die optische Ausbeute der besten Charge (s. Tab. 5, Eintrag 5), welche für die

Eintrag	mol% Kat	Ausbeute (in %)	opt. Ausbeute (in % ee)
1	5	94	80
2	5	87	87
3	10	84	86
4	10	90	85
5	10	94	91
6	10	81	84
7	10	97	88
8	20	88	90
9	50	85	90
10	100	78	91

Tab. 5: chemische und optische Ausbeuten der Sharpless-Exoxidierung in Abhängigkeit der Katalysatormenge

Naturstoffsynthese verwendet wurde, wurde entsprechend der Angaben von Sharpless mittels des Drehwertes auf 91% ee bestimmt. Die Chargen mit niedrigerer optischer Ausbeute wurden für die Optimierung der folgenden Reaktionssequenzen verwendet, wodurch ein beträchtlicher Teil des Epoxy-Geraniols **64** verbraucht wurde.

Aus dem Epoxy-Geraniol **64** wurde durch eine reduktive Ringöffnung des Epoxids mittels Hydrid-Übertragung das (3*S*)-3,7-Dimethyl-oct-6-en-1,3-diol (**140**) erhalten.

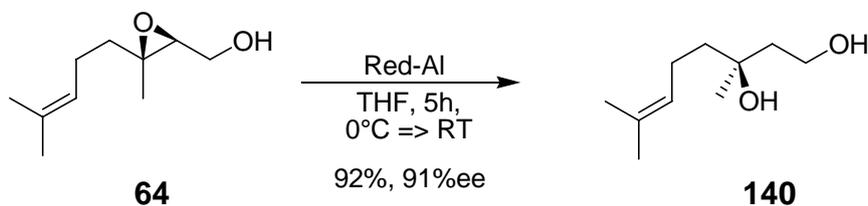


Abb. 72: Reduktion von Epoxy-Geraniol **64** mit Red-Al<sup>[80]</sup>

Für die reduktive Ringöffnung wurden ebenfalls unterschiedliche Bedingungen getestet, wobei sich aber Red-Al, neben LiAlH<sub>4</sub> und DIBAL-H, als das am besten geeignete Reduktionsmittel erwiesen hat. Nur Red-Al war in der Lage, das Epoxid **64** ohne einen Verlust der optischen Ausbeute zu reduzieren, während LiAlH<sub>4</sub> unerklärlicherweise zu einem deutlichen Verlust der optischen Ausbeute führte und sich mit DIBAL-H keine Reaktion beobachten ließ. Die Reduktion selbst wurde nach einem Verfahren durchgeführt, das in einem ähnlichen Fall bereits von Sharpless *et al.* verwendet wurde.<sup>[80]</sup> Die Bestimmung



der optischen Ausbeute gestaltete sich bei dem Diol **140** schwieriger als erwartet, da der alleinige Vergleich des gemessenen Drehwertes mit den Literaturwerten in keiner Weise aussagekräftig war, da drei unterschiedliche Literaturangaben zu dem Drehwert des Diols existieren.<sup>[81]</sup> Aus diesem Grund wurde der Enantiomerenüberschuss erfolgreich mit Hilfe einer chiralen GC-Säule chromatographisch bestimmt (s. Kap. 7.2).

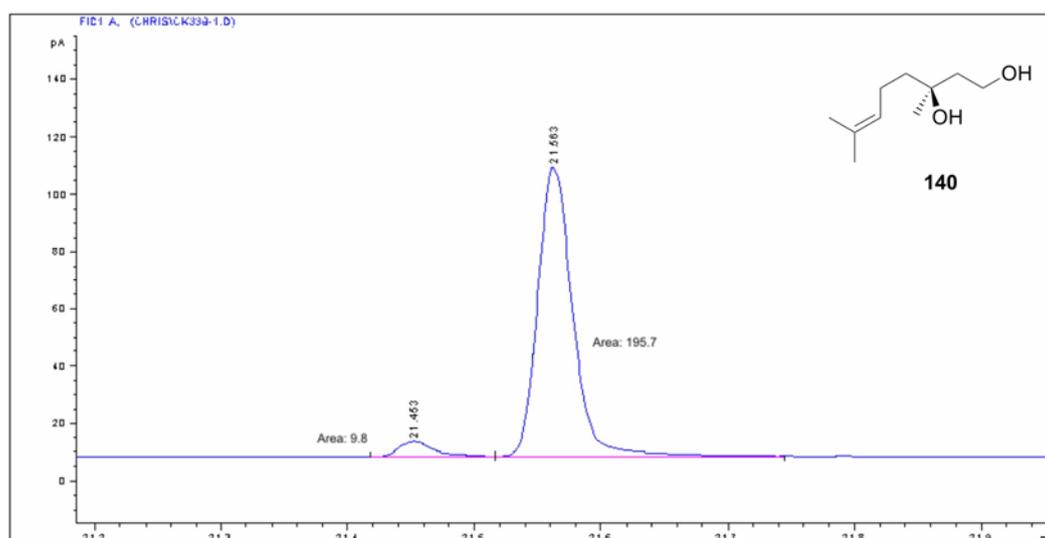


Abb. 73: Chromatogramm der GC-Analyse des Diols **140** (s. Tab. 6, Eintrag 5 und für die Geräteparameter s. Kap. 7.2)

Eintrag	Reduktionsmittel	Ausbeute (in %)	opt. Ausbeute Edukt (in % ee)	opt. Ausbeute Produkt (in % ee)
1	LiAlH <sub>4</sub>	93	80	58
2	LiAlH <sub>4</sub>	95	87	63
3	DIBAL-H	0	85	0
4	Red-Al	90	90	89
5	Red-Al	92	91	91
6	Red-Al	90	88	86

Tab. 6: Reduktion des Epoxy-Geraniols **64** mit verschiedenen Reduktionsmitteln

Mit dem Diol **140** stellte sich die Frage, wie man am besten den tertiären Alkohol neben dem primären schützen kann. Für diese Fragestellung wurden zwei verschiedene Lösungsansätze entwickelt.

Der erste Ansatz basierte auf einer dreistufigen Reaktionssequenz mit orthogonalen Schutzgruppen ausgehend vom Diol **140**, wobei zunächst der primäre Alkohol und in einem darauffolgenden Schritt der tertiäre Alkohol geschützt wurden, gefolgt vom Entschützen des primären Alkohols (s. Abb. 74).

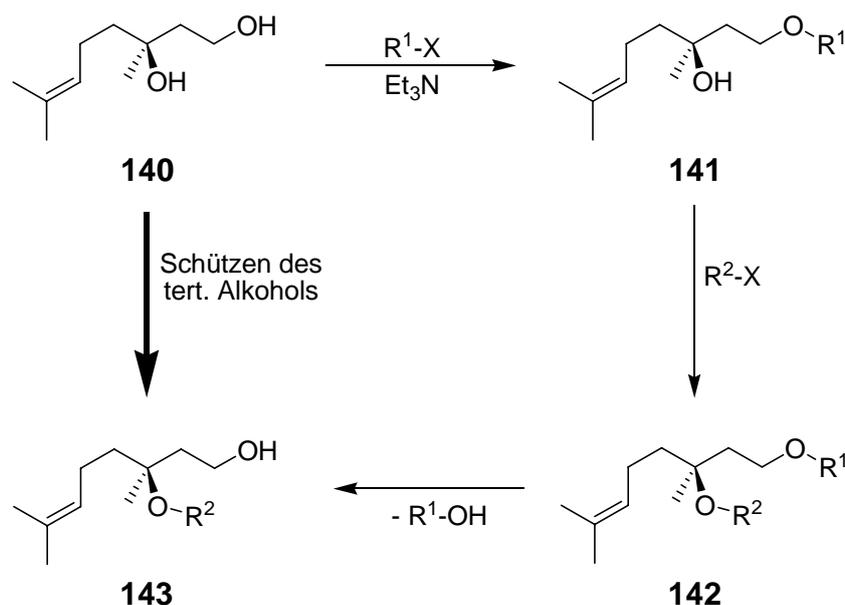


Abb. 74: Strategie zum Schützen des tertiären Alkohols

Für das Schützen des primären Alkohols wurden zwei mögliche Reste in Betracht gezogen, zum einen Trimethylsilyl und zum anderen Benzoyl. In beiden Fällen wurden die jeweiligen Chloride unter basischen Bedingungen mit dem Diol **140** umgesetzt (s. Tab. 7, Eintrag 1 bzw. 4).

Eintrag	Rest R <sup>1</sup>	Rest R <sup>2</sup>	Ausbeute (in %)	Reaktionsbedingungen
1	TMS	H	89	Et <sub>3</sub> N, TMS-Cl, Et <sub>2</sub> O, 0° => RT, 3h
2		Me	0	2,6-Lutidin, Me-OTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 6d
3		TBS	70	2,6-Lutidin, TBS-OTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C => RT, 12h
4	Bz	H	98	Et <sub>3</sub> N, Bz-Cl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C => RT, 12h
5		Me	0	2,6-Lutidin, Me-OTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C => RT, 12h
6		TBS	96	2,6-Lutidin, TBS-OTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C => RT, 12h

Tab. 7: Reaktionsbedingungen für das Schützen des primären und tertiären Alkohols von **140**

Nachdem die beiden verschieden monogeschützten Diole **141a** bzw. **141b** (a: R<sup>1</sup> = TMS, b: R<sup>1</sup> = Bz) erhalten wurden, wurden Untersuchungen zur weiteren Umsetzung zum vollständig geschützten Diol **142** unternommen. Dabei zeigte sich, dass die Alkylierungsreaktion am tertiären Alkohol mit Methyltriflat nicht durchzuführen war, während die Reaktion mit TBS-OTf mit guten (**142a**, R<sup>1</sup> = TMS, s. Tab. 7, Eintrag 3) bis sehr

guten (**142b**,  $R^1 = \text{Bz}$ , s. Tab. 7, Eintrag 6) Ausbeuten durchführbar war. Beim selektiven Entschützen des primären Alkohols von **142a** zeigte sich jedoch, dass sich TMS und TBS zu ähnlich sind, um TMS selektiv neben TBS zu entfernen. Bei Verwendung von Benzoyl als Schutzgruppe für den primären Alkohol ließ sich ohne Probleme die Esterbindung unter basischen Bedingungen in Gegenwart des TBS-Ethers spalten, wobei das mono-TBS-geschützte Diol **143** erhalten wurde.

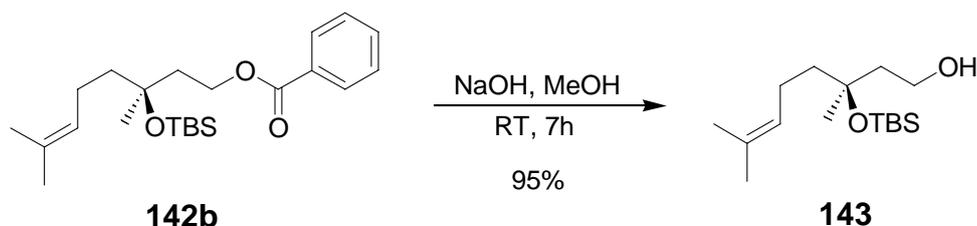


Abb. 75: Verseifung des Benzoesäureesters unter basischen Bedingungen

Der zweite Ansatz, um den tertiären Alkohol selektiv zu schützen, bediente sich eines anderen Weges, bei dem das Diol **140** zunächst in ein zyklisches Acetal überführt wurde, welches dann reaktiv mit DIBAL-H in Toluol wieder geöffnet wurde.<sup>[82]</sup>

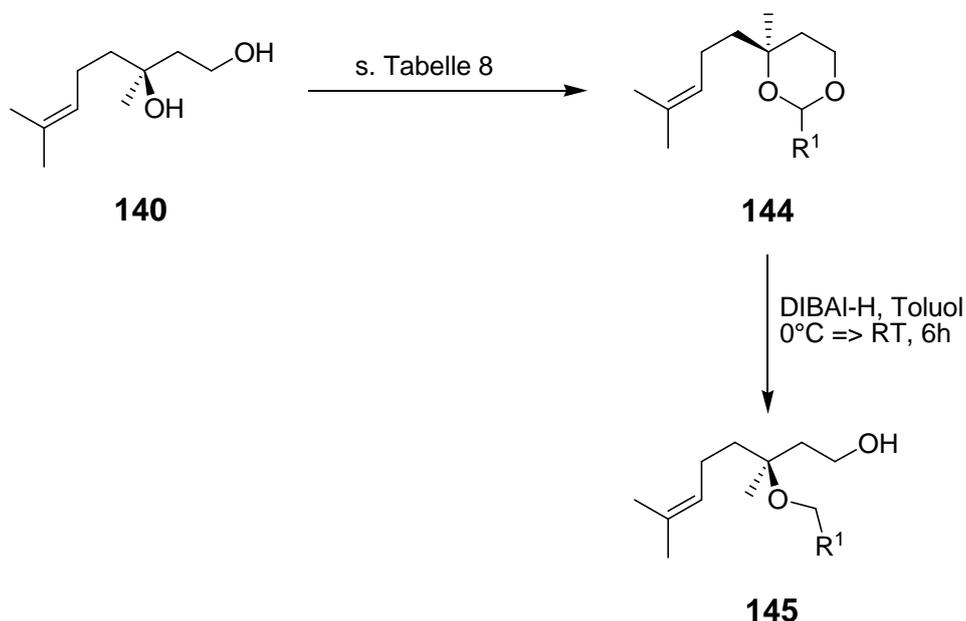


Abb. 76: Acetalisierung von Diol **140** nach Takahashi *et al.*<sup>[82]</sup>

Als Ergebnis wurde das monogeschützte Diol **145** mit einer Benzyl- bzw. Paramethoxybenzyl-Schutzgruppe an der tertiären Hydroxygruppe in guten Ausbeuten erhalten (s. Tab. 8). Die Darstellung des zyklischen Acetals **144** mit Formaldehyd-dimethylacetal (s. Tab. 8,

Eintrag 3) unter ähnlichen Bedingungen wie im Falle des para-Methoxy-Benzaldehyd-dimethylacetals (s. Tab. 8, Eintrag 2) war nicht erfolgreich.

Eintrag	R <sup>1</sup>	Reaktionsbedingungen für die <i>Acetalisierung</i>	Ausbeute (in %)
1	Ph	Ph-CHO, CHCl <sub>3</sub> , p-TsOH, Rückfluss, 2h, Wasserabscheider	70
2	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH(OMe) <sub>2</sub> , THF, p-TsOH, Rückfluss, 3h	92
3	H	H <sub>2</sub> C(OMe) <sub>2</sub> , THF, p-TsOH, Rückfluss, 5h	0
Eintrag	R <sup>1</sup>	Reaktionsbedingungen für die <i>reduktive Ringöffnung</i>	Ausbeute (in %)
4	Ph	DIBAL-H, Toluol, 0°C => RT, 6h	95
5	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	DIBAL-H, Toluol, 0°C => RT, 6h	80
6	H	---	---

Tab. 8: Reaktionsbedingungen für die Acetalisierung zu Verbindung **144** (Eintrag 1-3) und die reduktive Ringöffnung zu Verbindung **145** (Eintrag 4-6)

Nachdem für die tertiäre Hydroxy-Funktion drei unterschiedliche und verfügbare Schutzgruppen gefunden waren, wurde die Oxidation des primären Alkohols durchgeführt.

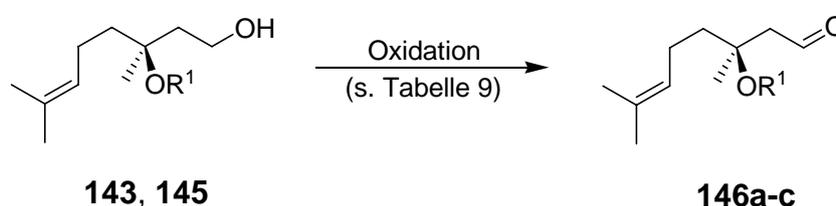


Abb. 77: Oxidation der primären Hydroxy-Funktion von **143** bzw. **145**

Dabei zeigte sich, dass die Oxidation von **143** mit Hilfe der Parikh-Doering-Oxidation mit der höchsten Ausbeute durchführbar war.<sup>[83]</sup> Erstaunlicherweise zeigte die sonst sehr zuverlässige Dess-Martin-Oxidation<sup>[84]</sup> in diesem Fall erhebliche Schwächen. Bisher ist nicht nachvollziehbar,

Eintrag	R <sup>1</sup>	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (in %)
1	Bn	2 eq PCC, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 5h	Zersetzung
2	PMB	5 eq PCC, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 18h	86
3	PMB	1.1 Dess-Martin-Periodinan, 2 eq Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 4h	Zersetzung
4	TBS	2 eq PCC, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 5h	Zersetzung
5	TBS	1.1 eq Dess-Martin-Periodinan, 2 eq Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 5h	Zersetzung
6	TBS	3 eq SO <sub>3</sub> *Pyridin-Komplex, 6 eq Et <sub>3</sub> N, DMSO, RT, 6h	93

Tab. 9: Oxidation von **143** bzw. **145**

warum es bei diesem System zu solchen Schwierigkeiten gekommen ist. Bei der Parikh-Doering-Oxidation handelt es sich um eine modifizierte Swern-Oxidation, die wahrscheinlich einen ähnlichen Reaktionsmechanismus aufweist. Das Oxidationsmittel ist in beiden Fällen das Dimethylsulfoxid, das während der Reaktion auch als Lösungsmittel dient. Aufgrund der höheren Ausbeute und der bereits erfolgreichen Totalsynthese von *rac*-8-*O*-Methyltetrangomycin (*rac*-**15**) mit einer TBS-Schutzgruppe auf der tertiären Hydroxy-Funktion wurde entschieden, die weiteren Syntheseschritte mit dem Aldehyd **146c** ( $R^1 = \text{TBS}$ ) durchzuführen.

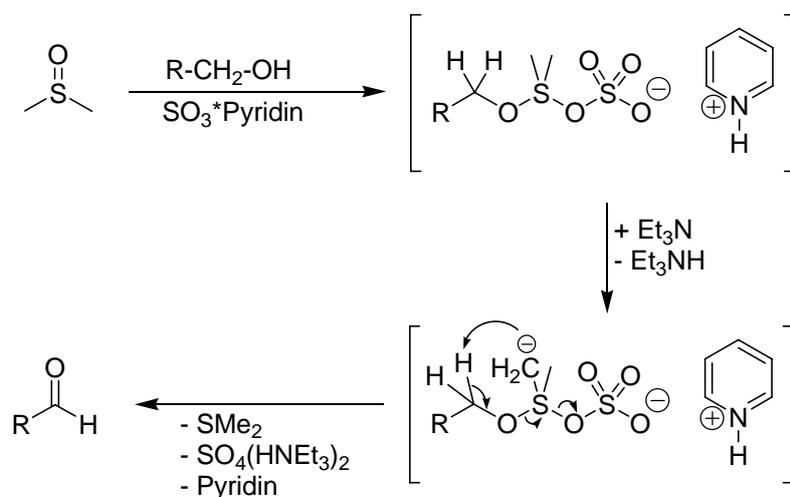
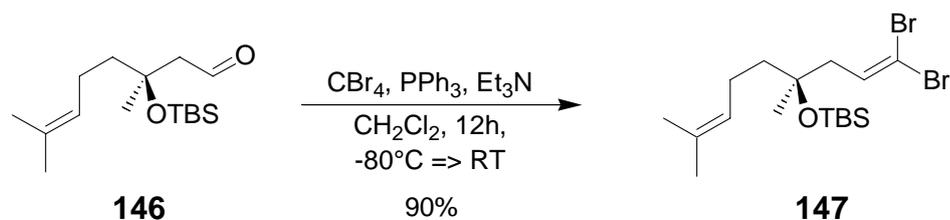


Abb. 78: Postulierter Mechanismus der Parikh-Doering-Reaktion<sup>[83]</sup>

Für die weitere Umsetzung wurde der Aldehyd **146c** ( $R^1 = \text{TBS}$ ) in Dichlormethan zusammen mit Tetrabromkohlenstoff, Triphenylphosphan und Triethylamin bei  $-80^\circ\text{C}$  umgesetzt, wodurch das geminale Dibromid **147** erhalten wurde (s. Abb. 79).<sup>[85]</sup> Bei dieser Reaktion wurden zwei interessante Beobachtungen gemacht. So wurde zum einen festgestellt, dass die Reaktion nur bei Verwendung von Triethylamin bei tiefen Temperaturen funktioniert. Und zum anderen wurde beobachtet, dass die Qualität, das heißt der Lieferant, des Tetrabromkohlenstoffs maßgeblich entscheidend ist für die Ausbeute der Reaktion. Bei Verwendung von  $\text{CBr}_4$  von der Firma Merck KGaA wurden durchschnittlich Ausbeuten von 90% erzielt.

Abb. 79: Corey-Fuchs-Reaktion mit dem Aldehyd **146**

Die Aufarbeitung dieser Reaktion gestaltete sich relativ einfach, da die Reaktionslösung nur am Rotationsverdampfer zusammen mit  $\sim 250$  g Kieselgel bis zur Trockene eingengt wurde. Der erhaltene Feststoff wurde zunächst fein gemörsert und das dadurch erhaltene gelbe Pulver säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Mit dieser Methode wurde in der Regel ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 90% erhalten.

Durch die Umsetzung des Dibromides **147** mit 2.2 Äquivalenten *n*-BuLi in Tetrahydrofuran bei  $-80^\circ\text{C}$  wurde das lithiierte Enin **148** erhalten, das durch Abfangen mit TMS-Cl bei  $-80^\circ\text{C}$  als TMS-geschütztes Enin **149** in einer herausragenden Ausbeute von 95% isoliert werden konnte.

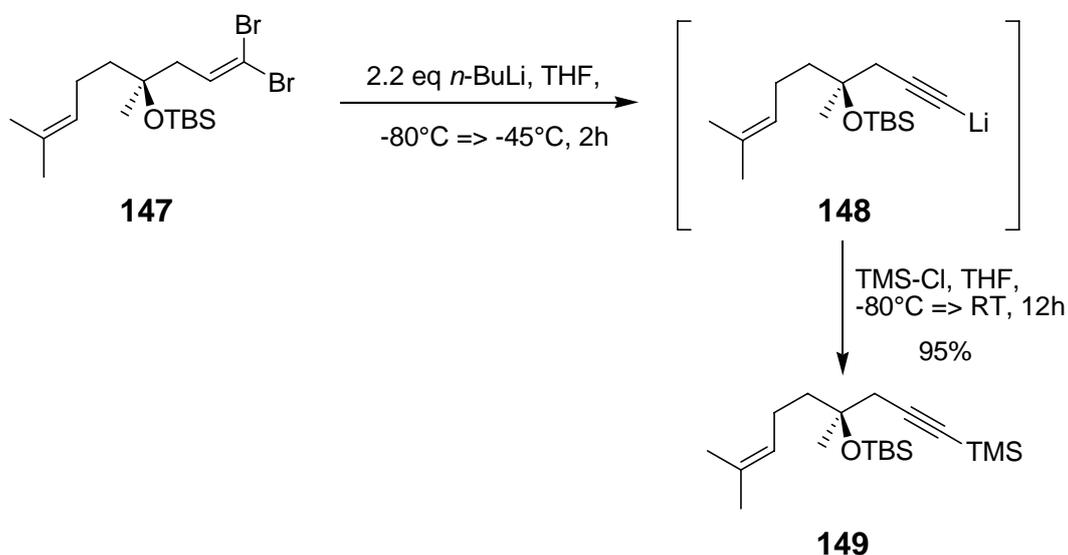
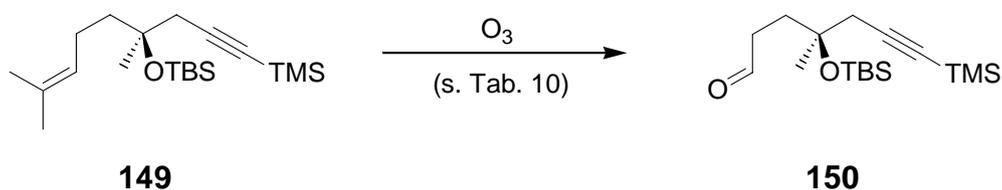


Abb. 80: Corey-Fuchs-Reaktion

Für den nächsten Reaktionsschritt musste das Olefin oxidativ gespalten werden, wofür es im Wesentlichen zwei verschiedene literaturbekannte Prozesse gibt. Der erste Prozess ist zweistufig und beinhaltet die katalytische Bishydroxylierung und anschließende Periodatspaltung des Pinakols.<sup>[86]</sup> Der zweite Prozess ist die Ozonolyse, bei der sich durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition Ozon an die Doppelbindung addiert. Nach einem

vorgelagerten intramolekularen Umlagerungsprozess bei dem sich aus dem sogenannten Primärozonid das Sekundärozonid bildet, wurde das Sekundärozonid durch Umsetzung mit Dimethylsulfid reduktiv gespalten, womit Aceton und der Aldehyd **150** erhalten wurden. Unter den Standardbedingungen wurde aber nicht das gewünschte Produkt erhalten, sondern das entschützte Dimethylacetal **151**. Durch den Zusatz von  $\text{KHCO}_3$  sollte die Bildung des Dimethylacetals verhindert werden, was auch gelang. Jedoch wurde die TMS-Schutzgruppe abgespalten, was zu dem entschützten Aldehyd **152** führte. Weitere Untersuchungen für die Optimierung der Ausbeute wurden unternommen, wobei sich zeigte, dass durch die Verwendung von 2 Äquivalenten Pyridin als Reaktionszusatz die optimalsten Reaktionsbedingungen erhalten wurden.<sup>[87]</sup>



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute (in %)
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), $-78^\circ\text{C}$	47 <sup>[a]</sup>
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), 1.5 eq $\text{KHCO}_3$ , $-78^\circ\text{C}$	30 <sup>[b]</sup>
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 eq HOAc, $-78^\circ\text{C}$	16
4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-78^\circ\text{C}$	66
5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 eq Pyridin, $-78^\circ\text{C}$	69
6	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2.5 eq Pyridin, $-78^\circ\text{C}$	85

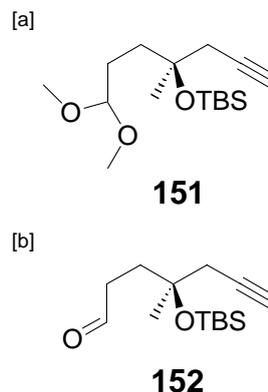


Abb. 81 und Tab. 10: Ozonolyse von Enin **149**

Mit dem Aldehyd **150** in Händen konnten die beiden letzten Stufen angegangen werden. Dabei handelte es sich erneut um eine Corey-Fuchs-Reaktion, die aber nicht mit  $\text{TMS-Cl}$ , sondern mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung aufgearbeitet wurde. Die Reaktion wurde ebenfalls unter basischen Bedingungen mit Triethylamin bei  $-80^\circ\text{C}$  durchgeführt, wobei zunächst das Triphenylphosphan bei Raumtemperatur in Dichlormethan gelöst und dann portionsweise der Tetrabromkohlenstoff zugegeben wurde. Das portionsweise Zugeben des  $\text{CBr}_4$  ist unbedingt notwendig, da bei der Zugabe eine exotherme Reaktion stattfindet, die bei zu schneller Zugabe das Dichlormethan zum Sieden bringt. Anschließend wurde ebenfalls bei Raumtemperatur das Triethylamin zugegeben, woraufhin die gesamte Reaktionslösung in einem Kältebad auf  $-80^\circ\text{C}$  abgekühlt wurde. Zu dieser Lösung wurde eine konzentrierte

Lösung des Aldehydes **150** gegeben und die erhaltene Reaktionslösung über Nacht unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte nach demselben Schema wie es bei der Verbindung **147** der Fall war, wobei ebenfalls ein farbloses Öl erhalten wurde. Eine wichtige Besonderheit dieses Öls **153** ist jedoch, dass es zwar isoliert und über eine Kieselgelsäule gereinigt werden konnte, aber nicht lagerstabil war. Selbst im Tiefkühlschrank bei  $-25^{\circ}\text{C}$  unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre war bereits nach 14 Stunden eine deutliche Braunfärbung zu beobachten und nach 24 Stunden konnte mittels NMR-Spektroskopie nur noch der vollständige Zerfall festgestellt werden. Aus diesem Grund wurde die Verbindung **153** nach ihrer Isolierung und Charakterisierung sofort zum substituierten und chiralen Octadiin **55** umgesetzt.

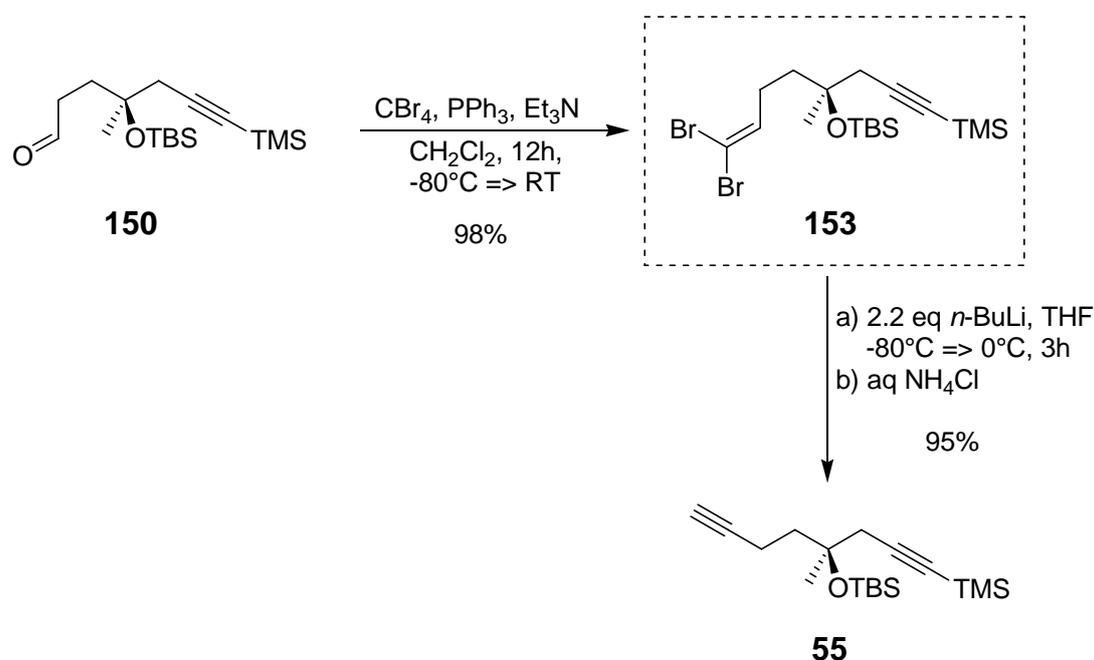


Abb. 82: Corey-Fuchs-Reaktion zum substituierten Octadiin **55**

Auf dem gezeigten Wege wurde über eine 11-stufige asymmetrische Synthese das chirale Octadiin **55**, das eine wichtige Zielverbindung dieser Dissertation war, in einer exzellenten Ausbeute von 49% dargestellt. Die erfolgreiche Darstellung des Octadiins **55** war eine wesentliche Voraussetzung für die Synthese von chiralen 3-Hydroxy-Angucyclinonen, deren Synthese über eine kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition ansonsten nicht möglich wäre. Da es für die Verbindung **55** keinen literaturbekannten Drehwert gibt und es somit nicht möglich war, durch den Vergleich der Drehwerte die optische Ausbeute zu bestimmen, wurde die TBS-Schutzgruppe von **55** entfernt, um über eine vergleichende GC-Analyse mit der Verbindung *rac*-**126** den Enantiomerenüberschuss zu bestimmen. Zur Abspaltung der TBS-

Gruppe wurde auf die bewährte Methode von Tab. 4 zurückgegriffen. Dazu wurde das Octadiin **55** in Acetonitril gelöst und 5 Stunden mit 5 Äquivalenten Flußsäure bei 50°C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das entschützte Octadiin **126** erhalten, welches nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel in 49% Ausbeute erhalten wurde. Erstaunlicherweise scheint die TMS-Schutzgruppe am Acetylen in Verbindung **55** relativ stabil gegenüber Flußsäure zu sein, was ursprünglich nicht erwartet wurde. Mit Hilfe der chiralen GC-Analyse wurde dann der Enantiomerenüberschuss von **126** durch Vergleich mit dem achiralen Octadiin *rac*-**126** auf 91% ee bestimmt.

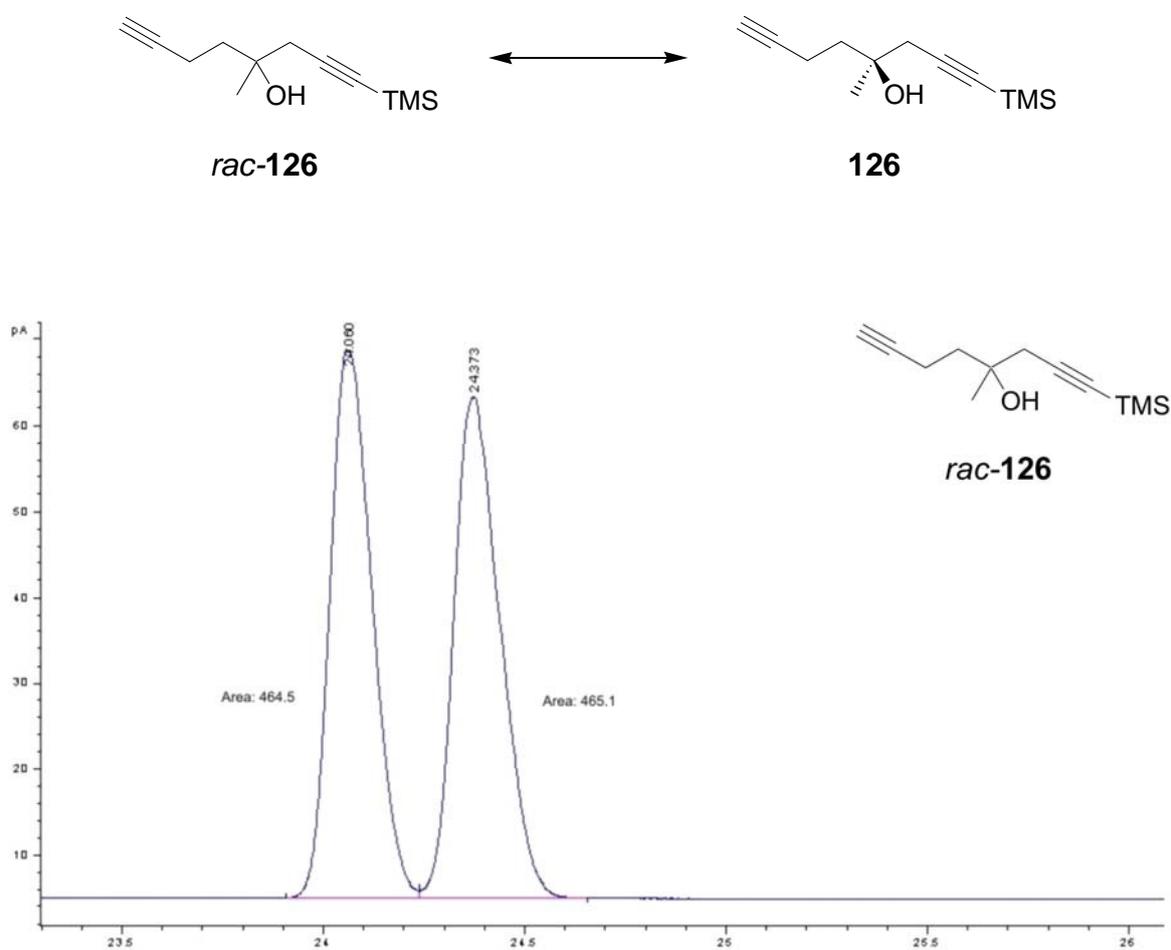


Abb. 83: GC-FID-Analyse des racemischen Octadiins *rac*-**126** über eine chirale GC-Säule (J&W scientific J&W-112-6632 cyclosilB [30.0m\*250µm\*0.25µm])

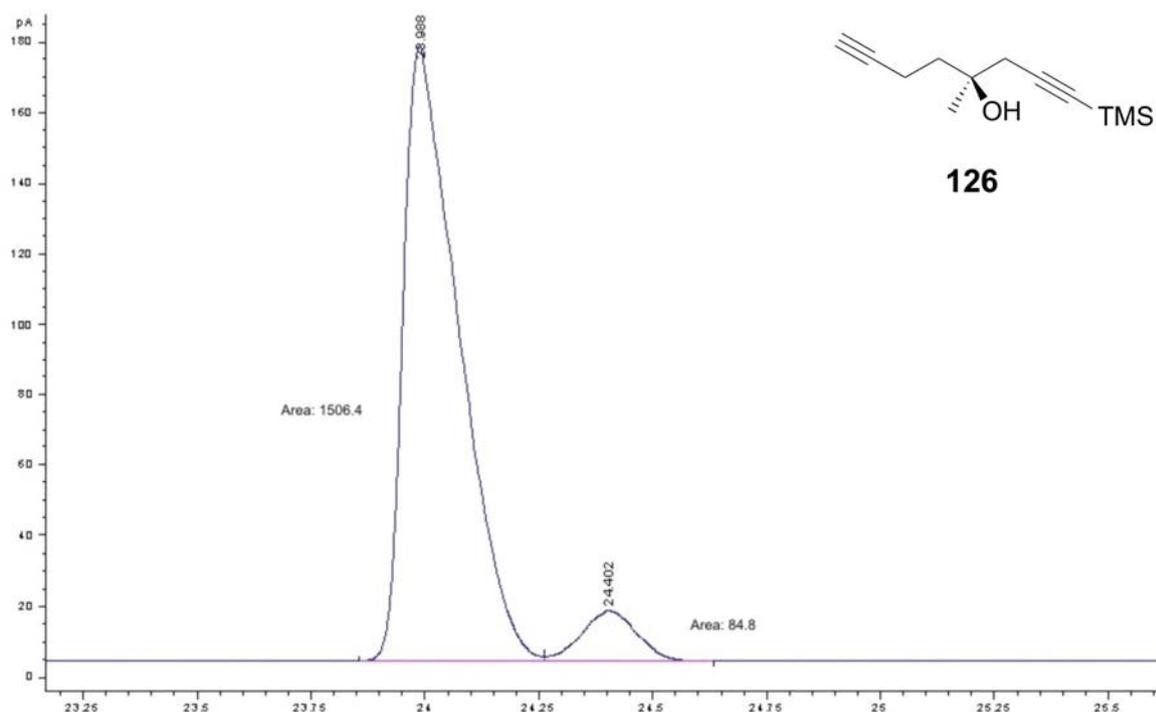


Abb. 84: GC-FID-Analyse des chiralen Octadiins **126** über eine chirale Säule (J&W scientific J&W-112-6632 cyclosilB [30.0m\*250 $\mu$ m\*0.25 $\mu$ m])

Nachdem nun das chirale Octadiin **55** zur Verfügung stand, wurde die Naturstoffsynthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) analog zur racemischen Synthese von *rac*-**15** durchgeführt. Das Octadiin **55** wurde mit *n*-BuLi deprotoniert (s. Abb. 85) und bei -80°C in Gegenwart von BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O mit dem Aldehyd **49** umgesetzt. Das erhaltene Bis-TMS-Triin **132** wurde ebenfalls mit getrocknetem Kaliumcarbonat in Methanol entschützt, gefolgt von der Silylierung des freien sekundären Alkohols **133** mit TBS-OTf und 2,6-Lutidin in Dichlormethan zur Zyklisierungsvorstufe **134**.

Nach der kobalt-katalysierten intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition mit dem Jonas-Katalysator **78** wurde das chirale Tetrahydrobenz[*a*]anthracen **135** erhalten, welches mit dem Silberpermanganat-Komplex Ag(Py)<sub>2</sub>MnO<sub>4</sub> zum entsprechenden Tetrahydrobenz[*a*]anthrachinon **138** oxidiert wurde. Nach dem Entschützen des tertiären Alkohols (Vorschrift in Tabelle 4, Eintrag 14) mit Flußsäure in Acetonitril wurde das vollständig entschützte Tetrahydrobenz[*a*]anthrachinon **139** erhalten. Mit dem letzten Schritt der Reaktionssequenz, der Photo-Oxidation, wurde nach einer säulenchromatographischen Reinigung der Naturstoff (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) in einer Gesamtausbeute von 9% über 18 lineare Stufen, ausgehend vom Naturstoff Geraniol (**58**), und einem Enantiomerenüberschuss von 91% ee gewonnen.

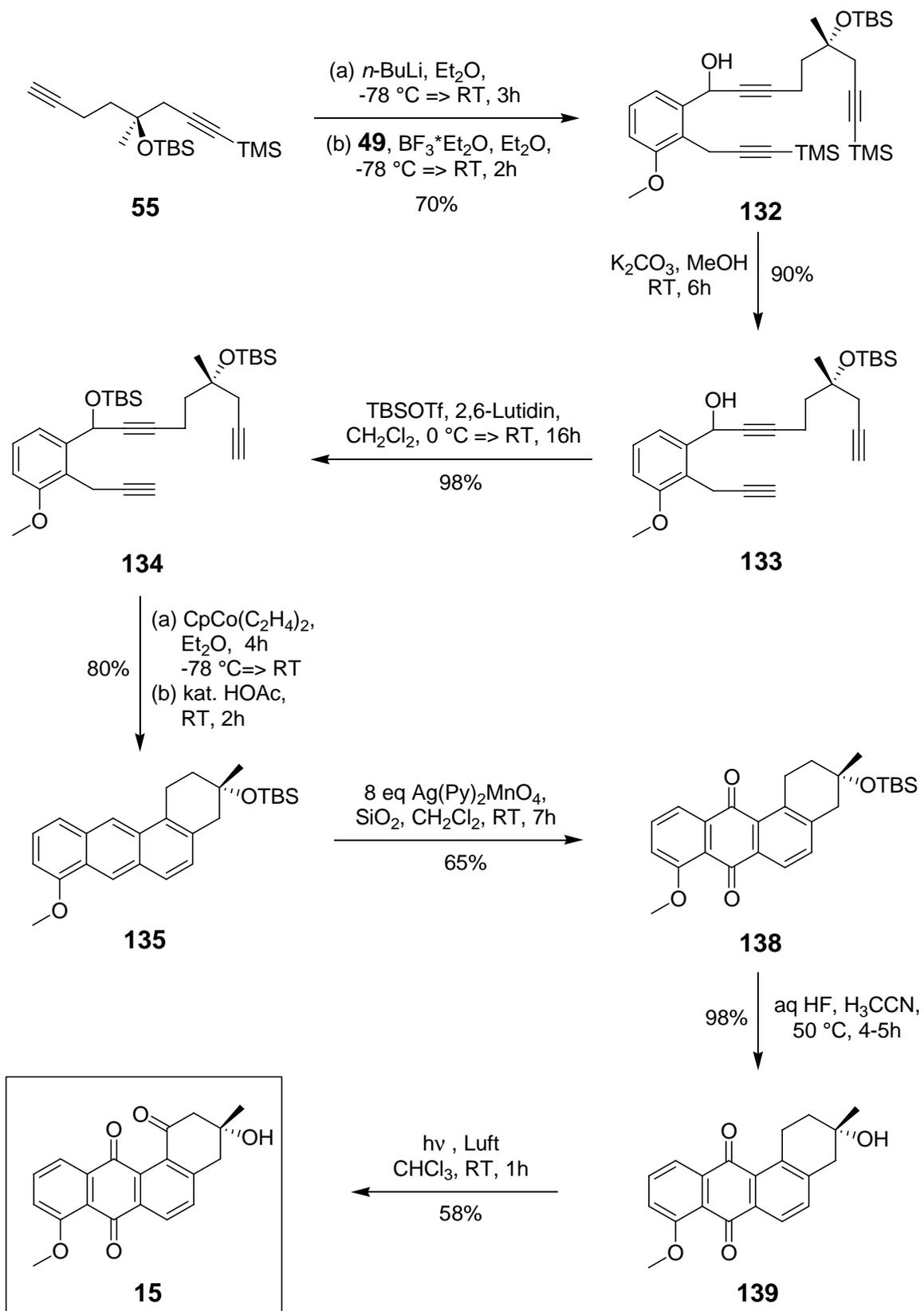
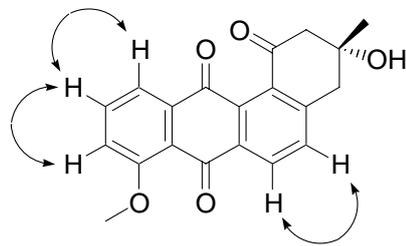
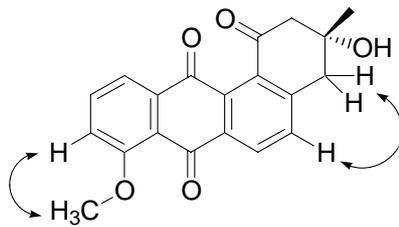


Abb. 85: Totalsynthese von (-)-8-O-Methyltetragomycin (**15**) ausgehend von dem chiralen Octadiin (**55**)

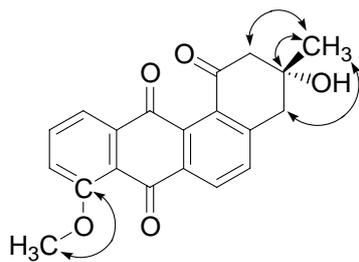
Um die Struktur des Naturstoffes **15** abzusichern, wurde das Angucyclinon **15** mit allen gängigen Methoden, die in der Einleitung zu diesem Kapitel genannt wurden, untersucht, wobei zusätzlich 2D-NMR-Methoden verwendet wurden. So wurden H,H-COSY-, HSQC-, HMBC- und NOESY-Spektren am 600 MHz NMR-Gerät des Fachbereiches Chemie aufgenommen, welche zur weiteren Bestätigung der Struktur verwendet wurden. Die exakten Werte der Korrelations- bzw. Kreuzsignale sind im Experimental-Teil aufgeführt (s. Kap. 7.2).



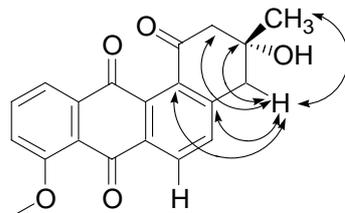
H,H-Korrelationen im COSY



H,H-Korrelationen im NOESY



C,H-Korrelationen im HMBC

Abb. 86: Ergebnisse der 2D-NMR-Messungen vom Naturstoff **15**

## 4.2 Synthese von (-)-Tetrangomycin

Mit der Entdeckung und Charakterisierung von (-)-Tetrangomycin (**10**) durch Kunstmann und Mitscher im Jahr 1962 wurde die Naturstoffklasse der Angucyclinone im Prinzip begründet.<sup>[15]</sup> Trotz der langen Zeit seitdem das (-)-Tetrangomycin bereits bekannt ist, war und ist die Totalsynthese von (-)-Tetrangomycin immer noch eine Herausforderung an die Naturstoffsynthese.

Aufgrund der erfolgreichen Totalsynthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) sollte über eine ähnliche Reaktionssequenz auch das (-)-Tetrangomycin (**10**) zugänglich sein. Da der Versuch, den Methylether in der C-8-Position zu spalten, misslang (s. Abb. 87),<sup>[88]</sup> musste die bisherige Synthesestrategie geändert werden.

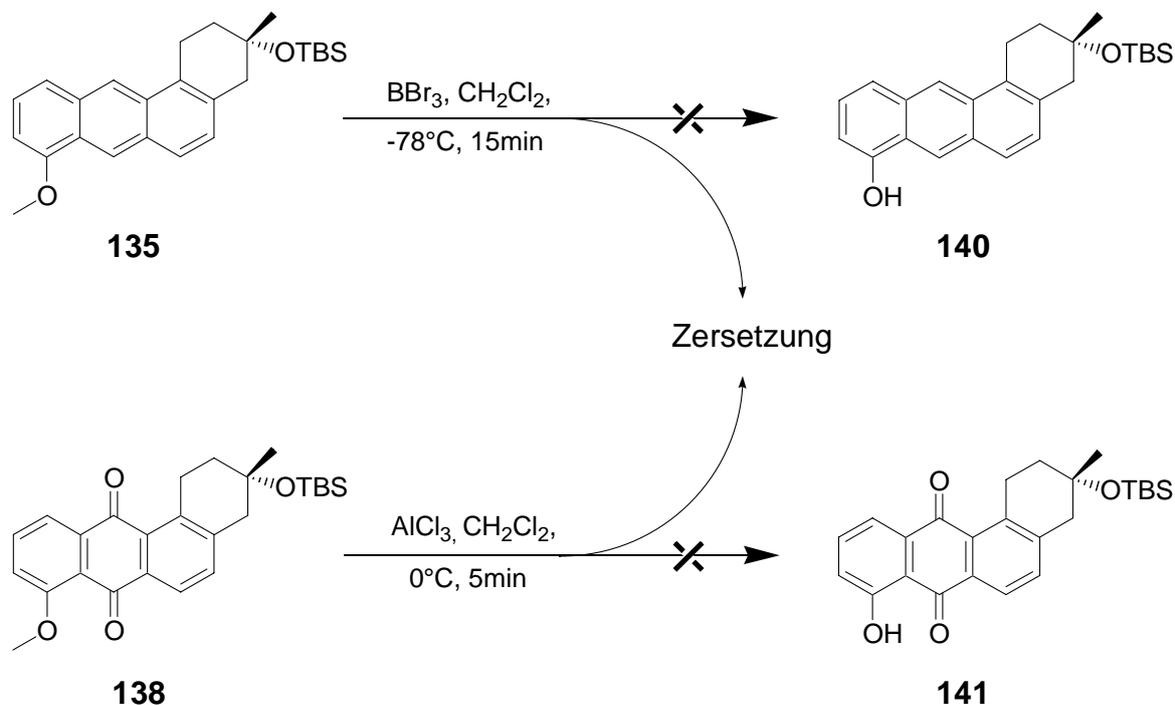


Abb. 87: Lewis-saure Etherspaltung<sup>[88]</sup>

Da die 8-Methoxy-Gruppe in **135** beziehungsweise **138** über den substituierten Benzaldehyd **49** eingeführt wurde, war es naheliegend die Synthese der Benzaldehyd-Komponente in der Totalsynthese von (-)-Tetrangomycin (**10**) zu ändern. Es wurde eine Schutzgruppe für das Phenol benötigt, die zum einen relativ einfach abzuspalten ist und zum anderen ein gewisses Maß an Stabilität besitzt. Als Konsequenz aus dieser Überlegung schienen Silyl- beziehungsweise Acetal-Schutzgruppen am besten geeignet. Aufgrund der fehlenden

Orthogonalität zu den anderen Silylschutzgruppen, die während der Totalsynthese verwendet werden sollten, wurde beschlossen, die Synthese zunächst mit einer Acetal-Schutzgruppe zu versuchen. Unter dem Aspekt des sterischen Anspruches eines cyclischen Acetals, wie zum Beispiel der THP-Schutzgruppe, wurde entschieden die Synthese zunächst mit einer offenkettigen Acetal-Schutzgruppe zu probieren, wobei die einfachste, die MOM-Schutzgruppe, ausgewählt wurde. Somit änderte sich das Substitutionsmuster des Aldehydes **49** nur geringfügig:

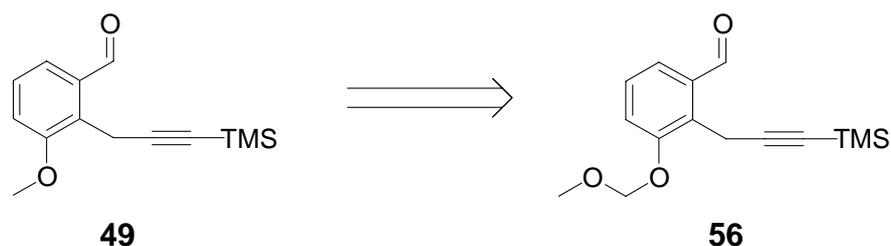


Abb. 88: Änderung des Substitutionsmusters von Aldehyd **49**

Ausgehend von der 3-Hydroxy-Benzoesäure (**142**) wurde durch Umsetzung der Säure mit einem Äquivalent Natronlauge und Essigsäureanhydrid bei 0°C in Wasser zunächst die 3-Acetoxy-benzoessäure (**143**) in 75% Ausbeute erhalten.<sup>[89]</sup>

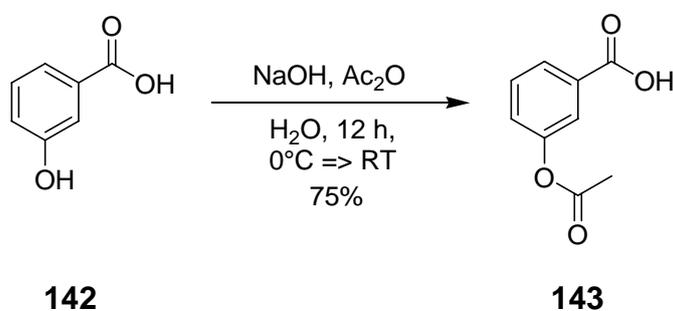


Abb. 89: Acetyl-Schützen der 3-Hydroxy-Benzoesäure<sup>[89]</sup>

Die 3-Acetoxy-benzoessäure (**143**) wurde dann analog der 3-Methoxy-benzoessäure (**127**) zuerst durch die Reaktion mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid (**144**) und durch eine anschließende Umsetzung mit zwei Äquivalenten Diethylamin in das *N,N*-3-Acetoxy-diethyl-benzamid (**145**) überführt (s. Abb. 90).

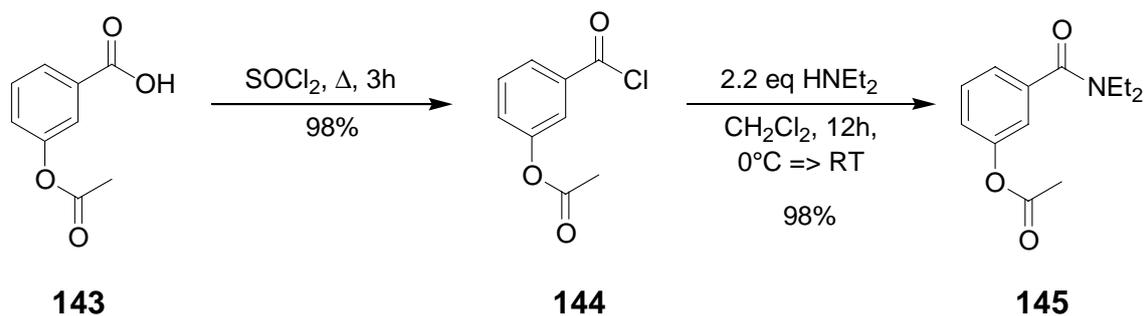


Abb. 90: Darstellung des *N,N*-3-Acetoxy-diethyl-benzamid **145**

Wichtig bei der Synthese des Diethylbenzamids **145** war, dass die Reinigung auf der Stufe des Säurechlorides **144** erfolgen muss, da eine destillative Reinigung des Diethylbenzamides **145** nur sehr schwer zu bewerkstelligen ist und mit einem dramatischen Ausbeuteverlust von 98% auf 44% einhergeht. Durch eine Destillation des Säurechlorides **144** erhält man nach der Umsetzung mit Diethylamin das analysenreine Amid **145** in einer Ausbeute von 96% ausgehend von der Säure **143**.

Als nächster Schritt musste die Acetyl-Schutzgruppe entfernt und durch eine MOM-Schutzgruppe ersetzt werden. Dazu wurde als erstes das Amid **145** in Methanol gelöst, um es dann mit dem gleichen Volumen einer gesättigten, wässrigen  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zu versetzen. Die milchig-trübe Reaktionslösung wurde dann bei Raumtemperatur für 5 Stunden gerührt. Nach der Isolierung und Reinigung durch Rekrystallisation wurde das 3-Hydroxy-benzamid **146** in Dichlormethan mit Hünig-Base ( $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ) und MOM-Cl unter Rückflußbedingungen zum MOM-geschützten Diethylbenzamid **147** umgesetzt.

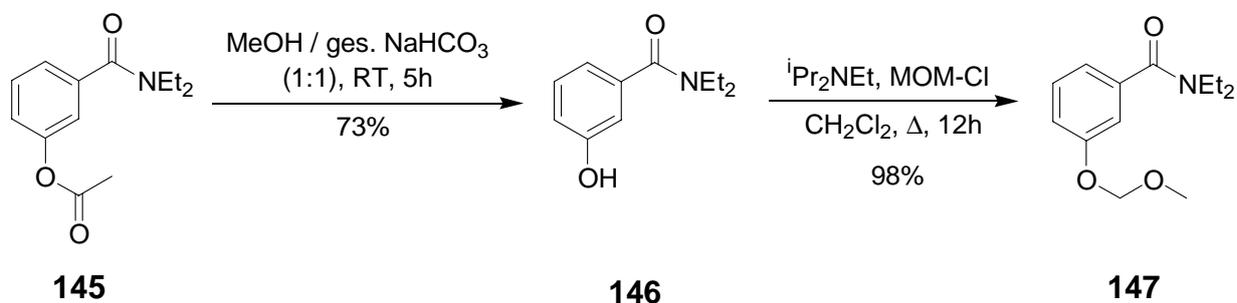


Abb. 91: Synthese des MOM-geschützten Benzamids **147**

Gleichzeitig wurden alternative Methoden getestet, um das Phenol mit der MOM-Schutzgruppe zu schützen, wobei sich zeigte, dass andere Methoden wenig geeignet waren,

um die Schutzgruppe in hohen Ausbeuten einzuführen. Die häufig in der Literatur bevorzugte Umacetalisierung mit Formaldehyd-dimethylacetal und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat führte in einer Ausbeute von 19% zu dem gewünschten Produkt. Die Bevorzugung der Umacetalisierung wird in der Regel durch die Vermeidung des als krebserregend geltenden MOM-Cl begründet. Auch die Verwendung von Kaliumcarbonat mit MOM-Cl in Aceton brachte nicht das gewünschte Ergebnis.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute an <b>147</b> (in %)
1	H <sub>2</sub> C(OMe) <sub>2</sub> , <i>p</i> -TsOH, Toluol, Δ, 12h	19
2	MOM-Cl, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Aceton, RT, 12h	0
3	MOM-Cl, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C => RT, 12h	80
4	MOM-Cl, <sup>t</sup> Pr <sub>2</sub> NEt, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Δ, 12h	98

Tab. 11: MOM-Schützen des Phenols **146**

Da die MOM-Schutzgruppe bekanntermaßen eine ortho-dirigierende Wirkung bei Metallierungsreaktionen zeigt, bestand kein Zweifel, dass eine Reaktion analog zu der in Abb. 59 gezeigten ebenfalls durchführbar ist.<sup>[90]</sup>

Durch die ortho-Metallierung in der 2-Position des Benzamides **147**, gefolgt von einer zweifachen Transmetallierung zuerst auf Zink und dann auf Kupfer und der Umsetzung mit dem 3-TMS-Propargylbromid (**125**) wurde das propargylisch substituierte Benzamid **149** in einer analogen Weise wie das Amid **129** erhalten.

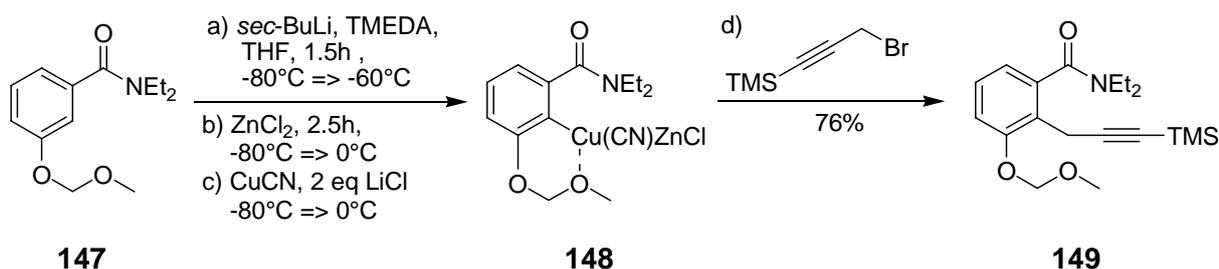


Abb. 92: Synthese des Benzamids **149** über ein Knochel-Cuprat

Besonders hervorzuheben ist, dass die Ausbeute bei der Verwendung des *N,N*-Diethyl-3-MOMO-benzamides **147** im Vergleich zu dem *N,N*-Diethyl-3-methoxy-benzamid **129** um 8% von 68% (s. Abb. 59) auf 76% gesteigert werden konnte. Dies wird durch die gesteigerte chelatisierende Wirkung der Methoxymethyl-Gruppe im Vergleich zu einer einfachen Methoxy-Gruppe erklärt.

Der letzte Schritt, um aus dem Benzamid **149** den gewünschten Benzaldehyd **56** zu erhalten, war die Reduktion des tertiären Amides zu dem entsprechenden Aldehyd. Interessanterweise zeigte die Reduktionsmethode von Kim *et al.* unter Verwendung des DIBAL-H/*n*-BuLi-At-Komplexes<sup>[54]</sup> keinerlei Umsatz mit dem Amid **149**. So konnte 12 Stunden nach Zugabe des Amides zu dem „At-Komplex“ das Edukt zu 80% nach Säulenchromatographie zurückgewonnen werden. Trotz mehrmaliger Versuche scheint die Methode von Kim bei dem Amid **149** komplett zu versagen.

Umso erstaunlicher war es zu sehen, dass mit dem Schwartz-Reagenz **70** bei einem ersten Vorversuch auf Anhieb eine Ausbeute von 51% erhalten wurde. Durch eine optimierte Aufarbeitung und die Verwendung eines frisch synthetisierten Schwartz-Reagenzes **70**<sup>[47]</sup> konnte die Ausbeute für diese Reaktion auf 69% nach Säulenchromatographie gesteigert werden. Bei der Durchführung der Reduktion wurde das Schwartz-Reagenz **70** in der Glove-Box in ein Schlenk-Rohr eingewogen, ausgeschleust und dann in trockenem THF suspendiert. Zu dieser Suspension wurde dann eine konzentrierte Lösung des Amids **149** in THF gegeben und die erhaltene Suspension für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis sich eine klare gelbe Lösung gebildet hatte. Nach dem Lösen des Schwartz-Reagenz **70** wurde die Lösung am Rotationsverdampfer auf 5% des ursprünglichen Volumens aufkonzentriert und auf eine Kieselgelsäule gegeben. Nach der darauffolgenden säulenchromatographischen Reinigung wurde der analysenreine Aldehyd **56** in einer Ausbeute von 69% isoliert.

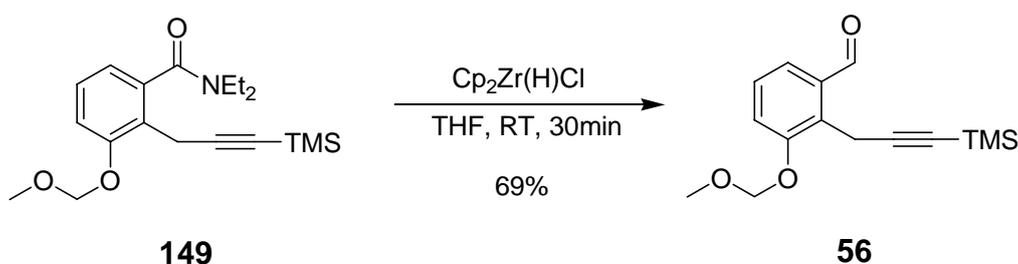


Abb. 93: Schwartz-Reduktion des Benzamides **149**<sup>[50]</sup>

Bevor die Totalsynthese von (-)-Tetrangomycin (**10**) begonnen werden konnte, mussten zuerst Vorversuche mit dem Aldehyd **56** unternommen werden, um zu sehen, ob die Stabilität der MOM-Schutzgruppe ausreichend genug ist, um die drastischen Bedingungen der kobalt-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition unter Verwendung des CpCo(CO)<sub>2</sub>-Komplexes zu überstehen.

Zu diesem Zweck wurde das lithiierte 1-TMS-octa-1,7-diin (**50**) an den Aldehyd **56** addiert und nach dem bekannten Schema (s. Abb. 61 - 63 und 85) in eine zyklisierungsbereite Vorstufe **152** überführt.

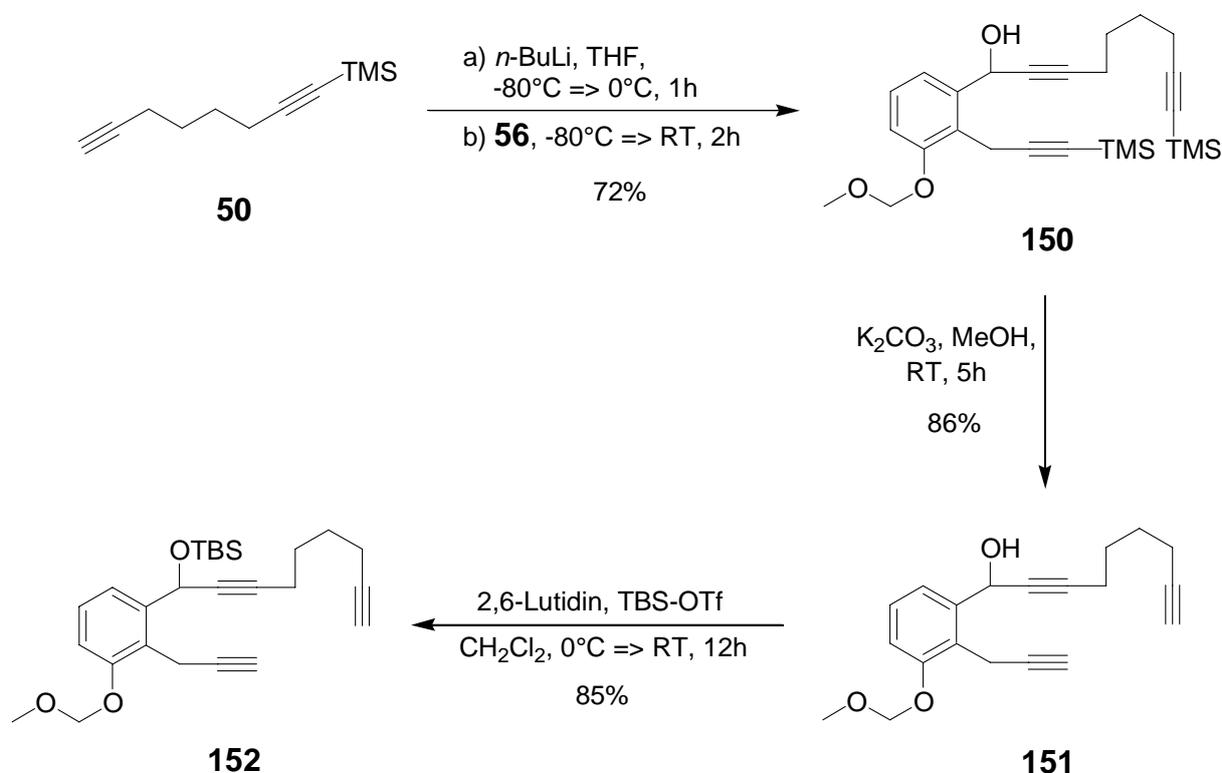


Abb. 94: Synthese der Zyklisierungsvorstufe **152**

Mit der Zyklisierungsvorstufe **152** wurde dann die kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition an einem MOM-geschützten Triin getestet, wobei das Anthracen **153** unter Verwendung von CpCo(CO)<sub>2</sub> als Katalysator in einer Ausbeute von 30% erhalten wurde.

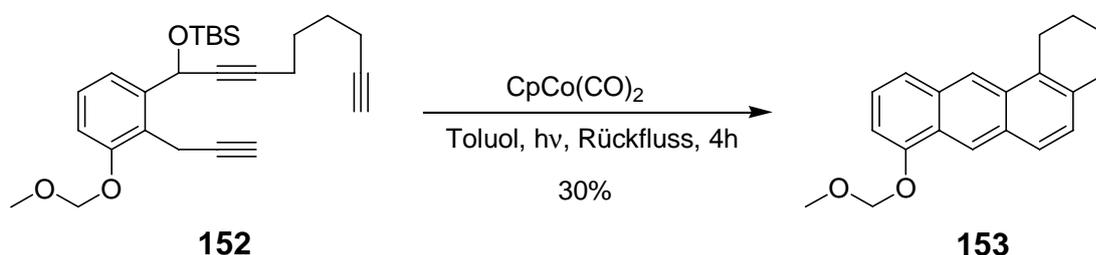


Abb. 95: Zyklisierung des MOM-geschützten Triins **152** mit CpCo(CO)<sub>2</sub>

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition auch mit MOM-geschützten Phenolen durchgeführt werden kann, wurde die Synthese von

(-)-Tetrangomycin (**10**) unter Verwendung des chiralen Octadiins **55** und dem MOM-geschützten Aldehyd **56** begonnen.

Dazu wurde das Diin **55** analog der Naturstoffsynthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) mit *n*-BuLi bei  $-80^{\circ}\text{C}$  deprotoniert und für 1 Stunde unter langsamem Erwärmen auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde die Lösung des deprotonierten Diins **55** erneut auf  $-80^{\circ}\text{C}$  gekühlt und nach Erreichen dieser Temperatur zu einer auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung des Aldehydes **56** in Diethylether gegeben. Da Acetale im Allgemeinen empfindlich gegenüber Lewis-Säuren sind, wurde auf die Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  zur Aktivierung der Carbonylfunktion verzichtet. Um aber dennoch eine ausreichende Reaktivität der Carbonylgruppe zu gewährleisten, wurde deshalb die Addition des Diins **55** bei  $-15^{\circ}\text{C}$  durchgeführt, wobei das TMS-geschützte Triin **154** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 93% erhalten wurde.

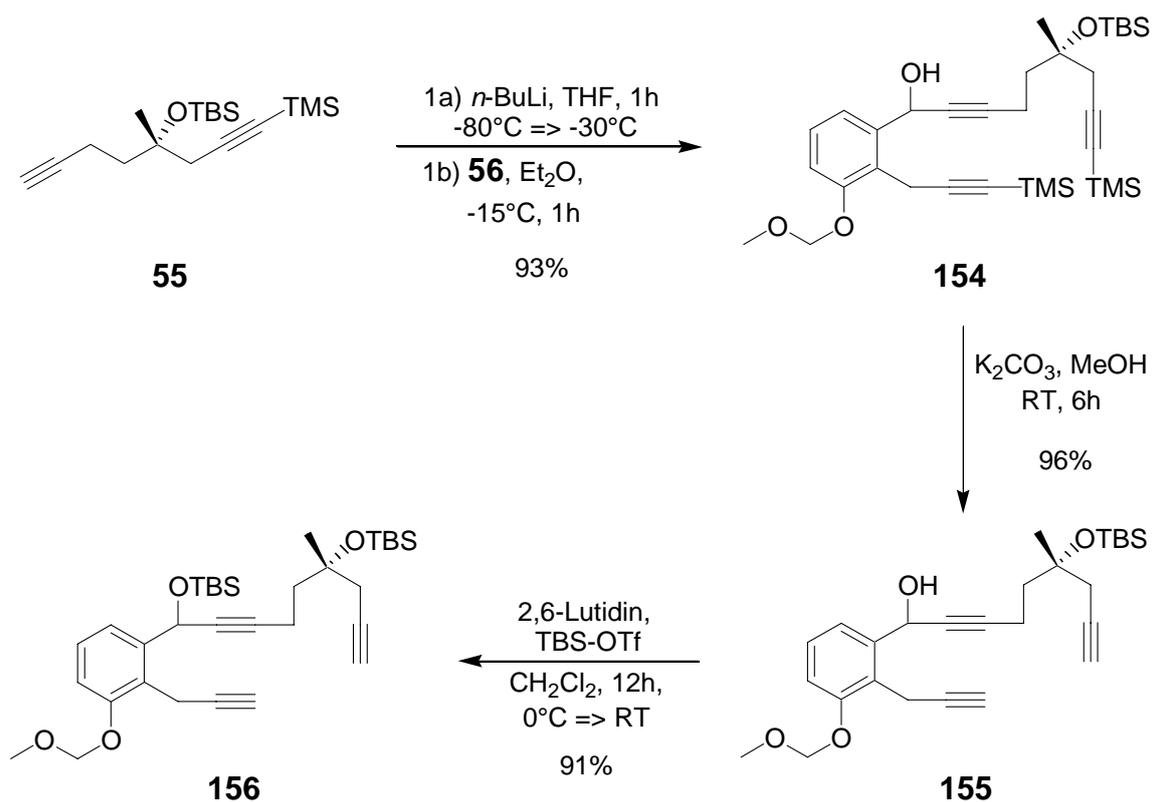


Abb. 96: Synthese des Triin **156**

Entsprechend der bereits etablierten Vorgehensweise wurden die TMS-Schutzgruppen des Triins **154** mit getrocknetem Kaliumcarbonat in Methanol entfernt, um anschließend den

sekundären Alkohol mit TBS-OTf und 2,6-Lutidin zu schützen, wodurch die Zyklisierungsvorstufe **156** erhalten wurde.

Für die Zyklisierung des Triins **156** wurde neben dem Cyclopentadienylkobalt-biscarbonyl-Komplex (**76**) auch der Bisethenyl-Komplex **78** verwendet. Dabei zeigte sich erneut die Tendenz, dass der Jonas-Katalysator (**78**) unter mildereren Reaktionsbedingungen gleichzeitig deutlich höhere Ausbeuten liefert.

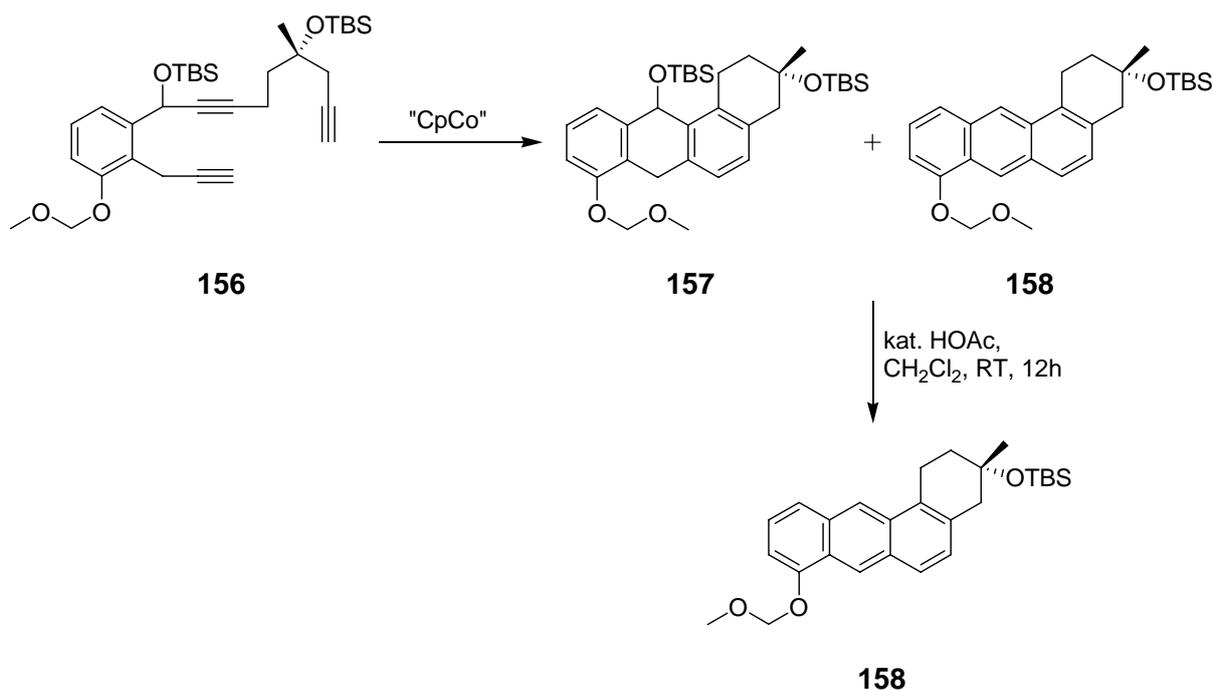


Abb. 97: Darstellung des Anthracens **158** über eine [2+2+2]-Cycloaddition

Aufgrund der Kenntnis des Verhaltens der Triene bei der kobalt-vermittelten [2+2+2]-Cycloaddition wurden die ersten Versuche zur Zyklisierung bereits mit äquimolaren Mengen des Kobalt-Katalysators durchgeführt.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute an <b>158</b> in %
1	100 mol% CpCo(CO) <sub>2</sub> Toluol, hv, Rückfluss, 4h	38
2	100 mol% CpCo(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Et <sub>2</sub> O, -60°C => 0°C, 4h	93

Tab. 12: Kobalt-vermittelte [2+2+2]-Cycloaddition des Triins **156**

Dabei zeigte sich, dass die Verwendung des Jonas-Katalysators (**78**) hervorragende Ausbeuten von 93% im präparativen Maßstab lieferte. So wurde die Reaktion mit 5.4 g des Triins **156** in einem 2 L-Kolben mit 1.8 L Diethylether durchgeführt. Beide Varianten haben aber gemeinsam, dass sie beide als Zyklisierungsprodukte sowohl das "direkte" Zyklisierungsprodukt **157**, als auch das durch Eliminierung von TBS-OH erhaltene Benz[*a*]anthracen **158** ergaben. Da aber eigentlich nur das Anthracen **158** erwünscht war,

wurde nach der Entfernung der Katalysator-Rückstände mittels Säulenchromatographie das Produktgemisch aus **157** und **158** in technischem Dichlormethan gelöst und mit 1 Vol% Eisessig versetzt. Diese Lösung wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt, wobei ausschließlich das Tetrahydro-benz[*a*]anthracen **158** isoliert wurde.

Das Anthracen **158** wurde analog dem Anthracen **135** mit dem Bispyridin-Silberpermanganat-Komplex  $\text{Ag}(\text{Py})_2\text{MnO}_4$  in Dichlormethan zum Tetrahydro-benz[*a*]anthrachinon oxidiert, wobei die Ausbeute der Oxidation bei 48% lag.

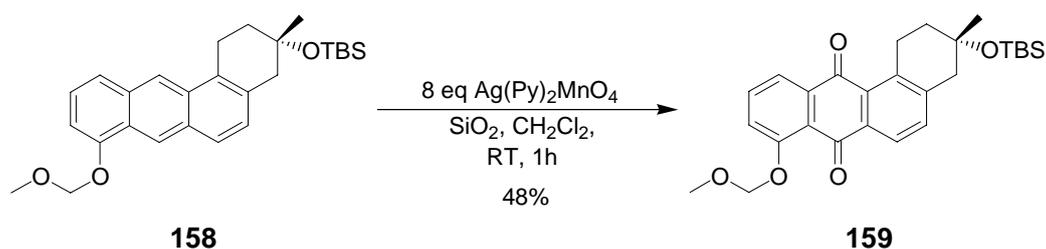
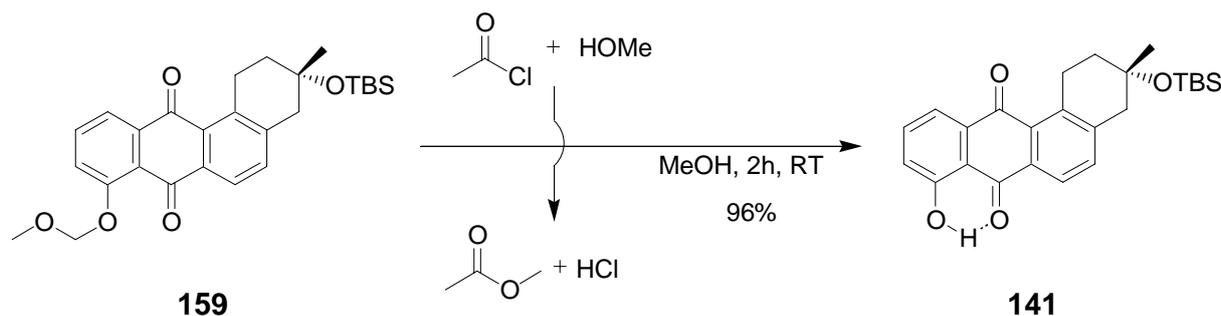


Abb. 98: Oxidation des Anthracens **158** zum Anthrachinon **159**

Interessant ist ein Vergleich der Unterschiede zwischen der Oxidation des Anthracens **135** (s. Abb. 85) und dem Anthracen **158**. Der einzige Unterschied zwischen den beiden Anthracenen ist die Schutzgruppe des C-8-Phenols. Während im Fall des Methoxy-Derivats die Oxidation 6 - 7 Stunden dauert und eine Ausbeute von 65% erreicht wird, so wird im Fall des MOM-geschützten Anthracenderivats **158** die Reaktionszeit deutlich auf eine Stunde verkürzt, während gleichzeitig die Ausbeute auf 48% reduziert wurde.

Das Anthrachinon **159** wurde mit Hilfe von Acetylchlorid in Methanol als Lösungsmittel in der C-8-Position entschützt, wobei das eingesetzte Acetylchlorid mit Methanol zum Essigsäure-methylester und wasserfreiem HCl reagierte. Unter saurer Katalyse durch HCl und einem Überschuss an Methanol fand eine Umacetalisierung des MOM-Acetals statt, wobei das freie Phenol **141** und das Formaldehyd-dimethylacetal erhalten wurde.<sup>[91]</sup>

Abb. 99: Entschützen des MOM-geschützten Anthrachinons **159**

Ein interessanter Effekt der bei dem monogeschützten Anthrachinon **141** beobachtet werden konnte, ist die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem Phenol in der C-8-Position und dem Keton in der C-7-Position. Zum einen nimmt der  $R_F$ -Wert des Anthrachinons **141** im Vergleich zum Anthrachinon **159** deutlich zu, was beim Entschützen eines Alkohols ein eher untypisches Verhalten ist. Zum anderen kann im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Anthrachinons **141** eine chemische Verschiebung von 12.53 ppm für das phenolische Proton beobachtet werden, was normalerweise nur bei Carbonsäuren beobachtet wird.

Für das Entschützen des tertiären Alkohols in der C-3-Position wurde wie im erfolgreichen (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin-Fall konzentrierte Flußsäure in Acetonitril verwendet. Dazu wurde das Anthrachinon **141** bei Raumtemperatur in Acetonitril gelöst, woraufhin die konzentrierte Flußsäure in Wasser zugegeben wurde. Nach 5 Stunden bei 50°C konnte mittels Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden, worauf die Reaktion nach dem bereits bekannten Schema aufgearbeitet und säulenchromatographisch aufgereinigt wurde.

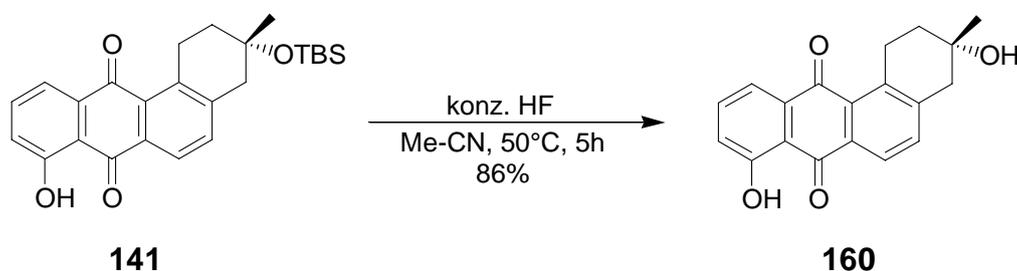


Abb. 100: Entfernen der TBS-Gruppe mit HF in Acetonitril

Mit dem Vorliegen des vollentschützten Tetrahydro-benz[*a*]anthrachinons **160** konnte dann die letzte Stufe der Totalsynthese von (-)-Tetragomycin (**10**) durchgeführt werden. Dazu

wurde das Anthrachinon **160** in absolutem Chloroform gelöst und für 48 Stunden bei Raumtemperatur in einem offenen Kolben gerührt, unter gleichzeitiger Bestrahlung mit einer 250 Watt Wolframlampe.

Aufgrund des von Krohn *et al.* formulierten Reaktionsmechanismus (s. Abb. 49) für die Photo-Oxidation wurden verschiedene Optimierungsmöglichkeiten getestet, die keine beobachtbare Verbesserung, beziehungsweise bessere Ausbeuten lieferten. So wurden neben dem Einsatz von zwei verschiedenen Basen ( $K_2CO_3$ ,  $Et_3N$ ) auch das Einleiten von reinem Sauerstoff oder die Durchführung der Reaktion unter erhöhten Temperaturen ( $50^\circ - 60^\circ C$ ) getestet, ohne Optimierungen erzielt zu haben.

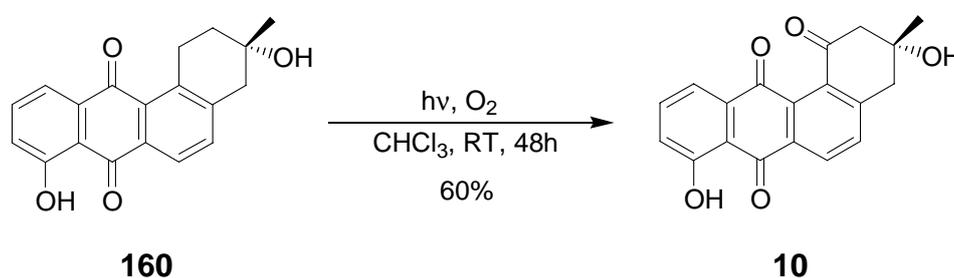


Abb. 101: Photo-Oxidation des Anthrachinons **160** zum Naturstoff (-)-Tetrangomycin (**10**)

Somit konnte neben der Naturstoffsynthese von (-)-8-O-Methyltetrangomycin auch die zweite Naturstoffsynthese von (-)-Tetrangomycin (**10**) erfolgreich in 26 Stufen in einer Gesamtausbeute von 9% beendet werden, wobei die längste Reaktionssequenz über 19 lineare Stufen ging. Die Enantiomerenreinheit des Naturstoffs **10** wurde auf 90 % ee bestimmt, durch den Vergleich des gemessenen Drehwertes  $[\alpha]_D^{20} = -89.6^\circ$  ( $c = 0.2$ , MeOH) mit dem in der Literatur bekannten Wert von  $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$  ( $c = 0.2$ , MeOH).<sup>[34]</sup> Zur Absicherung der Struktur wurde neben den gängigen Methoden ein H,H-COSY-NMR gemessen, welches noch zusätzlich die Struktur bestätigte.

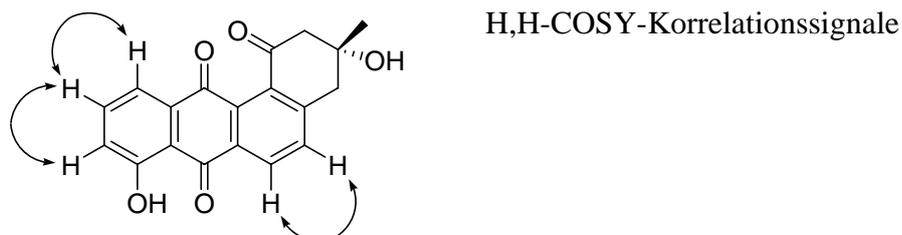


Abb. 102 : Korrelationssignale aus dem H,H-COSY-NMR

### 4.3 Synthese von (-)-Urdamycin B

(-)-Urdamycin B (**13**) ist das einfache C-Glykosid von (-)-Tetrangomycin (**10**) und kann durch saure Hydrolyse des Naturstoffes Urdamycin B (**14**) mit verdünnter Schwefelsäure erhalten werden (s. Abb. 103).<sup>[92]</sup> Die Familie der Urdamycine und Urdamycinone zeigt im wesentlichen antibakterielle Wirkung auf gram-positive Bakterien und Antitumor-Eigenschaften gegenüber bestimmten Leukämie-Arten bei Nagetieren.<sup>[92]</sup>

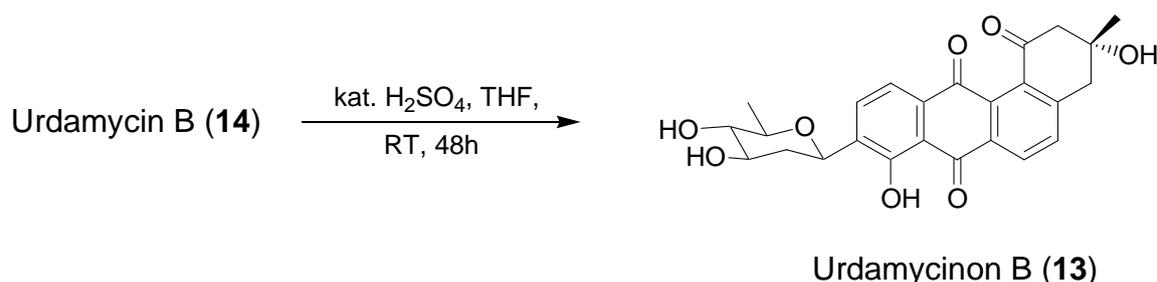


Abb. 103: Saure Hydrolyse von Urdamycin B (**14**) nach Zeek<sup>[90b]</sup>

Eine retrosynthetische Analyse ergab, dass für die Synthese des Urdamycinon B (**13**) über eine kobalt-katalysierte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition ein substituiertes 8-Hydroxybenz[*a*]anthracen **140** benötigt wird, welches in seiner geschützten Form auch für die Synthese des (-)-Tetrangomycin (**10**) verwendet wurde.

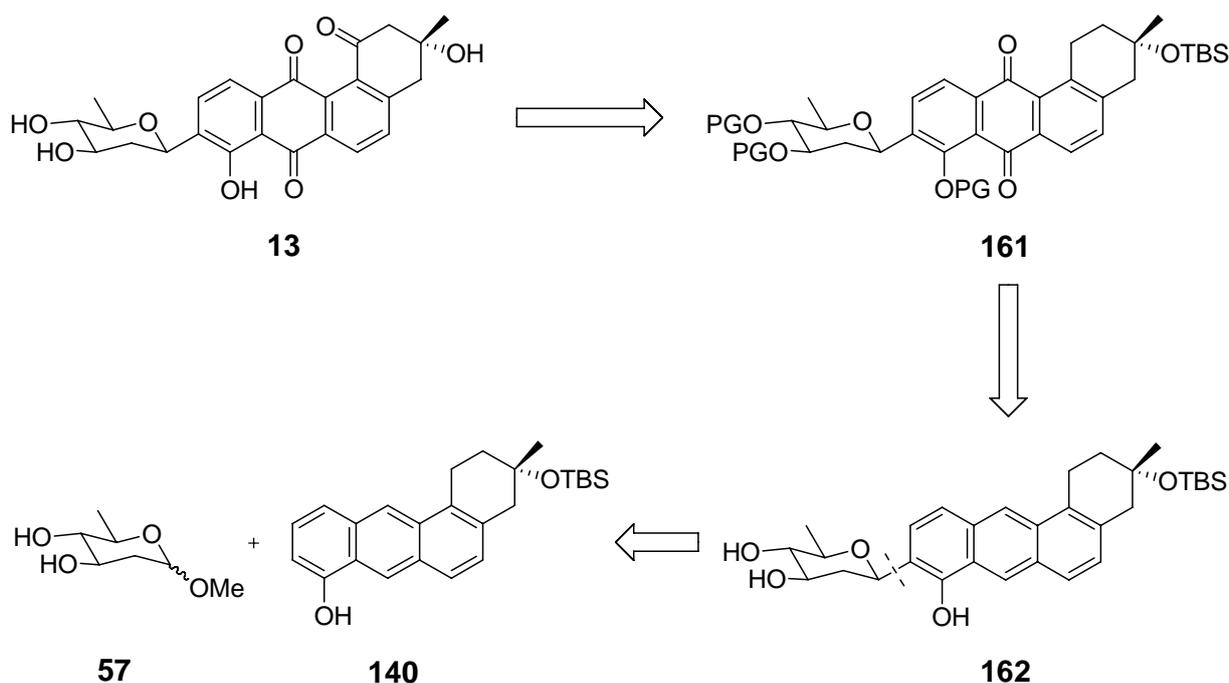


Abb. 104: Retrosynthese von Urdamycinon B (**13**)

Die C-Glykosylierung des Benz[*a*]anthracens **140** über eine ortho-selektive elektrophile Substitution am D-Ring sollte das C-Glykosid **162** ergeben, welches nach dem Schützen der freien OH-Gruppen über die bekannte Oxidation mit Ag(Py)<sub>2</sub>MnO<sub>4</sub> in das entsprechende Benz[*a*]anthrachinon **161** überführt werden soll. Durch das Entfernen der Schutzgruppen und der anschließenden Photo-Oxidation sollte der Naturstoff Urdamycinon B (**13**) zugänglich sein.

Bevor die Synthese des Naturstoffes begonnen wurde, wurde zunächst ein geeignetes Testsystem entworfen werden, an dem sich die verschiedenen Reaktionsparameter zunächst überprüfen lassen. Es wurde daher beschlossen, eine Reihe von unterschiedlichen Hydroxy-substituierten Aromaten mit dem 2-Deoxy- (**163**) und dem 2,6-Dideoxy-methyl-glykosid (Methyl-Olivosid, **57**) umzusetzen. Als aromatische Komponenten wurden 1-Naphtol (**164**), 2-Naphtol (**165**) und 1-Hydroxy-Anthracen (**166**) ausgewählt.

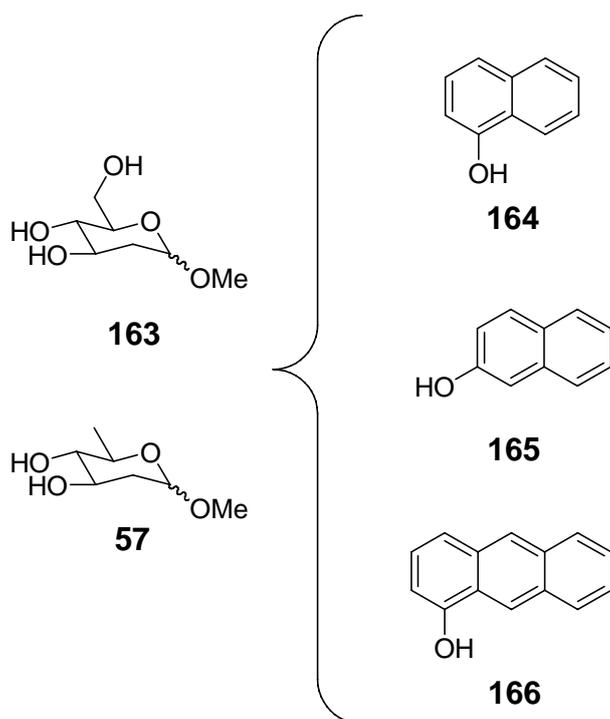


Abb. 105: Testsystem für die Optimierung der Reaktionsparameter

Während das 1-Naphtol (**164**) und das 2-Naphtol (**165**) noch kommerziell erhältlich sind, mussten das 1-Hydroxy-anthracen (**166**) und die beiden Deoxy-Zucker **163** und **57** über mehrere Stufen synthetisiert werden.

Das 1-Hydroxy-anthracen (**166**) wurde über eine literaturbekannte zweistufige Synthese aus dem kommerziell erhältlichen 1-Amino-anthrachinon (**167**) hergestellt.<sup>[92]</sup> Dazu wurde das 1-Amino-anthrachinon (**167**) im Basischen mit Zink-Staub zum Anthramin **168** reduziert, welches wiederum über eine Bucherer-Reaktion in das 1-Hydroxy-anthracen (**166**) überführt wurde. Die beiden Substanzen wurden jeweils über eine Sublimation im Feinvakuum bei  $10^{-2}$  mbar gereinigt, wobei beide Verbindungen analysenrein erhalten wurden.

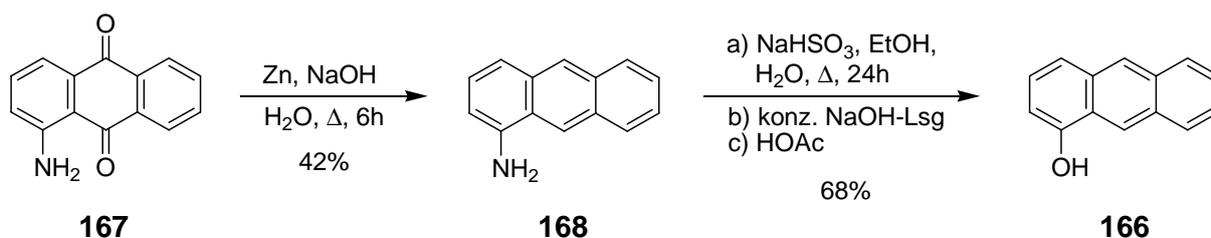


Abb. 106: Synthese des 1-Hydroxy-anthracens (**166**) nach Fierz-David<sup>[92]</sup>

Im Gegensatz zur Darstellung des 1-Hydroxy-anthracens gestalteten sich die Synthesen der beiden Deoxy-Zucker deutlich schwieriger, auch wenn es zu diesem Thema bereits ausführliche Literatur gibt. Zunächst wurde mit der Synthese des 2-Deoxy-methyl-glykosids (**163**) begonnen, ausgehend von der D-Glukose (**169**, s. Abb. 107). Zu diesem Zweck wurde zuerst D-Glukose (**169**) mit Essigsäureanhydrid und einer katalytischen Menge Iod zur Penta-*O*-acetyl-glukose (**170**) in einer Ausbeute von 98% und einem  $\alpha/\beta$ -Anomerenverhältnis von  $\sim 1 : 1$  umgesetzt.<sup>[93]</sup> Eine anschließende Bromierung in Dichlormethan mit PBr<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O bei 30°C ergab nahezu quantitativ die anomerenreine  $\alpha$ -Brom-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-glukose (**171**).<sup>[94]</sup> Unter Verwendung von Zink-Staub und einer katalytischen Menge Kupfersulfat in einer mit Natriumacetat gesättigten Mischung aus Essigsäure und Wasser wurde dann in 84% Ausbeute das 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-glukal (**172**) erhalten (s. Abb. 107), das ohne weitere Reinigung umgesetzt werden konnte.<sup>[95]</sup>

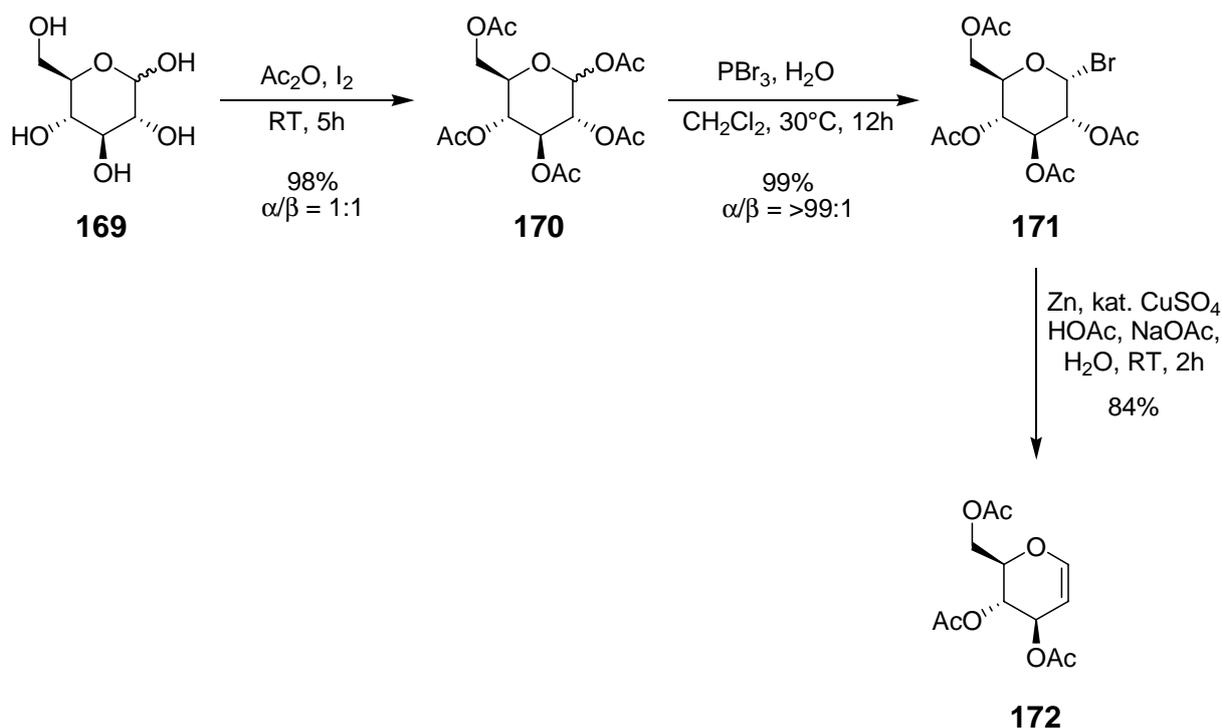


Abb. 107: Synthese von 3,4,6-Tri-O-acetyl-glucal (**172**)<sup>[93-95]</sup>

Ausgehend vom 3,4,6-Tri-O-acetyl-glucal (**172**) wurden verschiedene Wege untersucht, die für die Darstellung des 2-Deoxy-Glukose-Derivates **163** machbar erschienen, wobei sich schnell zeigte, dass eine Reihe von Publikationen nicht zuverlässig war, was die Reproduzierbarkeit der präsentierten Ergebnisse betrifft. Als erstes wurde versucht das 2-Deoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-methyl-glykosid (**173**) direkt durch saure Addition von Methanol an das 3,4,6-Tri-O-acetyl-glucal (**172**) zu erhalten (Abb. 108, mittlerer Pfad), was durch eine Reihe von Publikationen gestützt wird.<sup>[96]</sup> Es wurde festgestellt, dass die Addition von Methanol unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat beziehungsweise salzsaurem Methanol ausschließlich zur Zersetzung des Ausgangsmaterials führte. Beim Gebrauch von Triphenylphosphoniumbromid und Methanol konnte zwar das 2-Deoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-methyl-glykosid (**173**) in einer Ausbeute von 26-36% isoliert werden, jedoch lag die Ausbeute nicht einmal annähernd im Bereich von 86-96%, die von drei verschiedenen Publikationen aufgeführt wird.<sup>[96b,c,e]</sup>

Als zweites wurde versucht über eine Methoxymercurierungsreaktion (s. Abb. 108, linker Pfad), die einen zweistufigen Prozess umfasste, das Methyl-glykosid **163** zu erhalten.<sup>[97]</sup> Dazu wurde das Triacetyl-glucal **172** in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  versetzt. Nach der Aufarbeitung und Reinigung durch Kristallisation wurde in einer Ausbeute von 36% (Literatur: 76%)<sup>[97a]</sup> die Quecksilber-organische Verbindung **174** gewonnen. Im

zweiten Schritt des Prozesses wurde durch den Einsatz von  $\text{NaBH}_4/\text{NaCl}$  in Methanol das 2-Deoxy-methyl-glykosid (**163**) in 28% Ausbeute (Literatur: 77%)<sup>[97a]</sup> erhalten.

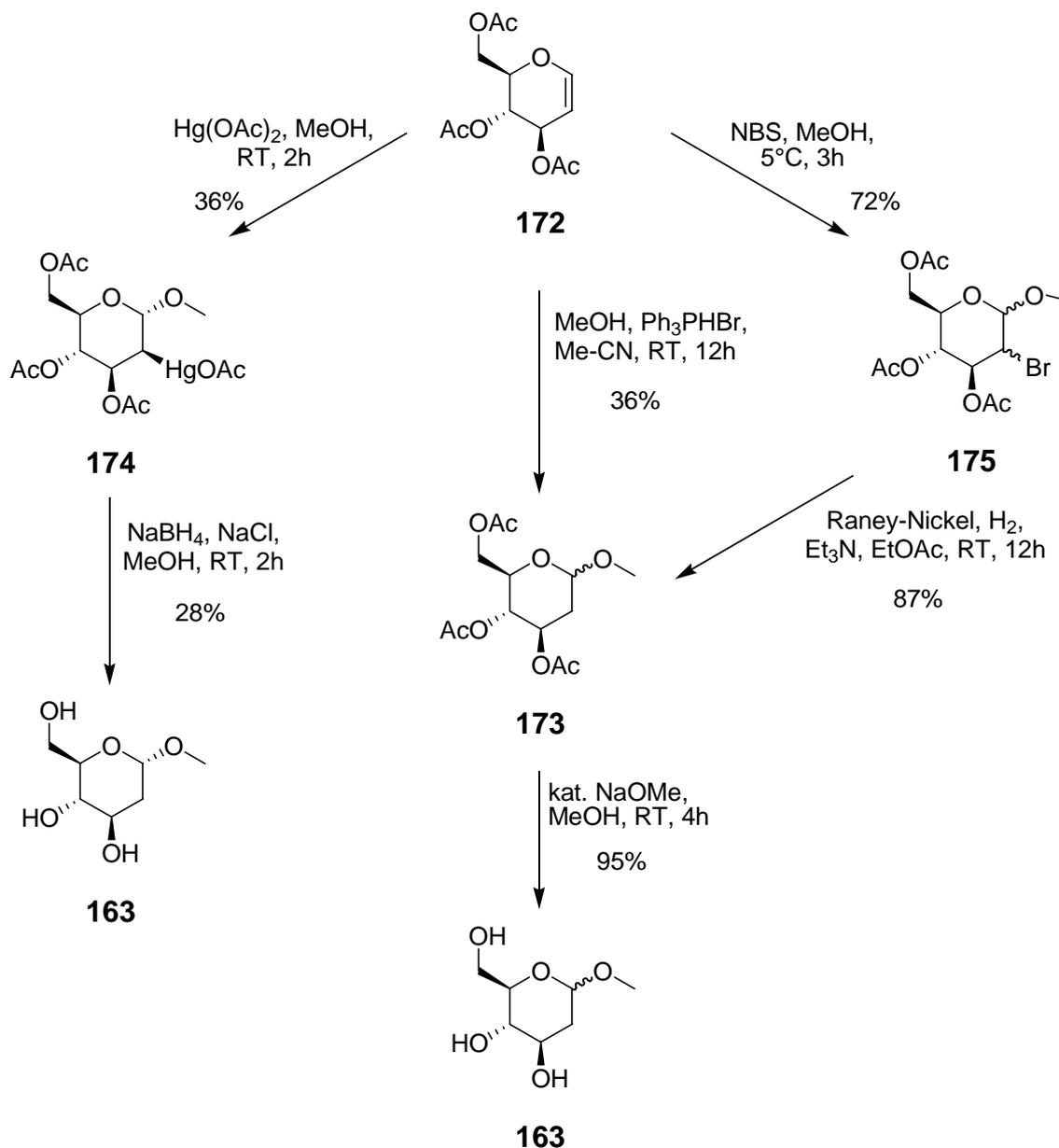


Abb. 108: Synthese des 2-Deoxy-methyl-glykosids **163**

Als dritte und letzte Methode (s. Abb. 108, rechter Pfad) wurde die Bromierung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-glukal (**172**) in Gegenwart von Methanol getestet. Während die Umsetzung des Glukals **172** mit elementarem Brom bei Raumtemperatur zu keinem Ergebnis führte, so führte die Umsetzung mit NBS in Methanol bei tiefen Temperaturen zu dem gewünschten Produkt **175** in einem  $\alpha/\beta$ -Verhältnis von  $\sim 1 : 3$ . Dazu wurde das Glukal **172** in Methanol gelöst und bei 5°C für 3 Stunden mit N-Bromsuccinimid gerührt.<sup>[98]</sup> Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung wurde in einer Ausbeute von 72% das 2-Bromo-3,4,6-

tria-*O*-acetyl-methyl-glykosid **175** erhalten. Durch eine Umsetzung mit Raney-Nickel (W-2) unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre mit Triethylamin als Base in Ethylacetat wurde das Brom in der 2-Position in einer Ausbeute von 87% entfernt, wodurch das 2-Deoxy-3,4,6-tri-*O*-acetyl-methyl-glykosid (**173**) erhalten wurde. Das Abspalten der Acetyl-Schutzgruppen wurde unter katalytischem Einsatz von Natrium-methanolat in Methanol bei Raumtemperatur durchgeführt, was zum gewünschten 2-Deoxy-methyl-glykosid (**163**) in 95% Ausbeute führte.

Nachdem das 2-Deoxy-methyl-glykosid (**163**) verfügbar war, wurden die ersten Versuche zur C-Glykosylierung von Aromaten durchgeführt. Dazu wurde zuerst die Kupplung von **163** mit  $\beta$ -Naphthol (**165**) untersucht, für die es bereits von Toshima *et al.* Versuchsvorschriften gibt.<sup>[72]</sup> Für die Kupplungsreaktion wurde der Zucker **163** zusammen mit dem  $\beta$ -Naphthol (**165**) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in absolutem Acetonitril bei Raumtemperatur gelöst und dann unter Lichtausschluss zunächst mit wasserfreiem Silberperchlorat (AgClO<sub>4</sub>) versetzt, woraufhin unter Eiskühlung möglichst langsam das TMS-OTf mit einer Pipette zugetropft wurde.

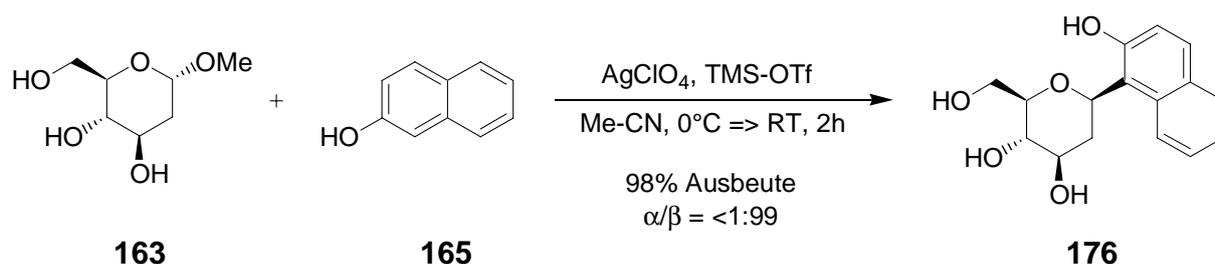
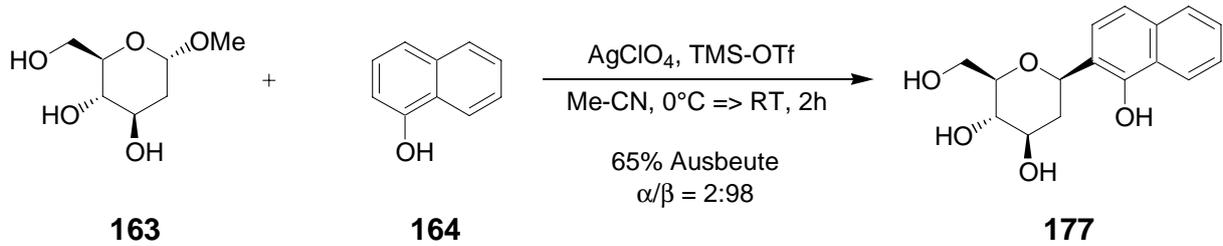


Abb. 109: Glykosylierung von  $\beta$ -Naphthol (**165**) mit 2-Deoxy-methyl-glykosid **163**<sup>[72]</sup>

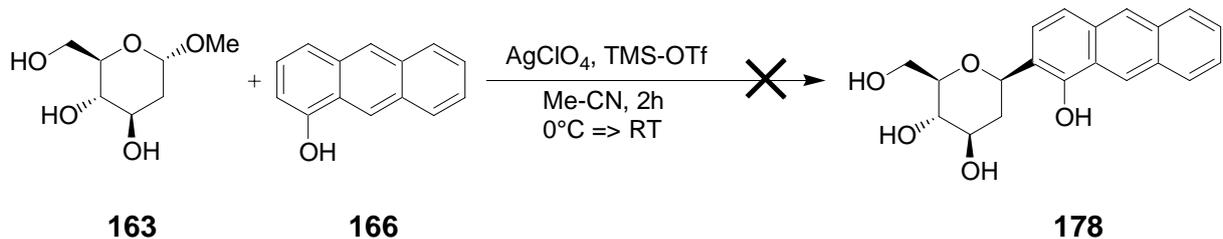
Nach 2 Stunden wurde die Reaktion mit 2 Äquivalenten Triethylamin gestoppt, worauf nach Filtration und säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Methanol in einer Ausbeute von 98% (Literatur: 99%)<sup>[72]</sup> das  $\beta$ -Naphth-2-yl-1-yl-C-glykosid **176** isoliert wurde.

Nach diesem viel versprechenden Vorversuch wurde die Reaktion dahingehend verändert, dass das  $\beta$ -Naphthol **165** durch  $\alpha$ -Naphthol **164** ersetzt wurde, wodurch das System der später beabsichtigten Naturstoffsynthese ähnlicher wurde.

Abb. 110: Glykosylierung von  $\alpha$ -Naphthol mit dem Zucker **163**

Bei der Glykosylierung von  $\alpha$ -Naphthol war zu beobachten, dass die  $\alpha/\beta$ -Selektivität innerhalb der Messgenauigkeit gleich blieb, während die chemische Ausbeute unter identischen Reaktionsbedingungen jedoch deutlich von 98% auf 65% abnahm.

Als letzter Versuch dieser Reihe sollte die Glykosylierung des 1-Hydroxy-anthracens (**166**) mit dem 2-Deoxy-methyl-glykosid (**163**) unter Lewis-sauren Bedingungen getestet werden. Dazu wurde versucht das Anthracen **166** analog den beiden vorhergehenden Kupplungen umzusetzen.

Abb. 111: Versuchte Glykosylierung des 1-Hydroxy-anthracens **166**

Als Resultat konnte mittels Dünnschichtchromatographie nach einer Stunde die Zersetzung des 1-Hydroxy-anthracens (**166**) nachgewiesen werden, was sich durch das Auftreten von circa 20 Flecken auf der DC-Platte äußerte.

Für die Synthese des 2,6-Dideoxy-methyl-glykosids (**57**) wurde anfänglich ebenfalls eine Synthese ausgehend von D-Glukose (**169**) versucht, die auf der letzten Stufe jedoch abgebrochen werden musste. Die Synthese startete ausgehend von dem 3,4,6-Tri-*O*-acetylglukal (**172**) (s. Abb. 107), welches als erstes durch die Reaktion mit Triethylamin in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und Methanol (1:1) in das entschützte D-Glukal (**179**) überführt wurde (s. Abb. 112).<sup>[95]</sup> Durch die Verwendung von Mesylchlorid und Essigsäureanhydrid mit Pyridin als Base und Lösungsmittel wurde das Mesylat **180** in 34% Ausbeute erhalten. Über eine Finkelstein-Reaktion mit Lithiumiodid in 2-Butanon wurde das 3,4-Diacetyl-6-iodo-glukal **181** in einer Ausbeute von 84% bekommen.

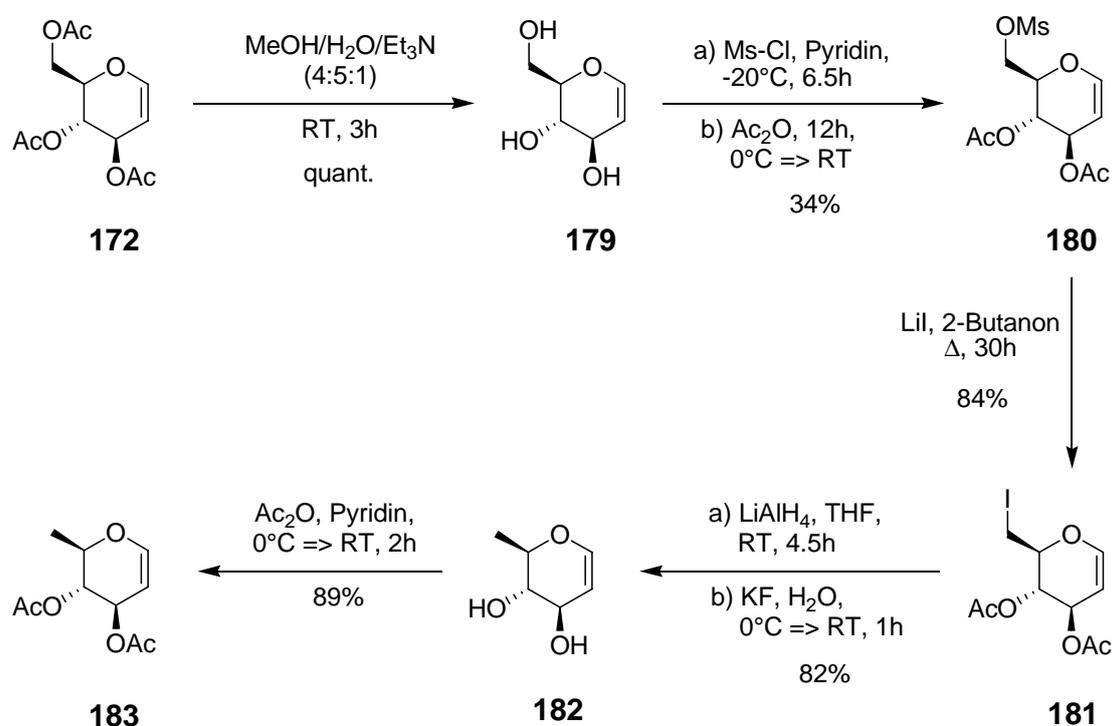


Abb. 112: Synthese des 3,4-Diacetyl-6-deoxy-glukals **183**

Das Iod wurde mit LiAlH<sub>4</sub> entfernt, unter gleichzeitigem Entschützen der Acetylschutzgruppen, wobei das 6-Deoxy-glukal **182** erhalten wurde. Ein Teil des 6-Deoxy-glukals **182** wurde anschließend wieder in Pyridin mit Essigsäureanhydrid in das 3,4-Di-*O*-acetyl-6-deoxy-glukal (**183**) überführt (s. Abb. 112).

Eine Addition von Methanol an das 6-Deoxy-Glucal **182** in Analogie zu einer Publikation von Dupradeau mit Camphersulfonsäure<sup>[99]</sup> beziehungsweise an das Acetyl-geschützte Glucal **183** mit Toluolsulfonsäure war nicht erfolgreich.

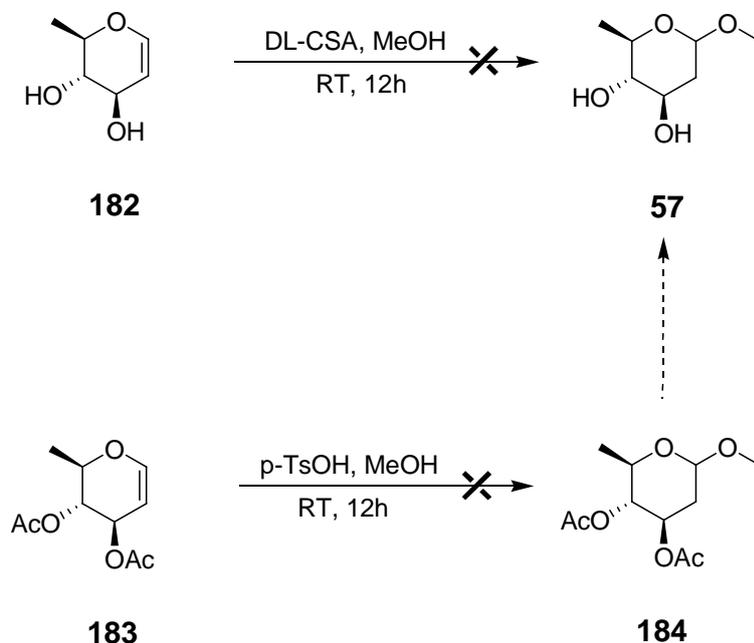


Abb. 113: Versuchte Synthese des Methyl-olivosids **57**

Aufgrund dieser Problematik wurde letztendlich eine vollkommen andere Herangehensweise gewählt. Auf der Basis der Olivose-Synthese von Roush *et al.*<sup>[43]</sup> wurde entschieden einen neuen Ansatz für die Synthese des Methyl-olivosids **57** zu versuchen. Dazu wurde ein Allyl-Grignard mit frisch destilliertem Crotonaldehyd (**186**) zum sekundären racemischen Alkohol *E*-Hepta-1,5-dien-4-ol (**65**) umgesetzt, der in 80% Ausbeute nach Destillation erhalten wurde (s. Abb. 114)

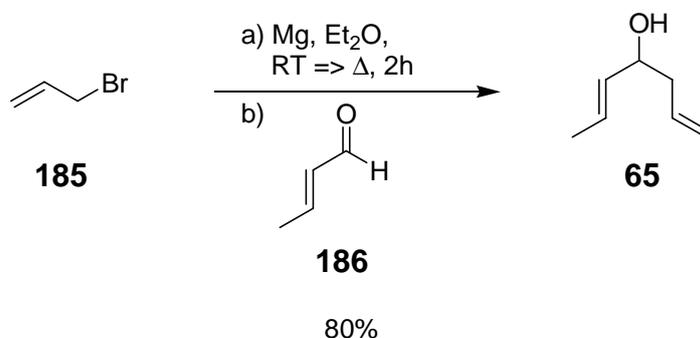


Abb. 114: Synthese von Hepta-1,5-dien-4-ol (**65**)<sup>[43]</sup>

Über eine darauffolgende kinetische Racematspaltung des Alkohols **65** nach Sharpless wurde das chirale Epoxid **66** erhalten. Während Roush *et al.* diese Reaktion noch mit stöchiometrischen Mengen an Titan-tetraisopropoxid und mit einem Überschuss an D-(-)-Diisopropyltartrat durchführte,<sup>[43]</sup> so konnte die Racematspaltung in dieser Arbeit katalytisch bezüglich des Titan-Komplexes und des chiralen Auxiliars durchgeführt werden. Dadurch konnte die Menge an benötigtem Weinsäureester deutlich reduziert werden, was zum einen die experimentelle Durchführung erleichterte, als auch unter finanziellen Gesichtspunkten von Vorteil ist.

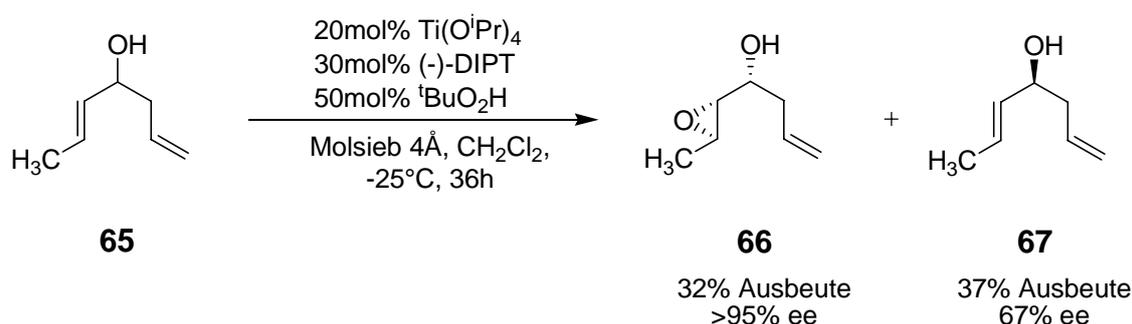


Abb. 115: Kinetische Racematspaltung von Hepta-1,5-dien-4-ol (**65**)

Der Epoxy-Alkohol **66** wurde anschließend mit Pyridin als Base in Dichlormethan bei Raumtemperatur mit Phenylisocyanat umgesetzt, wodurch ein chirales Urethan **187** erhalten wurde, welches nach der Aufarbeitung als hellbrauner Feststoff vorlag.

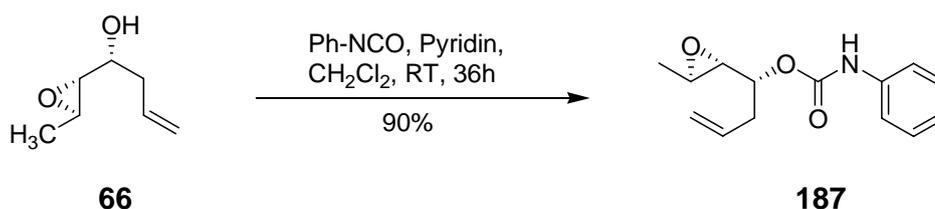


Abb. 116: Synthese des chiralen Urethans **187**<sup>[43]</sup>

Durch eine Lewis-Säure katalysierte Umlagerung des Urethans **187** mit Diethylaluminiumchlorid in Diethylether bei  $-20^{\circ}\text{C}$  wurde nach saurer Aufarbeitung mit 1.0M Schwefelsäure das Arabino-hept-1-en-4,5,6-triol-4,5-carbonat (**189**) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 67% erhalten.

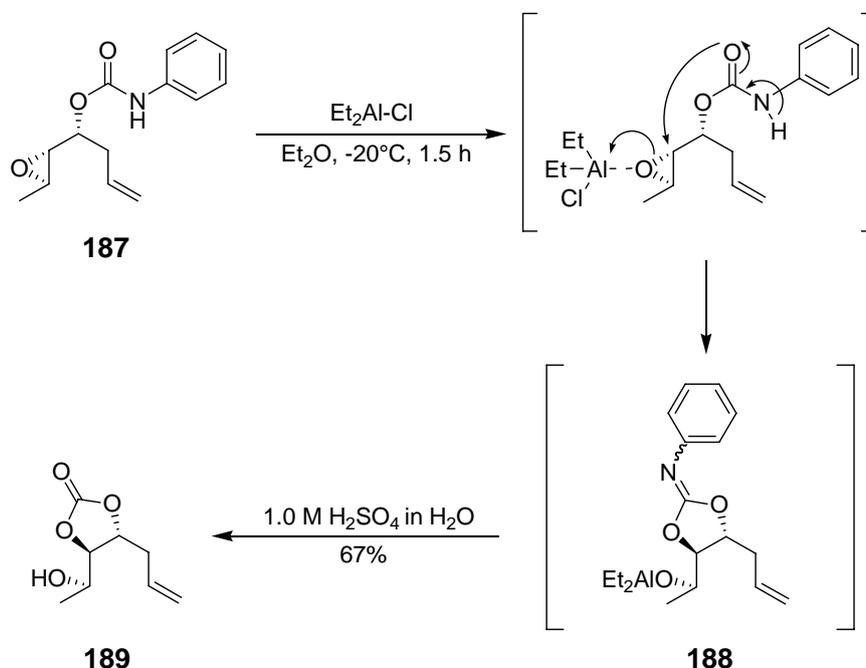


Abb. 117: Darstellung des Carbonats **189** nach Roush *et al.*<sup>[43]</sup>

Nach der Verseifung des Carbonats **189** wurde das Triol **190** erhalten (s. Abb. 118), welches über eine Ozonolyse direkt in die 2,6-Dideoxy-glukose **191** überführt wurde. Bei der Verseifung wurde beobachtet, dass die in der Literatur beschriebene Methode der Verseifung mit äquimolaren Mengen an Natriummethanolat in Methanol nur eingeschränkt geeignet ist für das Entschütten des Carbonats. Zum einen wird als Nebenprodukt Dimethylcarbonat gebildet, welches wiederum selbst ein Alkylierungsmittel ist und zum anderen läuft die Reaktion selbst nach 48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur nur unvollständig ab. Deswegen wurde für die Verseifung Natronlauge in Methanol gewählt, wodurch das Triol **190** nahezu quantitativ in 12 Stunden erhalten wurde. Außerdem bildet sich bei der Verwendung von Natronlauge nur Natriumcarbonat als Nebenprodukt, welches bei dieser Reaktion vollkommen unproblematisch ist.

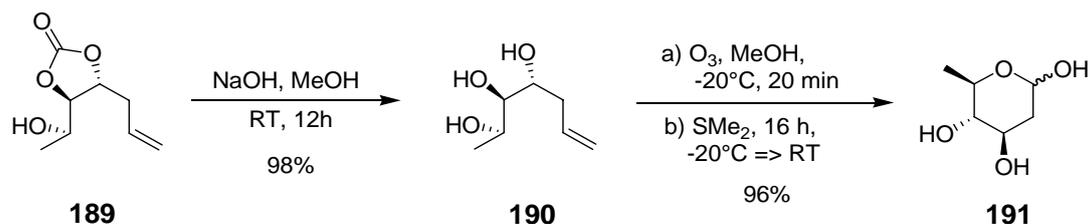


Abb. 118: Synthese von D-(+)-Olivose (**191**)<sup>[43]</sup>

Das Triol **190** wurde in absolutem Methanol aufgenommen und bei -20°C für 20 Minuten mit einer Mischung aus Ozon und Sauerstoff behandelt, worauf im Anschluss mit einer DC-Analyse kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Nachdem ein Überschuss an Dimethylsulfid zugegeben wurde, wurde die Reaktionslösung für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um vorhandene Ozonide zu reduzieren. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel wurde die D-(+)-Olivose (**191**) in 96% Ausbeute und 97% ee als hellbraunes Öl erhalten.

Nach einer Vorschrift von Bock *et al.*<sup>[100]</sup> wurde die D-(+)-Olivose (**191**) mit einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure in Methanol in einer Gesamtausbeute von 73% in das Methyl-olivosid (**57**) überführt.

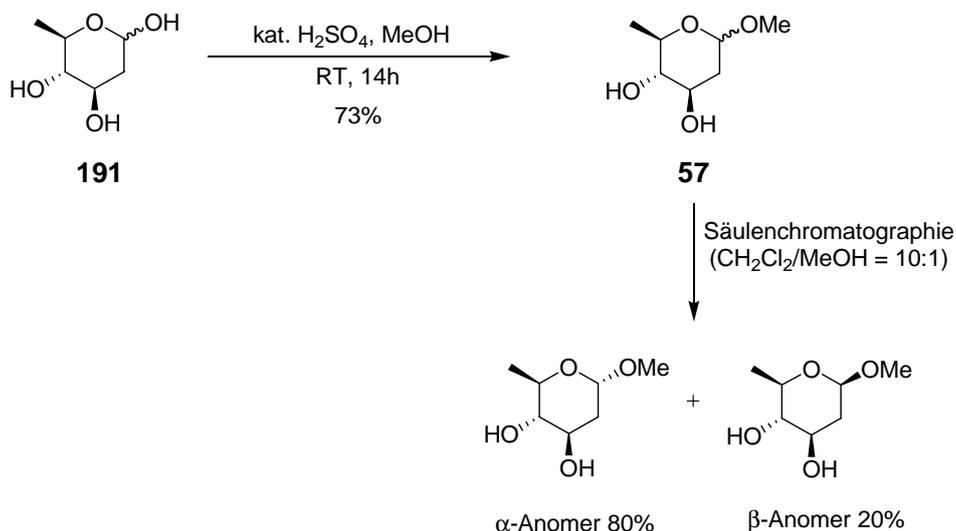


Abb. 119: Synthese des Methyl-olivosids **57** nach Bock *et al.*<sup>[100]</sup>

Nachdem das Methyl-olivosid **57** zur Verfügung stand, musste nur noch das partiell entschützte Anthracen **140** dargestellt werden. Zu diesem Zweck wurde versucht, das

geschützte Anthracen **158** selektiv in der C-8-Position zu entschützen, dass heisst die MOM-Schutzgruppe selektiv neben der TBS-Gruppe in der C-3-Position zu entfernen. Deshalb wurde entsprechend den Vorschlägen, die in dem Buch "*Protective Groups in Organic Synthesis*" von Th. Green gemacht werden,<sup>[79]</sup> verschiedene Methoden für das selektive Entfernen von phenolischen MOM-Schutzgruppen getestet.

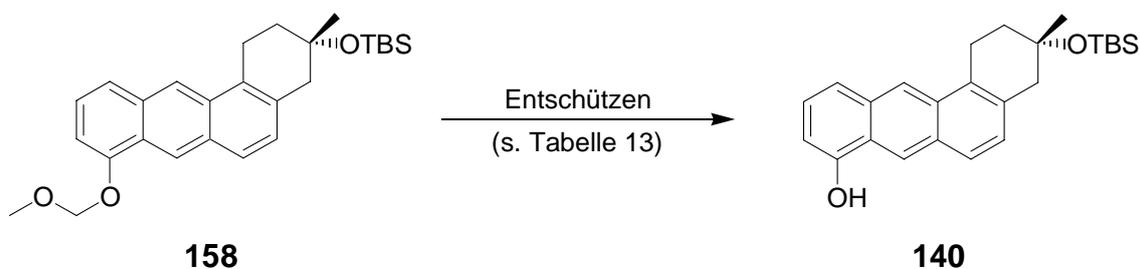


Abb. 120: Entfernen der phenolischen MOM-Gruppe von **158**

Die Erkenntnis aus diesen Untersuchungen ist, dass das Entschützen einer phenolischen MOM-Schutzgruppe in dem Fall des Anthracens **158** deutlich schwerer durchführbar ist, als es ursprünglich erwartet wurde. Besonders enttäuschend ist, dass sich die Reaktionsbedingungen im Fall von TMS-Br (Tab. 13, Eintrag 6), die sich in einem kleinen Ansatz bewährt haben, nicht auf einen größeren Ansatz

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	HO <sup>t</sup> Pr, kat. konz. HCl, THF, RT, 12h	0
2	kat. Ac-Cl, MeOH, RT, 6h	0
3	1 eq. Ac-Cl, MeOH, RT, 12h	Zersetzung
4	kat. methanolische HCl, MeOH, RT, 12h	Zersetzung
5	EtSH, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -80°C => -30°C, 1h	Zersetzung
6	TMS-Br, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Molsieb 4Å, -30°C => 0°C (50 mg Ansatz)	69%
7	TMS-Br, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Molsieb 4Å, -30°C => 0°C (0.5 g Ansatz)	Zersetzung

Tab. 13: Reaktionsbedingungen für das Entschützen MOM-Gruppe<sup>[79,101]</sup>

(Tab. 13, Eintrag 7) übertragen lassen. Neben diesen Erkenntnissen wurde zeitgleich auch beobachtet, dass wie in Abb. 111 gezeigt, die Glykosylierungsreaktionen von Anthracenen mit starken Lewis-Säuren bereits bei einfachen Systemen problematisch sind. Aufgrund dieser Beobachtung und der Probleme, die sich beim Entschützen der MOM-Schutzgruppe am Anthracen **158** ergeben haben, wurde beschlossen eine andere Strategie zu verfolgen.

Die neue Strategie folgte einer Idee von Marschalk *et al.*<sup>[28]</sup> (s. Kap. 1.4) bei der man sich einer sogenannten Redox-Umpolung bedient, um aus einem elektronenarmen Anthrachinon, das typischerweise nicht in der Lage ist, elektrophil substituiert zu werden, kurzfristig ein elektronenreiches Anthrahydrochinon macht, welches normalerweise sehr leicht mit Elektrophilen reagiert.<sup>[28]</sup> Diese Idee wurde bereits mehrfach von verschiedenen Arbeitsgruppen, wie zum Beispiel von K. Krohn (Uni Paderborn)<sup>[29]</sup> und G.-H. Schmalz (Uni Köln),<sup>[102]</sup> erfolgreich bei Naturstoffsynthesen eingesetzt. Zu diesem Zweck sollte das geschützte Anthrachinon **159** mit Natriumdithionit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) zunächst zum Anthrahydrochinon **192** reduziert und auf dieser Stufe, ohne isoliert zu werden, mit geeigneten Schutzgruppen geschützt werden.

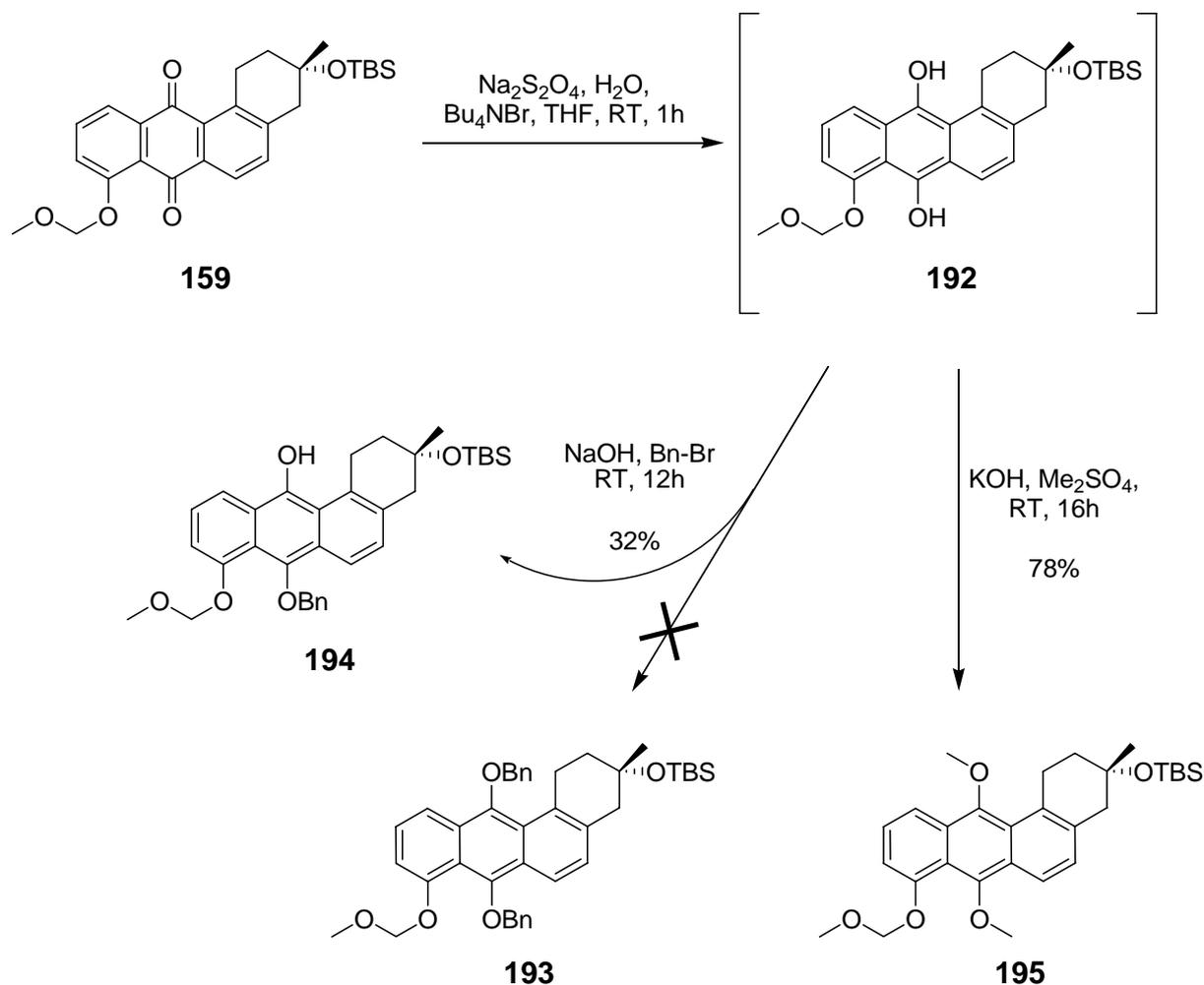


Abb. 121: Reduktion des Anthrachinons **159** mit Natriumdithionit und anschließendem Alkylieren

Zuerst wurde versucht, das Anthrahydrochinon **192**, dessen Bildung sich durch eine deutliche Farbänderung zeigte, mit Natronlauge und Benzylbromid als den entsprechenden

Dibenzylether **193** abzufangen, was aber nicht gelang. Stattdessen wurde der Monobenzylether **194** in einer Ausbeute von 32% erhalten, der für die weiteren Syntheseschritte jedoch nicht geeignet war. Als Alternative dazu wurde erfolgreich versucht aus dem Anthrahydrochinon **192** unter dem Einsatz von Kaliumhydroxid und Dimethylsulfat den Dimethylether **195** zu synthetisieren. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde der Dimethylether **195** in einer Ausbeute von 78% erhalten.

Nachdem Methylieren des Anthrahydrochinons **192** musste als nächstes die MOM-Schutzgruppe in der C-8-Position entfernt werden. Nachdem bereits äußerst erfolgreichen Einsatz von Acetylchlorid im Falle des Anthrachinons **158** schien Acetylchlorid auch in diesem Fall vielversprechend. Deshalb wurde der Entschützungsversuch des methylierten Anthrahydrochinons **195** analog zu Abb. 99 durchgeführt.

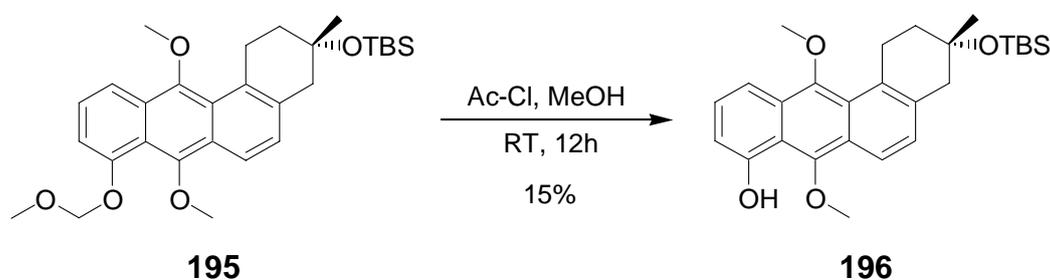


Abb. 122: Entschützen des methylierten Anthrahydrochinons **195** mit Acetylchlorid

Aufgrund der schlechten Ausbeute beim Entschützen vom Anthrahydrochinon **195** und der Vielzahl an Versuchen, die bei den vorhergehenden Untersuchungen benötigt wurden, lagen nach dieser Stufe nur noch 45 mg des Dimethylethers **196** vor. Für die noch folgenden Stufen, die für die Vervollständigung der Totalsynthese von Urdamycinon B benötigt werden, stellte dies zu wenig Substanz dar. Aufgrund des finanziellen und zeitlichen Aufwands, der für eine komplette Neusynthese der Verbindung **195** benötigt worden wäre, wurde beschlossen, die Synthese auf dieser Stufe abubrechen.

## 4.4 Studien zur Synthese von 5-Hydroxy-Angucyclinonen und 6-Aza-Angucyclinonen

Im letzten Abschnitt dieses Kapitels werden verschiedene Synthesen besprochen, die im Rahmen dieser Dissertation nicht erfolgreich beendet werden konnten. Die entscheidenden Gründe, warum die aufgeführten Projekte nicht beendet wurden, waren im wesentlichen Schwierigkeiten beim Durchführen von Reaktionen bzw. nicht funktionierende Reaktionen.

### 4.4.1 5-Hydroxy-Angucyclinone

Ein häufig zu beobachtendes strukturelles Merkmal der Angucyclinone ist das Auftreten unterschiedlichster Hydroxy-Funktionalitäten am Kern.

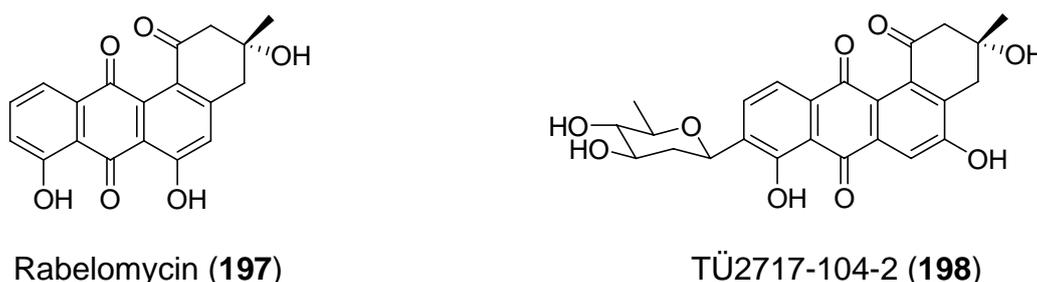


Abb. 123: Rabelomycin (**197**) und TÛ2717-104-2 (**198**)<sup>[14,16,103]</sup>

So kann man bei den Angucyclinonen mit einem aromatischen B-Ring häufig phenolische Gruppen, wie z.B. im Rabelomycin (**197**) oder bei dem Angucyclinon TÛ2717-104-2 (**198**), einer vom Urdamycinon B (**13**) abgewandelten Verbindung, beobachten. Die Fragestellung war nun, ob es möglich wäre, über eine kobalt-vermittelte [2+2+2]-Cycloaddition auch einen Hydroxy-substituierten Aromaten zu bekommen.

Um sich dieser Fragestellung anzunähern wurden zwei unterschiedliche Wege bestritten. So wurde zum einen versucht, einen benzylichen Alkohol über die kobalt-katalysierte Cycloaddition zu generieren, der dann über eine Baeyer-Villiger-Oxidation<sup>[104]</sup> in das entsprechende Phenol überführt werden soll. Zum anderen sollte die Möglichkeit geprüft werden, ob eine „maskierte“ Hydroxy-Funktionalität direkt über die Zyklisierungsreaktion eingeführt werden kann. Als geeignet erschien dabei die Verwendung einer Siletan-

Schutzgruppe,<sup>[105]</sup> die durch eine Tamao-ähnliche Oxidation in das Phenol transformiert werden kann.

Für die „Baeyer-Villiger-Route“ musste zunächst ein geeignetes Testsystem entwickelt werden, wobei das substituierte Octa-1,7-diin **201** und der Aldehyd **49** als Ausgangsverbindungen für die Synthese eines Triins geeignet erschienen. Aus diesem Triin sollte durch eine kobalt-vermittelte Cycloaddition ein Tetrahydro-benz[*a*]anthracen erhalten werden, welches strukturell den Angucyclinonen gleicht. Die Synthese des substituierten Octa-1,7-diins **201** gestaltete sich einfach. Durch eine Lithiierung des 1-TMS-octa-1,7-diins (**50**) und der darauffolgenden Umsetzung mit einem Überschuss an Paraformaldehyd wurde das Nona-2,8-diin-1-ol (**199**) erhalten, welches im nächsten Schritt mit Dihydropyran geschützt wurde. Nach Entfernen der TMS-Schutzgruppe stand bereits das benötigte Diin für die Addition an den aromatischen Aldehyd **49** zur Verfügung.

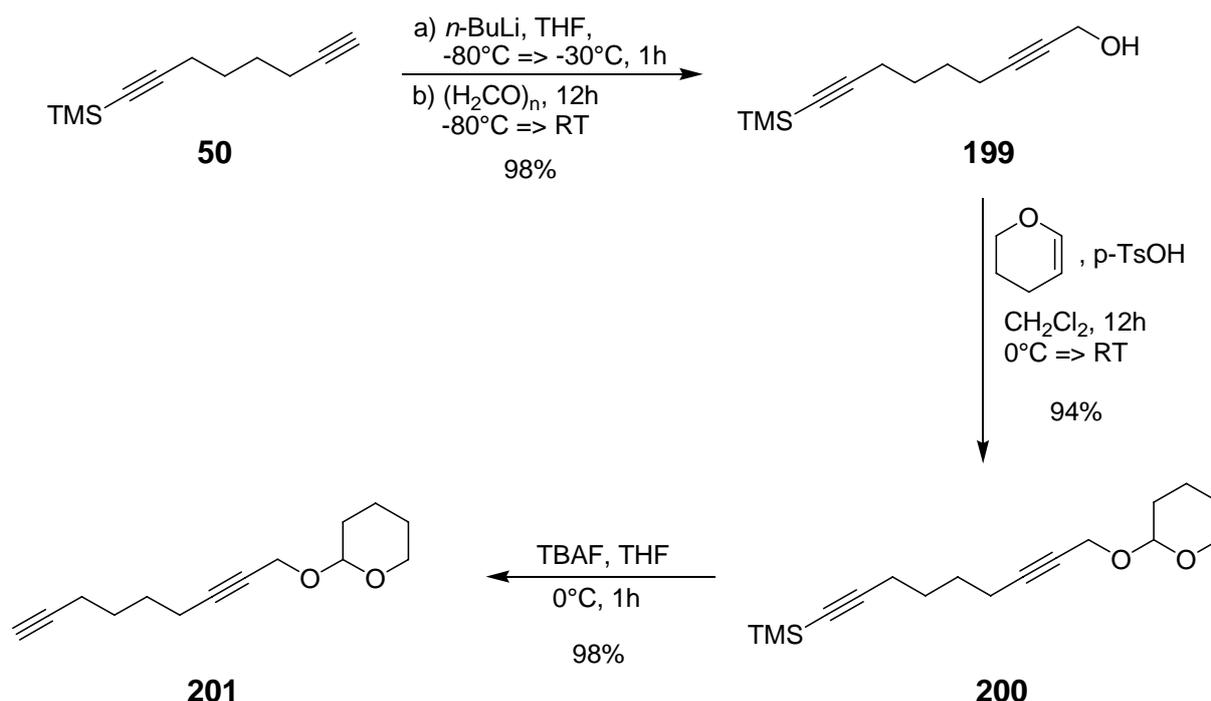


Abb. 124: Synthese des THP-geschützten Nona-2,8-diin-1-ols **201**

Das Diinol **201** wurde nach einer vorhergehenden Lithiierung mit *n*-BuLi an den Aldehyd **49** addiert (s. Abb. 125), wodurch das Triin **202** erhalten wurde. Die Abspaltung der TMS-Schutzgruppe aus dem Triin **202** erfolgte in einem Zweiphasen-Gemisch in Dichlormethan/Wasser mit Ammoniumfluorid und Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, wobei das teilentschützte Triin **203** dann mit 2,6-Lutidin und TBS-OTf in Dichlormethan in die Zyklisierungsvorstufe

**204** überführt wurde. Eine kobalt-katalysierte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition mit  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  lieferte das 5-substituierte Tetrahydrobenz[*a*]anthracen **205**.

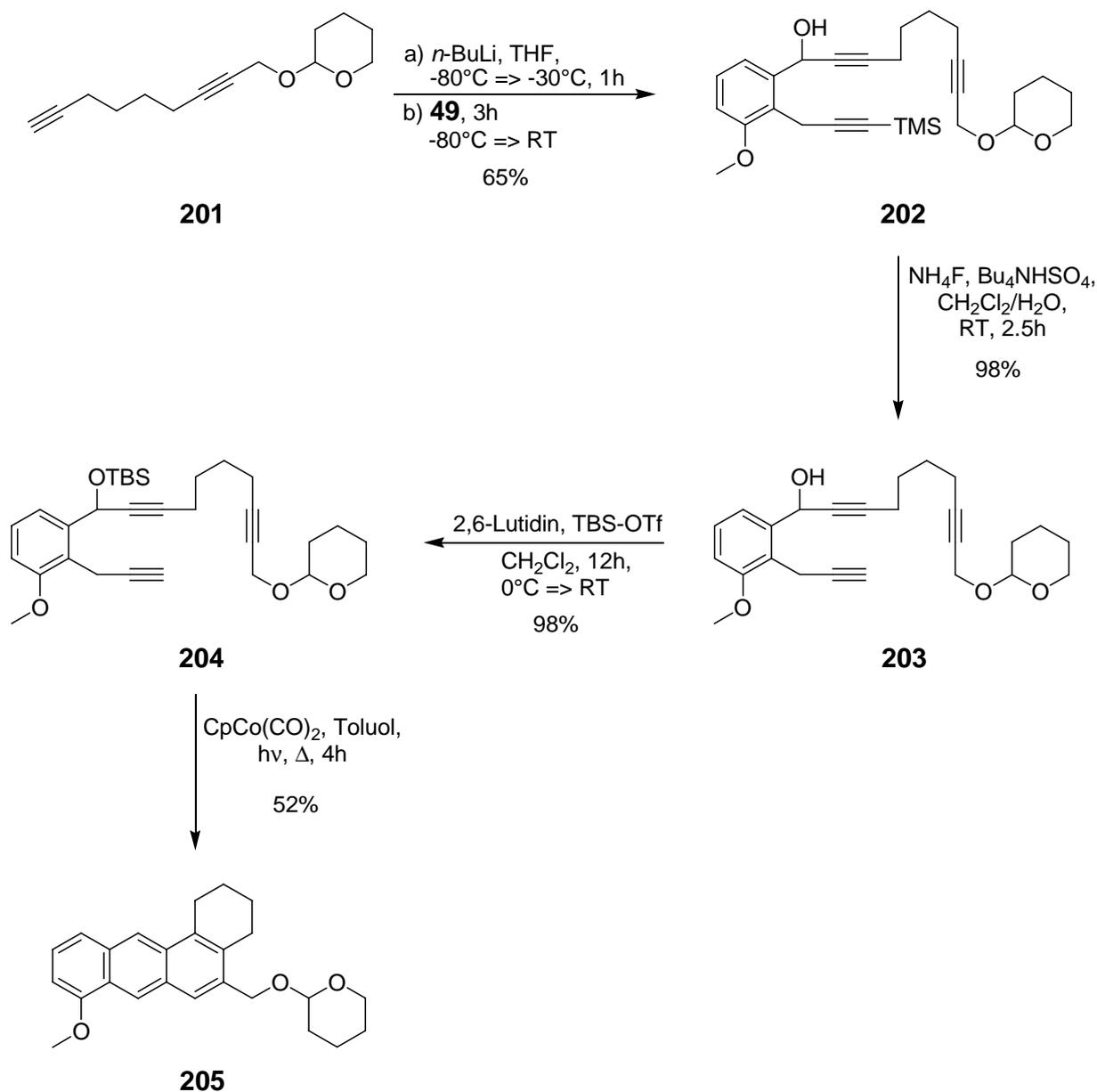


Abb. 125: Synthese des substituierten Tetrahydro-benz[*a*]anthracens **205**

Das substituierte Tetrahydro-benz[*a*]anthracen **205** wurde mit 3 Äquivalenten Methanol in Tetrahydrofuran mit einer katalytischen Menge an Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur entschützt (s. Abb. 126). Erstaunlicherweise zeigt sich das Benz[*a*]anthracen **205** äußerst empfindlich gegenüber „drastischeren“ Reaktionsbedingungen. Entschützungsversuche mit verdünnter (2M) Salzsäure in Tetrahydrofuran schlugen ebenso fehl, wie Versuche mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in reinem Methanol. Unter diesen Bedingungen

konnte mittels Dünnschichtchromatographie nach 1 - 2 Stunden bei Raumtemperatur nur noch die Zersetzung des geschützten Benz[*a*]anthracens **205** beobachtet werden.

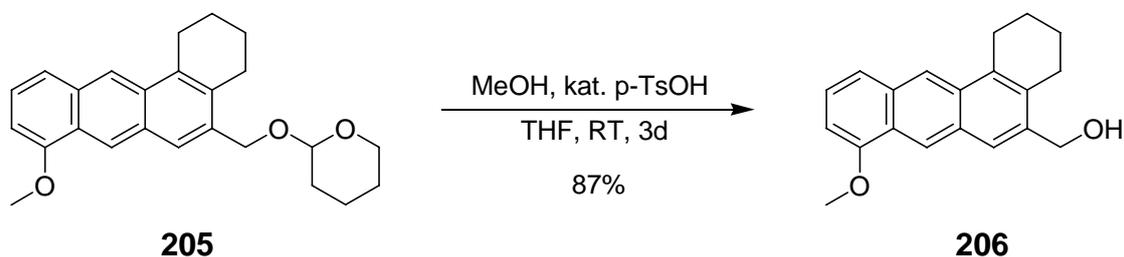


Abb. 126: Entschützen des substituierten Benz[*a*]anthracens **205**

Der benzyliche Alkohol **206** wurde nach der bereits bewährten Methode der Parikh-Doering-Oxidation<sup>[82]</sup> mit einem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in DMSO und Triethylamin zu dem entsprechenden Aldehyd **207** oxidiert, welcher unter der UV-Lampe eine gelbe Fluoreszenz zeigt.

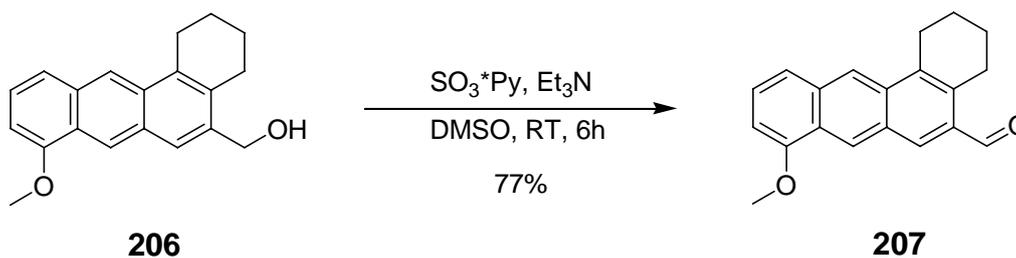


Abb. 127: Oxidation des benzylichen Alkohols **206** mittels der Parikh-Doering-Oxidation

Mit dem Tetrahydro-benz[*a*]anthracen-carbaldehyd **207** wurden Untersuchungen zur Baeyer-Villiger-Oxidation unternommen (s. Tabelle 14). Dabei handelt es sich um eine Umlagerungsreaktion (s. Abb. 128) bei der aus offenkettigen Ketonen oder Aldehyden die entsprechenden Ester bzw. im Falle zyklischer Ketone die jeweiligen Laktone erhalten werden. Als Sauerstoffquellen werden typischerweise verschiedene Persäuren oder Wasserstoffperoxid verwendet.

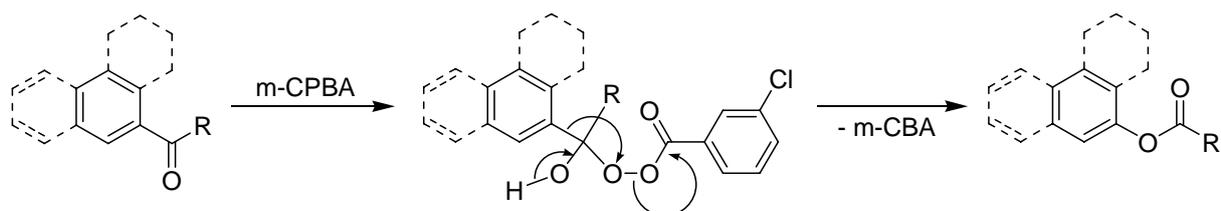


Abb. 128: Allgemeiner Mechanismus der Baeyer-Villiger-Oxidation nach Criegee<sup>[106]</sup>

Bei der Durchführung der Baeyer-Villiger-Oxidation zeigte sich, dass sich der 8-Methoxy-tetrahydro-benz[*a*]anthracen-5-carbaldehyd (**207**) unter sauren Bedingungen in Gegenwart eines Oxidationsmittels rasch zersetzt. Interessant ist, dass gerade die sauren bzw. Lewis-sauren Reaktionsbedingungen bei einer Reihe von Publikationen exzellente Ausbeuten bei ähnlichen Systemen lieferten,<sup>[107]</sup> während im vorliegenden Fall die sauren Reaktionsbedingungen nicht toleriert wurden und stattdessen zu Zersetzungsreaktionen führten.

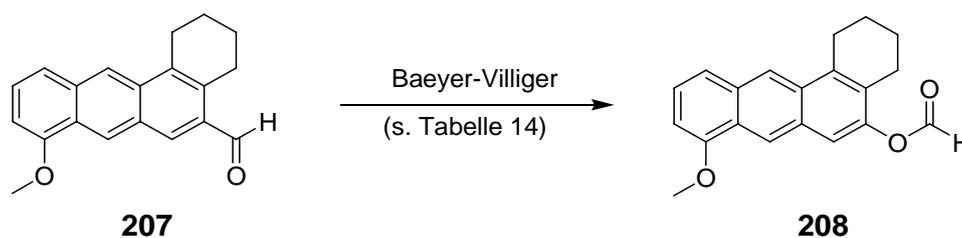


Abb. 129: Baeyer-Villiger-Oxidation

Unter schwach basischen Bedingungen dagegen konnte zumindest in geringen Ausbeuten eine Umsetzung beobachtet und auch der entstehende Ameisensäureester **208** säulen-chromatographisch isoliert und charakterisiert werden.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute an <b>208</b> (in %)
1	2 eq. m-CPBA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 2h	Zersetzung
2	2 eq. m-CPBA, kat. TFA, CHCl <sub>3</sub> , RT, 3h	Zersetzung
3	2 eq. m-CPBA, kat. TfOH, CHCl <sub>3</sub> , RT, 30min	Zersetzung
4	2 eq. m-CPBA, 3 eq. KHCO <sub>3</sub> , CHCl <sub>3</sub> , RT, 3h	11
5	3 eq. m-CPBA, 5 eq. Pyridin, CHCl <sub>3</sub> , RT, 3h	0
6	1.3 eq. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , KHSO <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , MeOH, RT, 12h	0

Tab. 14: Reaktionsbedingungen für die Baeyer-Villiger-Oxidation von **207**

Simultan zu den Untersuchungen der Baeyer-Villiger-Oxidation wurde begonnen ein chirales Octadiin **213** als Edukt für die Synthese einer analogen Verbindung zu TÜ2717-104-2 (**198**) darzustellen. Dazu wurde das Dibromid **147** mit *n*-BuLi zum lithiierten Enin **148** eliminiert, dann jedoch nicht mit TMS-Cl, sondern mit getrocknetem Paraformaldehyd abgefangen. Eine sauer-wässrige Aufarbeitung der Reaktionslösung mit Ammoniumchlorid ergab nach säulenchromatographischer Reinigung den Alkohol **209** in einer Ausbeute von 85% (s. Abb. 130).

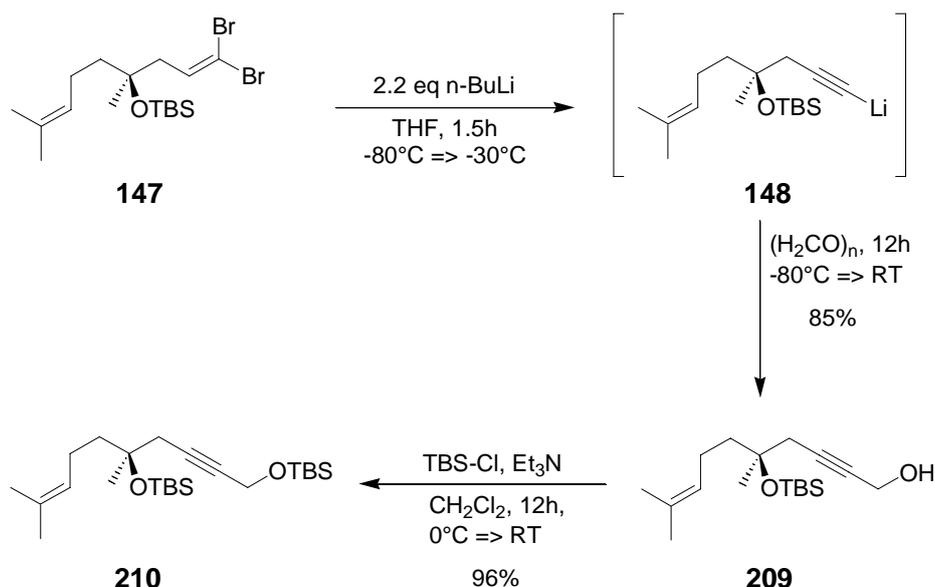
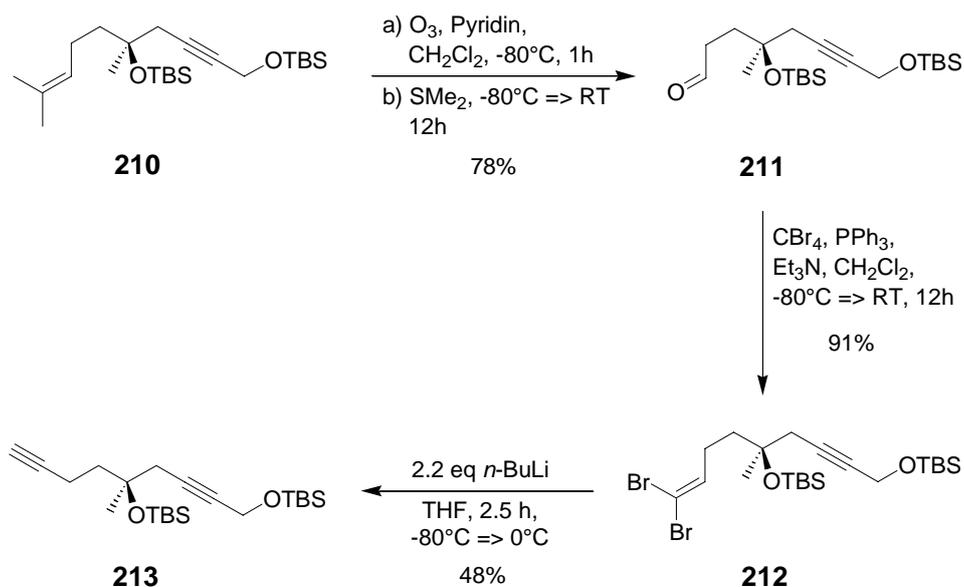
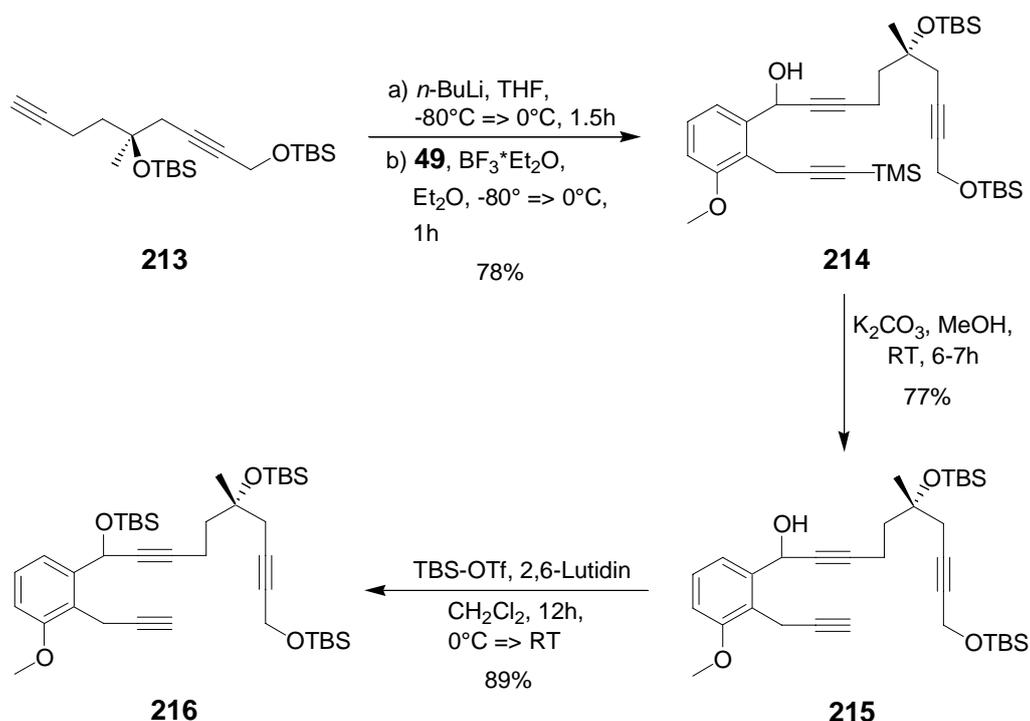


Abb. 130: Darstellung des geschützten Nona-7-en-2-in-1-ols **210**

Der Alkohol **209** wurde mit TBS-Cl und Triethylamin in einer hervorragenden Ausbeute von 96% nach der Reinigung in seiner TBS-geschützten Form erhalten. Das Enin **210** wurde nach dem bereits bekannten Schema unter basischen Bedingungen ozonolysiert, wobei der Aldehyd **211** mit einer Ausbeute von 78% erhalten wurde. Dieser wurde unter basischen Corey-Fuchs-Bedingungen zum substituierten Octadiin **213** umgesetzt (s. Abb. 131).

Abb. 131: Synthese des substituierten Octadiins **213**

Das Octadiin **213** wurde mit *n*-BuLi deprotoniert und Lewis-sauer an den Aldehyd **49** addiert, wodurch in 78% Ausbeute das Triin **214** erhalten wurde. Um die propargyliche TMS-Gruppe zu entfernen wurde das Triin **214** analog zu den vorhergehenden Synthesen zunächst mit getrocknetem Kaliumcarbonat in Methanol umgesetzt. Anschließend erfolgte das Schützen des sekundären Alkohols des Triins **215** mit TBS-OTf und 2,6-Lutidin, wodurch die Zyklisierungsvorstufe **216** erhalten wurde (s. Abb. 132).

Abb. 132: Synthese der Zyklisierungsvorstufe **216**

Das Triin **216** wurde unter dem Einsatz von äquimolaren Mengen des  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ -Katalysators zum Anthracen **217** zyklisiert (s. Abb. 133), wobei ähnlich den vorhergehenden Fällen auch diesmal eine Mischung aus dem direkten Zyklisierungsprodukt und dem durch die Eliminierung von TBS-OH entstehenden Anthracen **217** erhalten wurde. Das Produktgemisch aus der Zyklisierung wurde deshalb in technischem Dichlormethan gelöst und mit 1 Vol% Essigsäure versetzt, woraufhin die Lösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel wurde das Anthracen **217** analysenrein erhalten.

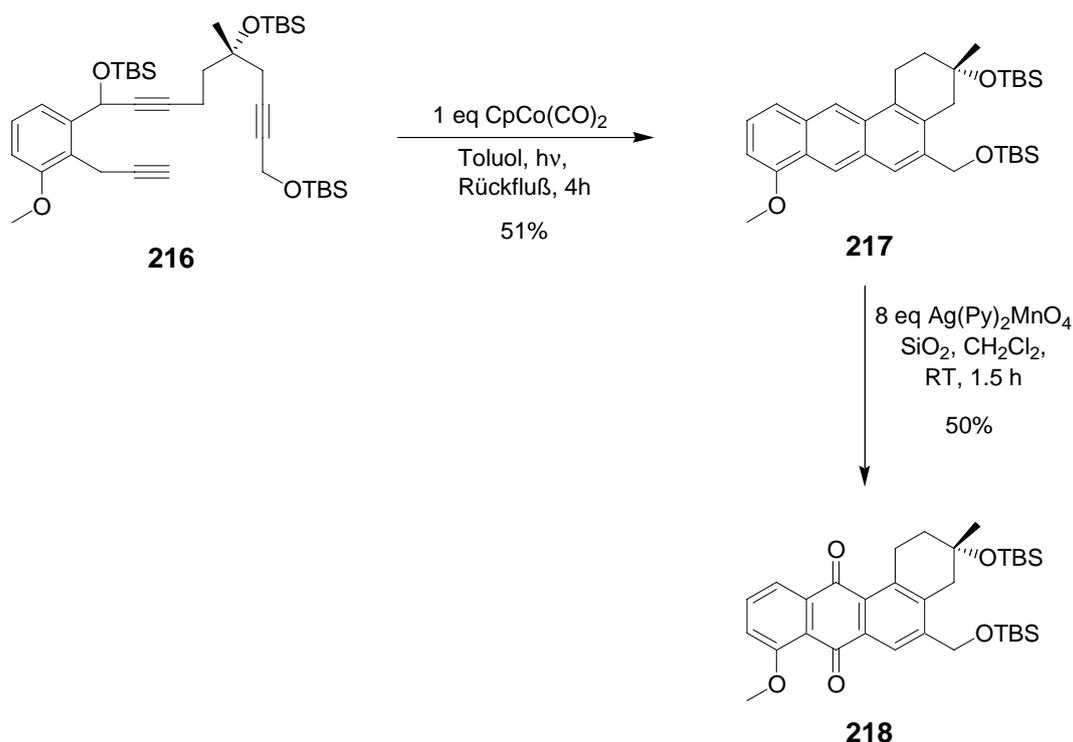


Abb. 133: Darstellung des chiralen Anthrachinons **218**

Da die Baeyer-Villiger-Oxidation am Anthracen-System **207** erhebliche Probleme bereitete, wurde überlegt, ob das elektronenärmere System eines Anthrachinons für die Baeyer-Villiger-Oxidation vielleicht besser geeignet wäre. Aus diesem Grund wurde der benzyliche Alkohol des Anthracens **217** nicht entschützt, sondern zunächst das Anthracen **217** mit Hilfe des Silberpermanganat-Komplexes  $\text{Ag}(\text{Py})_2\text{MnO}_4$  in das Anthrachinon **218** in einer Ausbeute von 50% überführt.

Anschließend wurde versucht, die primäre TBS-Schutzgruppe neben der tertiären TBS-Gruppe selektiv abzuspalten. Da bei der Synthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin bereits die Erfahrung gemacht wurde, dass es nicht möglich ist, eine tertiäre TBS-Gruppe mit TBAF abzuspalten, wurden diese Bedingungen gewählt, um das Entschützen der primären TBS-Schutzgruppe mit TBAF zu bewerkstelligen.

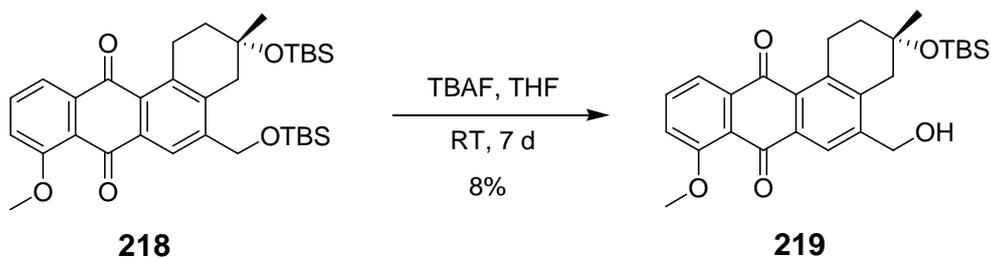


Abb. 134: Entschützen des Anthrachinons **218**

Nach der Aufarbeitung der Entschützungsreaktion konnten aber nur 10 mg des Alkohols **219** isoliert werden, wodurch eine Vervollständigung der Syntheseroute bis zum Aldehyd **221** nicht mehr möglich war.

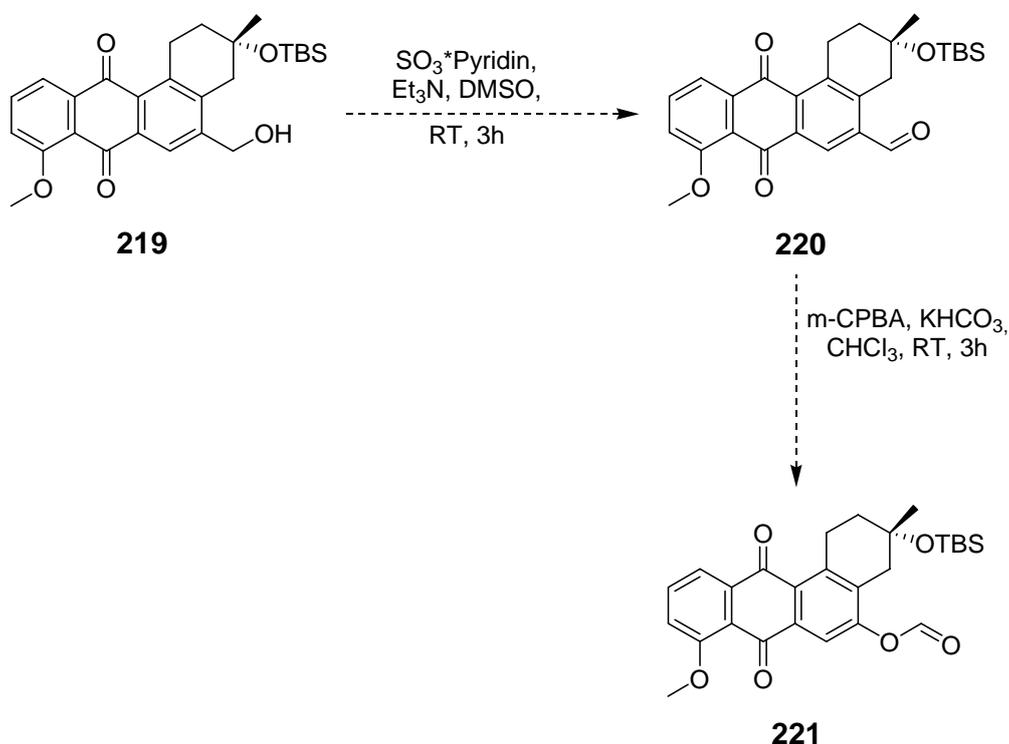


Abb. 135: Parikh-Doering-Oxidation von **219** und Baeyer-Villiger-Oxidation von **220**

Aufgrund der aufwendigen Synthese des Tetrahydro-benz[*a*]anthracen-5-carbaldehyds **207** und des Tetrahydro-benz[*a*]anthrachinons **219** und des dadurch verbundenen Zeit- und

Kostenaufwandes wurden die Untersuchungen zur Baeyer-Villiger-Oxidation zu Gunsten der Naturstoffsynthesen eingestellt.

Der andere Weg zur Darstellung eines 5-Hydroxy-tetrahydro-benz[*a*]anthracens über eine kobalt-katalysierte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition wurde mit einer Siletan-Schutzgruppe als "maskierter" OH-Gruppe getestet.

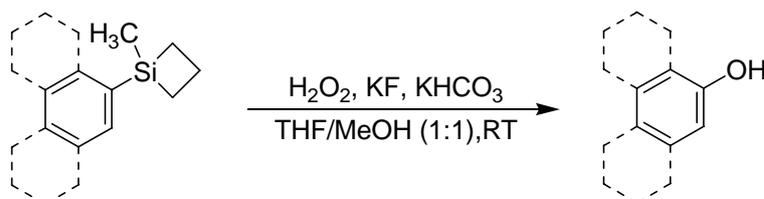


Abb. 136: Allgemeines Reaktionsschema nach Sunderhaus<sup>[105]</sup>

Es ist allgemein bekannt, dass Sauerstoff-Acetylen-Bindungen normalerweise höchst instabil sind und häufig, aber nicht immer, zu detonationsartigen Zersetzungen bei Raumtemperatur neigen.<sup>[108]</sup> Aus diesem Grund wurde entschieden, einen maskierten Alkohol zu verwenden, der nach der Zyklisierung zu einem Phenol oxidiert werden kann. Eine Möglichkeit, einen solchen maskierten Alkohol zu verwenden, bietet die Siletan-Schutzgruppe, die mit einer Tamao-ähnlichen Oxidation zu einem Alkohol oxidiert werden kann.<sup>[105]</sup>

Da das Siletan **225** in Form einer Silylschutzgruppe eingeführt werden sollte, es selbst kommerziell jedoch nicht erhältlich ist, wurde es zunächst über eine zweistufige Synthese hergestellt.

Dazu wurde im ersten Schritt über eine Hydrosilylierung von Allylchlorid (**223**) mit Dichlormethylsilan (**222**) das  $\gamma$ -Chloropropyl-dichloromethylsilan (**224**) erhalten. Da anders als in der Vorschrift<sup>[109a]</sup> nicht die Apparaturen zur Verfügung standen, um die Reaktion unter Druck durchzuführen, wurde die Reaktion bei Normaldruck unter Verwendung von Hexachlorplatinsäure als Katalysator durchgeführt.

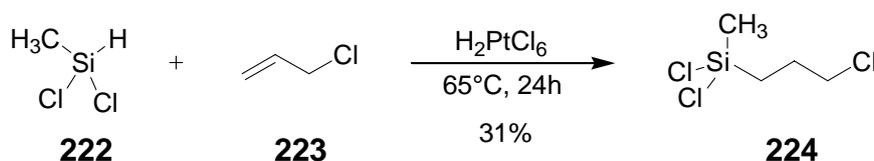


Abb. 137: Synthese von  $\gamma$ -Chloropropyl-dichloromethylsilan nach Ryan<sup>[109a]</sup>

Das Silan **224** wurde durch den Einsatz von Magnesium-Pulver in Diethylether über eine Grignard-Reaktion in 54% Ausbeute in das Siletan **225** transformiert.

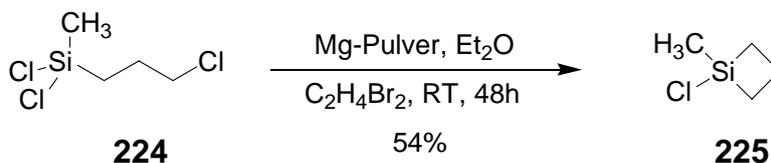


Abb. 138: Darstellung des Chlormethylsiletans **225** nach Auner<sup>[109c]</sup>

Das auf diese Weise erhaltene Siletan **225** wurde anstelle des Chlortrimethylsilans als Abfangreagenz bei der Corey-Fuchs-Eliminierung des Dibromids **147** verwendet (s. Abb 80). Dadurch veränderte sich die Reaktionssequenz wie folgt:

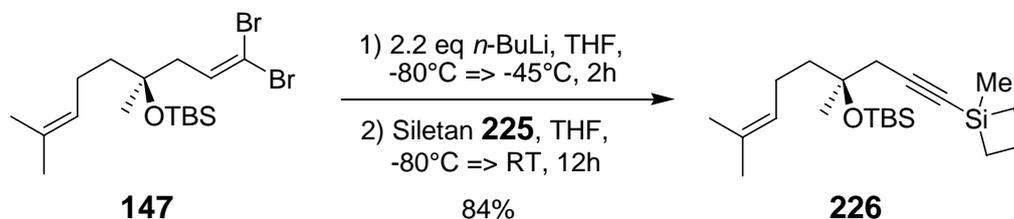


Abb. 139: Synthese des Siletan-geschützten Enins **226**

Entsprechend der Synthese des chiralen Octadiins **55** wurde das Enin **226** durch eine Ozonolyse unter basischen Bedingungen in den Aldehyd **227** überführt, wobei die Ausbeute (18%) deutlich niedriger, als erwartet, ausfiel.

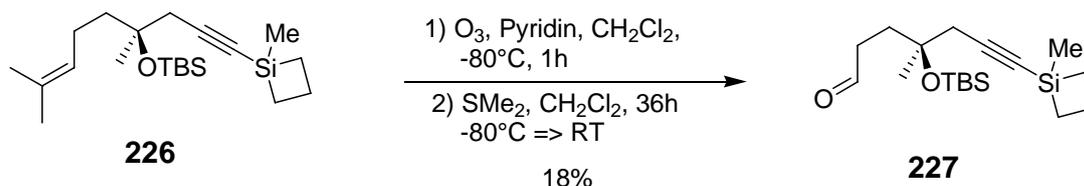


Abb. 140: Ozonolyse des Siletan-geschützten Enins **226**

Nach einer weiteren Corey-Fuchs-Reaktion und der anschließenden Eliminierung mit *n*-BuLi konnte das erwartete Siletan-geschützte Octadiin **229** nicht isoliert werden. Es zeigte sich, dass die Siletan-Schutzgruppe bei der Eliminierung mit *n*-BuLi quantitativ abgespalten wurde, wobei das Octadiin **230** anstelle des mono-geschützten Octadiins **229** erhalten wurde (s. Abb. 141).

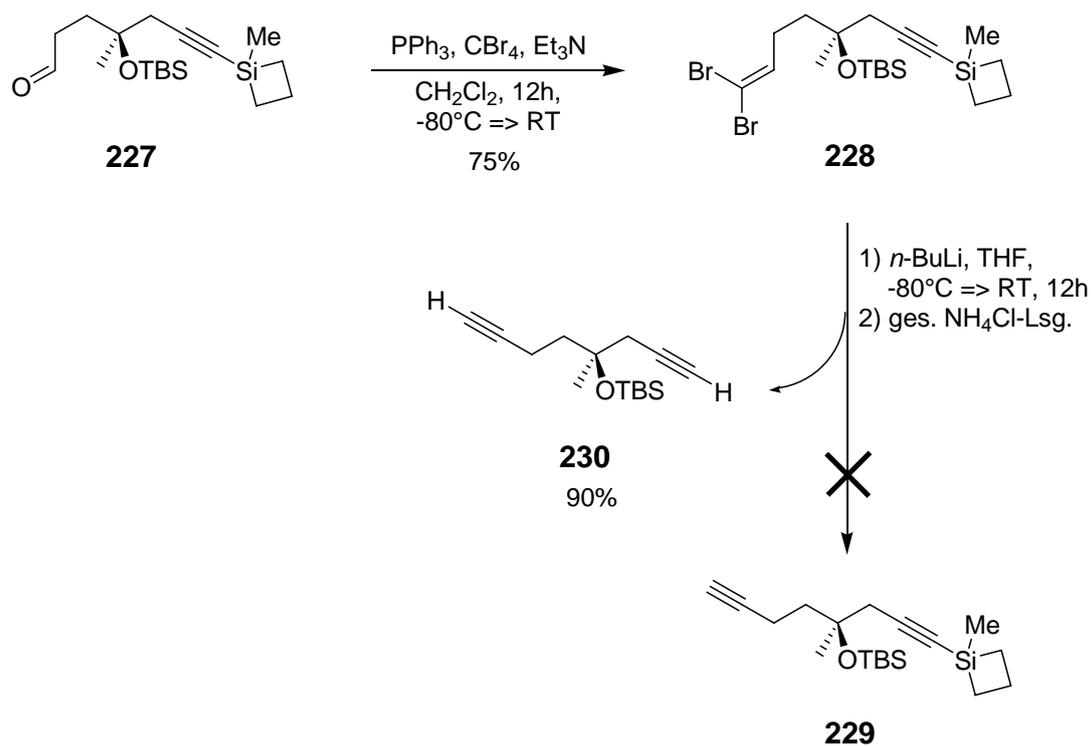


Abb. 141: Corey-Fuchs-Reaktion des mono-siletan-geschützten Aldehyds **227**

Aufgrund dieses unerwarteten Ergebnisses wurde die Idee einer Synthese von 5-Hydroxy-substituierten Angucyclinonen über die kobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition eines Siletan-geschützten Triins verworfen.

#### 4.4.2 6-Aza-Angucyclinone

Neben den Hydroxy-Funktionalitäten am aromatischen Kern der Angucyclinone erscheinen auch stickstoffhaltige Derivate der Angucyclinone von Interesse. Aufgrund der Tatsache, dass eine zunehmende Anzahl von Mikroorganismen und Keimen Resistenzen gegenüber den herkömmlichen bzw. natürlichen Antibiotika entwickeln ist es von entscheidender Wichtigkeit neue Substanzen zu finden, die als Antibiotika einsetzbar sind. Da die Anzahl der stickstoffhaltigen Angucyclinone verhältnismäßig klein ist, sollte untersucht werden, ob es möglich ist mit der kobalt-katalysierten intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition stickstoffhaltige Derivate von natürlichen Angucyclinonen zu synthetisieren. Dabei wurde als erstes Ziel ein bereits bekannter Vertreter der Aza-Angucyclinone,<sup>[110]</sup> das Phenanthroviridon (**12**), als Syntheseziel ins Auge gefasst (s. Abb. 142).

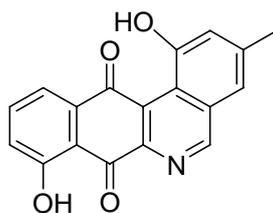
Phenanthroviridon (**12**)

Abb. 142: Phenanthroviridon (**12**), ein Vertreter der 6-Aza-Angucyclinone

Unter der Annahme, dass sich durch den Einbau eines Stickstoff-Atoms in den Ring die bekannten Reaktionen nach wie vor durchführen lassen, wurde folgender retrosynthetischer Ansatz erstellt:

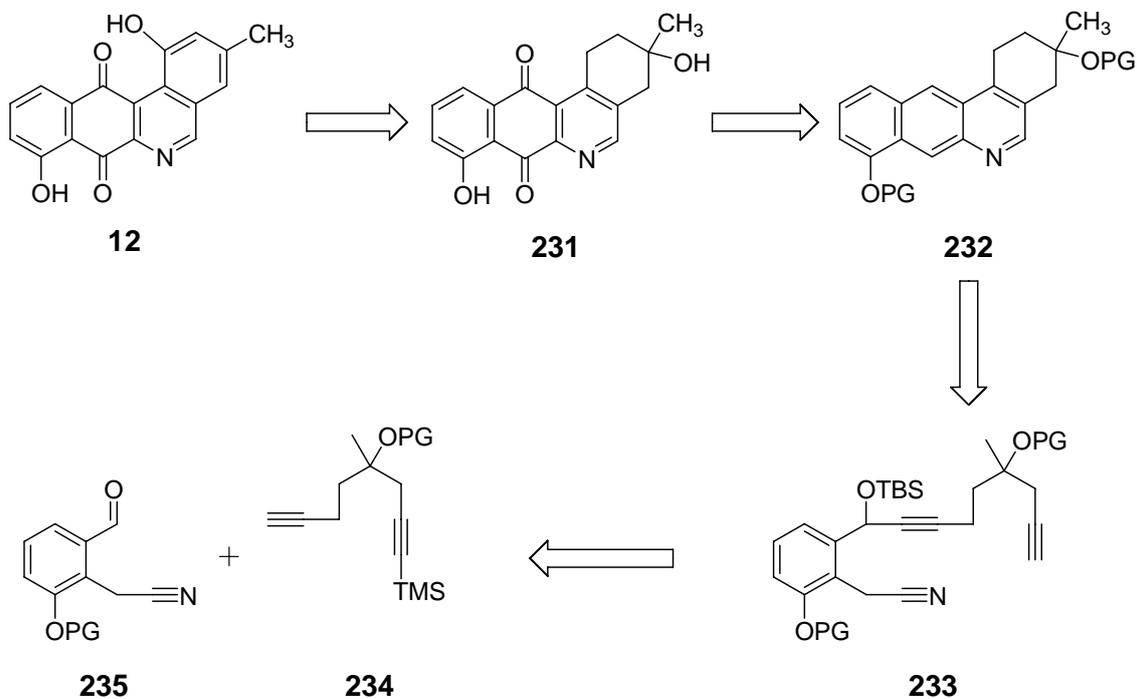


Abb. 143: Retrosynthese für die Darstellung von Phenanthroviridon über eine kobalt-katalysierte intramolekulare [2+2+2]-Cycloaddition

Da in dieser Arbeit bereits verschiedenste substituierte Octadiene synthetisiert wurden, bestand der Schwerpunkt der folgenden Untersuchungen auf der Synthese von 2-Cyanomethyl-substituierten Benzaldehyden der Form von Verbindung **235**.

Auf der Basis einer Publikation von Wislicenius<sup>[111]</sup> aus dem Jahre 1886, in der beschrieben wurde, dass es möglich ist, das Phtalid **236** mit Kaliumcyanid nukleophil zu öffnen, wurde eine Synthese für 2-Cyanomethyl-substituierte Aldehyde entwickelt.

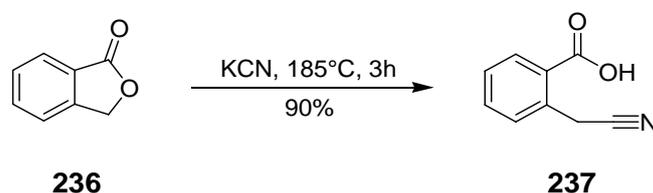


Abb. 144: Ringöffnung mit Kaliumcyanid nach Wislicenius<sup>[111]</sup>

Um die Reproduzierbarkeit dieser Publikation zu überprüfen, wurde entsprechend dieser Versuchsvorschrift kommerziell erhältliches Phtalid **236** mit einem zweifachen Überschuss an Kaliumcyanid fein gemörsert. Das erhaltene farblose Pulver wurde anschließend im Ölbad für 3 Stunden auf 185°C erhitzt, wobei sich beim Überschreiten von 175°C eine beige-farbene Schmelze bildete, die sich leicht mit einem Rührfisch rühren lies. Nach circa 2 Stunden veränderte sich die Farbe dieser Schmelze nach dunkelbraun und nach 2.5 Stunden bildete sich eine feste Kruste auf der Oberfläche. Nachdem die Schmelze auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde der Feststoff in möglichst wenig Wasser gelöst, woraufhin das Produkt **237** durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure ausgefällt wurde.

Da für die Erzeugung eines zyklisierungsfähigen Diinnitrils ein Aldehyd benötigt wird, an den ein Diin addiert werden kann, musste ein Weg gefunden werden, auf dem man die Carbonsäure, welche durch die Ringöffnung erhalten wurde, zu einem Aldehyd reduzieren kann. Da es keine literaturbekannte Methode gibt, um eine Carbonsäuren in Gegenwart eines Nitrils selektiv zu einem Aldehyd zu reduzieren wurde ein zweistufiger Prozess verfolgt. Dazu wurde die Carbonsäure **237** mit Hilfe von Natriumborhydrid und Iod in THF zu dem entsprechenden Benzylalkohol **238** reduziert.<sup>[112]</sup>

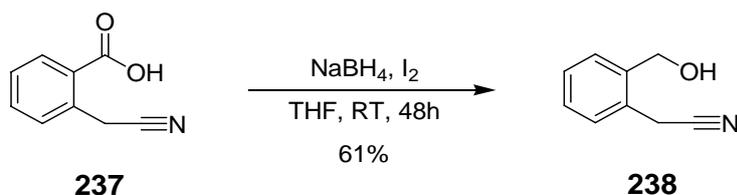


Abb. 145: Reduktion der Säure **237** mit NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub><sup>[112]</sup>

Der Benzylalkohol **238** wurde mittels des Dess-Martin-Periodinans **239**<sup>[113]</sup> zum Aldehyd **240** oxidiert, der nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 60% isoliert wurde.

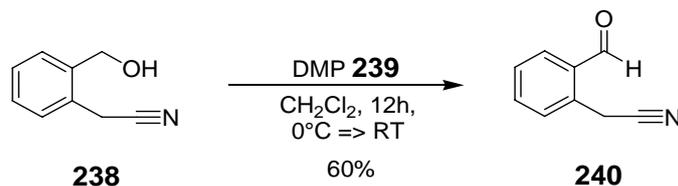
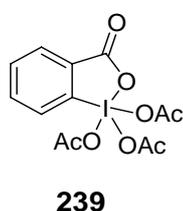


Abb. 146: Oxidation des Benzylalkoholes **238** mit Dess-Martin-Periodinan **239**



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	DMP <b>239</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C => RT, 12h	60%
2	MnO <sub>2</sub> (Merck KGaA), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT, 5 Tage	58%
3	SO <sub>3</sub> *Pyridin, NEt <sub>3</sub> , DMSO, RT, 5h	0%

Tab. 15: Oxidation des Benzylalkohols **238**

Alternative Methoden für die Oxidation des Alkohols **238** zum Aldehyd **240** wurden ebenfalls getestet. Als Fazit kann man sagen, dass das Periodinan **239** tendenziell die besseren Ausbeuten lieferte, bei deutlich verkürzter Reaktionszeit gegenüber Mangandioxid.

Nach der erfolgreichen Synthese des Aldehydes **240** wurde versucht auch 3-substituierte 2-Cyanomethyl-benzaldehyde über den gleichen Reaktionspfad zu synthetisieren.

Diesem Ansatz folgend sollte als nächstes 3-Hydroxy-benzoesäure nach einer Vorschrift von Bühler *et al.*<sup>[114]</sup> mit Formalin mittels Chlormethylierung in das 4-Hydroxy-phthalid umgesetzt werden.

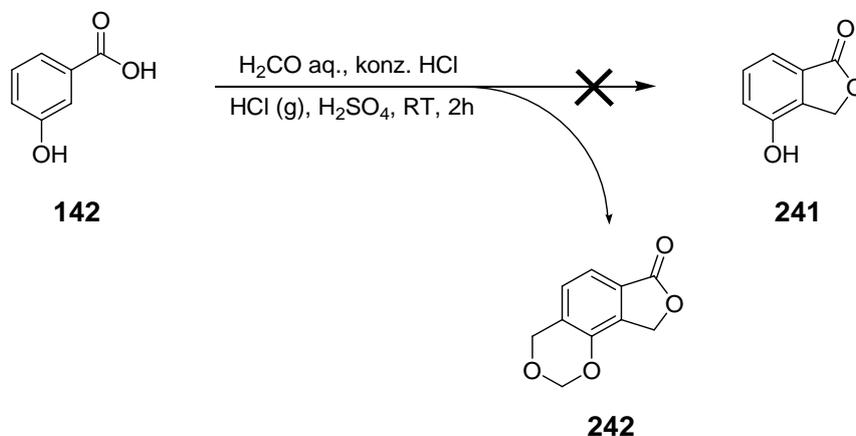


Abb. 147: Chlormethylierung von 3-Hydroxybenzoesäure **142** nach Bühler *et al.*<sup>[114]</sup>

Entgegen der Vorschrift konnte aber kein 4-Hydroxy-phthalid **241** isoliert werden, sondern das zweifach chlormethylierte Produkt **242**, weswegen die Synthesepanung dahingegen geändert wurde, dass man anstelle der 3-Hydroxy-benzoesäure (**142**) die 3-Methoxy-benzoesäure (**127**) unter den von Chakravarti *et al.* <sup>[115]</sup> berichteten Bedingungen verwendete.

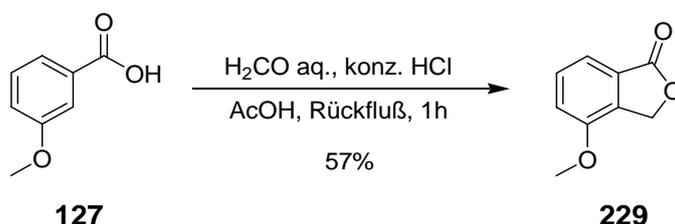


Abb. 148: Synthese von 4-Methoxy-phthalid nach Chakravarti *et al.* <sup>[115]</sup>

Das 4-Methoxy-phthalid (**229**) wurde analog zu der von Wislicenius beschriebenen Versuchsvorschrift mit 2 Äquivalenten Kaliumcyanid bei 185°C umgesetzt. <sup>[111]</sup> Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde die 2-Cyanomethyl-3-methoxy-benzoesäure (**230**) in 69% Ausbeute erhalten.

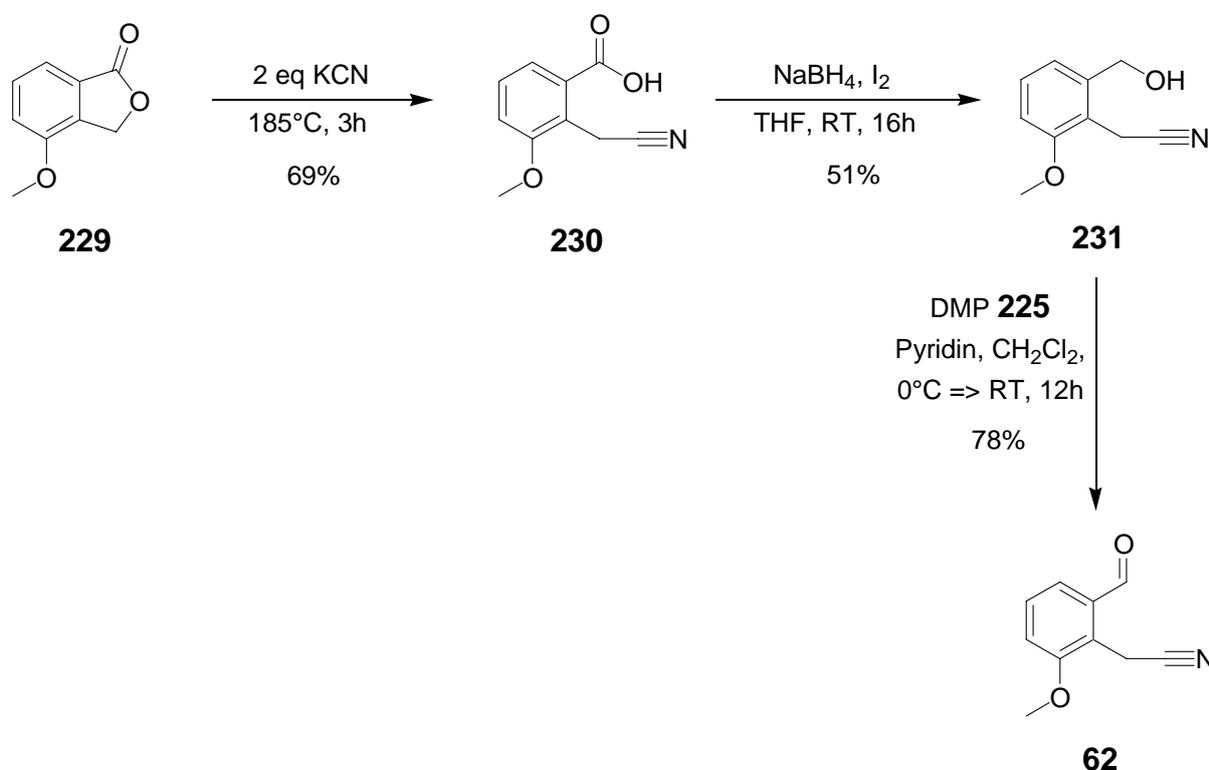


Abb.149: Synthese von 2-Cyanomethyl-3-methoxy-benzaldehyd (**62**)

Durch den zweistufigen Prozess der Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> und Iod und der nachfolgenden Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan (**225**) wurde der Aldehyd **62**, welcher die Stickstoff-analoge Verbindung zu Aldehyd **49** darstellt, in einer Gesamtausbeute von 16% über 4 Syntheseschritte erhalten.

Mit den beiden Aldehyden **226** und **62** wurden Additionsversuche mit 1-TMS-octa-1,7-diin (**50**) unternommen, wobei sich zeigte, dass durch das Einführen eines Nitrils auf der Seite des aromatischen Aldehydes die Ausbeuten deutlich zurückgehen.



Abb. 150: Addition von TMS-Octadiin **50** an die beiden Aldehyde **226** bzw. **62**

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute an <b>232</b> (R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H) in %	Ausbeute an <b>233</b> (R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Me) in %	Ausbeute an <b>234</b> (R <sup>1</sup> =OMe, R <sup>2</sup> =H) in %
1	a) <i>n</i> -BuLi, THF, -80°C => -30°C, 1h b) <b>226</b> , THF, -80°C => -20°C, 2h	8	---	---
2	a) <i>n</i> -BuLi, THF, -80°C => -30°C, 1h b) MgBr <sub>2</sub> , -80°C => -30°C, 1h c) <b>226</b> , THF, -80° => 0°C, 2h	0	---	---
3	a) <i>n</i> -BuLi, THF, -80°C => -30°C, 1h b) <b>226</b> , THF, -80°C => -10°C, 2.5h c) 3 eq MeI, -10°C => RT, 12h	---	10	---
4	a) <i>n</i> -BuLi, THF, -80°C => -30°C, 1h b) <b>226</b> , THF, -80°, 2h c) Me-OTf, -60°C, 12h	---	Polymer.	---
5	a) <i>n</i> -BuLi, THF, -80°C => 0°C, 2h b) <b>62</b> , THF, -15°C, 2h	---	---	7
6	a) <i>n</i> -BuLi, THF, -80°C => 0°C, 2h b) CeCl <sub>3</sub> *THF, -80°C => 0°C, 2h c) <b>62</b> , THF, -80° => RT, 12h	---	---	56

Tab. 16: Addition von TMS-Octadiin **50** an die Aldehyde **226** und **62**

Es zeigte sich dabei, dass sich durch eine Transmetallierung von Lithium auf Cer die Ausbeute bei der Addition des metallierten Octadiins deutlich steigern lässt. Die

Transmetallierung wurde in diesem Fall mit einem  $\text{CeCl}_3 \cdot 2\text{THF}$ -Komplex durchgeführt, der 24 Stunden vor seiner Verwendung aus frisch mit Thionylchlorid getrocknetem  $\text{CeCl}_3$  und absolutem THF hergestellt worden war. Dazu wurde das  $\text{CeCl}_3$  für 6 Stunden in THF in einer  $\text{N}_2$ -Atmosphäre unter Rückfluss gekocht und anschließend für 18 Stunden bei Raumtemperatur in THF gerührt wurde, wobei ein sehr feiner weißer Niederschlag, dem  $\text{CeCl}_3 \cdot 2\text{THF}$ , erhalten wurde, welcher dann als Suspension zum Transmetallieren verwendet wurde.

Das auf diese Weise erhaltene Diinnitril **234** wurde mit TBS-OTf und 2,6-Lutidin in Dichlormethan bei  $0^\circ\text{C}$  geschützt, wobei das TBS-geschützte Diinnitril **235** gewonnen wurde. Mit Hilfe von Kaliumcarbonat und Methanol wurde dann die terminale TMS-Schutzgruppe entfernt, wodurch die Zyklisierungsvorstufe **236** bekommen wurde.

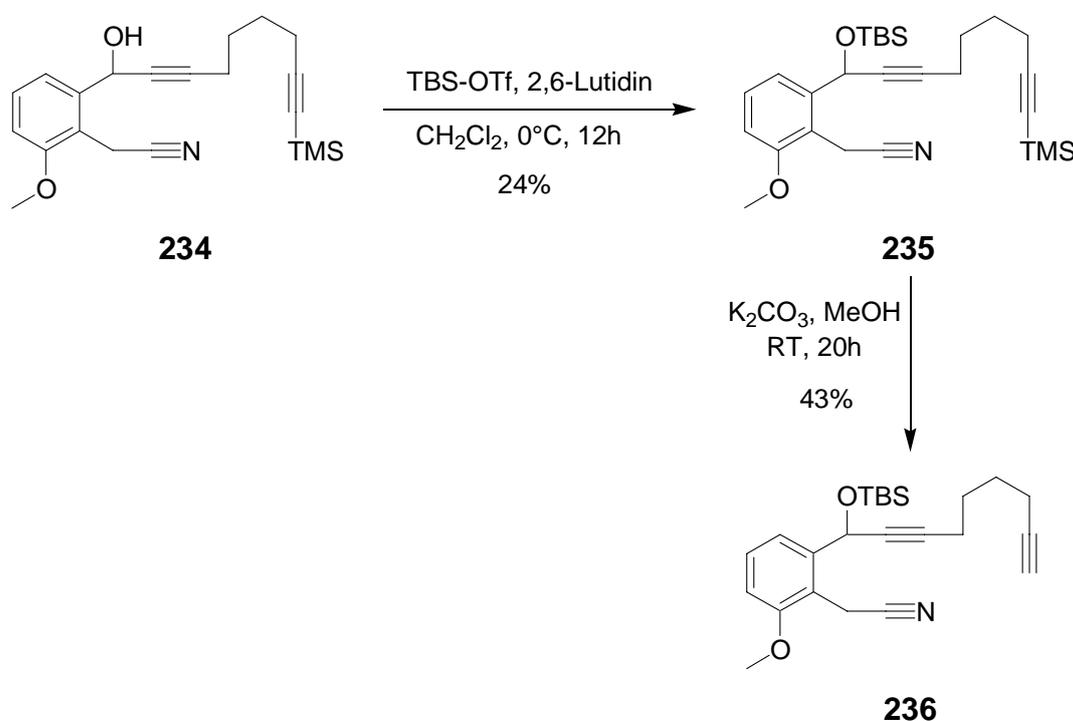


Abb. 151: Synthese der Zyklisierungsvorstufe **236**

Im Falle des Diinnitrils **234** wurde im Gegensatz zu den früheren Synthesen eine umgekehrte Schutzgruppenstrategie verfolgt. Während bei den Triinen zunächst die TMS-Schutzgruppen entfernt wurden und anschließend der sekundäre Alkohol TBS-geschützt wurde, so funktionierte diese Herangehensweise beim Diinnitril **234** nicht. D. h. das Entfernen der TMS-Gruppe konnte noch unter basischen Bedingungen mit Kaliumcarbonat in Methanol durchgeführt werden, wodurch das Diinnitril **237** erhalten wurde, wohingegen das TBS-

Schützen des sekundären Alkohols mit TBS-OTf und 2,6-Lutidin zu keiner isolierbaren Menge des Diinnitrils **236** führte (s. Abb 152).

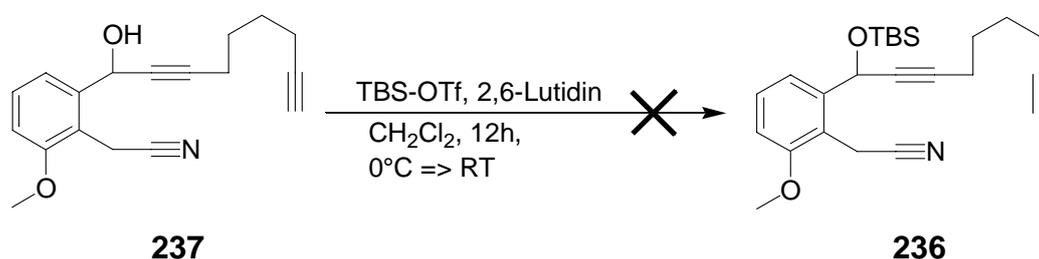


Abb. 152: Schützen des Diinnitrils **237** mit TBS-OTf

Das Diinnitril **236** wurde mit äquimolaren Menge des CpCo(CO)<sub>2</sub>-Katalysators umgesetzt, wobei nach 4 Stunden mittels DC-Analyse kein Diinnitril **236** mehr nachweisbar war. Daraufhin wurde die Reaktion abgebrochen, indem die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt wurde, wobei ein Gemisch aus dem direkten Zyklisierungsprodukt **238** und dem fluoreszierenden Phenanthridin **239** erhalten wurde. Das Gemisch wurde in technischem Dichlormethan gelöst und für 12 Stunden mit 1 Vol% verdünnter Salzsäure gerührt, wobei nach Reinigung über Kieselgel das Phenanthridin **239** als einziges Produkt in einer Ausbeute von 60% bezogen auf das Diinnitril **234** isoliert wurde (s. 153).

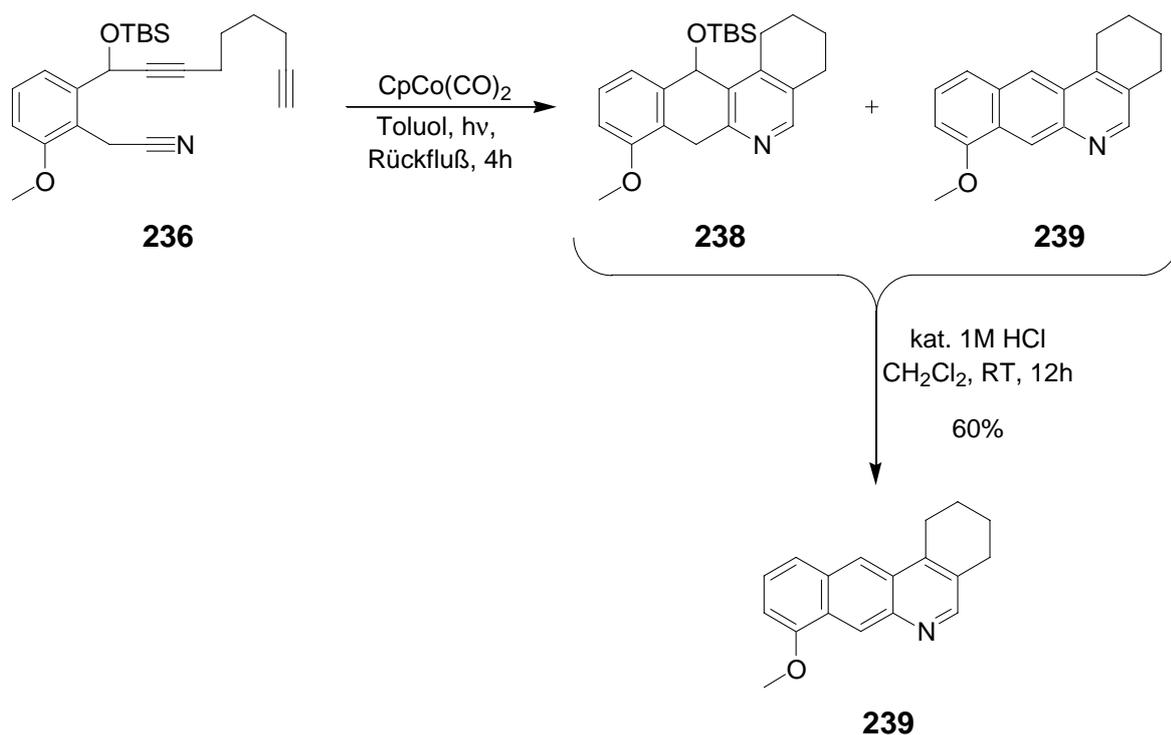


Abb. 153: Kobalt-vermittelte Zyklisierung des Diinnitrils **236**

Mit der Synthese des Phenanthridins **239** konnte somit gezeigt werden, dass der Zugang zu den Aza-Angucyclinonen über eine kobalt-vermittelte [2+2+2]-Cycloaddition möglich ist. Unter der Voraussetzung, dass Methoden zur Oxidation des Phenanthridins **239** gefunden werden, besteht die Möglichkeit der Synthese von Phenanthroviridon (**12**) und anderen Aza-Analoga zu den bereits bekannten Angucyclinonen.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei konvergente und asymmetrische Naturstoffsynthesen von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) und (-)-Tetrangomycin (**10**) erfolgreich durchgeführt. Neben den beiden erfolgreichen Naturstoffsynthesen wurde eine weitere dritte Totalsynthese von Urdamycinon B (**13**) begonnen, zu deren Zweck auch zwei verschiedene Deoxy-Zucker synthetisiert und deren Synthesen gegenüber den literaturbekannten optimiert wurden. Des Weiteren wurden Untersuchungen zur Baeyer-Villiger-Oxidation von aromatischen Aldehyden, einer Anwendungsmöglichkeit der Siletan-Schutzgruppe und der kobalt-vermittelten intramolekularen [2+2+2]-Cycloaddition von Diinnitrilen im Hinblick auf die Totalsynthese von Phenanthroviridon (**12**) durchgeführt.

### (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**)

In ersten Teil dieser Arbeit wurde aus dem literaturbekannten Aldehyd **49** und dem racemischen Diin *rac*-**126** in einer konvergenten Synthese in 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7% der racemische Naturstoff *rac*-8-*O*-Methyltetrangomycin (*rac*-**15**) hergestellt. Die längste lineare Synthesesequenz umfasste dabei 11 Stufen, wobei auf der 5. Stufe die Zusammenführung des Aldehydes **49** und des racemischen Diins *rac*-**126** durchgeführt wird.

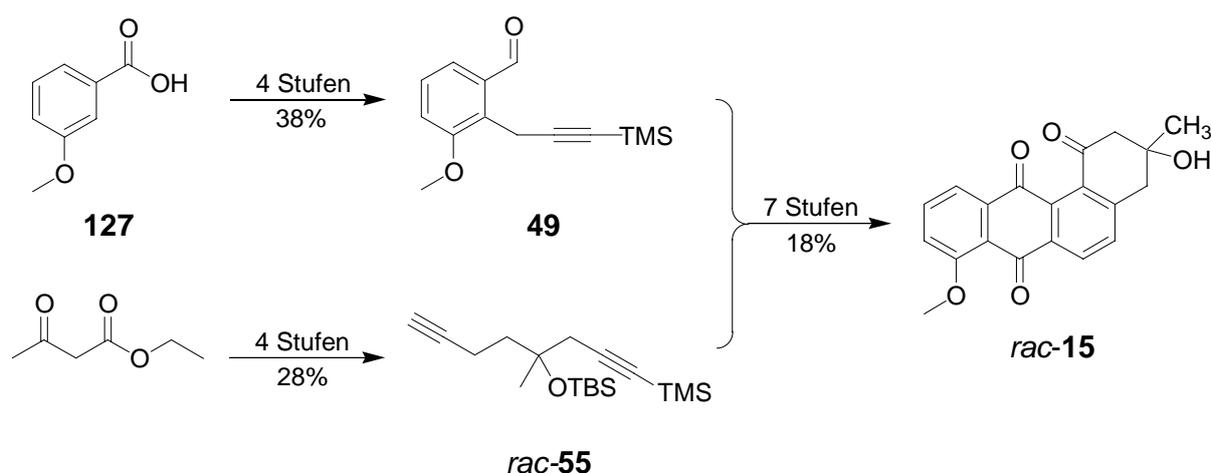


Abb. 154: Konvergente Totalsynthese von *rac*-**15**

Auf der Basis der Erkenntnisse, welche mit der Durchführung der racemischen Totalsynthese gewonnen wurden, wurde eine enantioselective konvergente Totalsynthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde aus dem Naturstoff Geraniol (**58**) das chirale Octadiin **55** synthetisiert, das über eine lineare 11-stufige Synthese in einer Ausbeute von 49% und einem Enantiomerenüberschuss von 91% ee erhalten wurde. Die entscheidenden Reaktionen bei der Darstellung des Octadiins **55** waren die Sharpless-Epoxidierung, die Corey-Fuchs-Reaktion und die Ozonolyse unter basischen Bedingungen. Somit wurde der Naturstoff (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) in einer Gesamtausbeute von 9% und einem Enantiomerenüberschuss von 91% ee erhalten, wobei die Gesamtstufenanzahl der Synthese 22 Stufen umfasste, von denen die längste durchgängige Synthesesequenz 18 Stufen beinhaltet.

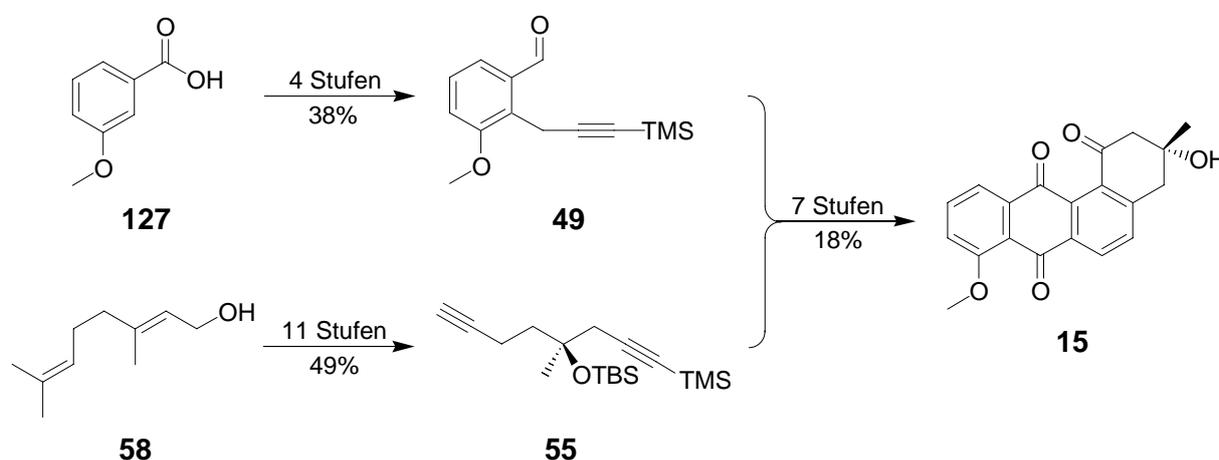


Abb. 155: Konvergente und asymmetrische Totalsynthese von **15**

### (-)-Tetrangomycin (**10**)

Da aus der Synthese von (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin bereits bekannt war, dass es nicht möglich ist, unter Lewis-sauren Bedingungen den Methyl-Ether in der C-8-Position zu spalten, musste ein anderer Weg gefunden werden, um den Naturstoff **10** darzustellen. Aufgrund der konvergenten Gestaltung der Synthese wurde deshalb ein Derivat des Aldehydes **49** synthetisiert, bei dem die phenolische OH-Gruppe in der C-8-Position nicht als Ether, sondern als Acetal geschützt wurde. Dadurch änderte sich das Syntheschema von (-)-Tetrangomycin (**10**) auf der Seite der aromatischen Aldehyd-Komponente dahingegen, dass die 3-Methoxy-benzoessäure (**127**) durch die 3-Hydroxy-benzoessäure (**142**) ersetzt wurde. Somit konnte der Naturstoff (-)-Tetrangomycin (**10**) in einer Gesamtausbeute von 9% und

einem Enantiomerenüberschuss von 90% ee erhalten werden, wobei die Gesamtstufenanzahl der Totalsynthese 26 Stufen beinhaltete und die längste Synthesesequenz 19 Stufen umfasste.

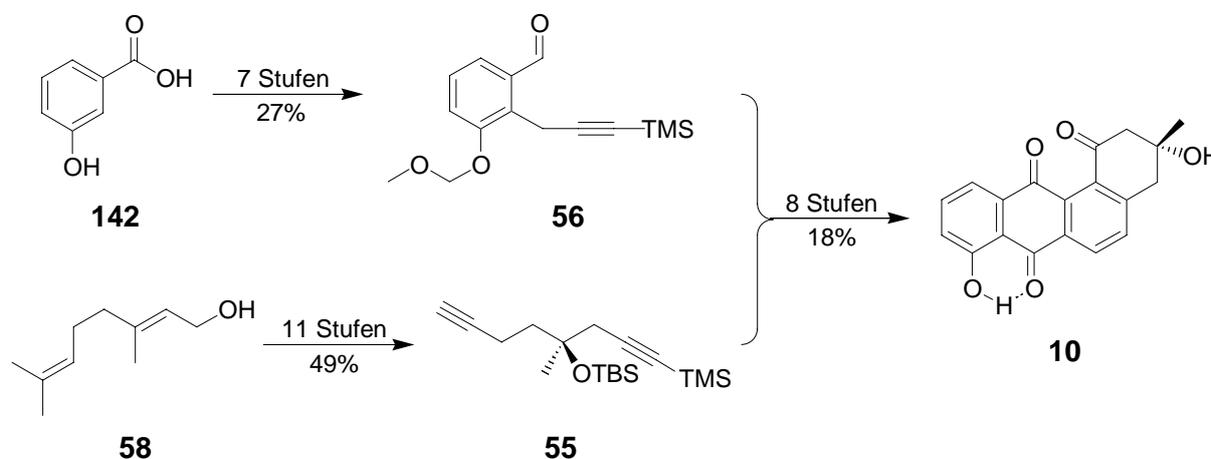


Abb. 156: Konvergente und asymmetrische Totalsynthese von **10**

### Urdamycinon B (**13**)

Aus den beiden Bausteinen, dem Diin **55** und dem Aldehyd **56**, sollte unter Einbeziehung eines dritten Bausteins, dem D-(+)-Methyl-Olivosid **57**, der Naturstoff Urdamycinon B (**13**) synthetisiert werden. Zunächst wurde versucht, das Methyl-olivosid (**57**) aus der D-(+)-Glukose (**169**), einem Mitglied des "chiral pool", herzustellen, jedoch scheiterte die Synthese auf der letzten von acht Stufen. Deshalb wurde die D-(+)-Olivose (**191**) aus einem achiralen Edukt, dem *E*-Hepta-1,5-dien-4-ol (**65**), hergestellt, wobei eine kinetische Racematspaltung nach Sharpless einen wesentlichen Schritt dieser Synthese darstellte. Somit wurde das D-(+)-Methyl-olivosid (**57**) in einer linearen 7-stufigen Reaktionssequenz in einer Ausbeute von 11% hergestellt. Nachdem aber mit der ursprünglich geplanten Lewis-sauren Addition von Deoxy-Zuckern an Anthracene keine guten Erfahrungen gesammelt wurden, wurde das methylierte Anthrahydrochinon **196** als ein besser geeigneter Kupplungspartner betrachtet. Aufgrund diverser synthetischer Probleme und der teilweise sehr niedrigen Ausbeuten wurde die konvergente Totalsynthese von Urdamycinon B (**13**) jedoch auf der Stufe des methylierten Anthrahydrochinons **196** abgebrochen.

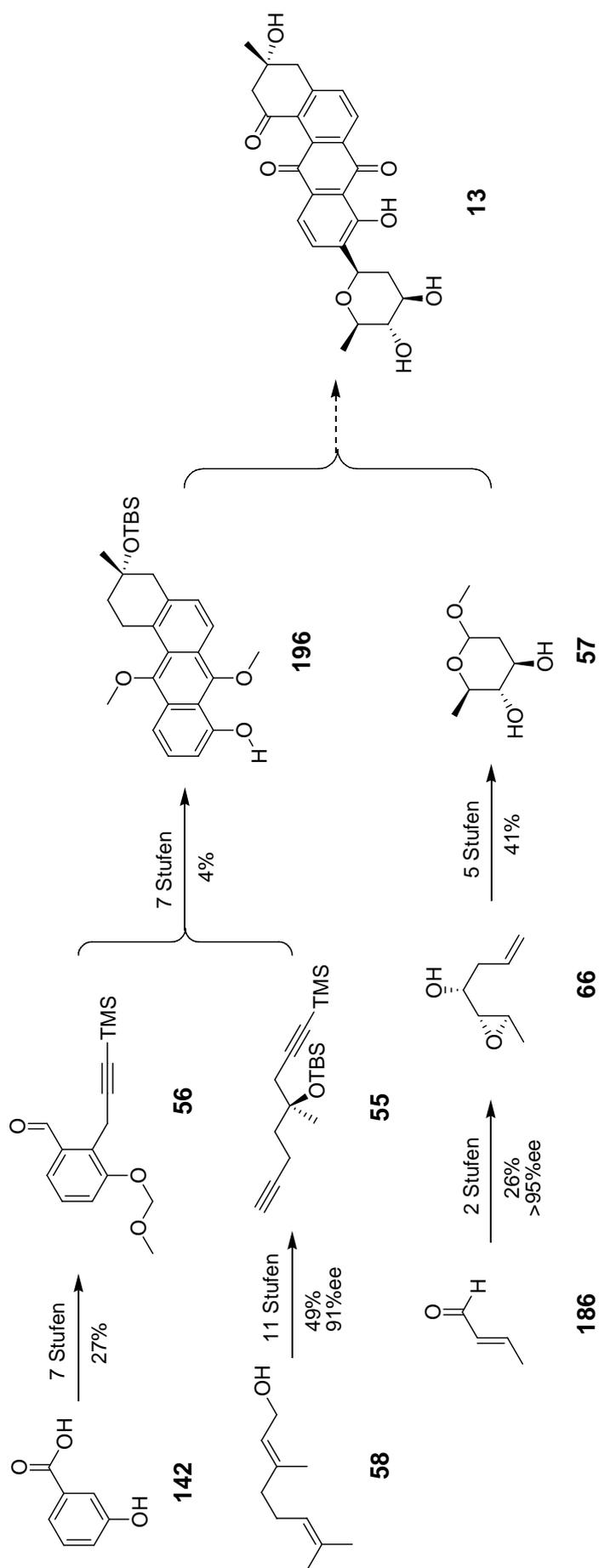


Abb. 157: Geplante konvergente und asymmetrische Totalsynthese von Urdamycinon B (13)

## Baeyer-Villiger-Oxidation

Im Hinblick auf die Synthese von Angucyclin(on)en, die im aromatischen B-Ring Hydroxy-Gruppen tragen, wie zum Beispiel Rabelomycin (**197**) oder TÜ2717-104-2 (**198**), ist es von großem Interesse Methoden zu entwickeln, welche es erlauben solche Funktionalitäten nachträglich einzuführen. Zwei dieser Methoden wurden in dieser Arbeit verfolgt, wobei sich zeigte, dass sich Silylane als "maskierte" Hydroxy-Gruppe hierfür nicht eignen, da sie sich unter den verwendeten Reaktionsbedingungen als nicht stabil genug erwiesen. Die andere Erfolg versprechende Methode war die Baeyer-Villiger-Oxidation von aromatischen Aldehyden. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, aromatische Aldehyde an einem Angucyclinon-Grundgerüst mittels Baeyer-Villiger-Oxidation zum entsprechenden Ameisensäureester **208** zu oxidieren.

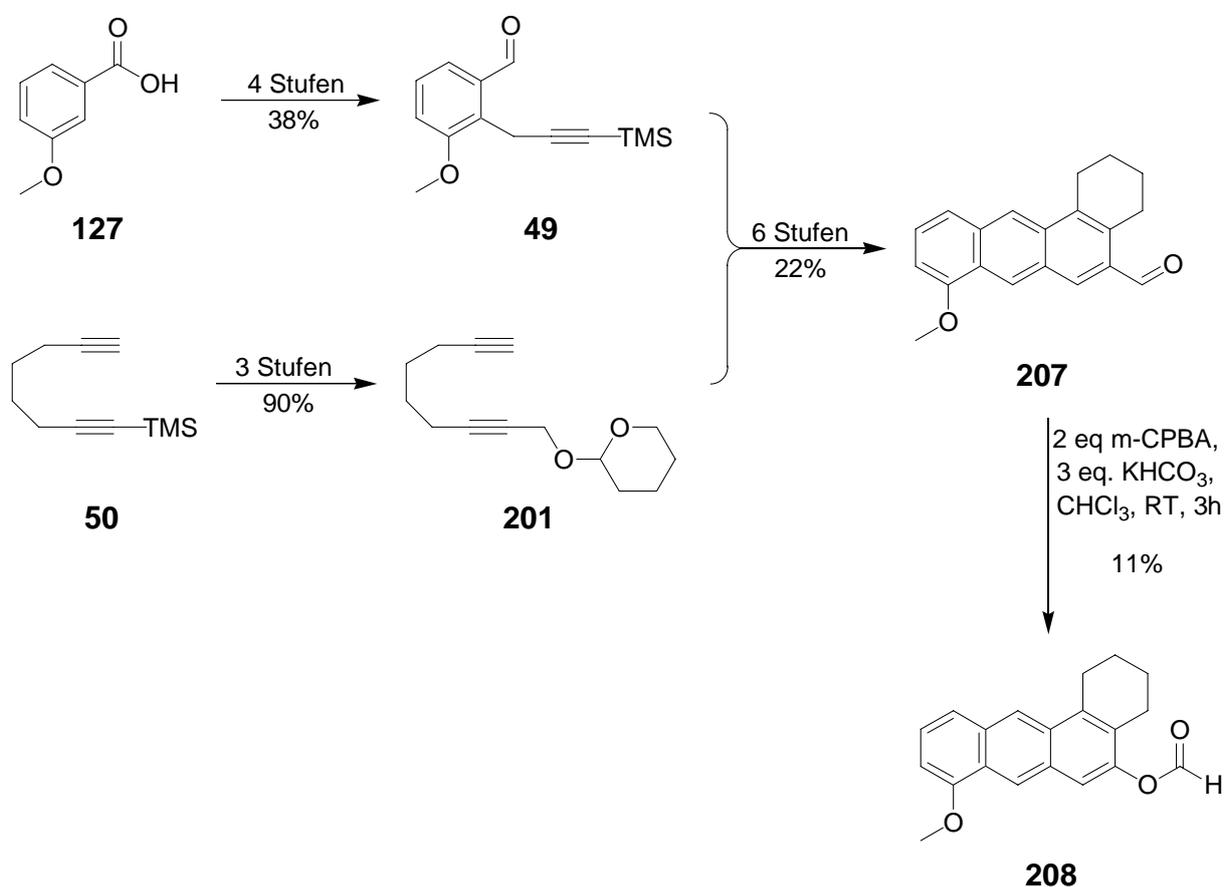


Abb. 158: Untersuchung der Baeyer-Villiger-Oxidation

Während die Baeyer-Villiger-Untersuchungen durchgeführt wurden, wurde zeitgleich eine asymmetrische Synthese des Diins **213** begonnen, welches ein Analoga zum Diin **55** darstellt und im Vergleich dazu eine weitere terminale -CH<sub>2</sub>O-Einheit trägt. Das Diin **213** wurde in einer 12-stufigen linearen Synthesesequenz in einer Gesamtausbeute von 18% bezogen auf

Geraniol (**58**) und einem Enantiomerenüberschuss von 90% ee hergestellt. Das Diin **213** wurde in einer konvergenten Synthese mit dem Aldehyd **49** umgesetzt und erfolgreich mit dem  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ -Katalysator zyklisiert. Aufgrund der Probleme, die bei der Baeyer-Villiger-Oxidation des Tetrahydro-Benz[*a*]anthracen-5-carbaldehyds **207** aufgetreten sind, wurde überlegt, die gleiche Reaktion am Tetrahydro-Benz[*a*]anthrachinon-5-carbaldehyd **220** durchzuführen. Da es aber nicht gelang den Aldehyd **220** herzustellen und auf eine weitere Neusynthese des Anthrachinons **218** aus Zeitgründen verzichtet wurde, konnte die Baeyer-Villiger-Oxidation an dem Tetrahydro-Benz[*a*]anthrachinon-5-carbaldehyd **220** nicht durchgeführt werden.

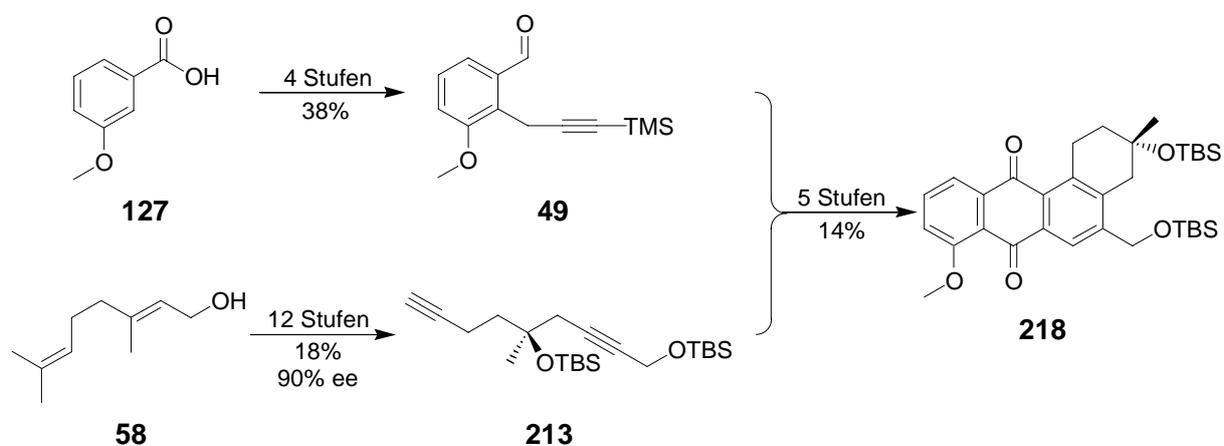


Abb. 159: Synthese des Anthrachinons **218**

## 6-Aza-Angucyclinone

Im letzten Teil dieser Arbeit sollte die Synthese von Aza-Angucyclinonen untersucht werden. Nachdem in der vorhergehenden Diplomarbeit bereits die Synthese eines 5-Aza-Angucyclinon-Grundgerüsts erfolgreich abgeschlossen wurde, sollte nun die Darstellung von 6-Aza-Angucyclinonen ebenfalls untersucht werden. Dazu wurde ausgehend von der 3-Methoxy-benzoesäure (**127**) zunächst ein 2-Cyanomethyl-3-methoxy-benzaldehyd (**62**) in einer 4-stufigen Reaktionssequenz in einer Gesamtausbeute von 16% hergestellt, wobei der zentrale Schlüsselschritt eine nukleophile Ringöffnung von 4-Methoxy-phthalid (**229**) durch Kaliumcyanid ist. Durch eine Cer-vermittelte Addition von TMS-Octadiin **50** an den Aldehyd **62** wurde eine Diinnitril **234** erhalten, welches nach drei weiteren Stufen in ein substituiertes Phenanthridin **239** transformiert wurde, welches das Grundgerüst für ein 6-Aza-Angucyclinon darstellt.

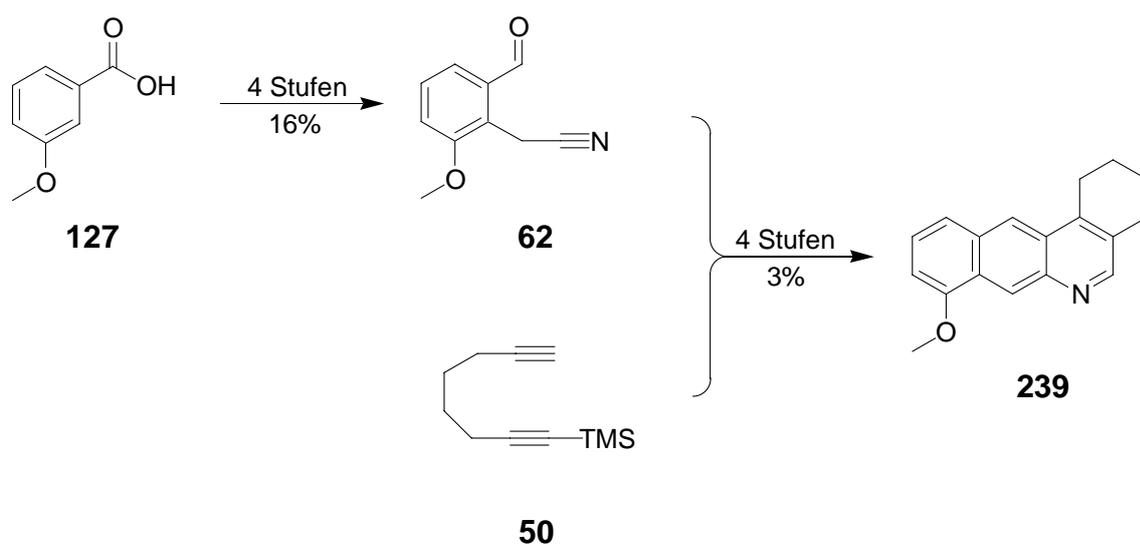


Abb. 160: Synthese des 6-Aza-Tetrahydro-Benz[a]anthracens **239**

## 6 Ausblick

In diesem Kapitel soll ein Ausblick auf die verschiedenen Möglichkeiten zur Fortsetzung weiterer Untersuchungen zur Synthese von Angucyclinon-Derivaten gegeben werden. Mit der erfolgreichen Synthese der Tetrangomycin-Derivate **10** und **15** und der gelungenen [2+2+2]-Cycloaddition des Diinnitrils **236** zu einem 6-Aza-Tetrahydrobenz[*a*]anthracen **238** könnte der Zugang zu Aza-Derivaten von natürlich vorkommenden Angucyclinone ermöglicht werden. Aufgrund des steigenden Bedarfes an verfügbaren Antibiotika könnte man auf dieser Weise *nicht*-natürliche Antibiotika erzeugen, die dann auf ihre biologischen Eigenschaften getestet werden könnten.

Einer der möglichen Ansätze ist die Synthese von 5- bzw. 6-Aza-Tetrangomycin-Derivaten, die in vergleichenden Studien mit (-)-Tetrangomycin (**10**) auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht werden können.

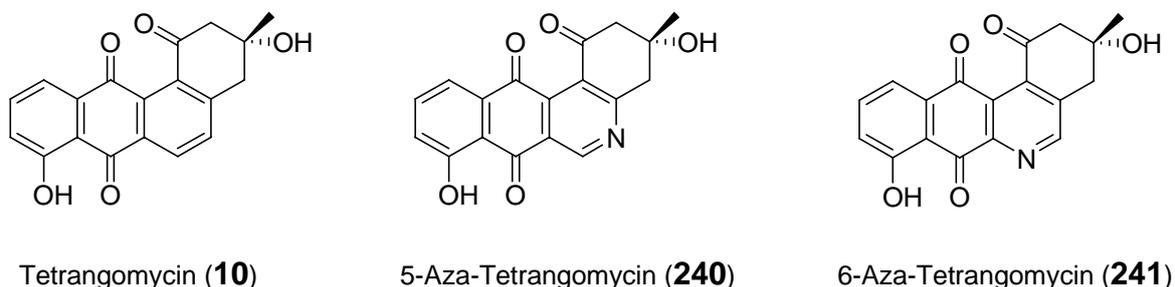


Abb. 161: (-)-Tetrangomycin (**10**) und zwei seiner möglichen Aza-Derivate

Für die Darstellung des 5-Aza-Tetrangomycin-Derivates **240** bräuchte man einer retrosynthetischen Analyse folgend ein chirales, substituiertes Nitril **242** (s. Abb. 162). Nimmt man das chirale Acetal **144a**, welches bereits in dieser Arbeit in 3 Stufen und einer Gesamtausbeute von 61% hergestellt wurde als Ausgangsmaterial für diese Synthese, so könnte man in einer 7-stufigen Synthese das gewünschte Innitril **242** erhalten.

Durch eine klassische Ozonolyse des Acetals **144a** kommt man zum Aldehyd **242**, der über eine Corey-Fuchs-Reaktion in die entsprechende Acetylen-Verbindung überführt wird. Durch eine reduktive Spaltung des Acetals mit DIBAL-H in Toluol erhält man den Alkohol **244**, der durch eine anschließende Oxidation in den Aldehyd **245** überführt wird. Nach einem

literaturbekannten Verfahren zur Darstellung von Nitrilen aus Aldehyden sollte durch eine Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid gefolgt von Entwässern mit Essigsäureanhydrid in Essigsäure das Nitril **246** erhalten werden.

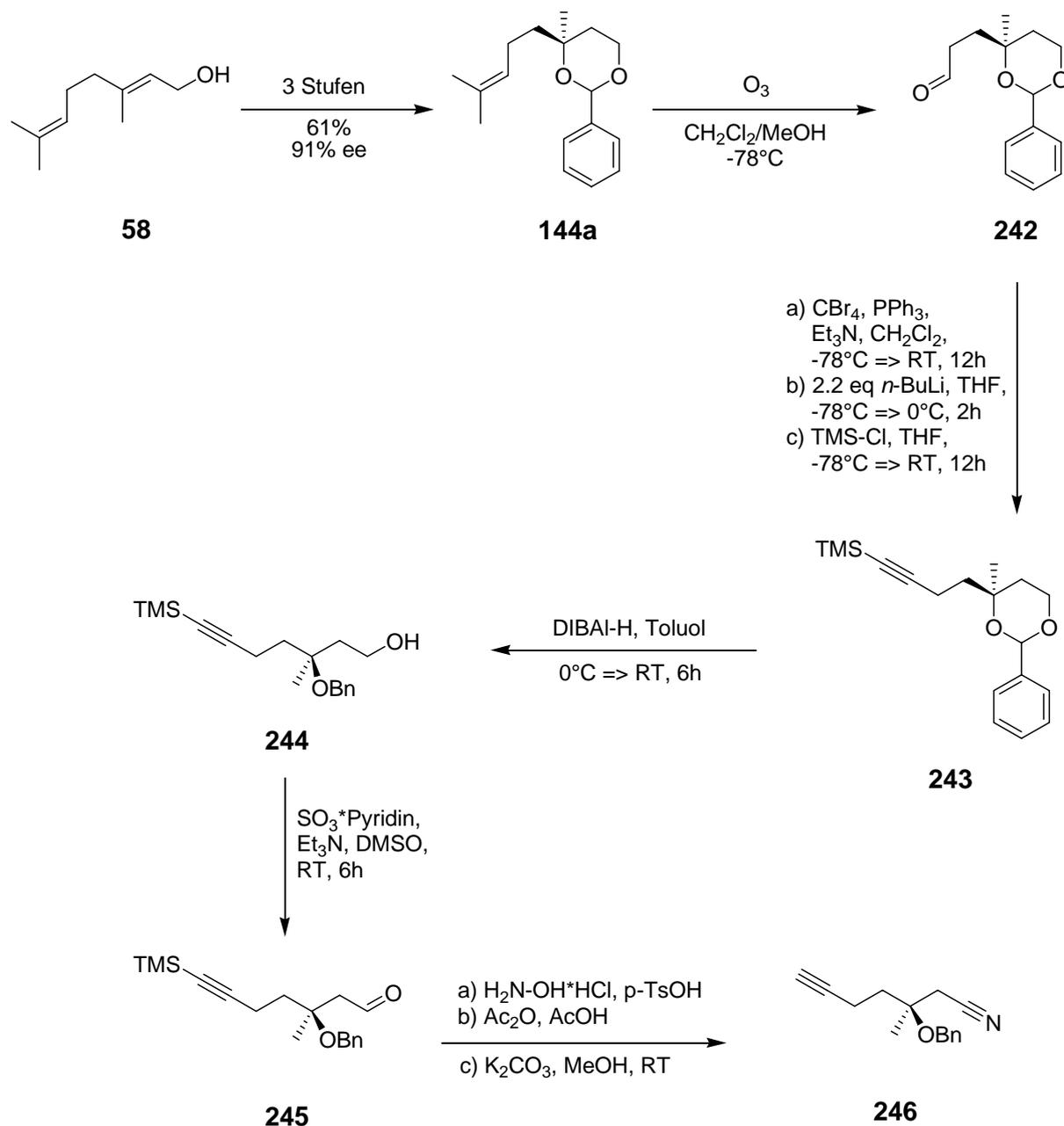


Abb. 162: Mögliche Darstellung des Nitrils **246**

Setzt man das Nitril **246** nach dem bereits bekannten Syntheschema mit dem Aldehyd **56** um, so wäre es denkbar, dass unter Verwendung des Jonas-Katalysators zunächst das 5-Aza-Tetrahydro-benz[*a*]anthracen **248** erhalten wird (s. Abb 163), welches nach der Oxidation zum Anthrachinon und dem Entfernen der Schutzgruppen zum 5-Aza-Tetrangomycin (**240**) führt.

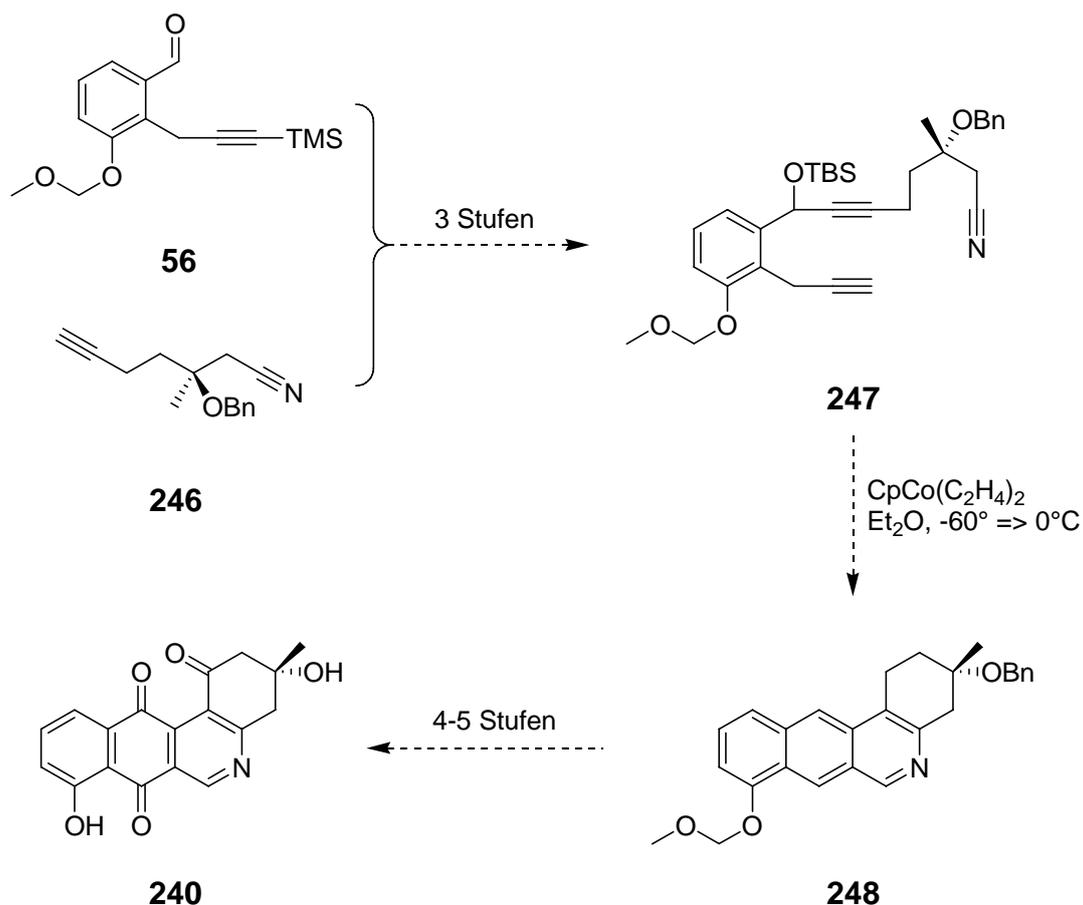


Abb. 163: Mögliche Synthese eines 5-Aza-Tetrangomycins (**240**)

Für die Darstellung des 6-Aza-Tetrangomycins (**241**) bzw. Phenanthroviridons (**12**) wäre ein ähnlicher Weg denkbar, welcher schon in Abb. 143 in Form seiner Retrosynthese gezeigt wurde und in den vorhergehenden Naturstoffsynthesen von (-)-Tetrangomycin (**10**) und (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) bereits erfolgreich angewendet wurde. Dazu könnte man das bereits bekannte chirale Diin **55** und einen modifizierten 2-Cyanomethyl-Benzaldehyd **62** verwenden, dessen Methoxy-Gruppe in der C-3-Position durch eine Schutzgruppe ersetzt wurde (s. Abb. 164).

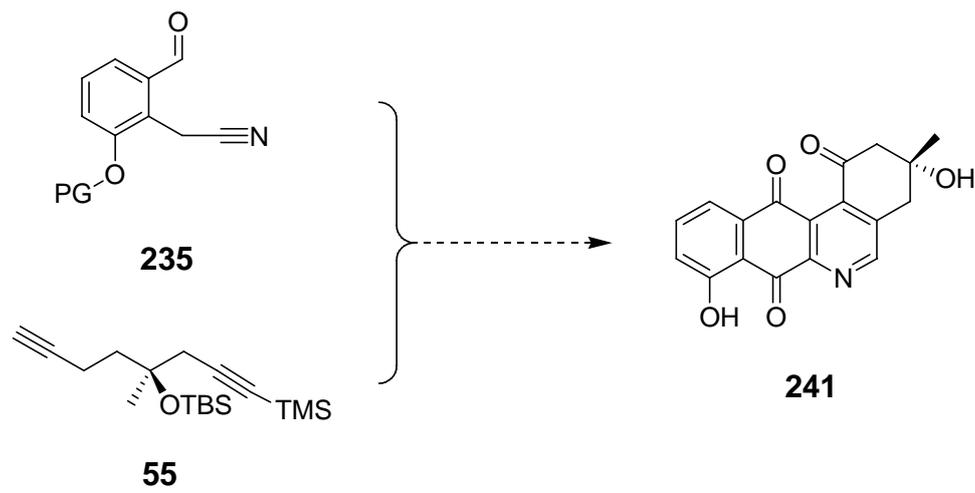


Abb. 164: Mögliche Synthese eine 6-Aza-Tetrangomycins (**241**)

## 7 Experimentaltteil

### 7.1 Allgemeines

- NMR-Spektren

Die NMR-Spektren wurden auf einem JEOL JNM-LA400 NMR-Gerät aufgenommen, wobei entweder  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta[^1\text{H}] = 7.26$  ppm bzw.  $\delta[^{13}\text{C}] = 77.0$  ppm),  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta[^1\text{H}] = 2.54$  ppm bzw.  $\delta[^{13}\text{C}] = 40.45$  ppm) oder Tetramethylsilan ( $\delta[^1\text{H}] = 0.0$  ppm) als Referenz verwendet wurden. Zur Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden zusätzlich DEPT135-Spektren gemessen. Die 2D-Messungen des (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**) wurde auf einem Bruker Advance DRX-600 NMR-Spektrometer in  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel aufgenommen. Die angegebenen Zahlenwerte sind in ppm und die verwendeten Abkürzungen sind s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett), qi (Quintett), dd (doppeltes Duplett) und dt (doppeltes Triplett). Die in dieser Arbeit abgebildeten Spektren wurden durch Fourier-Transformation der gemessenen FIDs mit dem Programm MestReC (Version 4.7.8.0) erhalten, wobei es zu programmbedingten Abweichungen zu den gemessenen Werten kommt. Die abgebildeten 2D-NMR-Spektren wurden mit dem Programm ACD Labs V.9.0 bearbeitet.

- Massenspektren

Die Massenspektren der GC-gängigen Substanzen wurden mit einem HP Mass Selective Detektor HP5973 aufgenommen, wobei ein GC-System der Firma Hewlett-Packard Typ HP 6890 Series mit Helium als Trägergas verwendet wurde. Nicht GC gängige Substanzen wurden in der AG Przybylski, Fachbereich Chemie, Universität Konstanz, mit einem Finnigan MAT16800 EI-Massenspektrometer bei 70eV gemessen.

- IR-Spektren

Alle IR-Spektren wurden in Lösung mit Tetrachlorkohlenstoff (Riedel de-Haën) als Lösungsmittel in einer Flüssigküvette mit NaCl-Fenster aufgenommen. Die verwendeten Geräte waren die IR-Spektrometer FT-IR-1600 und FT-IR-2000 von Perkin Elmer.

- UV/Vis

Die UV/Vis-Spektren wurden mit einem Lambda 5 UV/Vis-Spektrometer von Perkin Elmer aufgenommen, unter Verwendung von 1 cm Quartz-Küvetten und Ethanol als Lösungsmittel

- Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurde mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma Gallenkamp ermittelt und sind unkorrigiert.

- Dünnschichtchromatographie

Für die DC-Analysen wurden DC-Plastikfolien Polygram SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel (Schichtdicke: 0.2 mm) verwendet, wobei unterschiedliche Färbemethoden entsprechend der Substanz gewählt wurde. So wurden neben Molybdophosphorsäure\*pentahydrat in Ethanol (5g / 100 mL), Schwefelsäure in Ethanol (10 Vol%) und elementarem Iod auf Kieselgel auch die Fluoreszenz bei 366 nm zum Nachweis verwendet.

- Lösungsmittel und Reagenzien

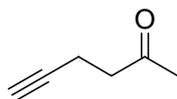
Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach den literaturbekannten Verfahren<sup>[116]</sup> vor ihrer Verwendung getrocknet und destilliert.

- Säulenchromatographie

Für die Flash-Chromatographie wurde Kieselgel "60 M", Korngröße 0.04 – 0.063 mm, 230-400 mesh ASTM der Firma Macherey-Nagel (Düren) verwendet, wobei für die Säulenchromatographie üblicherweise mit einem Überdruck im Bereich von 0.2-0.3 bar gearbeitet wurde. Die verwendeten Lösungsmittel Diethylether, Essigsäure-ethylester, Petroleumbenzin (niedrigsiedende Fraktion, 35°-80°C) wurde über Kaliumhydroxid getrocknet und destilliert wurde.

## 7.2 Synthese von 4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin (*rac*-55)

### Hex-5-in-2-on (123)



$C_6H_8O$   
MW: 96.13 g/mol

Nachdem aus 17.5 g (0.76 mol, 1.1 eq) Natrium eine Natriumethanolat-Lösung mit 250 mL abs. Ethanol hergestellt worden war, wurde über einen Tropftrichter 96 mL (0.76 mol, 1.1 eq) Acetessigsäureethylester zugetropft und bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde zu der auf 0°C gekühlten Reaktionslösung langsam das Propargylbromid (82.2 g, 0.69 mol, 1 eq) zugetropft und unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur für 12 h gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionslösung mit 200 mL H<sub>2</sub>O und 200 mL 2M HCl aq. versetzt und für kurze Zeit (5-10 min) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 250 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde dann destillativ gereinigt (Öltemp.: 165°C, Desttemp.: 100°C, Druck: 19 mbar), wobei 85.6 g eines blassgelben Öls erhalten wurde (2-Oxo-hex-5-ynyl-carbonsäureethylester, 0.51 mol, 67% Ausbeute). Dieses gelbe Öl wurde bei Raumtemperatur zu 630 mL einer 5%igen NaOH-Lösung in Wasser gegeben und für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die wässrige Reaktionslösung mit 5M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, wobei eine deutliche Gasentwicklung zu beobachten war. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 350 mL Diethylether extrahiert, woraufhin die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt wurden. Das erhaltene gelbe Öl wurde mittels Destillation (Öltemp.: 70-120°C, Desttemp.: 40-70°C, Druck: 20 mbar) gereinigt, wobei 33.4 g (0.347 mol, 68% Ausbeute bzgl. des 2-Oxo-hex-5-ynyl-carbonsäureethylesters) eines farblosen Öls erhalten wurden.

**Sdpkt.:** 70°C (20 mbar)

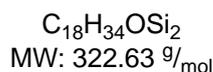
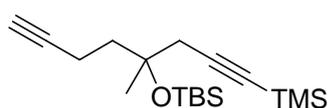
**R<sub>F</sub>** : 0.56 (Petrolether : Diethylether = 1 : 1)



Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde dann säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Essigsäureethylester = 5 : 1 gereinigt, wobei 42.9 g (0.206 mol, 66% Ausbeute) eines blassgelben Öls erhalten wurden.

Eine vollständige Charakterisierung wurde durchgeführt und ist in Übereinstimmung mit den entsprechenden Daten von (4*S*)-4-Hydroxy-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin (**126**), dessen Charakterisierung in Kap. 7.3 beschrieben wird.

#### 4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin (*rac*-**55**)

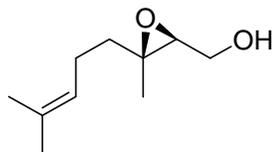


Zu einer Lösung des substituierten Octa-1,7-diins (*rac*-**126**) (1.0 g, 4.8 mmol, 1 eq) in 70 mL abs. Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur zunächst das 2,6-Lutidin (1.8 mL, 15.4 mmol, 3.2 eq) und dann bei 0°C langsam das TBS-OTf (2.3 mL, 10.1 mmol, 2.1 eq) gegeben und für 12 h unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 100 mL Wasser versetzt und für 2-3 min intensiv gerührt. Nach der anschließenden Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 100 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wurde das erhaltene braune Öl säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Essigsäureethylester = 4 : 1 gereinigt, wobei 1.4 g (4.33 mmol, 91% Aubeute) eines blassgelben Öls erhalten wurden.

Eine vollständige Charakterisierung wurde durchgeführt und ist in Übereinstimmung mit den entsprechenden Daten von (4*S*)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin (**55**), dessen Charakterisierung in 7.3. beschrieben wird.

### 7.3 Synthese von (4S)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin (55)

(2S,3S)-3,7-dimethyl-2,3-epoxy-6-octen-1-ol (64)



$C_{10}H_{18}O_2$   
MW: 170.25  $g/mol$

Zu einer gerührten Suspension von Molsieb 4Å (5.4 g) in 150 mL abs. Methylenchlorid wurde bei 0°C zuerst frisch destillierter L-(+)-Weinsäurediethylester (5.1 mL, 29.9 mmol, 0.154 eq) und dann das Titan-tetraisopropoxid (5.8 mL, 19.5 mmol, 0.1 eq) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung mittels Kryostat auf -20°C abgekühlt, woraufhin eine Lösung von *tert*-Butylhydroperoxid (54.5 mL, 0.292 mol, 1.5 eq, 5.5M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in Methylenchlorid langsam zugegeben wurde. Die erhaltene Suspension wurde für 35 min bei -20°C gerührt, um sie dann mittels Kryostat auf -25°C zu kühlen. Bei dieser Temperatur wurde mit einer Spritze eine 50%ige Lösung von Geraniol **58** (30g, 0.195 mol, 1 eq) in abs. Methylenchlorid langsam zugegeben und für 2.5 h bei -25°C gerührt, bis mittels DC-Kontrolle kein weiterer Umsatz zu beobachten war. Daraufhin wurde die Reaktionslösung langsam auf 0°C mit dem Kryostat erwärmt und beim Erreichen der 0°C mit 100 mL H<sub>2</sub>O versetzt und solange bei Raumtemperatur gerührt, bis die Reaktionslösung ebenfalls Raumtemperatur erreicht hatte. Anschließend wurde eine wässrige Lösung von NaOH (30 mL, 30%ige Lösung in H<sub>2</sub>O gesättigt mit NaCl) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt bis nach ~ 20 min eine Phasentrennung zu beobachten war. Die Reaktionslösung wurde zunächst über einen Büchnertrichter filtriert, woraufhin die Phasen im Scheidetrichter voneinander getrennt wurde. Die milchige, wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 100 mL Methylenchlorid extrahiert, wobei die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt wurden.

Das erhaltene trübe Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation bei einem Druck von  $0.5 \cdot 10^{-2}$  mbar und einer Temperatur von 150°C gereinigt, wobei 29.8 g (0.174 mol, 90% Ausbeute) eines farblosen, klaren Öls erhalten wurden.

**R<sub>F</sub>** : 0.23 (Petrolether : Diethylether = 1:1)

**Sdpkt.** : 115-120°C (7\*10<sup>-2</sup> mbar) Kugelrohrdestillation

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 1.24 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.43 (m, 1H, H4), 1.55 (s, 3H, C7-CH<sub>3</sub>), 1.59 (m, 1H, H4), 1.62 (s, 3H, C7-CH<sub>3</sub>), 2.02 (q, 2H, H5, <sup>3</sup>J = 7.8Hz), 2.71 (t, 1H, C1-OH, <sup>3</sup>J = 4.7Hz), 2.93 (dd, 1H, H2, <sup>3</sup>J = 6.8Hz), 3.61 (m, 1H, H1), 3.75 (m, 1H, H1), 5.02 (t, 1H, H6, <sup>3</sup>J = 7.4Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ = 16.6 (C7-CH<sub>3</sub>), 17.5 (C3-CH<sub>3</sub>), 23.6 (C5), 25.6 (C7-CH<sub>3</sub>), 38.4 (C4), 61.2 (C3), 61.3 (C1), 63.1 (C2), 123.2 (C6), 132.0 (C7).

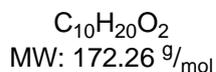
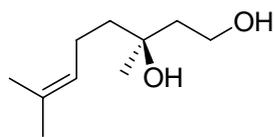
**MS** (GC-MS) : <sup>m/z</sup> = 155 (< 1%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 152 (< 1%, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 139 (2.5%), 121 (6.9%), 111 (10.9%), 110 (36.6%), 109 (98.0%, C<sub>8</sub>H<sub>13</sub><sup>+</sup>), 101 (< 1%), 97 (8.4%), 95 (38.6%), 93 (13.4%), 91 (7.9%), 88 (8.4%), 83 (27.8%), 82 (46.0%), 81 (32.7%), 79 (17.8%), 77 (7.9%), 71 (25.7%), 69 (87.1%), 67 (81.2%), 61 (34.2%), 55 (40.6%), 53 (18.8%), 43 (86.1%), 41 (100%, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>).

**IR** (CCl<sub>4</sub>) :  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3484.6 (m), 2968.5 (s), 2929.5 (s), 2858.2 (s), 1739.8 (w), 1672.7 (w), 1451.5 (s), 1383.9 (s), 1342.7 (m), 1247.4 (m), 1199.1 (m), 1152.0 (w), 1093.8 (m), 1076.6 (m), 1027.9 (s), 1009.0 (m), 986.0 (w), 951.0 (w).

$[\alpha]_D^{20} = -5.0^\circ$  (c = 3, CHCl<sub>3</sub>); (Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = -5.89$  bei c = 3 für > 99% ee)<sup>[41d]</sup>

**UV/Vis** :  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{L}{mol \cdot cm}$ ) = 216 (111) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> :	theoretisch	C 70.55, H 10.66
	gefunden	C 70.75, H 10.83

(3*S*)-3,7-Dimethyl-oct-6-en-1,3-diol (**140**)

Zu einer Lösung von 28.5 g (0.167 mol, 1 eq) des Epoxids **64** in 500 mL abs. Tetrahydrofuran wurde bei 0°C langsam eine 70%ige Lösung von 35.5 g (0.176 mol, 1.05 eq) Red-Al in Toluol über einen Tropftrichter so zugegeben, dass nur eine langsame Gasentwicklung zu beobachten war. Nachdem das Red-Al vollständig zugegeben war wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung zunächst mit 200 mL Diethylether und dann vorsichtig mit 200 mL Wasser versetzt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Dieser Niederschlag wurde mit 100 mL 2M HCl aq. aufgelöst, wobei die wässrige Phase aber weiterhin ein milchige Trübung beibehielt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 250 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene milchig-trübe Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation gereinigt, wobei 26.5 g (0.154 mol, 92% Ausbeute) eines farblosen, klaren Öls erhalten wurde.

**R<sub>F</sub>** : 0.05 (Petrolether : Diethylether = 1:1)

**Sdpkt.** : 170-180°C (10<sup>-1</sup> mbar) Kugelrohrdestillation

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 1.18 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.45-1.60 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.56 (s, 3H, C7-CH<sub>3</sub>), 1.6-1.75 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.62 (s, 3H, C7-CH<sub>3</sub>), 1.97 (qi, 2H, H<sub>5</sub>, <sup>3</sup>J = 7.2Hz), 3.33 (br s, 1H, -OH), 3.75 (br s, 1H, -OH), 3.78 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 5.06 (t, 1H, H<sub>6</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ = 17.5 (C7-CH<sub>3</sub>), 22.6 (C<sub>5</sub>), 25.6 (C7-CH<sub>3</sub>), 26.4 (C3-CH<sub>3</sub>), 41.3 (C<sub>4</sub>), 42.2 (C<sub>2</sub>), 59.5 (C<sub>1</sub>), 73.7 (C<sub>3</sub>), 124.1 (C<sub>6</sub>), 131.6 (C<sub>7</sub>).

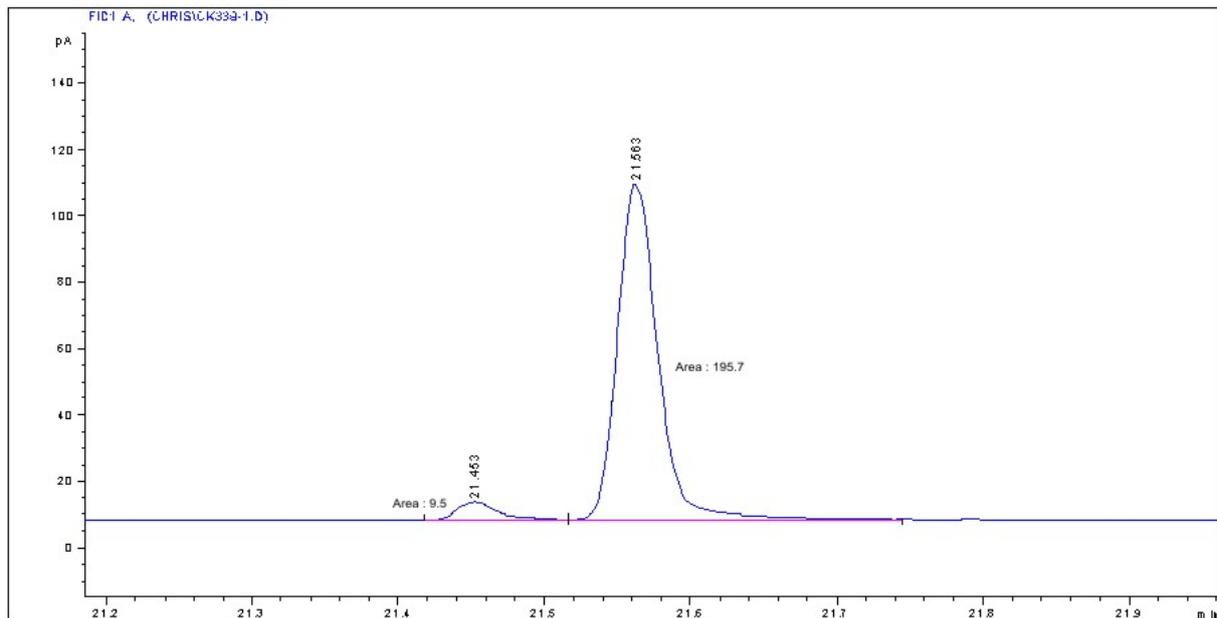
**MS** (GC-MS) : *m/z* = 155 (3.6%, M<sup>+</sup>-OH), 154 (31.4%, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 139 (8.9%), 123 (8.9%), 122 (7.1%), 121 (74.2%), 112 (5.5%), 111 (14.8%), 110 (16.4%), 109 (100%),

$M^+$ -[EtOH+H<sub>2</sub>O]), 95 (22.6%), 93 (17.1%), 89 (20.0%, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>), 84 (8.7%), 83 (8.2%), 81 (20.3%), 79 (8.4%), 71 (39.3%), 69 (66.6%, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>), 68 (12.4%), 67 (27.7%), 57 (5.4%), 56 (7.9%), 55 (20.0%), 53 (10.7%).

**IR** (CCl<sub>4</sub>) :  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3536.2 (m), 3382.9 (m), 2969.3 (s), 2928.8 (s), 2883.4 (s), 1557.3 (m), 1451.3 (m), 1376.3 (s), 1342.5 (m), 1216.9 (m), 1116.0 (s), 1067.6 (s).

$[\alpha]_D^{20} = +3.1^\circ$  (c = 3, CHCl<sub>3</sub>) Literatur: unterschiedliche Angaben von  $[\alpha]_D^{20} = +3 - (+5)$  für c = 2 in CHCl<sub>3</sub> und  $[\alpha]_D^{20} = +1.9$  für c = 0.54 in Methanol<sup>[81b, 118]</sup>

Da die Verwendung des Drehwertes in diesem Fall keine konkrete Aussage über das Verhältnis der beiden Enantiomere zueinander lieferte, wurde auf eine gaschromatographische Analyse mittels chiraler GC-Säule (HP GC-System 6890 mit einer chiralen Säule: J&W Scientific J&W-112-6632 cyclosilB) zurückgegriffen.



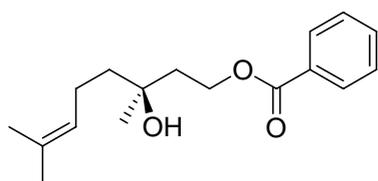
Aus den Integralen wurde dann entsprechend der Formel  $\%ee = \frac{[A2] - [A1]}{[A2] + [A1]} * 100$

die optische Ausbeute auf  $\geq 91\%$  ee bestimmt.

**UV/Vis** :  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{L}{mol \cdot cm}$ ) = 215 (139) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> : theoretisch	C 69.72, H 11.70
gefunden	C 69.07, H 10.92

(3*S*)-Benzoessäure-(3-hydroxy-3,7-dimethyl-oct-6-enyl)-ester (**141b**)



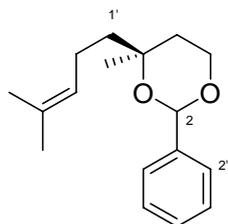
C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>  
MW: 276.37 g/mol

Zu einer Lösung von 25.5 g (0.148 mol, 1 eq) des Alkohols **140** in 500 mL abs. Methylenchlorid wurden bei Raumtemperatur zunächst 31.0 mL (0.222 mol, 1.5eq) abs. Triethylamin gegeben und die Lösung anschließend in einem Kältebad auf 0°C abgekühlt. Nachdem die Reaktionslösung im Eisbad auf 0°C abgekühlt worden war, wurde über einen Tropftrichter langsam 21.0 mL (0.178 mol, 1.2 eq) Benzoylchlorid zugetropft. Nach beendeter Zugabe des Benzoylchlorids wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung zunächst mit 300 mL H<sub>2</sub>O und dann mit 75 mL 2M HCl aq. versetzt und für 2-3 min intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 150 mL Methylenchlorid extrahiert, wobei die vereinigten organischen Phasen anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt wurden. Das somit erhaltene orange-farbene Öl wurde säulenchromatographisch über 1.5 kg Kieselgel mit Petrolether : Essigsäureethylester = 6 : 1 (Gradient) als Laufmittel gereinigt, wobei 40.0 g (0.145 mol, 98% Ausbeute) eines blassgelben Öls erhalten wurden.

**R<sub>F</sub>** : 0.39 (Petrolether : Diethylether = 1:1)  
0.14 (Petrolether : Diethylether = 2:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 1.29 (s, 3H, C3'-CH<sub>3</sub>), 1.59 (m, 2H, H4'), 1.62 (s, 3H, C7'-CH<sub>3</sub>), 1.68 (s, 3H, C7'-CH<sub>3</sub>), 1.98 (dt, 2H, H5', <sup>3</sup>J = 7.0Hz, <sup>3</sup>J = 2.4Hz), 2.08 (d, 1H, H2', <sup>3</sup>J = 7.4Hz), 2.12 (d, 1H, H2', <sup>3</sup>J = 7.4Hz), 2.27 (br s, 1H, -OH), 4.50 (t, 2H, H1', <sup>3</sup>J = 7.0Hz),



(4*S*)-4-Methyl-4-(4-methyl-pent-3-enyl)-2-phenyl-[1,3]dioxan (**144a**)

$C_{17}H_{24}O_2$   
MW: 260.37 <sup>g</sup>/<sub>mol</sub>

Eine Lösung von 4.0 g (23.2 mmol, 1 eq) des Alkohols (**140**) wurde zusammen mit 5.0 mL (44.9 mmol, 2 eq) Benzaldehyd und 150 mg (0.79 mmol, 0.03 eq) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 200 mL Chloroform für 2 h unter Rückfluß am Wasserabscheider gekocht. Nachdem sich kein weiteres Wasser mehr abschied, wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung mit 10.0 mL Triethylamin versetzt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wurde dann säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 25 : 1 gereinigt, wobei 4.0 g (16.1 mmol, 70% Ausbeute) eines hellgelben Öls erhalten wurden.

**R<sub>F</sub>** : 0.79 (Petrolether : Diethylether = 1:1)  
0.38 (Petrolether : Diethylether = 10:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) :  $\delta$  = 1.3 - 1.7 (m, 2H, H5), 1.34 und 1.45 (s, 3H, C4-CH<sub>3</sub>, zwei Signale aufgrund der beiden diastereomeren Formen), 1.67 (s, 3H, C4'-CH<sub>3</sub>), 1.72 (s, 3H, H5'), 2.0-2.3 (m, 4H, H1' und H2'), 4.1-4.1 (m, 2H, H6), 5.19 (m, 1H, H3'), 5.71 und 5.77 (s, 1H, H2, zwei Signale aufgrund der beiden diastereomeren Formen), 7.36 (m, 3H, H3'', H4'' und H5''), 7.53 (d, 2H, H2'' und H6'', <sup>3</sup>J = 7.8Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) :  $\delta$  = 17.6 (C4'-CH<sub>3</sub>), 19.7 (C2'), 21.7 (C4-CH<sub>3</sub>), 25.7 (C5') 33.9 (C5), 44.4 (C1'), 63.4 (C6), 73.9 (C4), 94.8 (C2), 124.4 (C3'), 126.1 (C2'' und C6''), 128.2 (C3'' und C5''), 128.6 (C4''), 131.4 (C4'), 139.3 (C1'').

**MS** (GC-MS) :  $m/z$  = 260 (8.7%, M<sup>+</sup>), 177 (17.2%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 174 (2.4%), 169 (4.7%), 155 (4.2%), 154 (30.8%, M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O), 139 (9.0%), 138 (5.4%), 137(11.6%), 136 (48.0%), 125 (14.1%), 123 (13.4%), 121 (100.0%, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>), 111 (20.9%), 109 (26.1%), 107 (40.5%), 105

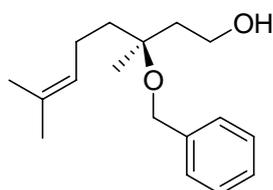
(63.6%), 96 (44.0%), 95 (23.0%), 93 (16.1%), 91 (14.7%), 83 (14.1%), 81 (44.4%), 77 (46.6%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 71 (53.8%), 69 (85.0%, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>), 67 (20.5%), 55 (18.9%), 53 (10.5%), 51 (11.4%).

**IR** (CCl<sub>4</sub>) :  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3069.4 (w), 3036.8 (w), 2972.9 (s), 2929.5 (s), 2861.4 (s), 1425.3 (s), 1376.5 (s), 1345.3 (m), 1311.1 (m), 1258.0 (m), 1203.4 (m), 1175.0 (m), 1122.3 (s), 1101.9 (s), 1092.1 (s), 1074.4 (m), 1052.4 (m), 1027.3 (s), 992.9 (m).

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 229 (260) nm.

**CHN-Analyse** für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>: theoretisch C 78.42, H 9.29  
gefunden C 79.02, H 9.02

### (3S)-3-Benzoyloxy-3,7-dimethyl-oct-6-en-1-ol (**145a**)



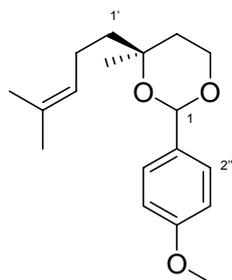
C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>  
MW: 262.39 g/mol

Zu einer Lösung von 4.2 g (16.1 mmol, 1.0 eq) des 1,3-Dioxans (**144a**) in 200 mL abs. Toluol wurde bei 0°C eine Lösung von 5.7g (40.3 mmol, 2.5 eq) DIBAL-H in 25 mL Toluol *via cannula* zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur für 6 h gerührt. Nachdem mittels DC-Analyse kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde die Reaktion zunächst durch vorsichtige Zugabe von 50 mL MeOH gequencht. Daraufhin wurden 50 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und zuletzt 30%ige NaOH-Lösung, bis sich der weiße Niederschlag aufgelöst hatte. Die somit erhaltene Lösung wurde mit weiteren 100 mL H<sub>2</sub>O verdünnt, um eine bessere Phasentrennung zu erhalten. Nachdem die beiden Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase zweimal mit jeweils 150 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der erhaltene gelbe Rückstand wurde



(4*S*)-2-(4-Methoxy-phenyl)-4-methyl-4-(4-methyl-pent-3-enyl)-[1,3]dioxan

## (144b)



$C_{18}H_{26}O_3$   
MW: 290.40 <sup>9</sup>/mol

Zu einer Lösung von 4.5 g (26.1 mmol, 1 eq) des Alkohols **140** und 5.0 g (27.4 mmol, 1.05 eq) 4-Methoxy-benzaldehyd-dimethylacetal in 100 mL Tetrahydrofuran wurde bei Raum-temperatur eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-monohydrat zugegeben und die Reaktionslösung dann für 3 h unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 5 mL Piperidin versetzt und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 1 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 6.96 g (24.0 mmol, 92% Ausbeute) eines hellgelben Öls erhalten wurden.

$R_F$  : 0.63 (Petrolether : Diethylether = 1:1)

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) :  $\delta$  = 1.32 (s, 3H, C4-CH<sub>3</sub>), 1.3-1.42 (m, 4H, H5 und H1'), 1.62 (s, 3H, C4'-CH<sub>3</sub>), 1.68 (s, 3H, C4'-CH<sub>3</sub>), 1.95-2.20 (m, 2H, H2'), 3.78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.0-4.15 (m, 2H, H6), 5.10-5.20 (m, 1H, H3'), 5.65 (d, 1H, H2), 6.87 (d, 2H, H3'' und H5'',  $^3J = 7.6$ Hz), 7.40 (d, 2H, H2'' und H6'',  $^3J = 7.6$ Hz).

$^{13}C$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) :  $\delta$  = 17.7 (C4'-CH<sub>3</sub>), 21.6 (C2'), 21.8 (C4-CH<sub>3</sub>), 25.7 (C4'-CH<sub>3</sub>), 35.3 (C5), 44.5 (C1'), 55.3 (-OCH<sub>3</sub>), 63.43 (C6), 73.9 (C4), 94.8 (C2), 113.6 (C3'' und C5''), 124.5 (C3'), 127.5 (C2'' und C6''), 131.5 (C1''), 132.0 (C4'), 159.8 (C4'').

MS (GC-MS) :  $m/z$  = 290 (7.2%, M<sup>+</sup>), 207 (10.4%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 169 (5.8%), 154 (25.6%, C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sup>+</sup>), 153 (17.8%), 152 (27.4%, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>), 139 (7.1%), 138 (21.1%, C<sub>10</sub>H<sub>18</sub><sup>+</sup>), 137 (77.1%), 136 (51.0%, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>), 135 (100.0%, C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>), 125 (6.2%), 123 (11.0%), 121

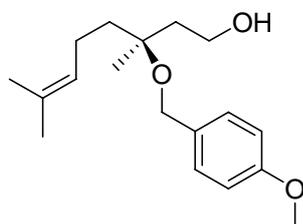
(86.7%), 111 (11.8%), 109 (28.1%), 95 (26.4%), 93 (11.0%), 82 (23.1%, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>), 81 (32.7%), 77 (22.9%, C<sub>5</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>), 71 (35.9%), 69 (67.9%, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>), 55 (15.0%).

**IR** (CCl<sub>4</sub>) :  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2972.0 (s), 2935.2 (s), 2860.8 (m), 2837.1 (m), 2731.9 (m), 1616.6 (s), 1591.1 (m), 1581.2 (m), 1517.3 (ss), 1464.7 (m), 1442.0 (m), 1428.9 (m), 1386.9 (s), 1376.3 (s), 1311.1 (m), 1302.7 (m), 1250.0 (ss), 1204.9 (m), 1181.3 (m), 1171.1 (s), 1161.6 (m), 1122.1 (s), 1110.6 (m), 1101.7 (m), 1088.1 (s), 1041.7 (s).

**UV/Vis** :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 260 (370) nm, breite Bande von 200-310 nm.

**CHN-Analyse** für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>: theoretisch C 74.45, H 9.02  
 gefunden C 74.37, H 8.83

### (3*S*)-3-(4-Methoxy-benzyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-en-1-ol (**145b**)

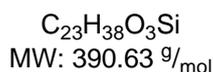
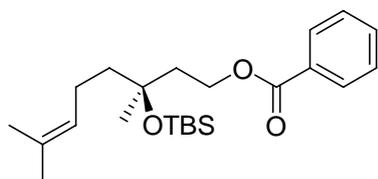


C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>  
 MW: 292.41 g/mol

Zu einer Lösung von 4.8 g (16.5 mmol, 1 eq) des 1,3-Dioxans **144b** in 250 mL Toluol wurde bei 0°C eine 20%ige Lösung von DIBAL-H (5.3 g, 37.2 mmol, 2.25 eq) in Toluol langsam zugegeben. Diese Reaktionslösung wurde unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur für 5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung zunächst vorsichtig mit 100 mL MeOH versetzt und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung zunächst mit 200 mL 2M NaOH versetzt und nach kurzer Zeit mit weiteren 75 mL 30%ige NaOH-Lösung, woraufhin sich der weißer Niederschlag auflöste. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit jeweils 200 mL Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der erhaltene blassgelbe Rückstand wurde säulen-



(3*S*)-Benzoessäure-(3-[*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy]-3,7-dimethyl-oct-6-enyl)-  
ester (**142b**)



Zu einer Lösung von 27.6 g (99.0 mmol, 1 eq) des Benzoessäureesters **141b** in 500 mL Methylenchlorid wurde zunächst 23.3 mL (0.2 mol, 2 eq) abs. 2,6-Lutidin zugegeben und für 5 min bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin die Reaktionslösung in einem Kältebad auf 0°C abgekühlt wurde. Bei 0°C wurden 25.0 mL (0.109 mol, 1.1eq) TBS-OTf über einen Tropftrichter langsam zu der Reaktionslösung zugetropft und die Lösung für 12 h unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die braune Lösung mit 500 mL H<sub>2</sub>O versetzt und intensiv für 10 min bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die Farbe der organischen Phase von Braun nach Orange veränderte. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 300 mL Methylenchlorid extrahiert, worauf die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt wurden. Das erhaltene braune Öl wurde dann säulenchromatographisch über 1.5 kg Kieselgel mit Petroleumbenzin : Essigsäureethylester = 10 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 37.0 g (94.7 mmol, 96% Aubeute) eines farblosen Öls erhalten wurden.

**R<sub>F</sub>** : 0.75 (Petrolether:Diethylether = 2:1)

0.66 (Petrolether:Diethylether = 5:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 0.11 (s, 6H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (s, 9H, -SiMe<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, C3'-CH<sub>3</sub>), 1.54 (m, 2H, H4'), 1.60 (s, 3H, C7'-CH<sub>3</sub>), 1.67 (s, 3H, C7'-CH<sub>3</sub>), 1.94 (m, 2H, H5'), 2.05 (m, 2H, H2'), 4.44 (t, 2H, H1', <sup>3</sup>J = 7.0Hz), 5.08 (t, 1H, H6', <sup>3</sup>J = 7.0Hz), 7.41 (t, 2H, H3 und H5, <sup>3</sup>J = 7.6Hz), 7.53 (t, 1H, H4, <sup>3</sup>J = 7.6Hz), 8.03 (d, 2H, H2 und H6, <sup>3</sup>J = 7.4Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) :  $\delta = -3.0$  ( $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-2.0$  ( $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ),  $17.6$  ( $\text{C}7'-\text{CH}_3$ ),  $18.1$  ( $-\text{SiMe}_2\text{CMe}_3$ ),  $18.2$  ( $\text{C}6'$ ),  $23.0$  ( $\text{C}7'-\text{CH}_3$ ),  $25.9$  ( $\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ),  $27.9$  ( $\text{C}3'-\text{CH}_3$ ),  $40.5$  ( $\text{C}4'$ ),  $43.0$  ( $\text{C}2'$ ),  $62.0$  ( $\text{C}1'$ ),  $74.6$  ( $\text{C}3'$ ),  $124.3$  ( $\text{C}6'$ ),  $128.3$  ( $\text{C}3$  und  $\text{C}5$ ),  $129.5$  ( $\text{C}2$  und  $\text{C}6$ ),  $130.4$  ( $\text{C}1$ ),  $131.3$  ( $\text{C}7'$ ),  $132.7$  ( $\text{C}4$ ),  $166.6$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**MS** (GC-MS) :  $m/z = 333$  ( $< 1\%$ ,  $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ ),  $258$  ( $1.1\%$ ),  $253$  ( $1.9\%$ ),  $241$  ( $6.9\%$ ),  $221$  ( $< 1\%$ ),  $197$  ( $1.8\%$ ),  $185$  ( $11.8\%$ ),  $179$  ( $46.9\%$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3^+$ ),  $145$  ( $1.5\%$ ),  $137$  ( $13.6\%$ ),  $136$  ( $5.2\%$ ),  $135$  ( $4.2\%$ ),  $121$  ( $16.3\%$ ,  $[\text{Ph-CO}_2]^+$ ),  $106$  ( $7.6\%$ ),  $105$  ( $100.0\%$ ,  $[\text{Ph-CO}]^+$ ),  $95$  ( $4.6\%$ ),  $81$  ( $12.6\%$ ),  $77$  ( $10.5\%$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ),  $75$  ( $13.1\%$ ),  $73$  ( $12.0\%$ ),  $69$  ( $8.7\%$ ,  $\text{C}_5\text{H}_9^+$ ),  $55$  ( $1.7\%$ ).

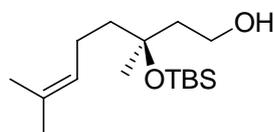
**IR** ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) =  $2955.3$  (s),  $2928.4$  (s),  $2855.9$  (s),  $1722.3$  (s),  $1471.2$  (m),  $1462.1$  (m),  $1451.2$  (m),  $1387.3$  (w),  $1376.1$  (w),  $1360.1$  (w),  $1314.8$  (m),  $1274.0$  (s),  $1253.3$  (s),  $1175.9$  (m),  $1143.8$  (m),  $1111.8$  (m),  $1097.2$  (m),  $1069.7$  (s),  $1048.9$  (s),  $1026.9$  (m),  $1005.3$  (m).

$[\alpha]_D^{20} = -2.3^\circ$  ( $c = 3$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) =  $250$  ( $509$ ), breite Bande von  $210$ - $290\text{nm}$ .

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ :	theoretisch	C 70.72, H 9.81
	gefunden	C 70.56, H 9.70

(3*S*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-en-1-ol (**143**)



$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$   
MW:  $286.53 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von  $35.6 \text{ g}$  ( $91.0 \text{ mmol}$ ,  $1 \text{ eq}$ ) des Benzoessäureesters **142b** in  $250 \text{ mL}$  abs. MeOH wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von NaOH ( $4.1 \text{ g}$ ,  $0.103 \text{ mol}$ ,  $1.1 \text{ eq}$ ) in  $250 \text{ mL}$  abs. MeOH über einen Tropftrichter langsam zugegeben, wobei sich die Reaktionslösung langsam gelb verfärbte. Nachdem die Lösung für  $5 \text{ h}$  bei Raumtemperatur gerührt worden war, konnte mittels DC-Analyse kein Edukt mehr nachgewiesen werden, woraufhin

die Reaktionslösung mit 1.5 L Wasser versetzt und für 5 min intensiv gerührt wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 600 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst einmal mit 350 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und zuletzt am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde dann säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Essigsäureethylester = 5 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 24.8 g (86.5 mmol, 95% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten wurde.

**R<sub>F</sub>** : 0.21 (Petrolether : Diethylether = 5 : 1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 0.08 (s, 6H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (s, 9H, -SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 2.95 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.45 (m, 2H, H4), 1.56 (s, 3H, C7-CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 3H, C7-CH<sub>3</sub>), 1.71 (m, 2H, H2), 1.93 (q, 2H, H5, <sup>3</sup>J = 8.0Hz), 2.80 (br s, 1H, -OH), 3.74 (t, 2H, H1, <sup>3</sup>J = 6.2Hz), 5.04 (t, 1H, H6, <sup>3</sup>J = 7.0Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ = -1.91 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -1.89 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.6 (C7-CH<sub>3</sub>), 18.0 (-SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 23.2 (C5), 25.6 (C7-CH<sub>3</sub>), 25.8 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 27.6 (C3-CH<sub>3</sub>), 42.6 (C4), 42.8 (C2), 59.6 (C1), 78.0 (C3), 124.1 (C6), 131.4 (C7).

**MS** (GC-MS) : <sup>m/z</sup> = 271 (< 1%, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 242 (2.9%), 241 (12.8%), 203 (4.9%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 187 (1.7%), 173 (4.6%), 161 (1.6%), 154 (6.6%, M<sup>+</sup>-TBSOH), 145 (7.6%), 137 (21.6%, 154-H<sub>2</sub>O), 133 (9.7%), 121 (10.1%), 115 (6.8%, TBS<sup>+</sup>), 111 (7.1%, C<sub>8</sub>H<sub>15</sub><sup>+</sup>), 109 (12.9%), 105 (26.6%), 95 (28.3%), 89 (12.9%), 81 (50.4%), 75 (88.4%), 73 (28.8%), 70 (6.4%), 69 (100.0%, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>), 67 (8.5%), 57 (6.0%, <sup>t</sup>Bu<sup>+</sup>), 55 (7.7%), 45 (5.8%).

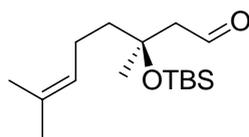
**IR** (CCl<sub>4</sub>) :  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3527.7 (m), 2956.1 (s), 2929.1 (s), 2856.8 (s), 2734.9 (w), 2361.9 (w), 1471.7 (m), 1462.3 (m), 1408.4 (m), 1387.7 (m), 1375.7 (m), 1360.1 (m), 1339.9 (m), 1305.6 (w), 1254.7 (s), 1215.8 (m), 1158.2 (m), 1114.8 (s), 1094.4 (s), 1072.6 (m), 1027.9 (s).

$[\alpha]_D^{20} = + 8.9^\circ$  (c = 3, CHCl<sub>3</sub>)

**UV/Vis** :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 240 (384), 278 (195) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub> Si:	theoretisch	C 67.07, H 11.96
	gefunden	C 66.83, H 11.34

(3*S*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3,7-dimethyl-oct-6-en-1-al (**146c**)



C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si  
MW: 284.51 g/mol

Zu einer Lösung von 22.0 g (77.0 mmol, 1 eq) des Alkohols **143** in 450 mL abs. Dimethylsulfoxid wurden zuerst 64 mL (0.462 mol, 6eq) abs. Triethylamin und dann portionsweise 36.8 g (0.231 mol, 3 eq) des SO<sub>3</sub>\*Pyridin-Komplexes bei Raumtemperatur gegeben, woraufhin die braune Reaktionslösung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung auf 3 L H<sub>2</sub>O gegeben und für 5 min intensiv gerührt (Achtung: exotherme Reaktion!). Nachdem sich die wässrige Phase wieder abgekühlt hatte wurde sie dreimal mit jeweils 1 L Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das braune Öl wurde dann säulenchromatographisch über 1.5 kg Kieselgel mit Petroleumbenzin : Essigsäureethylester = 10 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 20.4 g (71.6 mmol, 93% Ausbeute) eines farblosen, intensiv-riechenden Öls erhalten wurde.

**R<sub>F</sub>** : 0.79 (Petrolether : Diethylether = 2 : 1)

0.60 (Petrolether : Diethylether = 5 : 1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 0.08 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.09 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 (s, 9H, -SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 1.32 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.55 (m, 2H, H4), 1.57 (s, 3H, C7-CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, 3H, C7-CH<sub>3</sub>), 2.03 (m, 2H, H5), 2.45 (dd, 2H, H2, <sup>2</sup>J = 14.6Hz, <sup>3</sup>J = 3.1Hz), 5.04 (t, 1H, H6, <sup>3</sup>J = 7.2Hz), 9.84 (t, 1H, H1, <sup>3</sup>J = 3.1Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ = -2.01 und -1.98 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.6 (C7-CH<sub>3</sub>), 18.2 (-SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 22.9 (C5), 25.6 (C7-CH<sub>3</sub>), 25.7 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 28.3 (C3-CH<sub>3</sub>), 43.5 (C4), 55.0 (C2), 74.8 (C3), 123.7 (C6), 131.9 (C7), 203.4 (C1).

**MS** (GC-MS) :  $m/z$  = 269 (< 1%,  $M^+$ -CH<sub>3</sub>), 241 (4.9%,  $M^+$ -C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 227 (9.8%,  $M^+$ -<sup>t</sup>Bu), 209 (2.0%), 201 (6.9%,  $M^+$ -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 185 (2.0%), 171 (5.9%), 159 (10.8%, 201-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 152 (3.0%,  $M^+$ -TBSOH), 151 (5.3%), 145 (52.9%, 201-<sup>t</sup>Bu), 135 (49%), 123 (3.9%), 115 (19.6%, TBS<sup>+</sup>), 107 (22.6%), 101 (18.6%), 93 (17.7%), 84 (3.0%), 77 (5.9%), 75 (48.0%), 73 (18.6%), 69 (100%, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>), 59 (12.8%), 45 (5.9%).

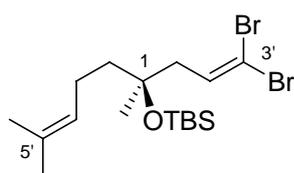
**IR** (CCl<sub>4</sub>) :  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956.4 (s), 2929.2 (s), 2856.7 (s), 2734.2 (w), 1723.6 (s), 1471.6 (m), 1462.1 (m), 1376.4 (m), 1360.1 (w), 1254.6 (s), 1171.0 (w), 1136.6 (m), 1120.5 (m), 1098.8 (w), 1050.7 (s), 1005.5 (m), 982.9 (w).

$[\alpha]_D^{20} = + 8.3^\circ$  (c = 3, CHCl<sub>3</sub>)

**UV/Vis** :  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{L}{mol \cdot cm}$ ) = 245 (279) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> Si:	theoretisch	C 67.54, H 11.34
	gefunden	C 67.45, H 10.80

(1*S*)-*tert*-Butyl-[1-(3,3-dibromo-allyl)-1,5-dimethyl-hex-4-enyloxy]-dimethylsilan (**147**)



C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>Br<sub>2</sub>OSi  
MW: 440.33 g/mol

Zu einer Lösung von 85.0 g (0.324 mol, 4 eq) PPh<sub>3</sub> in 450 mL abs. Methylenchlorid wurde vorsichtig portionsweise 53.6 g (0.161 mol, 2 eq, Merck KGaA) Tetrabromkohlenstoff in fester Form zugegeben (Achtung: exotherme Reaktion) und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde ebenfalls bei Raumtemperatur 90.0 mL (0.648 mol, 8 eq) abs. Triethylamin zugegeben, woraufhin die Reaktionslösung in einem Kältebad auf -80°C heruntergekühlt wurde. Zu dieser Lösung wurde bei -80°C eine 50%ige Lösung von 23.0 g (81.0 mmol, 1 eq) des Aldehydes **146c** in abs. Methylenchlorid mittels Spritze gegeben. Die

Reaktionslösung wurde für 12 h unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt, wobei gegen Ende der 12 h die Lösung eine braune Farbe angenommen und sich ein weißer Niederschlag gebildet hatte. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 300 g Kieselgel versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde in einem Mörser gepulvert und auf eine bereits mit 1.2 kg Kieselgel und Petroleumbenzin : Diethylether = 50 : 1 als Laufmittel gepackte Säule gegeben. Eine säulenchromatographische Reinigung des Feststoffes mit Petroleumbenzin : Diethylether = 50 : 1 als Laufmittel lieferte dann 32.1 g (72.9 mmol, 90% Ausbeute) eines farblosen Öls.

$R_F$  : 0.84 (Petrolether:Diethylether = 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  = 0.075 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.078 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.86 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ), 1.21 (s, 3H, C1- $\text{CH}_3$ ), 1.44 (m, 2H, H2), 1.60 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.67 (s, 3H, C5- $\text{CH}_3$ ), 1.98 (q, 2H, H3,  $^3\text{J} = 8.2\text{Hz}$ ), 2.24 (dd, 2H, H1',  $^2\text{J} = 15.2\text{Hz}$ ,  $^3\text{J} = 6.7\text{Hz}$ ), 5.7 (t, 1H, H4,  $^3\text{J} = 7.0\text{Hz}$ ), 6.48 (t, 1H, H2',  $^3\text{J} = 6.7\text{Hz}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) :  $\delta$  = -2.0 (2 x  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.6 (C5- $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $-\text{SiMe}_2\text{CMe}_3$ ), 22.9 (C3), 25.7 (C5- $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ), 27.4 (C1- $\text{CH}_3$ ), 42.7 (C1'), 45.8 (C2), 75.1 (C1), 89.2 (C3'), 124.3 (C4), 131.5 (C5), 136.0 (C2').

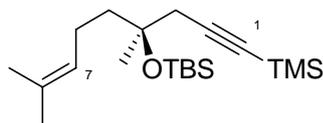
**MS** (GC-MS) :  $m/z$  = 425 (2.0%), 385 (17.8%,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$ ), 383 (34.7%,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$ ), 381 (17.3%,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$ ), 367 (5.0%), 365 (7.9%), 363 (5.0%), 359 (4.0%,  $\text{M}^+ - \text{Br}$ ), 357 (7.9%,  $\text{M}^+ - \text{Br}$ ), 355 (4.0%,  $\text{M}^+ - \text{Br}$ ), 343 (2.0%), 325 (1.0%), 303 (2.0%), 301 (4.0%), 299 (2.0%), 285 (1.0%), 273 (2.0%), 259 (6.9%), 257 (9.9%), 255 (6.9%), 241 (100%,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{Br}_2$ ), 225 (< 1%), 205 (6.9%), 203 (13.9%), 201 (6.9%), 185 (2.0%), 173 (8.9%,  $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{OSi}^+$ ), 139 (11.8%), 115 (11.9%,  $\text{TBS}^+$ ), 109 (29.7%), 75 (95.5%), 73 (56.4%), 69 (52.5%,  $\text{C}_5\text{H}_9^+$ ), 57 (5.9%,  $^t\text{Bu}^+$ ), 45 (5.0%).

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2956.1 (s), 2928.5 (s), 2856.3 (s), 2359.7 (w), 1471.7 (m), 1462.0 (m), 1375.6 (m), 1360.1 (w), 1339.3 (w), 1316.8 (w), 1254.1 (s), 1216.0 (w), 1144.9 (m), 1117.3 (m), 1066.6 (m), 1043.1 (m), 1006.0 (m).

$[\alpha]_D^{20} = -4.4^\circ$  (c = 3,  $\text{CHCl}_3$ )

UV/Vis :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 232 (1144) nm.

(4*S*)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4,8-dimethyl-1-trimethylsilyl-non-7-en-1-in (**149**)



$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{OSi}_2$   
MW: 352.70  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Zu einer Lösung von 12.5 g (28.4 mmol, 1 eq) des Diens **147** in 300 mL Tetrahydrofuran wurde bei  $-80^\circ\text{C}$  mittels Spritze 39.0 mL (62.5 mmol, 2.2eq, 1.6M in Hexan) *n*-BuLi zügig zugegeben, wobei sich die ursprünglich farblose Lösung langsam schwarz verfärbte. Die Reaktionslösung wurde für 2 h unter leichtem Erwärmen auf  $-20^\circ\text{C}$  im Kältebad gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung erneut auf  $-80^\circ\text{C}$  abgekühlt, woraufhin mit einer Spritze 4.4 mL (34.1 mmol, 1.2eq) Trimethylsilylchlorid langsam zugetropft wurden. Die Lösung wurde dann für 12 h unter langsamem Aufwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 300 mL  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und für 2-3 min intensiv gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 300 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 150 mL gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingeengt, wobei ein braunes Öl erhalten wurde. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 30 : 1 als Laufmittel lieferte dann 9.5 g (27.0 mmol, 95% Ausbeute) eines farblosen Öls.

$R_F$  : 0.86 (Petrolether : Diethylether = 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  = 0.068 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.074 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.12 (s, 9H, -TMS), 0.85 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ), 1.27 (s, 3H, C4- $\text{CH}_3$ ), 1.53 (m, 2H, H5), 1.60 (s, 3H, C8- $\text{CH}_3$ ), 1.67 (s, 3H, C8- $\text{CH}_3$ ), 2.01 (q, 2H, H6,  $^3J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.35 (d, 2H, H3,  $^2J = 16.6\text{Hz}$ ), 5.10 (t, 1H, H7,  $^3J = 7.4\text{Hz}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) :  $\delta = -2.0$  und  $-1.9$  ( $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ),  $0.1$  ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ),  $17.6$  ( $\text{C}_8\text{-CH}_3$ ),  $18.2$  ( $-\text{SiMe}_2\text{CMe}_3$ ),  $22.7$  (C6),  $25.7$  ( $\text{C}_8\text{-CH}_3$ ),  $25.8$  ( $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ),  $27.4$  ( $\text{C}_4\text{-CH}_3$ ),  $33.8$  (C3),  $42.0$  (C5),  $75.0$  (C4),  $86.3$  (C1),  $104.8$  (C2),  $124.5$  (C7),  $131.3$  (C8).

**MS** (GC-MS) :  $m/z = 337$  (2.0%,  $\text{M}^+\text{-Me}$ ),  $297$  (6.4%),  $296$  (15.8%),  $295$  (62.4%,  $\text{M}^+\text{-}^t\text{Bu}$ ),  $269$  (6.4%,  $\text{M}^+\text{-C}_6\text{H}_{11}$ ),  $241$  (100%,  $\text{M}^+\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{Si}$ ),  $221$  (2.5%,  $\text{M}^+\text{-TBSO}$ ),  $207$  (6.4%),  $197$  (2.0%),  $183$  (5.0%),  $170$  (17.8%),  $169$  (89.1%),  $157$  (5.0%),  $147$  (20.8%),  $139$  (4.4%),  $127$  (4.0%,  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}^+$ ),  $115$  (8.9%),  $109$  (22.3%,  $127\text{-H}_2\text{O}$ ),  $97$  (5.5%),  $83$  (3.5%),  $75$  (24.3%),  $73$  (55.5%,  $\text{TMS}^+$ ),  $69$  (36.1%,  $\text{C}_5\text{H}_9^+$ ),  $59$  (7.9%),  $45$  (2%).

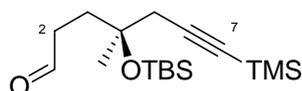
**IR** ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) =  $2957.7$  (s),  $2928.6$  (s),  $2855.5$  (s),  $2359.9$  (w),  $2336.0$  (w),  $2174.5$  (m),  $1471.6$  (m),  $1461.8$  (m),  $1374.9$  (m),  $1359.6$  (m),  $1310.1$  (w),  $1250.1$  (ss),  $1215.9$  (w),  $1188.2$  (w),  $1168.0$  (m),  $1128.7$  (m),  $1114.3$  (m),  $1096.6$  (m),  $1050.2$  (s),  $1005.0$  (m).

$[\alpha]_D^{20} = -9.8^\circ$  ( $c = 3$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) =  $215$  (374) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{OSi}$ :	theoretisch	C 68.11, H 11.43
	gefunden	C 68.23, H 10.74

(4*S*)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-methyl-7-trimethylsilyl-hept-6-in-1-al  
(150)



$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}_2$   
MWt:  $326.62 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

In eine Lösung von  $22.0$  g ( $62.4$  mmol,  $1$  eq) des Enins **149** und  $11.3$  mL ( $0.14$  mol,  $2.25$ eq) abs. Pyridin in  $1$  L abs. Methylenchlorid wurde bei  $-80^\circ\text{C}$  für  $55$  min Ozon eingeleitet, bis die Lösung einen Farbumschlag von gelb nach rosa zeigte. Anschließend wurden  $66$  mL Dimethylsulfid bei  $-80^\circ\text{C}$  zugegeben und die Reaktionslösung für  $12$  h unter langsamem

Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingengt worden war, wurde der braune Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 20 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 17.3 g (53.1 mmol, 85% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten wurden.

$R_F$  : 0.41 (Petrolether : Diethylether = 10:1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  = 0.05 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.07 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.10 (s, 9H, -TMS), 0.82 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ), 1.29 (s, 3H, C4- $\text{CH}_3$ ), 1.88 (m, 2H, H3), 2.35 (s, 2H, H5), 2.50 (dt, 2H, H2,  $^3J = 7.7\text{Hz}$ ,  $^3J = 1.6\text{Hz}$ ), 9.76 (t, 1H, H1,  $^3J = 1.6\text{Hz}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) :  $\delta$  = -2.2 und -2.16 ( $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), -0.04 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.2 ( $-\text{SiMe}_2\text{CMe}_3$ ), 25.8 ( $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ), 27.3 (C4- $\text{CH}_3$ ), 33.9 (C3), 34.0 (C2), 39.1 (C5), 74.3 (C4), 87.1 (C7), 103.7 (C6), 202.5 (C1).

**MS** (GC-MS) :  $m/z$  = 311 (< 1%,  $\text{M}^+ - \text{Me}$ ), 269 (15.0%,  $\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$ ), 216 (12.8%), 215 (100.0%,  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{Si}$ ), 195 (6.4%,  $\text{M}^+ - \text{TBSO}$ ), 179 (4.9%), 169 (10.8%), 157 (32.8%), 147 (27.9%), 133 (6.4%), 123 (2.0%), 115 (5.4%,  $\text{TBS}^+$ ), 105 (12.7%), 97 (2.9%), 83 (5.9%), 75 (28.9%), 73 (62.7%,  $\text{TMS}^+$ ), 59 (5.9%), 45 (2.9%).

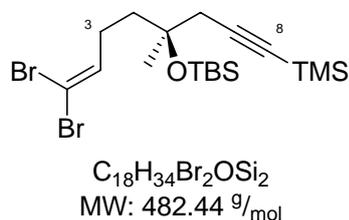
**IR** ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3534.7 (w), 2956.8 (s), 2929.3 (s), 2898.0 (s), 2856.2 (s), 2711.3 (m), 2175.0 (s), 1756.2 (m), 1728.23 (s), 1711.3 (ss), 1471.5 (m), 1462.1 (m), 1412.8 (m), 1388.3 (m), 1376.1 (m), 1360.1 (m), 1304.3 (m), 1250.3 (s), 1170.5 (m), 1112.6 (s), 1042.8 (s), 1005.6 (m).

$[\alpha]_D^{20} = -5.6^\circ$  (c = 3,  $\text{CHCl}_3$ )

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 208 (396).

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}_2$ :	theoretisch	C 62.51, H 10.49
	gefunden	C 62.88, H 10.40

(5*S*)-1,1-Dibromo-5-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-methyl-8-trimethylsilyl-oct-1-en-7-in (**153**)



Zu einer Lösung von 54.0 g (0.206 mol, 4 eq) Triphenylphosphan in 500 mL abs. Methylenchlorid wurde zunächst portionsweise 34.2 g (0.103 mol, 2 eq, Merck KGaA) Tetrabromkohlenstoff so zugegeben, so dass die Lösung nicht siedete. Anschließend wurde die gelbe Reaktionslösung für 20 min bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin langsam 57.0 mL (0.411 mol, 8 eq) abs. Triethylamin zugegeben und die Lösung auf  $-80^{\circ}C$  im Kältebad abgekühlt wurde. Im Anschluß daran wurde eine 50%ige Lösung des Aldehydes **150** (16.8 g, 51.4 mmol, 1 eq) langsam mittels Spritze zugegeben und für 12 h unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 250 g Kieselgel versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde in einem Mörser zerrieben und auf eine bereits gepackte Säule gegeben (0.75 kg Kieselgel, Petroleumbenzin : Diethylether = 75 : 1). Säulenchromatographische Reinigung des gelben Rückstandes mit Petroleumbenzin : Diethylether = 75:1 als Laufmittel lieferte 24.2 g (50.2 mmol, 98% Ausbeute) eines farblosen Öls.

!!Achtung: Das Dibromid **153** neigt zur Zersetzung. Selbst bei  $-25^{\circ}C$  unter  $N_2$ -Atmosphäre kann bereits nach 24 h erste Anzeichen für Zersetzung beobachtet werden. Auf Grund dieser Tatsache wurde das Dibromid **153** nach seiner Reinigung und Charakterisierung sofort weiter umgesetzt zum substituierten Octa-1,7-diin **55**!!

$R_F$  : 0.89 (Petrolether:Diethylether = 10 : 1)

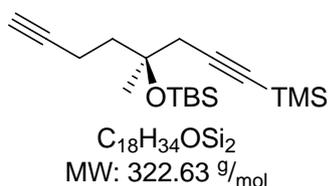
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz) :  $\delta$  = 0.509 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.517 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.56 (s, 9H, -TMS), 1.28 (s, 9H,  $-SiMe_2^tBu$ ), 1.72 (s, 3H, C5- $CH_3$ ), 2.07 (m, 2H, H4), 2.60 (q, 2H, H3,  $^3J = 7.4Hz$ ), 2.80 (d, 2H, H6,  $^2J = 18.3Hz$ ), 6.82 (t, 1H, H2,  $^3J = 7.4Hz$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) :  $\delta = -2.12$  und  $-2.09$  ( $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ),  $0.05$  ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ),  $18.2$  ( $-\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $25.8$  ( $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ),  $27.2$  (C3),  $28.0$  (C5- $\text{CH}_3$ ),  $33.9$  (C6),  $39.5$  (C4),  $74.6$  (C5),  $86.9$  (C8),  $88.6$  (C1),  $104.1$  (C7),  $138.7$  (C2).

**MS** (GC-MS) :  $m/z = 469$  ( $< 1\%$ ,  $\text{M}^+-\text{Me}$ ),  $467$  ( $1.0\%$ ,  $\text{M}^+-\text{Me}$ ),  $465$  ( $< 1\%$ ,  $\text{M}^+-\text{Me}$ ),  $427$  ( $18.9\%$ ,  $\text{M}^+-^t\text{Bu}$ ),  $425$  ( $35.4\%$ ,  $\text{M}^+-^t\text{Bu}$ ),  $423$  ( $12.6\%$ ,  $\text{M}^+-^t\text{Bu}$ ),  $373$  ( $35.5\%$ ,  $\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Si}$ ),  $371$  ( $69.9\%$ ,  $\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Si}$ ),  $369$  ( $35.4\%$ ,  $\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Si}$ ),  $269$  ( $3.9\%$ ),  $226$  ( $2.9\%$ ),  $211$  ( $4.4\%$ ),  $170$  ( $19.9\%$ ),  $169$  ( $100\%$ ,  $\text{CBr}_2^+$ ),  $155$  ( $4.4\%$ ),  $147$  ( $10.7\%$ ),  $139$  ( $11.2\%$ ),  $115$  ( $7.3\%$ ,  $\text{TBS}^+$ ),  $97$  ( $4.4\%$ ,  $\text{C}_5\text{H}_9\text{Si}^+$ ),  $75$  ( $20.9\%$ ),  $73$  ( $59.2\%$ ,  $\text{TMS}^+$ ),  $59$  ( $4.4\%$ ),  $45$  ( $2.0\%$ ).

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) =  $2957.0$  (s),  $2929.3$  (s),  $2897.4$  (m),  $2856.1$  (s),  $2174.7$  (m),  $1628.1$  (w),  $1471.4$  (m),  $1462.1$  (m),  $1435.7$  (m),  $1407.5$  (m),  $1388.2$  (m),  $1375.5$  (m),  $1360.0$  (m),  $1312.0$  (m),  $1295.3$  (m),  $1170.9$  (m),  $1139.2$  (s),  $1119.5$  (s),  $1063.71$  (s),  $1041.5$  (s),  $1004.9$  (m).

(4*S*)-4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-4-methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin  
(55)



Zu einer Lösung von  $24.2 \text{ g}$  ( $50.0 \text{ mmol}$ ,  $1 \text{ eq}$ ) des Dibromids **153** in  $500 \text{ mL}$  abs. Tetrahydrofuran wurde bei  $-80^\circ\text{C}$  über einen Tropftrichter  $70 \text{ ml}$  ( $0.11 \text{ mol}$ ,  $2.2 \text{ eq}$ ,  $1.6\text{M}$  in Hexan) *n*-BuLi langsam zugetropft, wobei die Lösung ihre Farbe von blassgelb nach schwarz veränderte. Die Lösung wurde dann  $2 \text{ h}$  unter langsamem Erwärmen auf  $-20^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit  $100 \text{ mL}$  gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt und für  $5 \text{ min}$  intensiv gerührt, woraufhin weitere  $400 \text{ mL}$   $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben wurden. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase viermal mit jeweils  $200 \text{ mL}$  Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit  $250 \text{ mL}$  gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt, wobei ein braunes Öl erhalten wurde. Eine säulenchromatographische Reinigung

des Rückstandes über 1.5 kg Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 50:1 als Laufmittel ergab 15.3 g (47.5 mmol, 95% Ausbeute) eines gelblichen Öls.

$R_F$  : 0.93 (Petrolether : Diethylether = 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  = 0.069 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.077 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.12 (s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.84 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ), 1.28 (s, 3H, C4- $\text{CH}_3$ ), 1.82 (m, 2H, H5), 1.90 (t, 1H, H8,  $^4J = 2.7\text{Hz}$ ), 2.25 (dt, 2H, H6,  $^3J = 8.2\text{Hz}$ ,  $^4J = 2.7\text{Hz}$ ), 2.34 (s, 2H, H3).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) :  $\delta$  = -2.17 and -2.22 ( $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.02 ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 13.2 (C6), 18.2 ( $-\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $-\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.0 (C4- $\text{CH}_3$ ), 33.9 (C3), 41.0 (C5), 67.8 (C8), 74.4 (C4), 84.9 (C7), 87.1 (C1), 104.0 (C2).

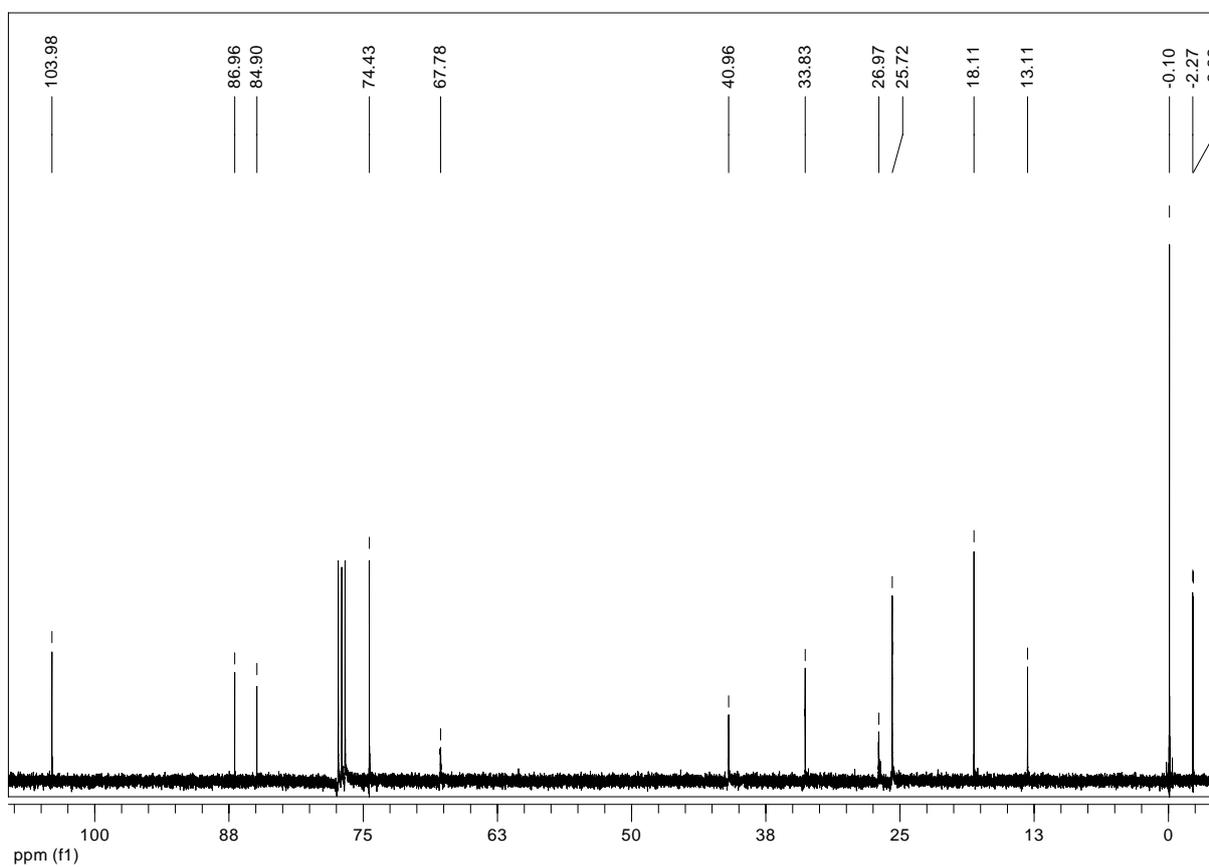
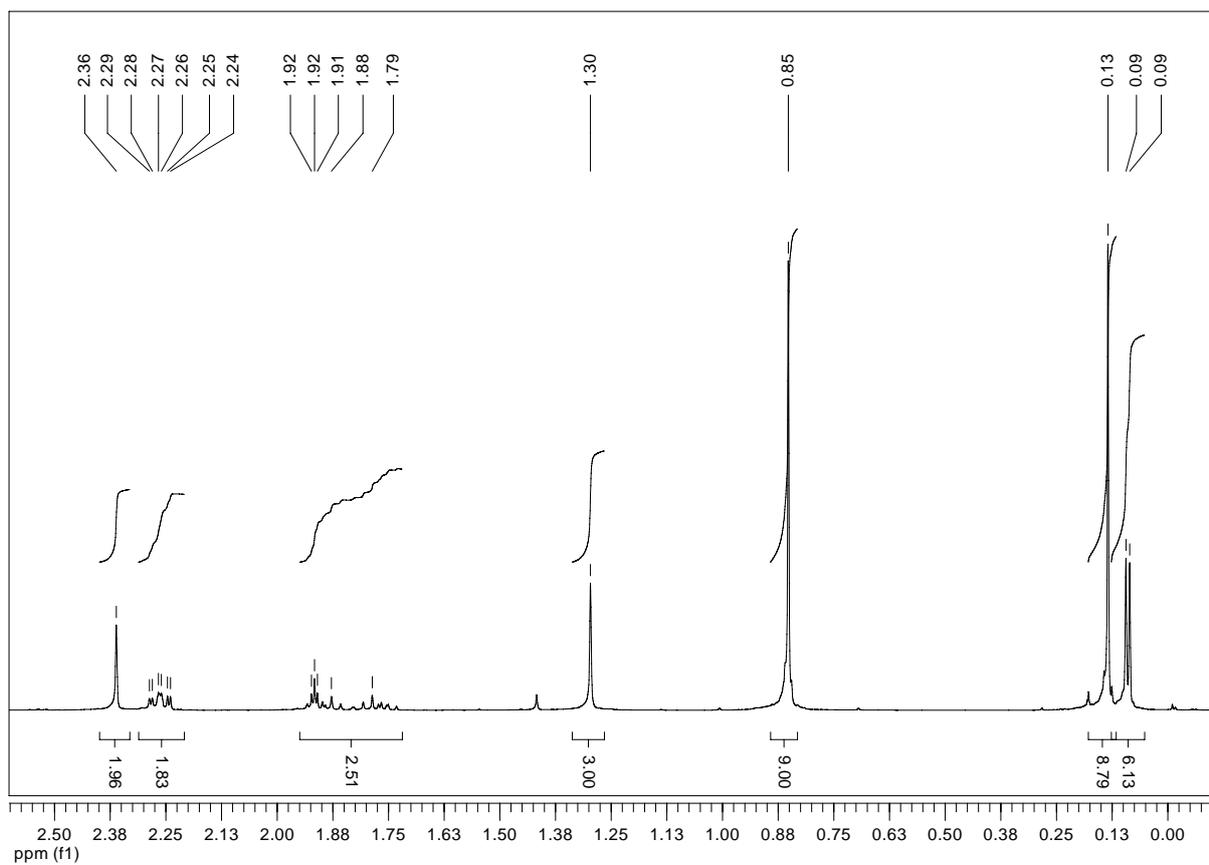
**MS** (GC-MS) :  $m/z$  = 307 (1.0%,  $\text{M}^+ - \text{Me}$ ), 269 (4.9%), 265 (13.6%,  $\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$ ), 249 (< 1%), 235 (< 1%), 221 (1.9%), 212 (19.9%), 211 (100.0%,  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{Si}$ ), 191 (3.9%), 177 (3.4%), 170 (9.7%), 169 (51.9%,  $265 - \text{C}_5\text{H}_9\text{Si}$ ), 157 (3.9%), 147 (21.8%), 133 (15.0%), 115 (6.3%,  $\text{TBS}^+$ ), 97 (4.4%,  $\text{C}_5\text{H}_9\text{Si}^+$ ), 83 (4.4%), 75 (18.4%), 73 (54.4%,  $\text{TMS}^+$ ), 59 (4.9%), 45 (2.4%).

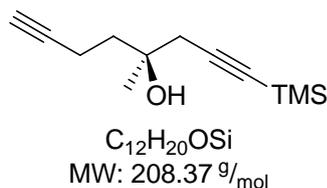
**IR** ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3313.4 (m), 2956.8 (s), 2929.3 (s), 2897.3 (m), 2856.1 (m), 2175.1 (m), 1471.5 (m), 1462.1 (m), 1375.5 (w), 1359.9 (w), 1250.4 (s), 1171.5 (w), 1133.3 (m), 1112.2 (s), 1046.8 (s), 1019.8 (m), 1006.0 (w).

$[\alpha]_D^{20} = -5.3^\circ$  (c = 3,  $\text{CHCl}_3$ )

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 223 (566) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{OSi}_2$ :	theoretisch	C 67.01, H 10.62
	gefunden	C 66.88, H 10.57

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren von **55**:

(4*S*)-4-Methyl-1-trimethylsilyl-octa-1,7-diin-4-ol (**126**)

Zu einer Lösung des substituiertes Octa-1,7-diins **55** (0.48 g, 1.5 mmol, 1 eq) in 60 mL Acetonitril (HPLC Grade) wurden 3.0 mL (70.0 mmol, 40% in H<sub>2</sub>O, p.a.) Flußsäure langsam mit einer Plastikpipette zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 50°C gerührt, wobei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt wurde. Während der Reaktion verfärbte sich die ursprünglich farblose Lösung langsam intensiv gelb.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in ein 200 mL halbkonzentrierte CaCl<sub>2</sub>-Lösung gegossen und für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde dann dreimal mit jeweils 150 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde zunächst mit 1.0 g NaHCO<sub>3</sub> versetzt und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurde der braune, ölige Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 5 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 0.15 g (0.73 mmol, 49% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten wurde.

**R<sub>F</sub>** : 0.17 (Petrolether : Diethylether = 5 : 1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 0.28 (s, 9H, -TMS), 1.40 (s, 3H, C4-CH<sub>3</sub>), 1.96 (m, 2H, H5), 2.10 (t, 1H, H8, <sup>4</sup>J = 2.7Hz), 2.21 (br s, 1H, C4-OH), 2.45 (dt, H6, <sup>3</sup>J = 7.8Hz, <sup>4</sup>J = 2.7Hz), 2.55 (d, H3, <sup>2</sup>J = 19.3Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ = 0.02 (-TMS), 13.3 (C6), 26.2 (C4-CH<sub>3</sub>), 33.9 (C3), 39.4 (C5), 68.6 (C8), 71.3 (C4), 84.5 (C7), 88.3 (C1), 102.7 (C2).

**MS** (GC-MS) : *m/z* = 208 (1.0%, M<sup>+</sup>), 193 (1.9%, M<sup>+</sup>-Me), 175 (1.5%), 170 (8.7%), 169 (56.8%, M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>), 135 (3.9%, M<sup>+</sup>-TMS), 119 (3.4%), 112 (21.8%), 97 (77.7%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>Si), 91 (2.4%), 83 (11.7%), 75 (28.6%), 73 (100.0%, TMS<sup>+</sup>), 69 (9.2%), 67 (6.3%), 59 (4.9%), 53 (8.7%, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 45 (7.8%).

**IR** (CCl<sub>4</sub>) :  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3614.7 (m), 3568.1 (m), 3312.5 (ss), 2961.5 (ss), 2930.2 (s), 2902.6 (s), 2172.9 (ss), 2120.5 (m), 1740.9 (m), 1722.7 (m), 1451.2 (m), 1431.71 (m), 1420.5 (m), 1408.0 (m), 1390.4 (m), 1374.3 (s), 1250.1 (ss), 1198.5 (m), 1160.2 (m), 1116.1 (s), 1034.7 (s), 985.3 (m), 974.9 (m), 915.0 (s), 904.7 (m).

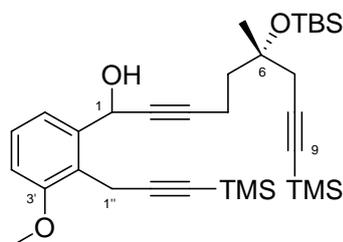
$$[\alpha]_D^{20} = +5.3^\circ \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 210 (168) mit Schulter bei 230 (121) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> OSi:	theoretisch	C 69.17, H 9.67
	gefunden	C 68.94, H 9.45

## 7.4 Synthese von (-)-8-O-Methyltetrangomycin (15)

(6*S*)-6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-[3-methoxy-2-(3-trimethylsilyl-prop-2-ynyl)-phenyl]-6-methyl-9-trimethylsilyl-nona-2,8-diin-1-ol (**132**)



C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>3</sub>  
MW: 569.01 g/mol

Zu einer Lösung von 4.4 g (13.7 mmol, 1.1eq) des asymmetrischen Octa-1,7-diins **55** in 120 mL abs. Diethylether wurde bei -80°C mittels Spritze langsam 9.0 mL (14.4 mmol, 1.15 eq, 1.6M in Hexan) *n*-BuLi zugetropft und für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin die Lösung erneut im Kältebad auf -80°C abgekühlt wurde. Diese Lösung des lithiierten Diins **55** wurde dann *via cannula* zu einer Lösung von 3.1g (12.5 mmol, 1eq) des Benzaldehydes **49** und 1.7 mL (13.1 mmol, 1.05 eq) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in 120 mL abs. Diethylether bei -80°C gegeben, woraufhin das Kältebad entfernt wurde und die

erhaltene Reaktionslösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 250 mL destilliertem Wasser versetzt und für 2-3 min intensiv gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 200 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 200 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt, wobei ein orange-farbenes Öl erhalten wurde. Dieser Rückstand wurde säulen-chromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 10 : 1 als Laufmittel gereinigt, was 5.0 g (8.8 mmol, 70% Ausbeute) des asymmetrischen Triins lieferte.

**R<sub>F</sub>** : 0.17 (Petrolether : Diethylether = 10:1)  
0.51 (Petrolether : Diethylether = 2:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 0.09 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.10 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.12 (s, 9H, -TMS), 0.15 (s, 9H, -TMS), 0.86 (s, 9H, -SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 1.30 (s, 3H, C6-CH<sub>3</sub>), 1.86 (m, 2H, H5), 2.36 (m, 2H, H4), 2.38 (s, 2H, H7), 2.71 (d, 1H, C1-OH, <sup>3</sup>J = 5.8Hz), 3.70 und 3.98 (d, 1H, H1'', <sup>2</sup>J = 17.6Hz), 3.85 (s, 3H, C3'-OMe), 5.87 (m, 1H, H1), 6.87 (d, 1H, H4', <sup>3</sup>J = 8.2Hz), 7.28 (t, 1H, H5', <sup>3</sup>J = 8.2Hz), 7.38 (d, 1H, H6', <sup>3</sup>J = 8.2Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ = -2.17 und -2.14 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.02 and 0.03 (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.7 (C4), 15.5 (C1''), 18.2 (-SiMe<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 26.9 (C6-CH<sub>3</sub>), 34.0 (C7), 41.0 (C5), 56.0 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 62.3 (C1), 74.5 (C6), 79.1 (C2), 84.8 (C3), 87.0 (C3''), 87.5 (C9), 104.1 (C2''), 105.7 (C8), 111.0 (C4'), 123.2 (C2'), 128.1 (C6'), 136.1 (C5'), 140.8 (C1'), 156.9 (C3').

**MS** (EI-MS, 70eV) : m/z = 569 (< 1%, M<sup>+</sup>), 553 (< 1%, M<sup>+</sup>-Me), 535 (< 1%, M<sup>+</sup>-MeOH), 511 (5.9%, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu), 496 (6.8%, M<sup>+</sup>-TMS), 482 (< 1%), 457 (12.5%, M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>Si), 439 (100%, 496-<sup>t</sup>Bu), 419 (8.1%), 404 (20.1%), 347 (20.8%), 345 (13.7%), 331 (27.7%), 316 (13.9%), 291 (11.7%), 275 (19.9%), 269 (21.6%, M<sup>+</sup>-C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>OSi), 247 (9.2%), 235 (10.2%), 231 (8.9%), 209 (9.6%), 195 (20.1%), 171.0 (12%), 169 (34.4%), 149 (40.9%), 147 (55.6%), 133 (12.8%, TBSOH<sup>+</sup>), 115 (17.0%, TBS<sup>+</sup>), 75 (64.3%) 74 (29.6%, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>), 74 (12.2%), 73 (99.1%, TMS<sup>+</sup>).



**R<sub>F</sub>** : 0.28 (Petrolether : Diethylether = 2 : 1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 0.09 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.10 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (s, 9H, -SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 1.32 (s, 3H, C6-CH<sub>3</sub>), 1.87 (m, 2H, H5), 1.99 (t, 1H, H9, <sup>4</sup>J = 2.8Hz), 2.0 (t, 1H, H3'', <sup>4</sup>J = 2.8Hz), 2.36 (m, 4H, H4 and H7), 3.72 und 3.85 (dd, 2H, H1'', <sup>2</sup>J = 16.0Hz, <sup>4</sup>J = 2.8Hz), 3.87 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 5.79 (m, 1H, H1), 6.88 (d, 1H, H4', <sup>3</sup>J = 7.4Hz), 7.27 (t, 1H, H5', <sup>3</sup>J = 7.4Hz), 7.33 (d, 1H, H6', <sup>3</sup>J = 7.4Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ = -2.21 and -2.17 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.6 (C4), 14.4 (C1''), 18.1 (-SiMe<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 27.0 (C6-CH<sub>3</sub>), 32.4 (C7), 40.5 (C5), 56.0 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 67.9 (C1), 70.6 (C3''), 74.3 (C9), 79.2 (C2''), 81.3 (C2), 82.9 (C8), 87.7 (C3), 111.0 (C4'), 119.5 (C2'), 123.0 (C6'), 128.1 (C5'), 140.3 (C1'), 157.1 (C3').

**MS** (EI-MS, 70eV) : <sup>m/z</sup> = 424 (1.0%, M<sup>+</sup>), 385 (17.3%, M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>), 367 (29.6%, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu), 349 (7.3%), 328 (8.3%, 367-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>), 313 (7.1%), 293 (6.4%, M<sup>+</sup>-TBSO), 275 (50.1%), 260 (40.1%), 245 (50.6%), 235 (54.4%), 231 (17.8%), 215 (22.7%), 195 (45.9%), 171 (17.1%), 165 (28.3%), 153 (18.6%), 152 (18.6%), 145 (15.9%, C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>), 115 (34.2%), 97 (58.7%), 77 (16.1%), 75 (100.0%, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>), 73 (93.0%), 69 (12.2%).

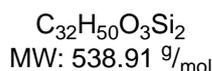
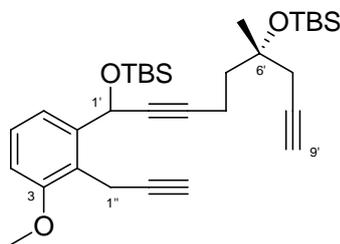
**IR** (CCl<sub>4</sub>) :  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3516.0 (w), 3312.2 (s), 2955.6 (s), 2929.5 (s), 2894.8 (m), 2856.1 (m), 2836.8 (w), 2231.0 (w), 2119.1 (w), 1588.2 (m), 1472.0 (s), 1462.0 (s), 1439.7 (m), 1375.9 (m), 1360.0 (m), 1312.2 (w), 1264.2 (ss), 1213.5 (w), 1171.7 (m), 1133.0 (m), 1111.8 (s), 1085.6 (m), 1074.8 (m), 1043.7 (s).

$[\alpha]_D^{20} = -5.9^\circ$  (c = 2, CHCl<sub>3</sub>)

**UV/Vis** :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 231 (841), 268 (898) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub> Si:	theoretisch	C 73.54, H 8.54
	gefunden	C 73.58, H 8.49

(6'S)-1-[1,6-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-6-methyl-nona-2,8-diinyl]-3-methoxy-2-prop-2-ynyl-benzol (**134**)



Zu einer Lösung von 4.8 g (11.3 mmol, 1 eq) des Triins **133** in 150 mL abs. Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur zunächst das 2,6-Lutidin (2.9 g, 27.1 mmol, 2.4 eq) zugegeben, woraufhin die Reaktionslösung im Eisbad auf 0°C abgekühlt wurde. Zu dieser Reaktionslösung wurde langsam das TBS-OTf (3.6 g, 13.6 mmol, 1.2 eq) zugegeben und dann über Nacht unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 200 mL Wasser versetzt und für 2-3 min intensiv gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase noch dreimal mit jeweils 150 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 250 mL gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Der erhaltene braune Rückstand wurde dann säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 10:1 als Laufmittel gereinigt, wobei 5.7 g (10.6 mmol, 94% Ausbeute) eine farblosen Öls erhalten.

$R_F$  : 0.78 (Petrolether : Diethylether = 2 : 1)

0.65 (Petrolether : Diethylether = 10 : 1)

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) :  $\delta$  = 0.07 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.12 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.15 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 0.92 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 1.29 (s, 3H, C6'-CH<sub>3</sub>), 1.81 (m, 2H, H5'), 1.93 (t, 1H, H9', <sup>4</sup>J = 2.7Hz), 1.97 (t, 1H, H3'', <sup>4</sup>J = 2.7Hz), 2.28 (m, 4H, H4' und H7'), 3.70 (dd, 1H, H2'', <sup>2</sup>J = 17.1Hz, <sup>4</sup>J = 2.7Hz), 3.82 (dd, 1H, H2'', <sup>2</sup>J = 17.1Hz, <sup>4</sup>J = 2.7Hz), 3.86 (s, 3H, C3-OCH<sub>3</sub>), 5.76 (m, 1H, H1'), 6.84 (t, 1H, H5, <sup>3</sup>J = 5.4Hz), 7.25 (m, 2H, H4 and H6).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) :  $\delta = -4.53$  und  $-4.24$  ( $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-1.89$  und  $-1.84$  ( $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ),  $14.0$  ( $\text{C4}'$ ),  $14.9$  ( $\text{C1}''$ ),  $18.5$  und  $18.6$  ( $-\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $26.1$  und  $26.2$  ( $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ),  $27.3$  ( $\text{C6}'\text{-CH}_3$ ),  $32.8$  ( $\text{C7}'$ ),  $40.8$  ( $\text{C5}'$ ),  $56.2$  ( $\text{C3-OCH}_3$ ),  $63.0$  ( $\text{C1}'$ ),  $67.7$  ( $\text{C6}'$ ),  $70.8$  ( $\text{C3}''$ ),  $74.7$  ( $\text{C9}'$ ),  $80.5$  ( $\text{C2}''$ ),  $81.6$  ( $\text{C8}'$ ),  $83.0$  ( $\text{C2}'$ ),  $86.5$  ( $\text{C3}'$ ),  $110.5$  ( $\text{C4}$ ),  $119.0$  ( $\text{C2}$ ),  $122.3$  ( $\text{C6}$ ),  $128.1$  ( $\text{C5}$ ),  $142.2$  ( $\text{C1}$ ),  $157.3$  ( $\text{C3}$ ).

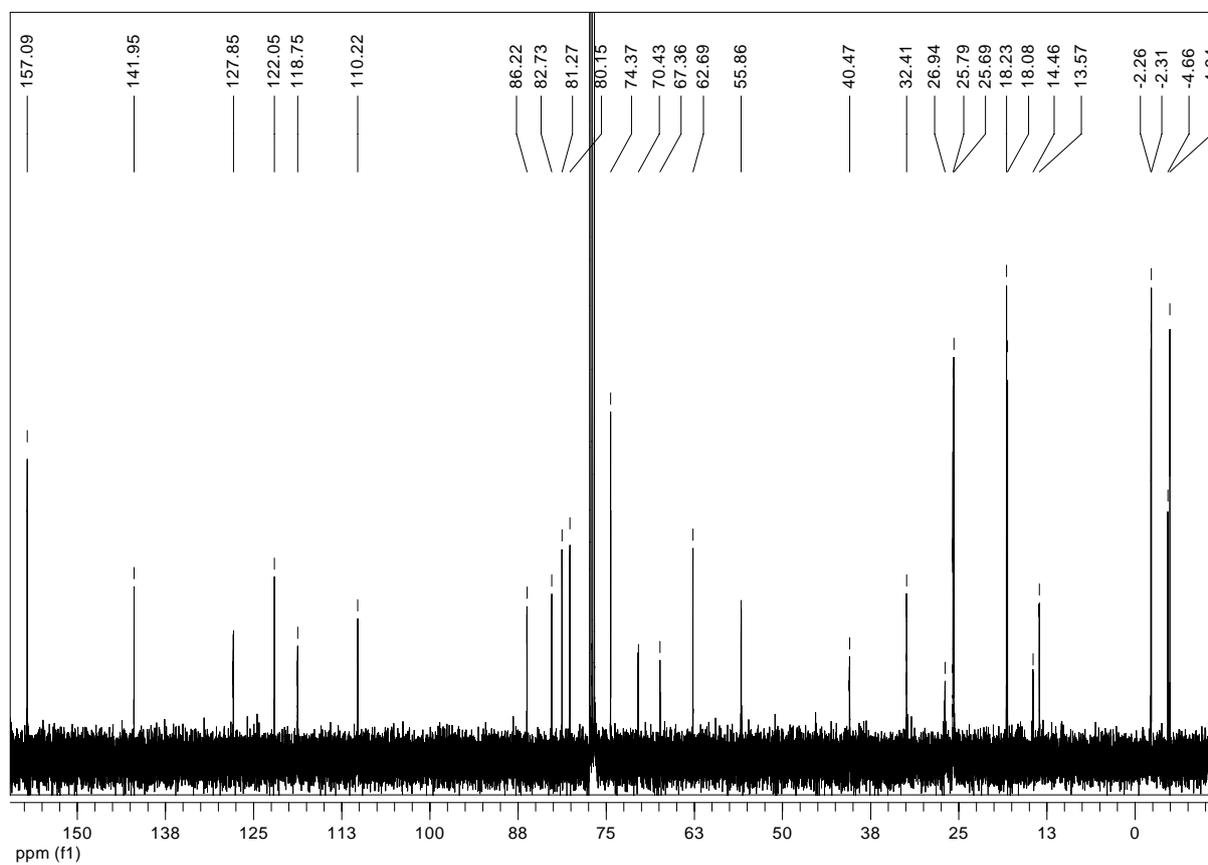
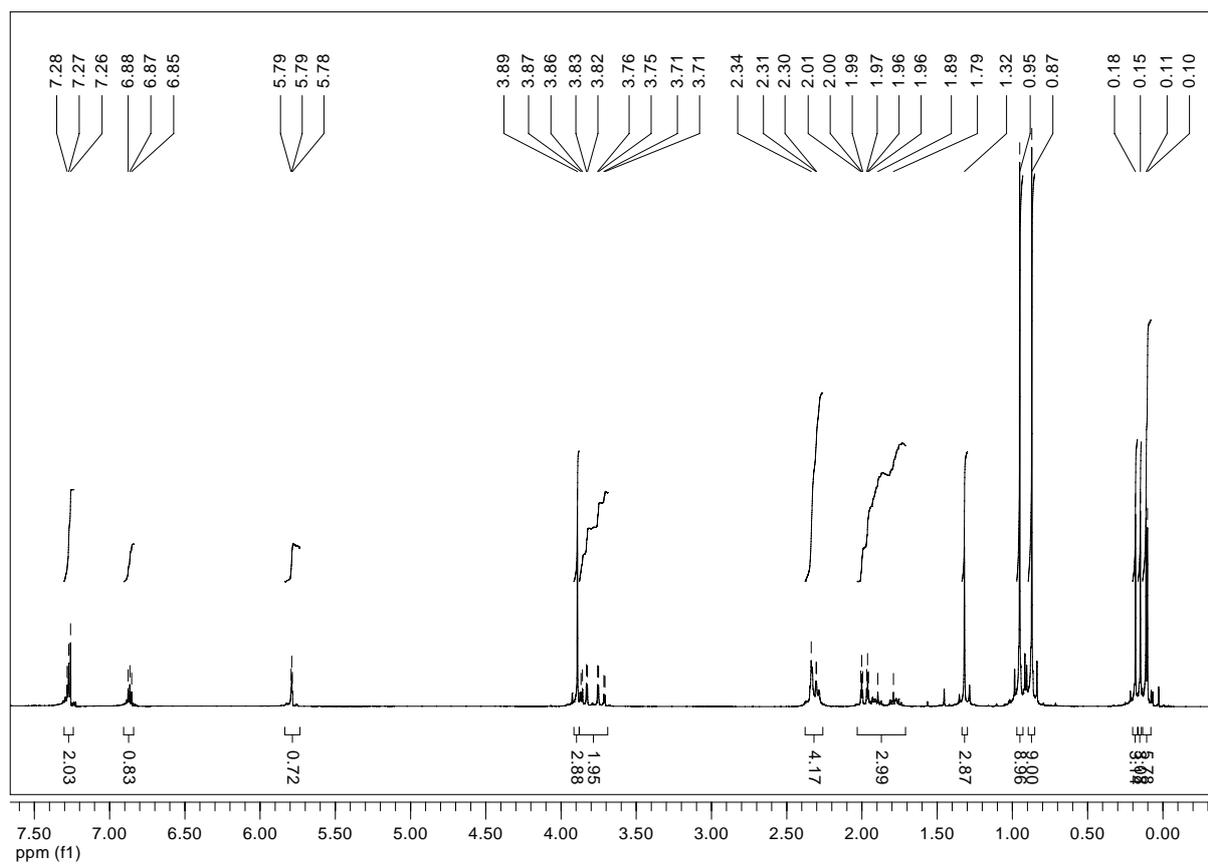
**MS** (EI-MS, 70eV) :  $m/z = 538$  ( $< 1\%$ ,  $\text{M}^+$ ),  $523$  ( $3.0\%$ ,  $\text{M}^+ - \text{Me}$ ),  $499$  ( $17.1\%$ ,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3$ ),  $482$  ( $58.7\%$ ),  $481$  ( $86.0\%$ ,  $\text{M}^+ - t\text{Bu}$ ),  $407$  ( $22.4\%$ ,  $\text{M}^+ - \text{TBSO}$ ),  $368$  ( $18.4\%$ ),  $367$  ( $54.0\%$ ),  $350$  ( $27.2\%$ ,  $480 - \text{TBSO}$ ),  $349$  ( $70.2\%$ ),  $334$  ( $33.1\%$ ),  $327$  ( $33.0\%$ ),  $309$  ( $27.8\%$ ),  $294$  ( $21.5\%$ ),  $289$  ( $53.0\%$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{OSi}^+$ ),  $275$  ( $88.9\%$ ),  $269$  ( $31.4\%$ ),  $260$  ( $26.7\%$ ),  $259$  ( $17.2\%$ ),  $247$  ( $46.6\%$ ),  $235$  ( $53.4\%$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{OSi}^+$ ),  $231$  ( $56.3\%$ ),  $211$  ( $16.5\%$ ),  $209$  ( $20.0\%$ ),  $195$  ( $47.4\%$ ),  $181$  ( $17.4\%$ ),  $165$  ( $31.0\%$ ),  $153$  ( $38.2\%$ ),  $149$  ( $21.6\%$ ),  $147$  ( $72.2\%$ ),  $141$  ( $26.0\%$ ),  $115$  ( $55.2\%$ ,  $\text{TBS}^+$ ),  $97$  ( $69.1\%$ ),  $75$  ( $89.7\%$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3^+$ ),  $74$  ( $47.6\%$ ),  $73$  ( $100.0\%$ ),  $59$  ( $32.0\%$ ).

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) =  $3312.6$  (s),  $2955.7$  (s),  $2929.1$  (s),  $2894.8$  (m),  $2856.3$  (s),  $2360.8$  (w),  $2224.8$  (w),  $2118.8$  (w),  $1588.7$  (m),  $1471.6$  (s),  $1462.3$  (s),  $1439.4$  (m),  $1406.5$  (w),  $1388.4$  (m),  $1376.1$  (m),  $1360.8$  (m),  $1257.1$  (s),  $1215.4$  (m),  $1199.8$  (m),  $1170.6$  (m),  $1132.7$  (s),  $1111.7$  (s),  $1058.2$  (s),  $1004.9$  (s),  $938.5$  (m),  $906.1$  (m).

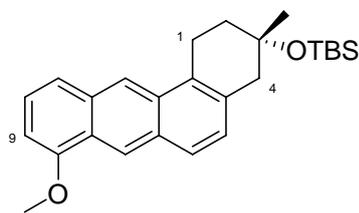
$[\alpha]_D^{20} = -5.2^\circ$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) =  $234$  ( $797$ ),  $266$  ( $849$ ) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}_2$ :	theoretisch	C 71.32, H 9.35
	gefunden	C 71.04, H 8.76

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren von **134**:

(3*S*)-*tert*-Butyl-(8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benz[*a*]anthracen-3-yloxy)-dimethyl-silan (**135**)



$C_{26}H_{34}O_2Si$   
MW: 406.63  $g/mol$

Der Jonas-Katalysator  $CpCo(C_2H_4)_2$  (85 mg, 0.464 mmol, 1 eq) wurde in der Glove-Blox in einen ausgeheiztes Schlenk-Rohr eingewogen und nach dem Ausschleusen in einem Kältebad auf  $-80^\circ C$  unter  $N_2$ -Atmosphäre gekühlt. In diesen Schlenk wurde *via canula* eine  $-80^\circ C$  kalte Lösung des Triins **134** (0.25g, 0.464 mmol, 1 eq) in 50 mL absoluten und entgasten Diethylether zugegeben. Die rötlich-braune Lösung wurde für 4 h unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Farbe der Lösung langsam nach Schwarz änderte. Nach 4 h konnte dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden, woraufhin 5 Tropfen Essigsäure zu der Reaktionslösung gegeben und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingengt, und der auf diese Weise erhaltene schwarze Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 75 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 150 mg (0.37 mmol, 80% Ausbeute) eines gelben Feststoffes erhalten wurden.

$R_F$  : 0.80 (Petrolether : Diethylether = 10:1)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = - 0.06 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.12 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.72 (s, 9H,  $-SiMe_2^tBu$ ), 1.40 (s, 3H, C3- $CH_3$ ), 2.00 (m, 2H, H2), 2.95 (d, 1H, H4,  $^2J = 25Hz$ ), 2.99 (d, 1H, H4,  $^2J = 25Hz$ ), 3.29 (m, 2H, H1), 4.06 (s, 3H, C8- $OCH_3$ ), 6.70 (d, 1H, H9,  $^3J = 8.2$ ), 7.10 (d, 1H, H5,  $^3J = 9.2Hz$ ), 7.34 (t, 1H, H10,  $^3J = 8.2Hz$ ), 7.60 (d, 1H, H6,  $^3J = 9.2Hz$ ), 7.81 (d, 1H, H9,  $^3J = 8.2Hz$ ), 8.43 (s, 1H, H12), 8.75 (s, 1H, H7).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = -2.7 und -2.3 ( $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 18.0 ( $-SiMe_2CMe_3$ ), 24.3 (C1), 25.7 ( $-SiMe_2^tBu$ ), 28.8 (C3- $CH_3$ ), 36.8 (C2), 45.2 (C4), 55.5 (C8- $OCH_3$ ), 71.5 (C3), 101.4 (C9),

120.9 (C7a), 121.4 (C11 and C12), 124.2 (C7), 125.2 (C6a), 126.9 (C6), 128.0 (C10), 129.7 (C5), 130.4 (C11a), 131.3 (C12a), 132.2 (C12b), 132.7 (C4a), 155.5 (C8).

**MS** (EI-MS, 70eV):  $m/z = 406$  (80.5%,  $M^+$ ), 392 (6.0%,  $M^+ - \text{Me}$ ), 365 (11.4%), 350 (23.2%), 349 (65.5%,  $M^+ - \text{tBu}$ ), 334 (90.9%), 290 (6.2%,  $M^+ - \text{TBS}$ ), 289 (6.3%), 277 (10.0%), 276 (11.0%), 275 (63.2%,  $M^+ - \text{TBSO}$ ), 274 (100.0%), 273 (44.4%), 261 (6.1%), 260 (17.4%, 391-TBSO), 259 (28.2%), 258 (7.6%), 246 (8.2%), 245 (11.0%), 235 (7.9%), 234 (23.0%,  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}^+$ ), 231 (11.1%), 228 (7.2%), 219 (7.9%), 217 (7.8%), 216 (9.7%), 215 (12.7%), 203 (8.0%), 202 (9.1%), 191 (13.5%), 153 (8.2%), 136 (4.4%), 107 (8.2%), 89 (10.1%), 77 (21.9%), 76 (9.1%), 75 (96.0%), 73 (37.1%), 59 (5.9%), 57 (12.0%,  $\text{tBu}^+$ ), 52 (6.6%), 44 (8.1%).

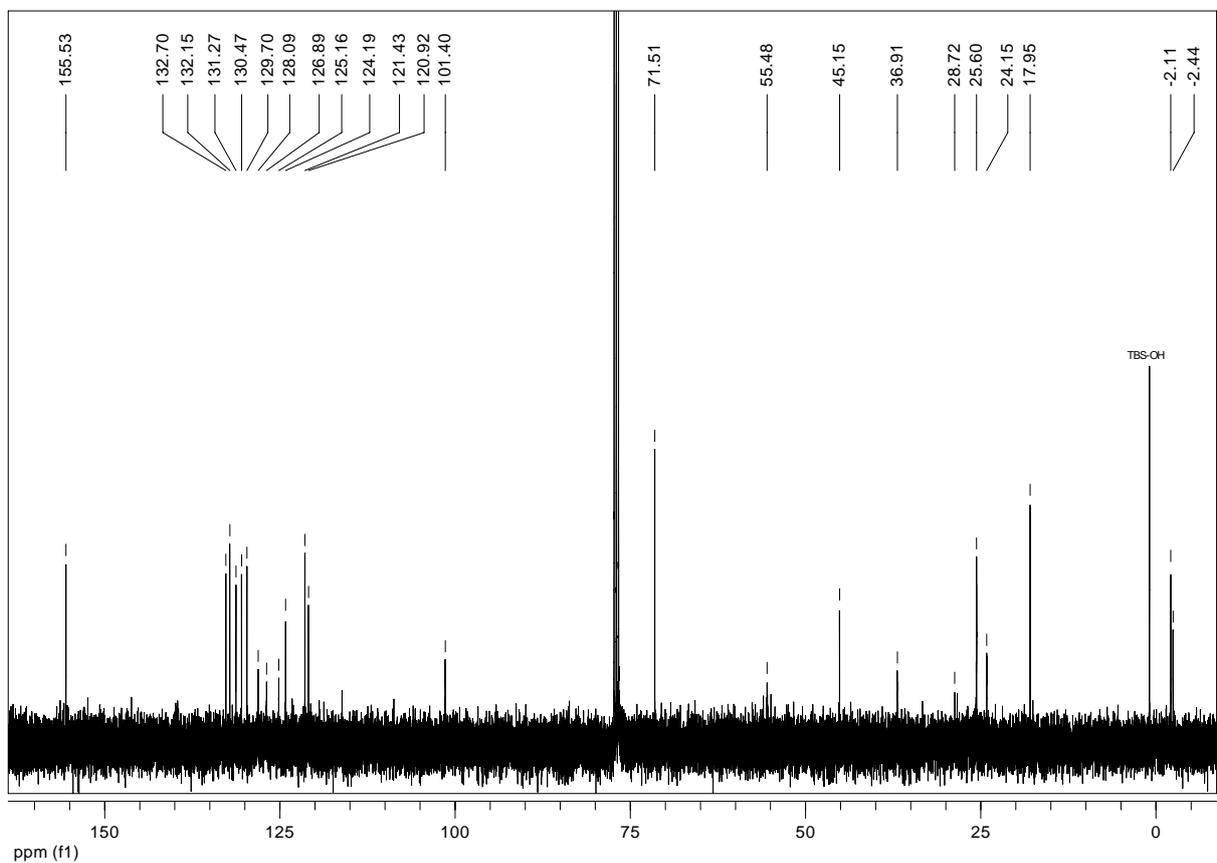
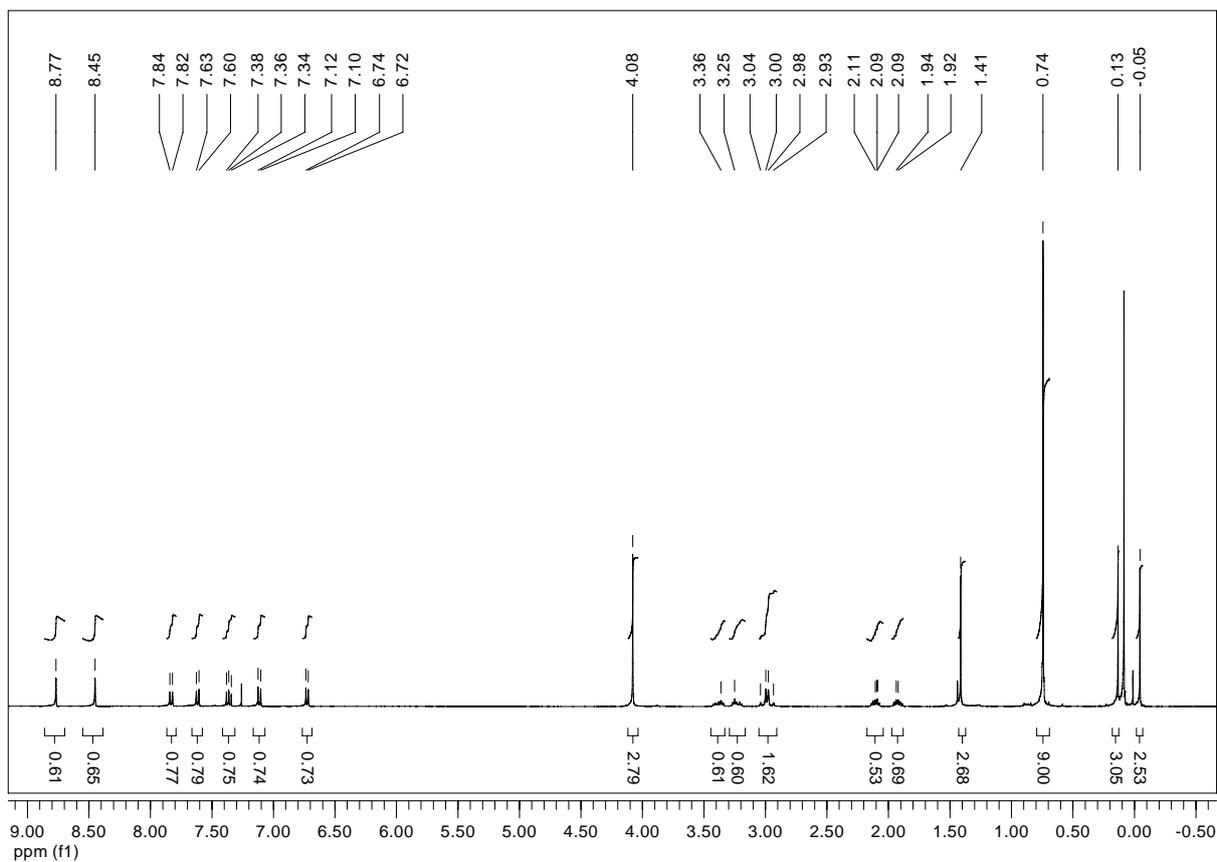
**IR** ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3056.7 (w), 2956.6 (s), 2929.0 (s), 2855.6 (m), 1625.6 (w), 1585.2 (w), 1542.9 (m), 1471.9 (s), 1471.9 (m), 1462.6 (m), 1430.7 (w), 1405.6 (m), 1387.8 (w), 1373.0 (m), 1351.1 (m), 1328.6 (w), 1290.8 (w), 1260.3 (ss), 1223.9 (m), 1205.5 (m), 1187.1 (w), 1107.2 (s), 1071.6 (m), 1045.1 (s), 1023.9 (s).

$[\alpha]_D^{20} = -49.1^\circ$  ( $c = 0.75$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

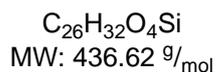
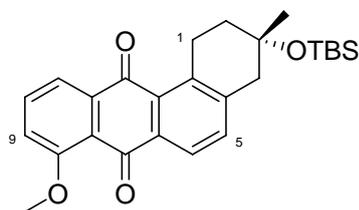
**UV/Vis**:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 260 (1372), 374 (1515), Schulter bei 396 (1039) nm, breite Bande von 216-306 und 334-392 nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ :	theoretisch	C 76.80, H 8.43
	gefunden	C 76.54, H 8.44

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren von **135**:



(3*S*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benz[*a*]anthracen-7,12-dion (**138**)



Zu einer Lösung von 0.64 g (1.6 mmol, 1 eq) des Tetrahydrobenz[*a*]anthracens **135** in 100 mL abs. Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur eine fein-gemörserte Mischung von 6.1 g  $Ag(Py)_2MnO_4$  (15.8 mmol, 10 eq) und 12.1 g Kieselgel in einer Portion zugegeben und unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur für 6 h gerührt. Nach diesen 6 h konnte mittels Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachgewiesen werden, woraufhin die Reaktion abgebrochen wurde. Dazu wurde die gelbe Suspension über eine mit Kieselguhr gepackten Fritte (D3) abfiltriert und das erhaltene Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der somit erhaltene gelbe Feststoff wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 2 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 0.45 g (1.03 mmol, 65% Ausbeute) eines gelben Feststoffes erhalten wurde.

$R_F$  : 0.17 (Petrolether : Diethylether = 2:1)  
0.54 (Petrolether : Diethylether = 1:2)

**Schmpkt.** : 114-116°C

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = -0.05 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.08 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.68 (s, 9H,  $-SiMe_2^tBu$ ), 1.35 (s, 3H, C3- $CH_3$ ), 1.71 (m, 1H, H2), 1.96 (m, 1H, H2), 2.87 (d, 1H, H4,  $^2J = 27.3Hz$ ), 2.91 (d, 1H, H4,  $^2J = 27.3Hz$ ), 3.37 (m, 2H, H1), 4.01 (s, 3H, C8- $OCH_3$ ), 7.25 (d, 1H, H5,  $^3J = 8.6Hz$ ), 7.37 (d, 1H, H9,  $^3J = 7.6Hz$ ), 7.67 (t, 1H, H10,  $^3J = 7.6Hz$ ), 7.84 (d, 1H, H11,  $^3J = 7.6Hz$ ), 8.07 (d, 1H, H6,  $^3J = 8.6Hz$ ).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = -2.4 und -2.3 ( $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 18.0 ( $-SiMe_2CMe_3$ ), 25.5 ( $-SiMe_2^tBu$ ), 26.7 (C1), 28.8 (C3- $CH_3$ ), 36.7 (C2), 45.5 (C4), 56.3 (C8- $OCH_3$ ), 70.2 (C3),

116.7 (C11), 119.6 (C7a), 120.7 (C9), 125.1 (C6), 129.7 (C6a), 134.8 (C10 und C11a), 134.9 (C12a), 137.4 (C5), 139.4 (C12b), 143.2 (C4a), 159.5 (C8), 183.3 (C12), 185.6 (C7).

**MS** (EI-MS, 70eV):  $m/z = 436$  (0.6%,  $M^+$ ), 421 (2.9%,  $M^+ - \text{Me}$ ), 393 (6.3%), 382 (5.2%), 381 (22.9%), 380 (63.6%), 379 (100.0%,  $M^+ - \text{tBu}$ ), 361 (3.8%), 348 (6.2%), 347 (14.4%), 346 (39.6%), 331 (2.9%), 305 (10.5%,  $M^+ - \text{TBSO}$ ), 304 (6.3%), 289 (8.7%), 288 (9.9%), 287 (30.8%), 259 (3.2%), 121 (4.3%), 119 (11.7%), 117 (13.1%), 77 (6.5%), 75 (47.4%), 73 (18.2%), 61 (24.5%), 47 (4.4%), 44 (31.7%).

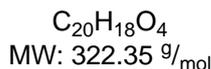
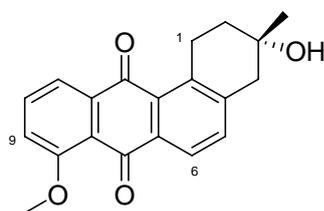
**IR** ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3546.2 (w), 2955.8 (m), 2929.2 (m), 2895.1 (w), 2856.1 (m), 1670.1 (s), 1588.1 (s), 1571.7 (m), 1470.9 (m), 1447.3 (m), 1435.6 (w), 1417.9 (m), 1374.8 (m), 1359.8 (w), 1270.2 (ss), 1216.0 (m), 1186.0 (w), 1160.1 (m), 1133.6 (m), 1117.0 (m), 1098.6 (m), 1075.8 (m), 1050.8 (m), 1029.9 (s), 1005.0 (w), 989.6 (m).

$$[\alpha]_D^{20} = -61.1^\circ \quad (c = 1, \text{MeOH})$$

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 253 (1052), 380 (1194), 420 (839), breite Bande von 220-440 nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ :	theoretisch	C 71.52, H 7.39
	gefunden	C 71.44, H 7.45

(3*S*)-3-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benz[*a*]anthracen-7,12-dion (**139**)



Konzentrierte Flußsäure (5.0 mL, 40% in H<sub>2</sub>O, p.a.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 0.3 g (0.69 mmol, 1 eq) des Tetrahydro-benz[*a*]anthrachinons **138** in 75 mL Acetonitril (HPLC Grade) gegeben. Diese Reaktionslösung wurde dann bei 50°C für 6 h gerührt, bis mittels Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, woraufhin die gelbe Reaktionslösung zu einer halbkonzentrierten CaCl<sub>2</sub>-Lösung (200 mL) gegeben und bei Raumtemperatur für 5 min gerührt wurde. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 200 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit 150 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und anschließend mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Nachdem die organische Phase dann über Magnesiumsulfat getrocknet worden war, wurde mittels Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt und der erhaltene gelbe Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 1 : 2 als Laufmittel gereinigt. Dabei wurde 0.215 g (0.67 mmol, 98% Ausbeute) eines gelben Feststoffes erhalten.

**R<sub>F</sub>** : 0.11 (Petrolether : Diethylether = 1:2)  
0.20 (Diethylether)

**Schmpkt.** : 190-191°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1.36 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.80 (m, 1H, H2), 1.94 (m, 1H, H2), 2.92 (s, 2H, H4), 3.44 (m, 2H, H1), 4.00 (s, 3H, C8-OCH<sub>3</sub>), 7.24 (d, 1H, H9, <sup>3</sup>J = 7.6Hz), 7.38 (d, 1H, H5, <sup>3</sup>H = 7.4Hz), 7.65 (t, 1H, H10, <sup>3</sup>J = 7.6Hz), 7.79 (d, 1H, H11, <sup>3</sup>J = 7.6Hz), 8.04 (d, 1H, H6, <sup>3</sup>J = 7.4Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 26.3$  (C1), 28.6 (C3- $\text{CH}_3$ ), 35.7 (C2), 44.6 (C4), 56.4 (C8- $\text{OCH}_3$ ), 68.2 (C3), 116.8 (C11), 119.7 (C7a), 120.7 (C9), 125.4 (C6), 130.1 (C6a), 134.9 (C10), 135.1 (C11a), 135.2 (C12a), 137.4 (C5), 138.6 (C12b), 142.3 (C4a), 159.6 (C8), 183.1 (C12), 185.7 (C7).

**MS** (EI-MS, 70eV):  $m/z = 323$  (34.3%,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 322 (100.0%,  $\text{M}^+$ ), 318 (6.5%), 307 (7.3%), 305 (13.9%), 304 (26.6%,  $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ), 293 (8.9%), 290 (9.6%,  $\text{M}^+-\text{MeOH}$ ), 289 (29.5%), 280 (22.9%), 279 (48.1%), 277 (8.6%), 266 (11.5%), 265 (39.9%), 264 (42.4%), 247 (21.2%), 235 (10.7%), 219 (7.4%), 202 (7.7%), 189 (12.6%), 178 (12.2%), 167 (15.0%), 165 (12.4%), 149 (32.7%), 71 (10.2%), 58 (14.0%), 44 (26.7%).

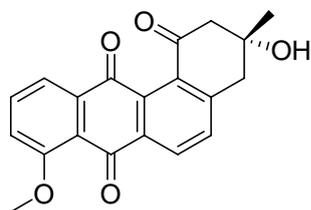
**IR** ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3708.0 (w), 3611.6 (w), 3546.6 (w), 2961.1 (w), 2927.9 (w), 2335.8 (w), 1670.0 (s), 1588.4 (s), 1571.4 (m), 1466.3 (m), 1447.2 (m), 1435.3 (w), 1419.9 (w), 1376.2 (w), 1322.1 (m), 1270.6 (ss), 1216.0 (m), 1185.8 (w), 1159.2 (w), 1109.9 (m), 1096.7 (m), 1028.5 (m), 994.9 (m), 985.0 (m).

$[\alpha]_D^{20} = -65.7^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 248 (2136), 326 (1813, Schulter), 382 (2539), 406 (1639, Schulter), breite Bande von 210-440 nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$ :	theoretisch	C 74.52, H 5.63
	gefunden	C 74.47, H 5.44

(3*R*)-3-Hydroxy-8-methoxy-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-benz[*a*]anthracen-1,7,12-trion, (-)-8-*O*-Methyltetrangomycin (**15**)



$C_{20}H_{16}O_5$   
MWt: 336.34  $g/mol$

Eine Lösung 0.1 g (0.31 mmol) des entschützten Benz[*a*]anthrachinons **139** wurde bei Raumtemperatur in 150 mL  $CHCl_3$  (p.a.) gelöst und dann für eine Stunde intensiv in einem offenen Kolben gerührt, um einen Luftaustausch zu ermöglichen, während die Lösung gleichzeitig mit einer Wolfram-Lampe belichtet wurde. Bereits nach 15 min konnte ein deutlicher Farbumschlag nach orange beobachtet werden und nach einer Stunde konnte mittels DC-Analyse kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Zur Aufarbeitung wurde am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt und der erhaltene orange-farbene Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit Diethylether als Laufmittel gereinigt, wobei 60 mg (0.18 mmol, 58% Ausbeute) eines gelben Feststoffes erhalten wurde.

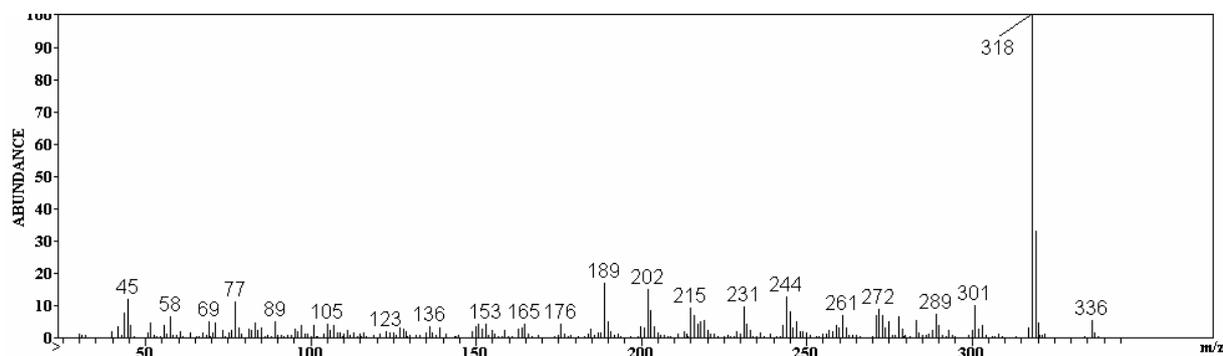
$R_F$  : 0.05 (Diethylether)

**Schmpkt.** : 169-170°C (Lit. 176-177°C)<sup>[20b]</sup>

**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 1.49 (s, 3H, C3- $CH_3$ ), 1.81 (br s, 1H, C3-OH), 2.97 (d, 1H, H2,  $^2J$  = 15.0Hz), 3.08 (d, 1H, H2,  $^2J$  = 15.0Hz), 3.15 (s, 2H, H4), 4.02 (s, 3H, C8-O $CH_3$ ), 7.28 (d, 1H, H9,  $^3J$  = 8.2Hz), 7.50 (d, 1H, H5,  $^3J$  = 7.8Hz), 7.69 (t, 1H, H10,  $^3J$  = 8.2Hz), 7.74 (d, 1H, H11,  $^3J$  = 8.2Hz), 8.27 (d, 1H, H6,  $^3J$  = 7.8Hz).

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 29.9 (C3- $CH_3$ ), 44.0 (C4), 53.8 (C2), 56.5 (C8-O $CH_3$ ), 72.6 (C3), 117.1 (C9), 119.6 (C11), 120.5 (C7a), 130.0 (C6), 133.8 (C5), 134.3 (C6a), 135.1 (C12a), 135.2 (C10), 135.4 (C11a), 137.8 (C12b), 146.3 (C4a), 159.7 (C8), 181.5 (C12), 184.7 (C7), 196.9 (C1).

**MS** (EI-MS, 70eV):  $m/z = 336$  (4.4%,  $M^+$ ), 320 (4.8%), 319 (32.6%), 318 (100.0%,  $M^+ - H_2O$ ), 301 (9.8%), 290 (3.8%), 289 (8.0%), 273 (8.1%), 272 (9.1%), 245 (6.9%), 244 (13.5%), 231 (8.6%), 216 (6.6%), 215 (8.5%), 203 (8.1%), 202 (14.2%), 190 (5.3%), 189 (16.2%), 153 (4.1%), 107 (4.1%), 89 (4.9%), 77 (9.6%), 58 (5.3%), 45 (6.7%), 44 (5.2%).



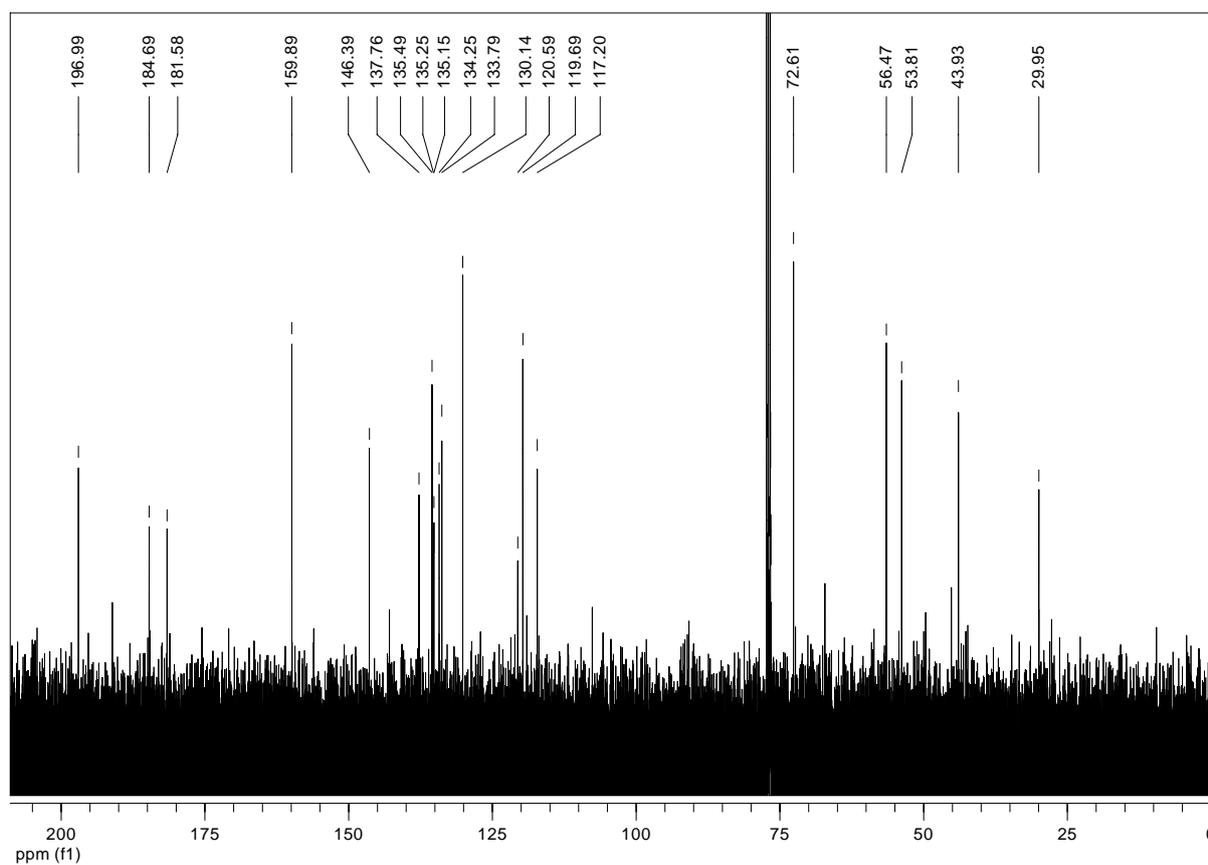
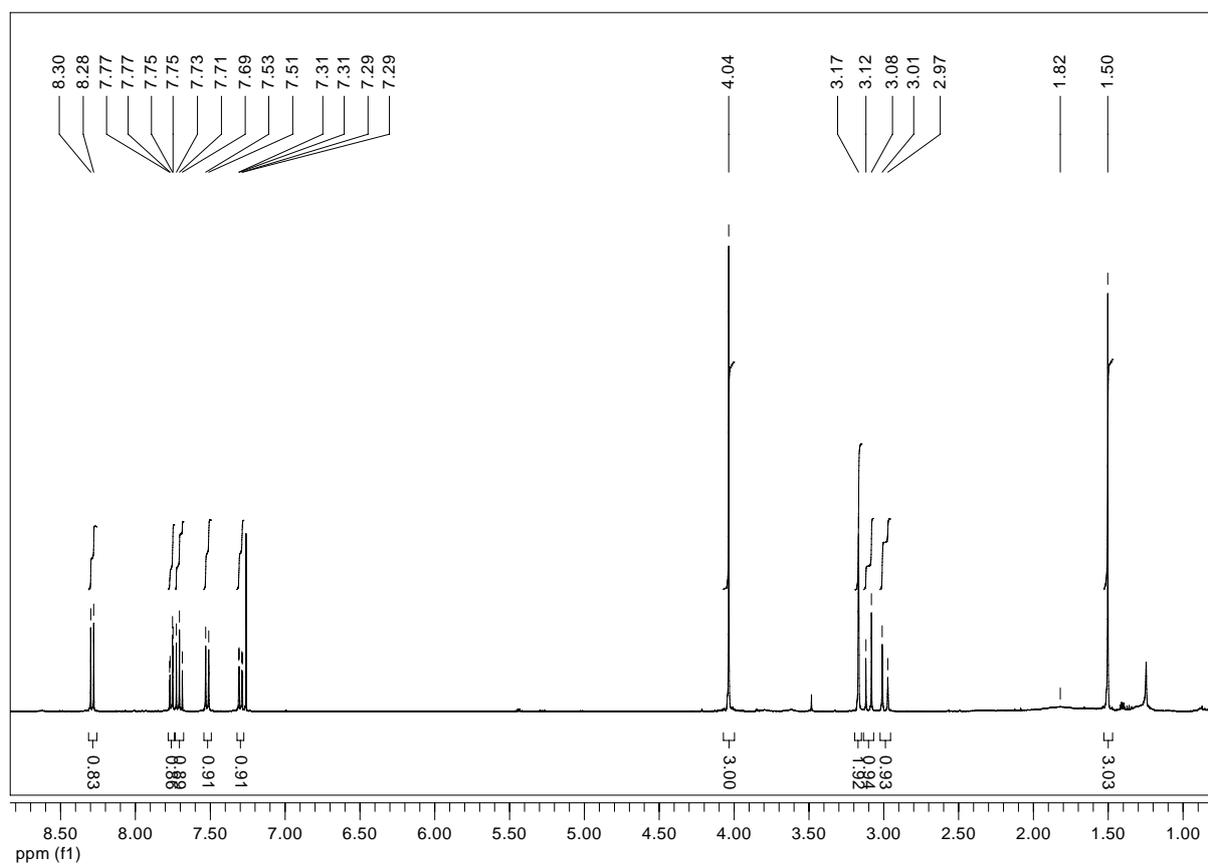
**IR** ( $CCl_4$ ):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3709.2 (w), 3607.2 (w), 2963.0 (m), 2928.3 (w), 2855.0 (w), 1709.7 (m), 1674.2 (s), 1588.4 (s), 1470.9 (m), 1444.0 (m), 1436.0 (m), 1299.9 (m), 1269.8 (ss), 1216.1 (m), 1154.0 (m), 1101.3 (m), 1074.0 (m), 1025.7 (m).

$[\alpha]_D^{20} = -89.2^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH); Literatur:  $[\alpha]_D^{20} = -107^\circ$  ( $c = 0.5$ , MeOH) für 99% ee,<sup>[20a]</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -136^\circ$  ( $c = 0.02$ , MeOH) für 99% ee<sup>[20b]</sup>

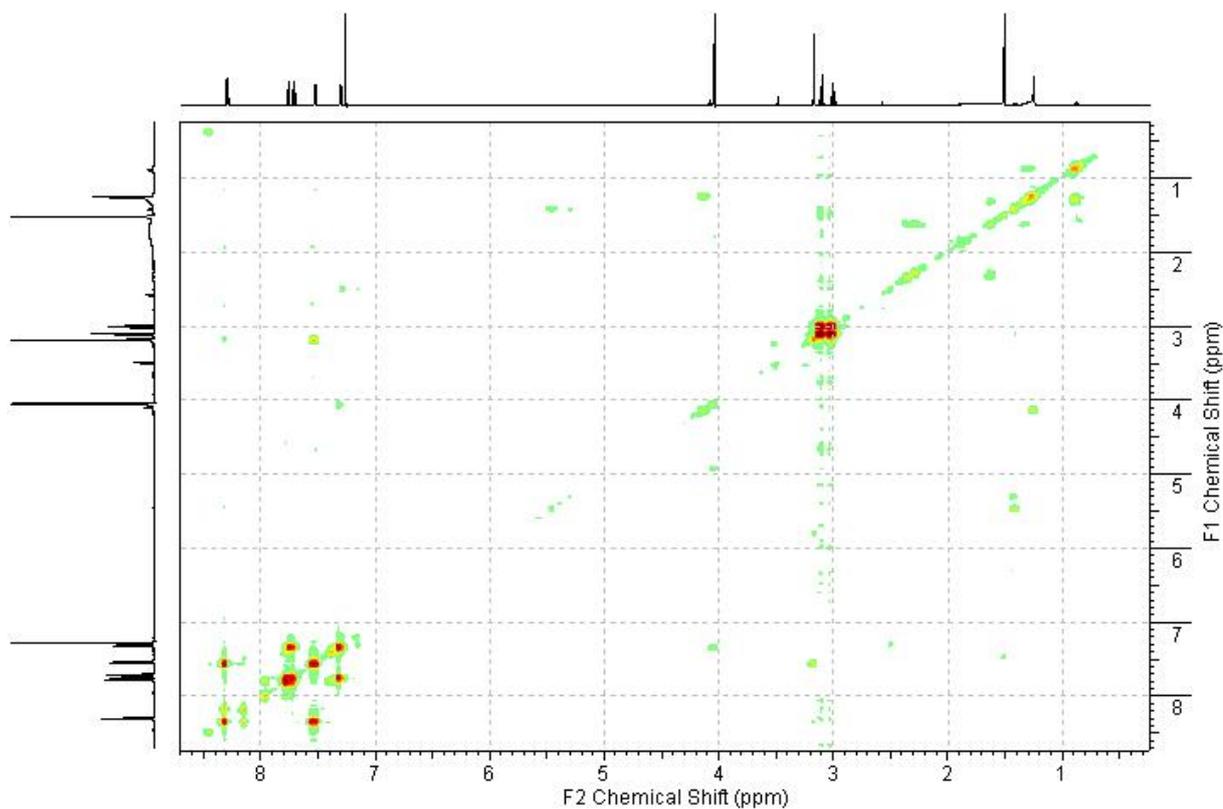
und  $[\alpha]_D^{20} = -69^\circ$  ( $c = 0.7$ , MeOH) für 70% ee.<sup>[73b]</sup>

**CHN-Analyse** für  $C_{20}H_{16}O_5$ :  
 theoretisch C 71.42, H 4.79  
 gefunden C 71.32, H 4.71

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren von **15**:

**H,H-COSY-Korrelationssignale** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.29$  (H6) – 7.51 (H5), 7.29 (H9) – 7.69 (H10) – 7.75 (H11), 2.99 (H2) – 3.09 (H2).

H, H-COSY-Spektrum von **15**:

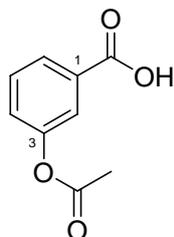


**NOESY-Korrelationssignale** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.29$  (H6) – 7.51 (H5), 7.51 (H5) – 3.16 (H4), 7.29 (H9) – 4.02 (C8-OCH<sub>3</sub>).

**HMBC-Korrelationssignale** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.49$  (C3-CH<sub>3</sub>) – 43.4 (C4), 1.49 (C3-CH<sub>3</sub>) – 53.8 (C2), 1.49 (C3-CH<sub>3</sub>) – 72.3 (C3), 3.15 (H4) – 146.3 (C4a), 3.15 (H4) – 137.8 (C12b), 3.15 (H4) – 72.6 (C3), 3.15 (H4) – 53.8 (C2), 3.15 (H4) – 29.9 (C3-CH<sub>3</sub>), 4.02 (C8-OCH<sub>3</sub>) – 159.7 (C8).

## 7.5 Synthese des 3-Methoxymethoxy-2-(3-trimethylsilyl-prop-2-ynyl)-benzaldehyds (56)

### 3-Acetoxy-benzoesäure (143)



$C_9H_8O_4$   
MW: 180.16  $g/mol$

Zu einer Lösung von 96.1 g (0.796 mol, 1.1 eq) NaOH in 400 mL destilliertem Wasser wurden bei Raumtemperatur 100.0 g (0.724 mol, 1 eq) 3-Hydroxy-benzoesäure (**142**) gegeben und solange bei Raumtemperatur gerührt bis sich Säure vollständig gelöst hatte. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit ~500 g Eis versetzt und für 10 min intensiv gerührt. Zu dieser Eis/Wasser-Mischung wurde schnell in einer Portion das Essigsäureanhydrid (88 mL, 0.94 mol, 1.3 eq) gegeben, woraufhin die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Am nächsten Morgen wurde die wässrige Lösung dreimal mit jeweils 250 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt, wobei 97.4 g (0.541 mol, 75% Ausbeute) eines weißen kristallinen Feststoffes erhalten wurden. Aufgrund einer GC-MS-Analyse zeigte sich, dass der Feststoff noch einen geringen Anteil an nicht umgesetzter 3-Hydroxy-benzoesäure (**142**) enthielt, was aber bei der weiteren Umsetzung keine Rolle spielte.

$R_F$  : 0.35 (Petrolether : Diethylether = 1:1)

**Schmpkt.:** 114°C aus  $H_2O$  (Literatur: 127°C aus  $H_2O$ )<sup>[89]</sup>

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 2.27 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 7.38 (d, 1H, H4,  $^3J = 7.8Hz$ ), 7.53 (t, 1H, H5,  $^3J = 7.8Hz$ ), 7.66 (s, 1H, H2), 7.82 (d, 1H, H6,  $^3J = 7.8Hz$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 20.9$  ( $-\text{CH}_3$ ), 122.8 (C2), 126.5 (C4), 126.8 (C6), 129.9 (C5), 132.3 (C1), 150.6 (C3), 166.6 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 169.3 ( $-\text{COCH}_3$ ).

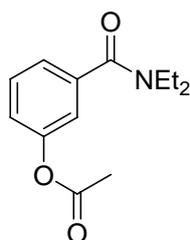
**MS** (GC-MS) :  $m/z = 180$  (11.4%,  $\text{M}^+$ ), 163 (0.8%), 140 (1.0%), 139 (8.0%), 138 (100%,  $\text{M}^+-\text{Ac}$ ), 122 (3.0%), 121 (42.1%,  $\text{M}^+-\text{OAc}$ ), 110 (1.2%), 93 (7.5%), 81 (3.4%), 66 (1.4%), 65 (6.5%), 63 (7.1%), 53 (2.5%), 50 (1.4%).

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\tilde{\nu} = 3711.5$  (w), 3608.9 (w), 3538.4 (w), 3079.7 (m), 3018.7 (m), 2888.1 (m), 2674.3 (m), 2559.2 (m), 1773.9 (s), 1745.3 (m), 1700.4 (s), 1589.1 (s), 1489.2 (m), 1452.7 (s), 1414.3 (m), 1369.6 (s), 1302.2 (s), 1288.1 (s), 1269.7 (s), 1200.0 (s), 1106.8 (w), 1076.8 (w), 1012.7 (m), 942.1 (m).

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 248 (510), 271 (502) nm.

**CHN-Analyse** für  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ : theoretisch C 60.00, H 4.48  
 gefunden C 59.11, H 4.68

### *N,N*-3-Acetoxy-diethyl-benzamid (**145**)



$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$   
 MW: 235.28  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

In einem 500 mL 1-Hals Kolben wurden 97.4 g (0.541 mol, 1 eq) der 3-Acetoxy-benzoesäure (**143**) vorgelegt und vorsichtig bei Raumtemperatur mit 180 mL (2.5 mol) Thionylchlorid übergossen. Die Suspension wurde dann für 4.5 h unter Rückfluss gekocht, bis eine farblose Lösung erhalten wurde, woraufhin das überschüssige Thionylchlorid bei Normaldruck abdestilliert wurde. Der somit erhaltene blassgelbe Rückstand wurde dann im Feinvakuum destilliert (Öltemp. 220-230°C, Destillationstemp. 110°C, Druck: 0.5 mbar), wobei 105.3 g (0.530 mol, 98% Ausbeute) eines farblosen Öls **144** erhalten wurde. Das 3-Acetoxy-

benzoylchlorid (**144**) wurde in 500 mL trockenem Dichlormethan aufgenommen und im Eisbad auf 0°C abgekühlt, woraufhin 120 mL (1.16 mol, 2.2 eq) Diethylamin über eine Tropftrichter langsam zugegeben wurden. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung zunächst mit 300 mL Wasser verdünnt und dann mit ungefähr 450 mL 2M Salzsäure-Lösung angesäuert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit jeweils 300mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 300 mL gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Nachdem der orange-farbene ölige Rückstand für 24 h im Feinvakuum getrocknet worden war, wurden 122.0 g (0.519 mol, 98% Ausbeute) des analysenreinen *N,N*-3-Acetoxy-diethyl-benzamides (**145**) erhalten.

**R<sub>F</sub>** : 0.15 (Petrolether : Diethylether = 1 : 1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.12 (br s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.25 (br s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.3 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.28 (br s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-), 4.64 (br s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-), 7.15 (m, 2H, H2 und H4), 7.25 (d, 1H, H6, <sup>3</sup>J = 7.8Hz), 7.41 (t, 1H, H5, <sup>3</sup>J = 7.8Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 12.7 (-CH<sub>3</sub>), 14.0 (-CH<sub>3</sub>), 21.0 (-CH<sub>3</sub>), 39.2 (N-CH<sub>2</sub>-), 43.2 (N-CH<sub>2</sub>-), 119.7 (C2), 122.2 (C4), 123.5 (C6), 129.4 (C5), 138.3 (C1), 150.3 (C3), 169.0 (-CON(Et)<sub>2</sub>), 169.9 (-COCH<sub>3</sub>).

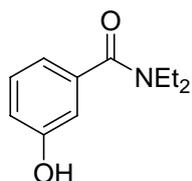
**MS** (GC-MS) : <sup>m/z</sup> = 235 (48.3%, M<sup>+</sup>), 234 (50.7%), 220 (2.2%), 206 (1.4%), 194 (4.0%), 193 (32.5%), 192 (63.3%, M<sup>+</sup>-Ac), 178 (1.3%), 176 (2.4%, M<sup>+</sup>-OAc), 165 (4.6%), 164 (19.2%), 163 (53.7%, M<sup>+</sup>-NEt<sub>2</sub>), 150 (3.4%), 136 (1.1%), 122 (12.5%), 121 (100.0%, 163-Ac), 120 (8.9%), 107 (2.8%), 94 (3.3%), 93 (21.9%), 92 (14.9%), 76 (1.6%), 72 (4.4%), 65 (11.4%), 64 (6.6%), 63 (4.6%), 56 (1.9%).

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>) :  $\tilde{\nu}$  = 3264.8 (w), 3073.1 (w), 2977.3 (s), 2936.9 (s), 2876.1 (m), 2360.8 (w), 1772.1 (s), 1635.6 (s), 1585.8 (s), 1490.1 (s), 1470.2 (s), 1456.7 (s), 1425.9 (s), 1382.7 (s), 1368.5 (s), 1348.8 (m), 1314.9 (s), 1290.4 (s), 1203.6 (s), 1157.1 (s), 1097.8 (s), 1079.0 (m), 1045.7 (w), 1015.0 (m), 1002.6 (m), 949.3 (m), 934.5 (m).

UV/Vis :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 252 (349) nm, breite Bande von 210-290 nm.

CHN-Analyse für  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ :      theoretisch    C 66.36, H 7.28, N 5.95  
   gefunden      C 65.25, H 7.73, N 6.79

### *N,N*-Diethyl-3-hydroxy-benzamid (**146**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$   
MW: 193.24 g/mol

Zu einer Lösung von 46.4 g (0.197 mol) des Amides **145** in 400 mL technischem Methanol wurde bei Raumtemperatur 250 mL einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung in Wasser gegeben und bei Raumtemperatur für 5 h gerührt bis mittels DC-Kontrolle kein Startmaterial mehr feststellbar war. Zur Aufarbeitung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 300 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 300 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt, wobei ein braunes zähflüssiges Öl erhalten wurde. Das Öl wurde dann in 100 mL siedendem Essigsäureethylester gelöst und dann über Nacht in den Kühlschrank gestellt, wobei sich 27.8 g (0.144 mol, 73% Ausbeute) eines weißen kristallinen Feststoffes abschieden.

$R_F$  : 0.09 (Petrolether : Diethylether = 1:2)

Schmpkt.: 84°C aus EtOAc (Literaturwert: 84°C)<sup>[119]</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 1.08 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.23 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.25 (q, 2H,  $\text{N-CH}_2$ -,  $^3J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.53 (q, 2H,  $\text{N-CH}_2$ -,  $^3J = 6.6\text{Hz}$ ), 6.76 (m, 2H, H4 und H6), 6.85 (s, 1H, H2), 7.13 (t, 1H, H5,  $^3J = 7.8\text{Hz}$ ), 8.76 (br s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 12.7$  (-CH<sub>3</sub>), 14.0 (-CH<sub>3</sub>), 39.5 (N-CH<sub>2</sub>-), 43.5 (N-CH<sub>2</sub>-), 114.0 (C2), 116.8 (C4), 117.1 (C6), 129.4 (C5), 137.0 (C1), 157.1 (C3), 172.1 (-CONEt<sub>2</sub>).

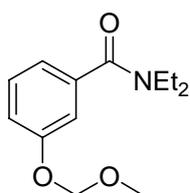
**MS** (GC-MS):  $m/z = 194$  (3.6%), 193 (30.0%, M<sup>+</sup>), 192 (52.7%), 164 (5.5%), 122 (8.5%), 121 (100.0%, M<sup>+</sup>-NEt<sub>2</sub>), 120 (2.5%), 107 (1.3%), 94 (2.0%), 93 (19.2%, 121-CO), 92 (3.2%), 72 (2.9%), 66 (1.0%), 65 (11.0%), 64 (1.9%), 63 (2.3%), 56 (1.1%), 53 (0.8%).

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3606.6$  (w), 3237.2 (br m), 3072.0 (m), 2979.0 (m), 2937.7 (m), 2876.3 (m), 1613.1 (s), 1592.0 (s), 1509.6 (m), 1506.5 (m), 1475.4 (s), 1446.7 (s), 1383.1 (m), 1366.1 (m), 1349.1 (m), 1314.8 (s), 1294.4 (s), 1262.2 (m), 1232.2 (m), 1219.5 (m), 1177.8 (m), 1158.8 (m), 1102.1 (m), 1079.8 (w), 1070.2 (w), 1012.6 (w), 998.9 (w), 949.7 (w), 927.1 (w).

**UV/Vis**:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 247 (332) nm, breite Bande von 200-320 nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> :	theoretisch	C 68.37, H 7.82, N 7.25
	gefunden	C 67.93, H 7.76, N 7.13

### *N,N*-Diethyl-3-methoxymethoxy-benzamid (**147**)



C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
MW: 237.29  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Zu einer Lösung von 33.9 g (0.175 mol, 1 eq) des entschützten Amides **146** in 500 mL absolutem Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur zunächst die Hünig-Base (<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt, 44 mL, 0.263 mol, 1.5 eq) gegeben und anschließend das MOM-Cl (14.4 mL, 0.193 mol, 1.1 eq) langsam über einen Tropftrichter zugetropft. Nach der beendeten Zugabe wurde die Reaktionslösung für 12 h über Nacht unter Rückfluß gekocht, wobei sich die ursprünglich farblose Lösung orange verfärbte. Am nächsten Morgen wurde die Reaktionslösung mit 300 mL halbkonzentrierter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und für 2-3 min intensiv gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit jeweils 250 mL Dichlormethan

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 300 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt, wobei ein orangefarbenes Öl erhalten wurde. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 1 : 2 wurden 40.7 g (0.172 mol, 98% Ausbeute) eines farblosen Öles erhalten.

$R_F$  : 0.32 (Petrolether : Diethylether = 1 : 2)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 0.95 (br s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.08 (br s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3.09 (br s, 2H,  $\text{N-CH}_2-$ ), 3.3 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.36 (br s, 2H,  $\text{N-CH}_2-$ ), 5.02 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 6.83 (d, 1H, H4,  $^3J = 7.4\text{Hz}$ ), 6.89 (m, 2H, H2 und H6), 7.14 (t, 1H, H5,  $^3J = 7.4\text{Hz}$ ).

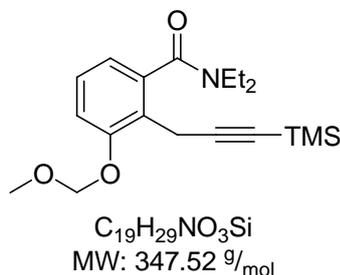
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta$  = 12.7 ( $-\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $-\text{CH}_3$ ), 39.0 ( $\text{N-CH}_2-$ ), 43.1 ( $\text{N-CH}_2-$ ), 55.8 ( $-\text{OCH}_3$ ), 94.2 ( $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 114.0 (C2), 116.7 (C4), 119.4 (C6), 129.4 (C5), 138.4 (C1), 157.0 (C3), 170.6 ( $-\text{CONEt}_2$ ).

**MS** (GC-MS) :  $m/z$  = 238 (8.0%), 237 (53.6%,  $\text{M}^+$ ), 236 (34.4%), 208 (1.3%), 207 (2.7%), 206 (6.9%), 193 (9.3%), 192 (71.2%,  $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 190 (1.2%), 178 (2.1%), 176 (3.0%,  $\text{M}^+-\text{MOMO}$ ), 166 (11.8%), 165 (100.0%,  $\text{M}^+-\text{NEt}_2$ ), 164 (19.5%), 151 (1.0%), 149 (2.7%), 137 (3.9%, 165-CO), 136 (2.2%), 135 (11.7%), 133 (2.8%), 121 (16.3%, 165- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 120 (9.8%), 107 (7.1%), 105 (3.2%), 104 (3.0%), 93 (8.8%, 137- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 92 (15.3%), 77 (6.0%), 76 (6.9%,  $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ), 72 (5.2%,  $\text{NEt}_2^+$ ), 65 (5.1%), 64 (6.0%), 63 (4.0%), 45 (44.7%).

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\tilde{\nu}$  = 3263.2 (w), 3070.5 (m), 2974.1 (s), 2935.5 (s), 2900.5 (s), 2845.8 (m), 2837.3 (m), 2786.6 (w), 2360.7 (w), 2336.6 (w), 2073.8 (w), 2000.8 (w), 1930.8 (w), 1856.5 (w), 1771.8 (w), 1647.7 (s), 1609.4 (s), 1581.0 (s), 1489.4 (s), 1456.9 (s), 1382.2 (s), 1365.7 (s), 1348.7 (m), 1315.6 (s), 1289.9 (s), 1239.8 (s), 1220.7 (s), 1206.7 (s), 1151.9 (s), 1100.6 (s), 1982.7 (s), 1015.1 (s), 979.1 (m), 925.8 (s).

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 255 (305) nm, breite Bande von 200-300 nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ :	theoretisch	C 65.80, H 8.07, N 5.90
	gefunden	C 65.31, H 8.13, N 6.03

*N,N*-Diethyl-3-methoxymethoxy-2-(3-trimethylsilyl-prop-2-ynyl)-benzamid**(149)**

In einem 1 L Schlenk-Kolben wurden unter  $N_2$ -Atmosphäre 100 mL THF vorgelegt, zu dem dann 19.0 mL (0.126 mol, 1.05 eq) Tetramethylethylendiamin bei Raumtemperatur gegeben wurde. Nachdem die Lösung auf  $-80^\circ C$  abgekühlt worden war, wurden 100 mL (0.140 mol, 1.16 eq, 1.4M in Cyclohexan) *sec*-BuLi *via cannula* zügig zugetropft, wobei die erhaltene intensiv-gelbe Lösung für 30 min unter leichter Erwärmung auf  $-55^\circ C$  gerührt wurde. Nachdem die gelbe Lösung wieder auf  $-80^\circ C$  abgekühlt worden war, wurde mit einer Spritze eine Lösung von 28.5 g (0.120 mol, 1 eq) des MOM-geschützten Benzamides **147** in 70 mL THF langsam zugegeben, woraufhin die Reaktionslösung, welche sich langsam orange verfärbte, für 90 min bei  $-80^\circ C$  gerührt wurde. Bei  $-80^\circ C$  wurde dann eine Lösung von 18.0 g (0.132 mol, 1.1 eq) trockenem  $ZnCl_2$  in 100 mL abs. THF mit einer großen Kanüle zügig zugetropft und die Reaktionslösung dann solange gerührt, bis die Lösung  $0^\circ C$  erreicht hatte (dauerte etwa 2.5 h). Die Lösung änderte während dieser Zeit ihre Farbe von orange nach rot. Nachdem die Reaktionslösung erneut auf  $-80^\circ C$  gekühlt worden war, wurde eine Lösung von 11.8 g (0.132 mol, 1.1 eq) CuCN und 11.2 g (0.264 mol, 2.2 eq) trockenes LiCl in 150 mL abs. THF *via cannula* zügig zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann unter langsamem Erwärmen auf  $0^\circ C$  für 3 h gerührt, wobei sich die Farbe langsam über Grün nach Braun änderte. Anschließend wurde mittels Spritze das 3-TMS-propargylbromid (**125**) bei  $-80^\circ C$  langsam zugetropft, woraufhin die dunkelbraune Lösung über Nacht unter langsamem Aufwärmen auf Raumtemperatur gerührt wurde. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung auf 1 L halbkonzentrierte  $NaHCO_3$ -Lösung gegeben und für 5-6 min intensiv gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase noch dreimal mit jeweils 300 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der erhaltene braune Rückstand wurde dann säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin :

Diethylether = 1:1 gereinigt, wobei 31.9 g (91.8 mmol, 76% Ausbeute) eines hellbraunen Öls erhalten wurde.

$R_F$  : 0.32 (Petrolether : Diethylether = 1:2)

**Schmpkt.:** 60°C (Petrolether/Diethylether)

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 0.05 (s, 9H, -TMS), 1.05 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>,  $^3J$  = 7.4Hz), 1.25 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>,  $^3J$  = 7.4Hz), 3.1 - 3.85 (m, 6H, 2x N-CH<sub>2</sub>- und H1'), 3.48 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.19-5.26 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>-OMe), 6.82 (d, 1H, H4,  $^3J$  = 7.4Hz), 7.07 (d, 1H, H6,  $^3J$  = 7.4Hz), 7.19 (t, 1H, H5,  $^3J$  = 7.4Hz).

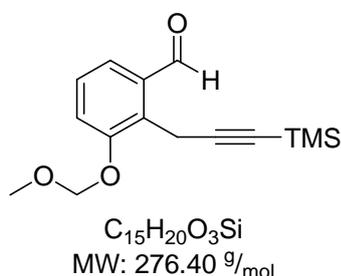
**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta$  = -0.06 (-TMS), 12.6 (-CH<sub>3</sub>), 13.9 (-CH<sub>3</sub>), 17.6 (C1'), 38.6 (N-CH<sub>2</sub>-), 43.3 (N-CH<sub>2</sub>-), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>), 83.6 (C3'), 94.0 (-OCH<sub>2</sub>-OMe), 104.3 (C2'), 114.2 (C4), 118.6 (C6), 122.4 (C2), 128.0 (C5), 138.4 (C1), 155.0 (C3), 169.7 (-CONEt<sub>2</sub>).

**MS** (GC-MS) :  $m/z$  = 348 (23.5%), 347 (93.0%, M<sup>+</sup>), 346 (1.9%), 333 (5.9%), 332 (24.0%, M<sup>+</sup>-Me), 320 (3.7%), 319 (16.4%), 317 (21.3%), 316 (84.5%, M<sup>+</sup>-OMe), 315 (9.5%), 314 (21.9%), 304 (3.8%), 303 (11.4%), 302 (48.6%, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 288 (5.7%), 286 (4.0%, M<sup>+</sup>-MOMO), 275 (5.9%, M<sup>+</sup>-NEt<sub>2</sub>), 274 (25.1%, M<sup>+</sup>-TMS), 259 (10.8%), 246 (15.3%, M<sup>+</sup>-CONEt<sub>2</sub>), 244 (28.4%), 243 (100.0%, 274-MeOH), 242 (12.7%), 231 (36.4%), 230 (19.6%), 229 (81.8%), 215 (12.5%, 286-NEt<sub>2</sub>), 201 (20.3%), 187 (10.5%, 246-MOMO), 185 (12.2%), 181 (51.0%), 171 (20.0%), 161 (5.1%), 143 (5.4%), 115 (5.6%), 111 (5.6%), 100 (10.4%), 75 (6.1%), 73 (25.9%, TMS<sup>+</sup>), 72 (9.1%), 45 (26.7%).

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\tilde{\nu}$  = 2965.0 (s), 2935.2 (m), 2900.1 (m), 2848.0 (w), 2827.6 (w), 2788.6 (w), 2357.9 (w), 2172.9 (s), 1635.9 (ss), 1601.4 (m), 1582.8 (m), 1479.8 (m), 1460.9 (s), 1428.4 (s), 1404.8 (m), 1381.3 (m), 1365.7 (m), 1348.2 (m), 1316.7 (m), 1286.8 (s), 1250.2 (s), 1228.4 (m), 1194.2 (m), 1155.5 (s), 1122.9 (m), 1036.7 (s), 1018.3 (s), 1004.4 (s), 949.4 (m), 924.7 (m).

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 242 (791), 265 (778) nm, breite Bande von 200-300 nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> Si:	theoretisch	C 65.67, H 8.41, N 4.03
	gefunden	C 65.41, H 8.34, N 3.98

3-Methoxymethoxy-2-(3-trimethylsilyl-prop-2-ynyl)-benzaldehyd (**56**)

In der Glove-Box wurde in ein ausgeheiztes Schlenk-Rohr 2.6 g (10.1 mmol, 1.05 eq) des CpZr(H)Cl-Komplexes (**70**) eingewogen und dann ausgeschleust. Zu dem Schwartz Reagenz (**70**) wurde dann bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre eine Lösung von 2.33 g (6.7 mmol, 1 eq) des substituierten Benzamides **149** in 70 mL abs. THF zügig zugegeben und dann bei Raumtemperatur für 30 - 35 min gerührt. Die ursprünglich weiße Suspension änderte sich nach 30-35 min dahingegen, dass aus der weißen Suspension eine gelbe Lösung wurde. Daraufhin wurde die Reaktionslösung auf ~ 5% des ursprünglichen Gesamtvolumens im Feinvakuum eingengt. Die orangefarbene Lösung wurde auf ein Kieselgelsäule aufgetragen und mit Petroleumbenzin : Diethylether = 3 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch gereinigt, wobei 1.28 g (4.6 mmol, 69% Ausbeute) eines hellbraunen Öls erhalten wurden.

**R<sub>F</sub>** : 0.63 (Petrolether : Diethylether = 2:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 0.15 (s, 9H, -TMS), 3.57 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.13 (s, 2H, H1'), 5.33 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-OMe), 7.42 (m, 2H, H4 und H6), 7.58 (t, 1H, H5, <sup>3</sup>J = 4.4Hz), 10.43 (s, 1H, -CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = -0.1 (-TMS), 15.4 (C-1'), 56.2 (-OCH<sub>3</sub>), 84.8 (C3'), 94.7 (-OCH<sub>2</sub>-OMe), 104.5 (C2'), 120.0 (C4), 124.3 (C6), 128.1 (C2), 128.4 (C5), 134.8 (C1), 155.0 (C3), 191.8 (-CHO).

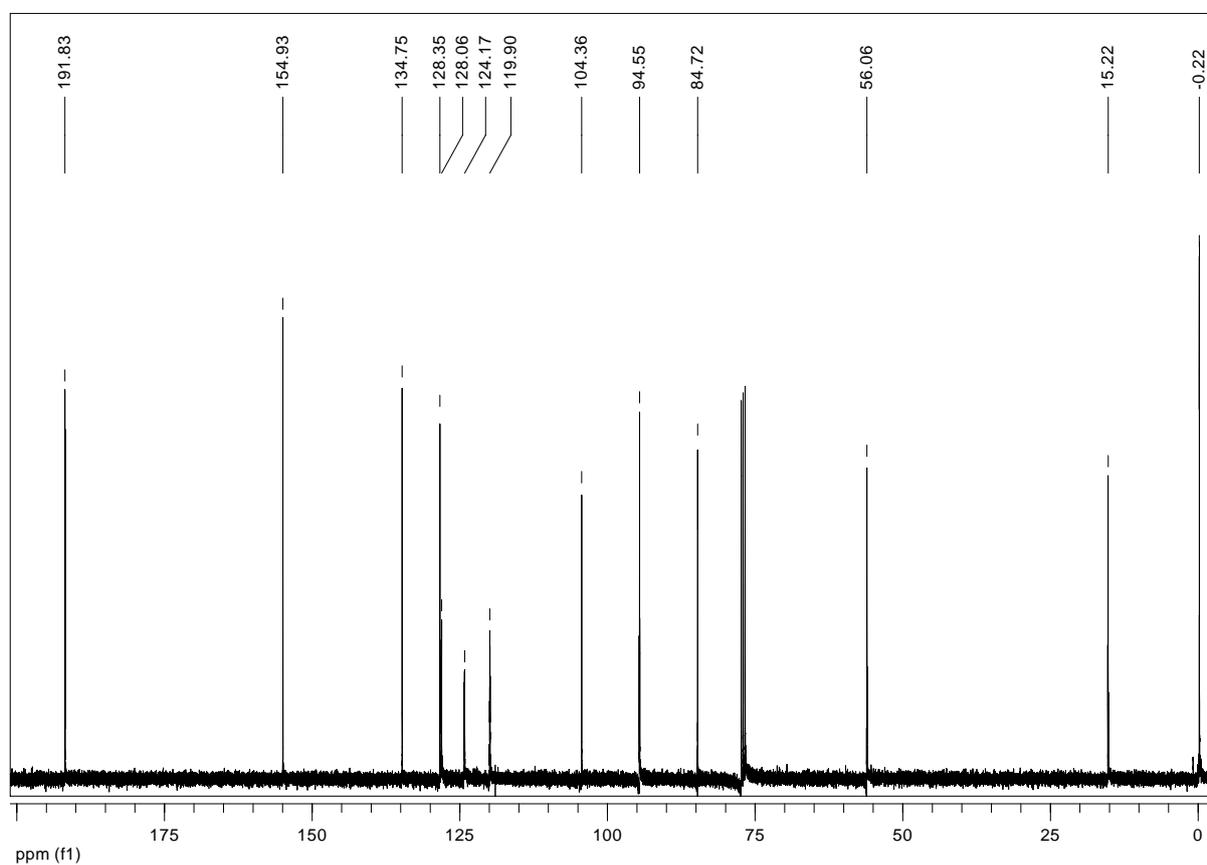
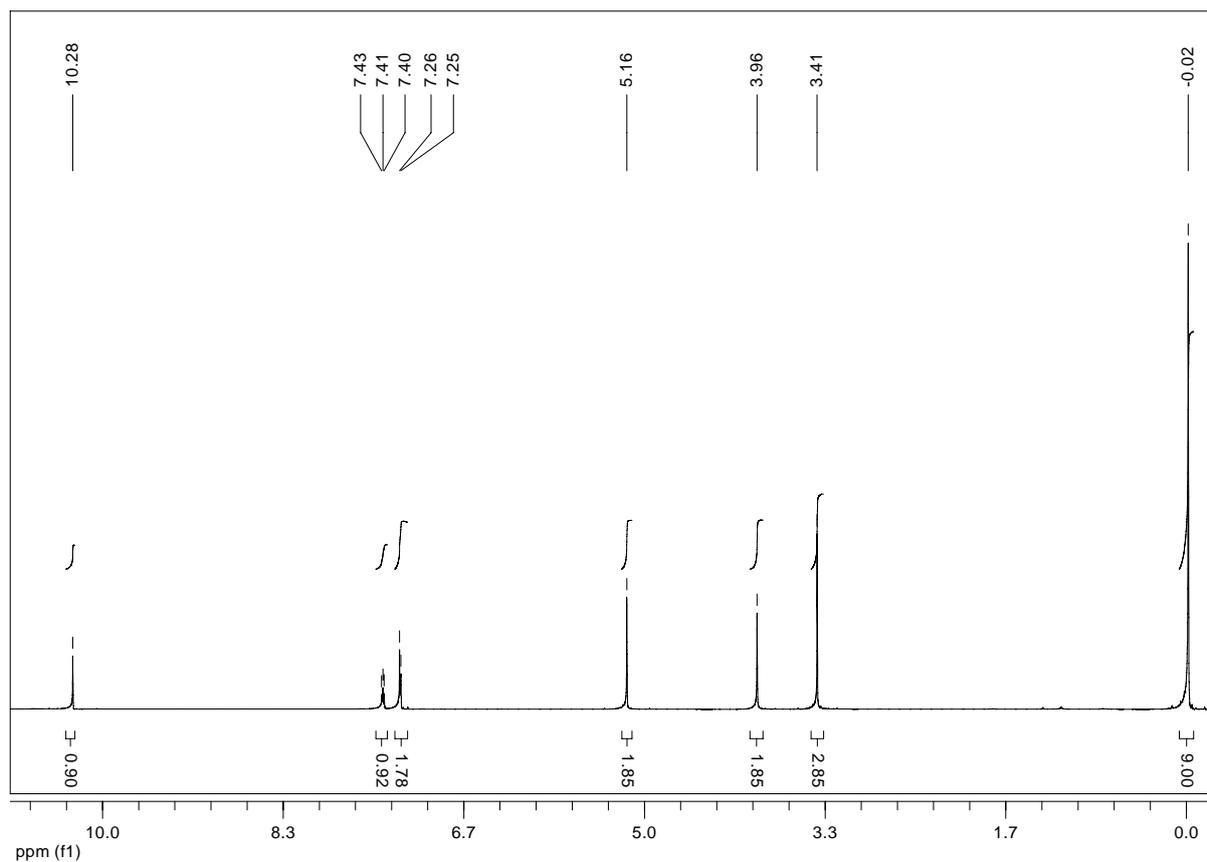
**MS** (GC-MS) :  $m/z$  = 277 (6.1%), 276 (28.5%, M<sup>+</sup>), 261 (7.8%), 246 (10.9%, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>CO), 245 (28.6%, M<sup>+</sup>-OMe), 244 (100.0%, M<sup>+</sup>-MeOH), 243 (9.7%), 233 (2.5%), 232 (5.3%), 231

(24.4%, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 230 (14.8%), 229 (70.5%), 217 (7.1%, 246-OMe), 216 (8.3%), 215 (8.3%, M<sup>+</sup>-MOMO), 213 (6.6%), 203 (13.9%, M<sup>+</sup>-TMS), 202 (12.3%), 201 (53.7%), 200.1 (5.5%), 199 (11.2%), 189 (6.0%), 187 (13.9%), 186 (10.7%), 185 (31.5%, 285-H<sub>2</sub>CO), 183 (3.0%), 175 (9.5%, 203-H<sub>2</sub>CO), 173 (14.5%), 172 (40.2%), 171 (27.9%), 161 (10.6%), 157 (7.8%), 155 (6.7%), 147 (8.0%), 145 (9.0%), 144 (9.7%), 143 (15.4%), 141 (6.2%), 131 (5.8%), 129 (15.9%), 128 (19.2%), 127 (11.4%), 116 (6.8%), 115 (28.7%), 89 (29.4%), 83 (6.8%), 75 (15.7%), 73 (93.2%, TMS<sup>+</sup>), 59 (10.5%), 45 (97.2%).

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3075.4 (w), 2960.9 (s), 2934.0 (m), 2900.9 (s), 2848.6 (m), 2828.6 (m), 2788.8 (w), 2729.9 (m), 2357.9 (w), 2336.4 (w), 2175.0 (s), 1707.8 (s), 1696.2 (s), 1596.3 (m), 1585.1 (s), 1465.7 (s), 1442.2 (m), 1419.1 (m), 1399.2 (m), 1322.7 (m), 1307.7 (m), 1249.7 (s), 1225.6 (s), 1206.6 (s), 1176.0 (m), 1155.4 (s), 1119.5 (m), 1088.8 (s), 1051.0 (s), 1034.8 (s), 1020.7 (s), 960.5 (s), 945.7 (s), 924.5 (m).

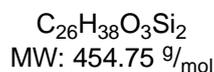
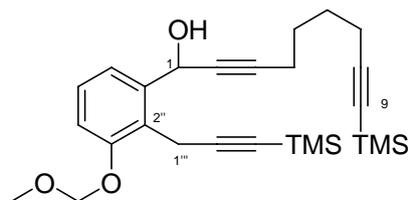
**UV/Vis** :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$ ) = 256 (573) nm, breite Bande von 200-350 nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> Si:	theoretisch	C 65.18, H 7.29
	gefunden	C 65.08, H 7.21

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **56**:

## 7.6 Synthese des 8-Methoxymethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-benz[*a*]anthracen (153)

1-[3-Methoxymethoxy-2-(3-trimethylsilyl-prop-2-ynyl)-phenyl]-9-trimethylsilyl-nona-2,8-diin-1-ol (150)



Zu einer Lösung von 0.85 g (4.78 mmol, 1.1 eq) 1-TMS-octa-1,7-diin (**50**) in 50 mL absolutem THF wurde bei  $-80^\circ\text{C}$  mit einer Spritze langsam 2.1 mL (5.2 mmol, 1.2 eq, 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi zugetropft und anschließend unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur für 1 h gerührt. Nachdem die Lösung des lithiierten Octadiins wieder auf  $-80^\circ\text{C}$  gekühlt worden war, wurde diese Lösung zu einer zweiten Lösung von 1.2 g (4.34 mmol, 1.0 eq) des Aldehydes **56** in 50 mL THF bei *via cannula* bei  $-80^\circ\text{C}$  gegeben. Nach der vollständigen Zugabe wurde das Kältebad entfernt und die hellbraune Reaktionslösung für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bis mittels DC-Analyse kein weiterer Umsatz zu beobachten war. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 100 mL halbkonzentrierter, wässriger NaCl-Lösung versetzt und für 5 min intensiv gerührt. Nach der darauf folgenden Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 80 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 150 mL gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt, wobei ein orange-farbener Rückstand erhalten wurde. Eine säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit einem Laufmittelgradienten von Petroleumbenzin : Diethylether = 9 : 1  $\Rightarrow$  2 : 1 ergab 1.42 g (3.12 mmol, 72% Ausbeute) eines gelben Öls.

$R_F$  : 0.52 (Petrolether : Diethylether = 2 : 1)

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = -0.045$  (s, 9H, -TMS), 0.01 (s, 9H, -TMS), 1.50 (br s, 4H, H5 und H6), 2.13 (m, 4H, H4 und H7), 2.48 (s, 1H, -OH), 3.35 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.59 und 3.82 (d, 2H, H2''',  $^2\text{J} = 17.2$  Hz), 5.08 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-OMe), 5.68 (s, 1H, H1), 6.94 (d, 1H, H4',  $^3\text{J} = 8.2$  Hz), 7.11 (t, 1H, H5',  $^3\text{J} = 8.2$  Hz), 7.26 (d, 1H, H6',  $^3\text{J} = 8.2$  Hz).

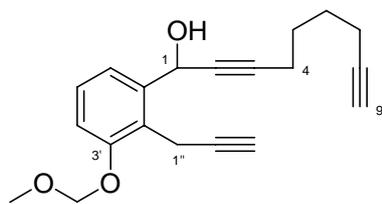
**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = -0.05$  (-TMS), 0.1 (-TMS), 16.0 (C7), 18.4 (C1''), 19.4 (C4), 27.5 (C6), 27.7 (C5), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>), 62.5 (C1), 79.6 (C2), 84.7 (C3), 87.0 (C9), 93.5 (C3''), 94.5 (-OCH<sub>2</sub>O-), 105.4 (C2''), 106.9 (C8), 114.6 (C4'), 121.1 (C6'), 124.1 (C2'), 128.1 (C5'), 140.6 (C1'), 154.6 (C3').

**MS** (EI-MS, 70eV):  $m/z = 454$  (0.5%,  $\text{M}^+$ ), 421 (1.7%), 409 (5.6%,  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 393 (2.9%,  $\text{M}^+ - \text{MOMO}$ ), 381 (11.3%,  $\text{M}^+ - \text{TMS}$ ), 367 (2.4%), 363 (1.0%), 349 (18.4%, 381-MeOH), 332 (5.6%), 319 (4.8%), 307 (2.2%), 303 (2.9%), 277 (3.0%), 275 (3.1%), 261 (3.0%), 259 (5.2%), 243 (5.4%), 231 (4.2%), 216 (2.5%), 201 (3.5%), 179 (2.7%), 147 (4.5%), 127 (3.6%), 97 (2.9%,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Si}^+$ ), 89 (8.4%), 77 (3.2%), 75 (22.2%,  $\text{C}_6\text{H}_3^+$ ), 74 (11.0%), 73 (100.0%,  $\text{TMS}^+$ ), 45 (52.3%,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$ ).

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3602.6$  (m), 3509.8 (w), 2959.1 (s), 2901.0 (m), 2865.6 (w), 2827.4 (w), 2360.9 (w), 2336.8 (w), 2173.1 (s), 1588.6 (m), 1469.1 (s), 1442.0 (m), 1429.8 (m), 1405.1 (w), 1325.8 (m), 1250.4 (s), 1204.9 (w), 1155.0 (s), 1089.0 (m), 1040.1 (s), 1018.7 (s).

**UV/Vis**:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 228 (1610), 272 (1694) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2$ :	theoretisch	C 68.67, H 8.42
	gefunden	C 68.56, H 8.38

1-(3-Methoxymethoxy-2-prop-2-ynyl-phenyl)-nona-2,8-dien-1-ol (**15**)

$C_{20}H_{22}O_3$   
MW: 310.39 g/mol

Zu einer Lösung von 1.3 g (2.86 mmol, 1 eq) des Triins **150** in 20 mL abs. Methanol wurde bei Raumtemperatur 0.8 g (5.72 mmol, 2 eq) getrocknetes Kaliumcarbonat zugegeben und die erhaltene Suspension für 5 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine gelbe Lösung erhalten wurde. Zur Aufarbeitung wurde die klare Lösung mit 100 mL Wasser verdünnt und daraufhin dreimal mit jeweils 80 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 150 mL gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 3:1 als Laufmittel lieferte 0.76 g (2.45 mmol, 86% Ausbeute) eines blassgelben Öles.

$R_F$  : 0.32 (Petrolether : Diethylether = 2:1)

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 1.42 (m, 4H, H5 und H6), 1.72 (t, 1H, H9,  $^4J$  = 2.3Hz), 1.76 (t, 1H, H3'',  $^4J$  = 3.1Hz), 1.98 (m, 2H, H7), 2.07 (m, 2H, H4), 2.19 (br s, 1H, -OH), 3.26 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.51 (dd, 1H, H1'',  $^2J$  = 17.0Hz,  $^4J$  = 3.1Hz), 3.62 (dd, 1H,  $^2J$  = 17.0Hz,  $^4J$  = 3.1Hz), 5.00 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.55 (s, 1H, H1), 6.86 (d, 1H, H4',  $^3J$  = 7.8Hz), 7.01 (t, 1H, H5',  $^3J$  = 7.8Hz), 7.13 (d, 1H, H6',  $^3J$  = 7.8Hz).

$^{13}C$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):  $\delta$  = 14.7 (C7), 17.9 (C1''), 18.4 (C4), 27.3 (C6), 27.5 (C5), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>), 62.4 (C1), 68.1 (C9), 68.5 (C3''), 79.7 (C2), 82.7 (C2''), 94.0 (C8), 87.1 (C3), 94.5 (-OCH<sub>2</sub>O-), 114.5 (C4'), 120.7 (C6'), 123.9 (C2'), 128.1 (C5'), 140.2 (C1'), 154.8 (C3')

MS (EI-MS, 70eV) :  $m/z$  = 310 (3.0%, M<sup>+</sup>), 277 (1.7%), 259 (3.4%), 247 (6.0%, M<sup>+</sup>-[C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> + H<sub>2</sub>O]), 231 (7.5%), 221 (5.0%), 219 (6.8%), 211 (3.4%), 207 (8.7%), 205 (8.6%, M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>), 197 (5.7%), 191 (7.5%), 181 (9.6%), 178 (6.3%), 173 (5.3%), 171 (7.6%), 165 (13.2%), 152

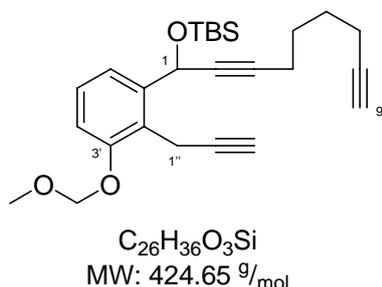
145 (10.2%), 141 (6.6%), 139 (4.6%), 131 (7.3%), 128 (8.4%), 117 (5.8%), 115 (13.7%), 103 (5.2%), 91 (8.9%), 79 (4.8%), 67 (3.1%), 55 (6.5%), 45 (100.0%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>), 41 (5.8%).

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3603.2 (m), 3314.1 (s), 2950.4 (m), 2866.4 (w), 2827.4 (w), 2120.0 (w), 1588.6 (m), 1469.2 (m), 1442.0 (m), 1404.4 (w), 1327.6 (m), 1251.6 (s), 1218.3 (m), 1155.2 (s), 1088.8 (m), 1039.3 (s).

**UV/Vis**:  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 226 (1010), 274 (1098) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> :	theoretisch	C 77.39, H 7.14
	gefunden	C 77.30, H 7.09

*tert*-Butyl-[1-(3-methoxymethoxy-2-prop-2-ynyl-phenyl)-nona-2,8-diinyloxy]-dimethyl-silan (**152**)



Zu einer Lösung von 0.7 g (2.25 mmol, 1 eq) des Triins **151** in 20 mL Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur mit einer Spritze 0.53 mL (4.5 mmol, 2 eq) 2,6-Lutidin gegeben, woraufhin die Reaktionslösung im Eisbad auf 0°C abgekühlt wurde. Bei 0°C wurde langsam 0.65 mL (2.81 mmol, 1.2 eq) TBS-OTf langsam mit einer Spritze zugetropft. Die gelbe Reaktionslösung wurde dann unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht (~12 h) gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur mit 20 mL Wasser versetzt und für 5 min intensiv gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene braune Öl wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt mit Petroleumbenzin : Diethylether = 10 : 1 als Laufmittel, wobei 0.81 g (1.91 mmol, 85% Ausbeute) eines farblosen Öls isoliert wurden.

**R<sub>F</sub>** : 0.67 (Petrolether : Diethylether = 5 : 1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 0.10 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.14 (s, 3H, -Si<sup>i</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (s, 9H, -SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 1.59 (m, 4H, H5 und H6), 1.92 (t, 2H, H9 und H3'', <sup>4</sup>J = 2.8Hz), 2.19 (m, 4H, H4 und H7), 3.49 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.72 (dd, 1H, H1'', <sup>2</sup>J = 17.2Hz, <sup>4</sup>J = 2.8Hz), 3.82 (dd, 1H, H1'', <sup>2</sup>J = 17.2Hz, <sup>4</sup>J = 2.8Hz), 5.22 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.73 (s, 1H, H1), 7.03 (d, 1H, H4', <sup>3</sup>J = 7.8Hz), 7.19 (t, 1H, H5', <sup>3</sup>J = 7.8Hz), 7.25 (d, 1H, H6', <sup>3</sup>J = 7.8Hz).

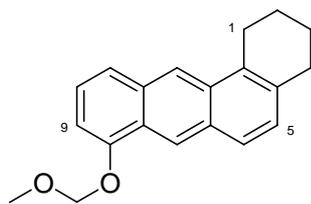
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = -4.9 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.6 (-Si<sup>i</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.9 (C6), 17.9 (C1''), 18.3 (-SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 18.4 (C4), 25.8 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 27.3 (C6), 27.5 (C5), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>), 62.8 (C1), 67.5 (C9), 68.4 (C3''), 80.7 (C2), 82.6 (C2''), 84.0 (C8), 85.6 (C3), 94.5 (-OCH<sub>2</sub>O-), 113.7 (C4'), 119.8 (C6'), 122.9 (C2'), 127.8 (C5'), 141.8 (C1'), 154.7 (C3').

**MS** (EI-MS, 70eV) : m/z = 367 (3.4%, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu), 335 (7.8%, 367-MeOH), 322 (6.4%, 367-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 307 (4.1%), 293 (5.4%, M<sup>+</sup>-TBSO), 279 (3.2%), 261 (37.7%), 233 (7.0%, 293-MOMO), 231 (7.3%), 229 (7.6%), 219 (11.1%), 215 (4.9%), 205 (6.3%), 203 (7.7%), 191 (8.8%), 189 (4.7%), 181 (6.8%), 178 (6.6%), 165 (9.5%), 153 (7.0%), 141 (2.6%), 135 (2.6%), 107 (5.7%), 91 (5.2%), 89 (32.3%), 77 (14.2%), 75 (34.8%, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>), 73 (36.7%), 59 (13.4%), 45 (100.0%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 41 (3.6%).

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>) : ν̄ = 3314.3 (s), 2951.9 (s), 2930.7 (s), 2899.2 (m), 2858.4 (m), 2927.1 (w), 2361.1 (w), 2336.7 (w), 2119.6 (w), 1589.5 (m), 1471.7 (s), 1442.1 (m), 1404.5 (w), 1390.2 (w), 1362.0 (w), 1316.24 (w), 1253.0 (s), 1206.8 (w), 1155.2 (s), 1133.2 (m), 1089.8 (m), 1030.5 (s).

**UV/Vis** : λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> (ε in  $\frac{L}{mol \cdot cm}$ ) = 227 (1684), 273 (1554) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub> Si:	theoretisch	C 73.54, H 8.54
	gefunden	C 73.40, H 8.56

8-Methoxymethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-benz[*a*]anthracen (**153**)

$C_{20}H_{20}O_2$   
MW: 292.37  $g/mol$

Eine Lösung von 0.4 g (0.94 mmol, 1 eq) des Triins **152** wurde bei Raumtemperatur unter  $N_2$ -Atmosphäre mit einer 10%igen Lösung von 0.17 g (1.04 mmol, 1.1 eq)  $CpCo(CO)_2$  in Toluol versetzt. Anschließend wurde die braune Reaktionslösung für 4 h in einer  $N_2$ -Atmosphäre unter Rückfluß gekocht, während die Apparatur gleichzeitig mit einer 250 Watt Wolframlampe (Osram Vitalux) bestrahlt wurde. Nachdem mittels DC-Analyse kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte, wurde die Reaktion beendet. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der erhaltene braune Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit 4 Löffel Kieselgel versetzt. Nach einem erneuten Entfernen des Lösungsmittels wurde der feinpulvrige schwarze Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 30 : 1 gereinigt, wobei 80 mg (0.27 mmol, 30% Ausbeute) eines gelben Feststoffes erhalten wurden.

$R_F$  : 0.62 (Petrolether : Diethylether = 5 : 1)

**Schmpkt.** : 92°C (Petrolether/Diethylether)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 1.93 und 2.04 (m, 4H, H2 und H3), 2.93 (t, 2H, H4,  $^3J$  = 6.6Hz), 3.23 (t, 2H, H1,  $^3J$  = 5.8Hz), 3.61 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.49 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 7.02 (d, 1H, H9,  $^3J$  = 7.4Hz), 7.19 (d, 1H, H11,  $^3J$  = 7.8Hz), 7.35 (t, 1H, H10,  $^3J$  = 7.8Hz), 7.67 (d, 1H, H5,  $^3J$  = 7.8Hz), 7.83 (d, 1H, H6,  $^3J$  = 7.8Hz), 8.45 (s, 1H, H12), 8.78 (s, 1H, H7).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100MHz):  $\delta$  = 22.9 (C3), 23.1 (C2), 25.7 (C1), 30.6 (C4), 56.3 (-OCH<sub>3</sub>), 94.7 (-OCH<sub>2</sub>O-), 105.3 (C9), 120.8 (C12), 121.2 (C11), 121.9 (C7), 124.2 (C7a), 125.0 (C6), 126.4 (C10), 128.2 (C5), 130.4 (C6a), 130.7 (C12a), 131.5 (C11a), 132.7 (C12b), 133.8 (C4a), 152.7 (C8).

**MS** (EI-MS, 70eV) :  $m/z = 292$  (100.0%,  $M^+$ ), 263 (8.4%), 262 (27.1%,  $M^+$ -MeO), 247 (44.1%,  $M^+$ -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 231 (4.1%,  $M^+$ -MOMO), 220 (9.3%), 219 (42.9%), 215 (7.6%), 203 (17.9%), 202 (15.7%), 191 (14.4%), 189 (13.3%), 178 (5.9%), 165 (3.7%), 107 (1.4%), 45 (55.6%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>).

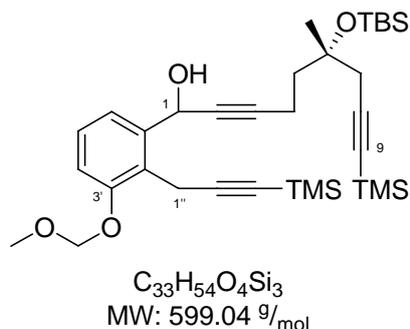
**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>) :  $\tilde{\nu} = 3058.8$  (w), 2931.2 (s), 2860.3 (m), 2838.1 (w), 2361.0 (w), 2336.6 (w), 1628.3 (m), 1586.4 (w), 1474.4 (m), 1450.8 (w), 1437.5 (m), 1420.1 (w), 1399.4 (m), 1368.9 (w), 1350.8 (s), 1328.6 (w), 1293.6 (w), 1258.5 (s), 1220.9 (m), 1192.9 (m), 1155.9 (s), 1140.2 (m), 1108.4 (m), 1063.0 (s), 1054.4 (s), 988.6 (s), 943.6 (w), 924.6 (w).

**UV/Vis** :  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{L}{mol \cdot cm}$ ) = 256 (689), 378 (786), breite Bande von 210-400 nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> :	theoretisch	C 82.16, H 6.89
	gefunden	C 81.60, H 7.01

## 7.7 Synthese von (-)-Tetrangomycin (10)

6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-[3-methoxymethoxy-2-(3-trimethylsilylprop-2-ynyl)-phenyl]-6-methyl-9-trimethylsilyl-nona-2,8-dien-1-ol (**154**)



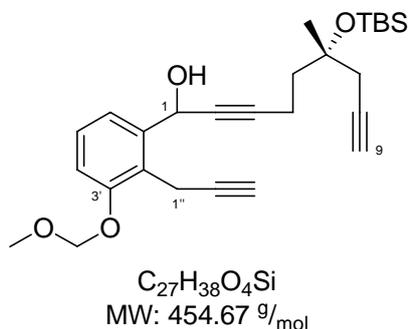
Zu einer Lösung von 10.63 g (32.9 mmol, 1.05 eq) des substituierten Octa-1,7-diins **55** in 200 mL abs. THF wurden bei  $-80^\circ C$  mit einer Spritze zügig 25.0 mL (39.5 mmol, 1.2 eq, 1.6M in Hexan) *n*-BuLi zugegeben und die erhaltene gelbe Lösung wurde dann für 1 h unter langsamem Erwärmen auf  $-30^\circ C$  gerührt. Nachdem die Lösung des lithiierten Octadiins **55** erneut auf  $-80^\circ C$  gekühlt worden war, wurde diese Lösung *via cannula* zu einer  $-15^\circ C$  kalten Lösung des Aldehydes **56** in 200 mL Diethylether gegeben. Die Reaktionslösung wurde dann für 1 h bei  $-15^\circ C$  gerührt, bis eine DC-Analyse den vollständigen Umsatz anzeigte. Daraufhin wurde das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung mit 250 mL Wasser versetzt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 250 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann einmal mit 300 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt, wobei ein orange-farbenes, hochviskoses Öl erhalten wurde. Eine säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes mit Petroleumbenzin : Essigsäureethylester = 4 : 1 => 2 : 1 lieferte 18.08 g (30.2 mmol, 96% Ausbeute) eines gelben Öls.

$R_F$  : 0.63 (Petrolether : Diethylether = 2 : 1)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 0.08 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ) 0.10 (s, 12H, -TMS und  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.14 (s, 9H, -TMS), 0.85 (s, 9H,  $-SiMe_2^tBu$ ), 1.29 (s, 3H,  $C_6-CH_3$ ), 1.85 (m, 2H, H5), 2.37 (m, 4H, H4 und H7), 3.49 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3.73 (d, 1H, H1",  $^2J = 17.2Hz$ ), 3.96



6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-(3-methoxymethoxy-2-prop-2-ynyl-phenyl)-  
6-methyl-nona-2,8-diin-1-ol (**155**)



Zu einer Lösung von 17.84 g (29.8 mmol, 1 eq) des Triins **154** in 500 mL abs. Methanol wurde bei Raumtemperatur 9.23 g (66.8 mmol, 2.25 eq) getrocknetes Kaliumcarbonat gegeben und die erhaltene Suspension für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem eine DC-Analyse einen vollständigen Umsatz zeigte, wurde die nun klare Reaktionslösung am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Der weiße Rückstand wurde in einem Gemisch aus 250 mL destilliertem Wasser und 250 mL Diethylether aufgenommen. Nach der darauf folgenden Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 200 mL Diethylether extrahiert, woraufhin die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt wurden. Das erhaltene orange-farbene Öl wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Essigsäureethylester = 3 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 12.97 g (28.5 mmol, 96% Ausbeute) eines gelben Öls erhalten wurden.

$R_F$  : 0.43 Petrolether : Diethylether = 2 : 1)

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 0.09 (s, 3H, -Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.10 (s, 3H, -Si<sup>i</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (s, 9H, -SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 1.32 (s, 3H, C6-CH<sub>3</sub>), 1.81 und 1.93 (m, 2H, H5), 2.00 (t, 2H, H9 und H3''),  $^4J$  = 2.7Hz), 2.24 (s, 1H, -OH), 2.36 (m, 4H, H4 und H7), 3.50 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.75 (dd, 1H, H1'',  $^2J$  = 17.1Hz,  $^4J$  = 2.7Hz), 3.86 (dd, 1H, H1'',  $^2J$  = 17.1Hz,  $^4J$  = 2.7Hz), 5.24 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.78 (s, 1H, H1), 7.09 (d, 1H, H4',  $^3J$  = 7.8Hz), 7.25 (t, 1H, H5',  $^3J$  = 7.8Hz), 7.37 (d, 1H, H6',  $^3J$  = 7.8Hz).

$^{13}C$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):  $\delta$  = -2.03 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -1.99 (-Si<sup>i</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.8 (C4), 15.0 (-SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 18.3 (C1''), 25.9 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 27.2 (C6-CH<sub>3</sub>), 32.6 (C7), 40.7 (C5), 56.3

(-OCH<sub>3</sub>), 62.7 (C1), 68.3 (C3''), 74.5 (C9), 79.3 (C2), 81.5 (C2''), 82.9 (C8), 88.1 (C3), 94.7 (-OCH<sub>2</sub>O-), 114.7 (C4'), 120.9 (C6'), 124.0 (C2'), 128.3 (C5'), 140.5 (C1'), 155.0 (C3').

**MS** (EI-MS, 70eV) :  $m/z$  = 454 (0.02%, M<sup>+</sup>), 415 (6.5%), 397 (11.1%, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu), 379 (1.5%, 397-H<sub>2</sub>O), 366 (0.9%), 365 (1.9%), 335 (2.2%, 397-MOMO), 325 (1.3%), 307 (1.4%), 306 (2.3%), 305 (7.0%), 273 (14.0%), 261 (7.6%), 258 (9.8%), 251 (4.3%), 245 (11.9%), 243 (8.6%), 233 (19.0%), 229 (7.5%), 219 (9.1%), 215 (10.1%), 205 (9.3%), 197 (9.8%), 181 (12.0%), 165 (12.4%), 152 (7.7%), 115 (14.0%, TBS<sup>+</sup>), 97 (30.7%), 77 (11.4%), 75 (67.6%, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>), 73 (68.8%), 45 (100.0%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>), 43 (19.7%), 41 (3.3%).

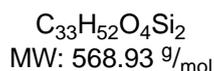
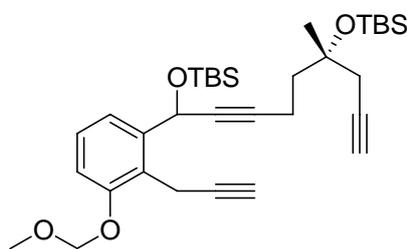
**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>) :  $\tilde{\nu}$  = 3604.0 (w), 3313.9 (s), 2957.4 (s), 2931.0 (s), 2898.3 (m), 2857.8 (m), 2827.4 (w), 2120.3 (w), 1588.0 (m), 1471.9 (s), 1442.2 (m), 1404.2 (w), 1376.7 (m), 1360.6 (m), 1312.3 (m), 1253.1 (s), 1205.0 (m), 1172.9 (m), 1155.1 (s), 1133.2 (m), 1113.3 (s), 1088.8 (m), 1042.9 (s), 1015.2 (s), 1006.0 (s).

$[\alpha]_D^{20} = -5.4^\circ$  (c = 1.08, CHCl<sub>3</sub>)

**UV/Vis** :  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{L}{mol \cdot cm}$ ) = 225 (1524), 273 (1371) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> Si :	theoretisch	C 71.32, H 8.42
	gefunden	C 71.23, H 8.34

1-[1,6-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-6-methyl-nona-2,8-diinyl]-3-methoxymethoxy-2-prop-2-ynyl-benzen (**156**)



Zu einer Lösung von 12.58 g (27.7 mmol, 1.0 eq) des Triins **155** in 300 mL abs. Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur zunächst des 2,6-Lutidin (6.5 mL, 55.3 mmol, 2.0 eq) zügig zugetropft, woraufhin die Reaktionslösung im Eisbad auf  $\sim 0^\circ\text{C}$  abgekühlt wurde. Mittels einer Spritze wurde bei  $0^\circ\text{C}$  das TBS-OTf (7.0 mL, 30.5 mmol, 1.1 eq) langsam zugetropft, wobei eine leichte Gelbfärbung der Reaktionslösung zu beobachten war. Die Reaktionslösung wurde im Kältebad unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur für 12 h gerührt, bis mit einer DC-Analyse kein Edukt mehr feststellbar war. Zur Aufarbeitung wurde die tief-violette Reaktionslösung mit 200 mL Wasser versetzt und für 5 min intensiv gerührt, um anschließend die Phasen zu trennen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 200 mL Dichlormethan extrahiert, wobei die vereinigten organischen Phasen einmal mit 350 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und letztendlich am Rotationsverdampfer eingeeengt wurden. Das erhaltene braune Öl wurde dann säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 10 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 14.27 g (25.1 mmol, 91% Ausbeute) eines hellgelben Öls isoliert wurden.

$R_F$  : 0.75 (Petrolether : Diethylether = 2 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 0.08 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.09 (s, 3H,  $-\text{Si}^i\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.13 (s, 3H,  $-\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.16 (s, 3H,  $-\text{Si}^i\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.85 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_2^t\text{Bu}$ ), 0.93 (s, 9H,  $-\text{SiMe}_2^i\text{Bu}$ ), 1.30 (s, 3H, C6- $\text{CH}_3$ ), 1.77 (m, 1H, H5), 1.87 (m, 1H, H5), 1.94 (t, 1H, H9,  $^4J = 2.3\text{Hz}$ ), 1.98 (t, 1H, H3",  $^4J = 2.7\text{Hz}$ ), 2.31 (m, 4H, H4 und H7), 3.51 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.74 (dd, 1H, H1",  $^2J = 17.0\text{Hz}$ ,  $^4J = 2.7\text{Hz}$ ), 3.83 (dd, 1H, H1",  $^2J = 17.0\text{Hz}$ ,  $^4J = 2.7\text{Hz}$ ), 5.24

(s, 2H, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.74 (s, 1H, H1), 7.05 (d, 1H, H4', <sup>3</sup>J = 7.6Hz), 7.22 (t, 1H, H5', <sup>3</sup>J = 7.6Hz), 7.27 (d, 1H, H6', <sup>3</sup>J = 7.6Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = -4.9 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.6 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -2.23 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -2.17 (-Si<sup>t</sup>Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.6 (C4), 14.9 (C1''), 18.1 (-SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 18.3 (-SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), 25.8 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 25.9 (-SiMe<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 27.0 (C6-CH<sub>3</sub>), 32.4 (C7), 40.5 (C5), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>), 62.8 (C1), 67.5 (C6), 70.4 (C3''), 74.3 (C9), 80.1 (C2''), 81.3 (C8), 82.6 (C2), 86.4 (C3), 94.6 (-OCH<sub>2</sub>O-), 113.7 (C4'), 119.9 (C6'), 122.9 (C2'), 127.8 (C5'), 141.8 (C1'), 154.7 (C3').

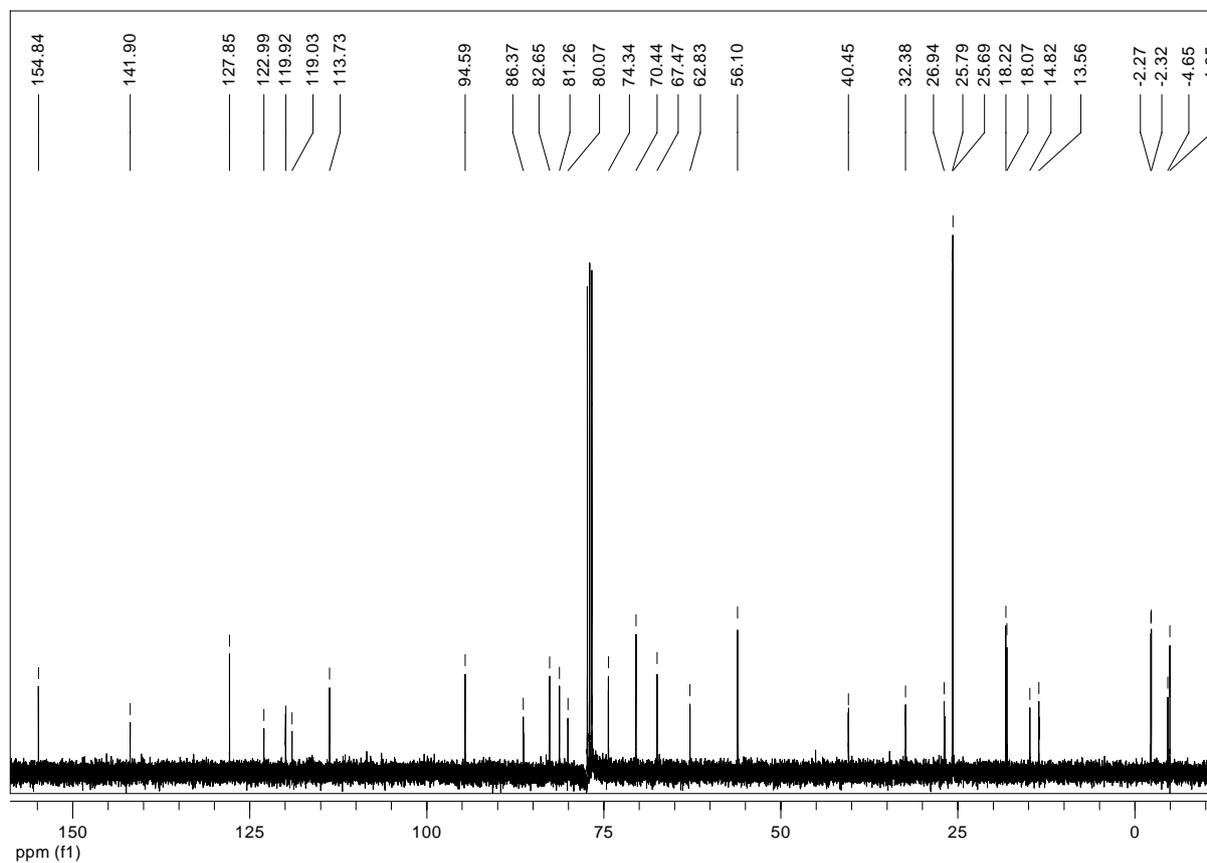
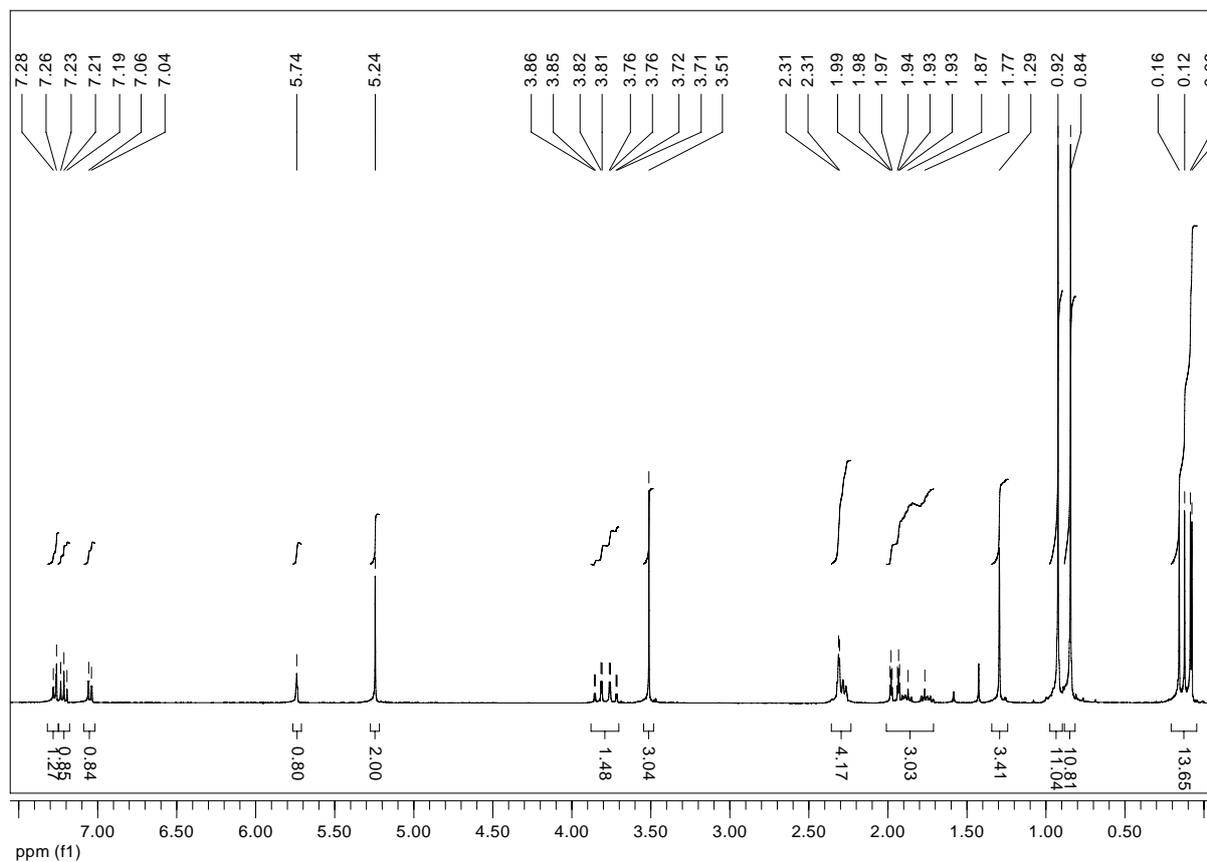
MS (EI-MS, 70eV) : m/z = 569 (0.1%, M<sup>+</sup>), 554 (1.2%, M<sup>+</sup>-Me), 530 (6.3%), 512 (44.8%, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu), 479 (5.3%), 451 (1.0%), 437 (4.3%, M<sup>+</sup>-TBSO), 421 (2.1%), 409 (1.1%), 405 (4.9%), 397 (7.5%), 379 (11.2%, 512-TBSOH), 347 (14.7%), 325 (6.1%), 319 (13.2%, C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>), 305 (11.3%), 299 (8.2%), 287 (6.1%), 273 (27.1%), 251 (7.0%), 245 (15.7%), 233 (10.1%), 229 (7.5%), 217 (5.3%), 197 (7.0%), 193 (6.9%, C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>OSi<sup>+</sup>), 181 (6.8%), 165 (8.2%), 153 (8.4%), 147 (14.5%), 115 (14.3%, TBS<sup>+</sup>), 99 (5.7%), 97 (36.0%), 89 (21.2%), 75 (40.8%, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>), 74 (12.2%), 73 (100.0%), 59 (8.5%), 45 (61.3%, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>), 43 (5.7%).

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>) :  $\tilde{\nu}$  = 3314.0 (s), 2957.3 (s), 2930.4 (s), 2897.3 (m), 2857.7 (s), 2827.1 (w), 2336.6 (w), 2120.1 (w), 1588.1 (m), 1472.0 (s), 1463.4 (m), 1442.1 (m), 1404.6 (w), 1389.4 (m), 1376.8 (m), 1361.3 (m), 1312.9 (m), 1253.0 (s), 1211.1 (m), 1155.1 (s), 1133.4 (m), 1112.3 (m), 1090.2 (m), 1029.9 (s).

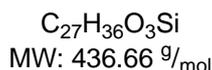
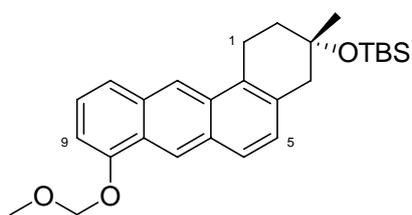
$[\alpha]_D^{20} = -4.8^\circ$  (c = 1.16, CHCl<sub>3</sub>)

UV/Vis :  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 226 (2200), 272 (1821) nm.

CHN-Analyse für C <sub>33</sub> H <sub>52</sub> O <sub>4</sub> Si <sub>2</sub> :	theoretisch	C 69.67, H 9.21
	gefunden	C 69.66, H 9.12

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren von **156**:

*tert*-Butyl-(8-methoxymethoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benz[*a*]anthracen-3-yloxy)-dimethyl-silan (**158**)



Eine Lösung von 5.4 g (9.44 mmol, 1.0 eq) des Triins **156** wurde in 2 L trockenem und entgastem Diethylether unter  $N_2$ -Atmosphäre in einem Kältebad auf  $-60^\circ C$  gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 1.7 g (9.44 mmol, 1.0 eq) frisch sublimiertes  $CpCo(C_2H_4)_2$  in einer Portion bei  $-60^\circ C$  gegeben, wobei eine orange-farbene Lösung erhalten wurde. Diese Reaktionslösung wurde dann für 4 h unter langsamem Erwärmen auf  $0^\circ C$  gerührt, währenddessen sich die ursprünglich orange-farbene Lösung Schwarz verfärbte. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene schwarze Rückstand in 50 mL Eisessig aufgenommen. Die schwarze Lösung wurde mit  $\sim 100$  g Kieselgel versetzt und kurzzeitig gerührt, woraufhin im Anschluß die Essigsäure am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Die erhaltene schwarze Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 20 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 3.83 g ( 8.77 mmol, 93% Ausbeute) eines hellgelben Feststoffes erhalten wurde.

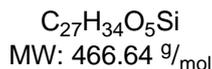
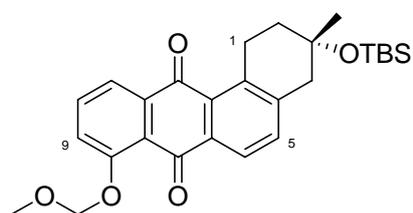
$R_F$  : 0.53 (Petrolether : Diethylether = 10 : 1)

**Schmpkt.:**  $126^\circ C$  (aus Petrolether/Diethylether)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  = -0.05 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.13 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.74 (s, 9H,  $-SiMe_2^tBu$ ), 1.42 (s, 3H, C3- $CH_3$ ), 1.93 und 2.09 (m, 2H, H2), 2.97 und 3.00 (d, 2H, H4,  $^2J = 23.0Hz$ ), 3.25 und 3.36 (m, 2H, H1), 3.60 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 5.48 (s, 2H,  $-OCH_2O-$ ), 7.02 (d, 1H, H9,  $^3J = 7.8Hz$ ), 7.12 (d, 1H, H11,  $^3J = 7.8Hz$ ), 7.35 (t, 1H, H10,  $^3J = 7.8Hz$ ), 7.68 (d, 1H, H5,  $^3J = 8.4Hz$ ), 7.84 (d, 1H, H6,  $^3J = 8.4Hz$ ), 8.47 (s, 1H, H12), 8.78 (s, 1H, H7).



3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-8-methoxymethoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benz[*a*]anthracen-7,12-dion (**159**)



Zu einer Lösung von 0.54 g (1.24 mmol, 1.0 eq) des Benz[*a*]anthracens **158** in 100 mL abs. Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur eine gut gemörserte Mischung aus 3.8 g (9.89 mmol, 8.0 eq)  $Ag(Py)_2MnO_4$  und 5.0 g Kieselgel in einer Portion zugegeben. Nach ~ 90 min konnte mittels DC-Analyse kein Startmaterial mehr beobachtet werden. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung über eine mit Kieselguhr gepackten D4-Fritte filtriert und das erhaltene Filtrat zusammen mit 25.0 g Kieselgel am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der braune Feststoff wurde dann säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 2 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 0.25 g (0.54 mmol, 43% Ausbeute) eines gelben Feststoffes erhalten wurden.

$R_F$  : 0.49 (Petrolether : Diethylether = 1:1)

**Schmpkt.:** 105°C (Petrolether/Diethylether)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  = -0.03 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.10 (s, 3H,  $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 0.70 ( $-SiMe_2^tBu$ ), 1.37 (s, 3H, C3- $CH_3$ ), 1.75 und 1.97 (m, 2H, H2), 2.88 und 2.96 (d, 2H, H4,  $^2J = 17.0Hz$ ), 3.43 (m, 2H, H1), 3.57 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 5.39 (s, 2H,  $-OCH_2O-$ ), 7.40 (d, 1H, H9,  $^3J = 7.8 Hz$ ), 7.50 (d, 1H, H11,  $^3J = 7.8 Hz$ ), 7.65 (t, 1H, H10,  $^3J = 7.8Hz$ ), 7.92 (d, 1H, H5,  $^3J = 8.4Hz$ ), 8.08 (d, 1H, H6,  $^3J = 8.4Hz$ ).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100MHz):  $\delta$  = -2.3 ( $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), -2.2 ( $-Si^tBu(CH_3)_2$ ), 18.0 ( $-SiMe_2^tBu$ ), 25.6 ( $-SiMe_2^tBu$ ), 26.8 (C1), 28.9 (C3- $CH_3$ ), 36.8 (C2), 45.6 (C4), 56.6 ( $-OCH_3$ ), 70.3 (C3), 95.2 ( $-OCH_2O-$ ), 121.1 (C9), 121.3 (C11), 122.0 (C7a), 125.1 (C6), 129.9 (C6a), 134.5 (C11a), 134.9 (C10), 135.0 (C5), 137.4 (C12a), 139.6 (C12b), 143.3 (C4a), 157.0 (C8), 183.1 (C12), 185.5 (C7).

**MS** (EI-MS, 70eV) :  $m/z = 466$  (0.4%,  $M^+$ ), 451 (1.7%,  $M^+ - \text{Me}$ ), 423 (4.0%), 411 (10.4%), 410 (35.4%), 409 (100.0%,  $M^+ - \text{tBu}$ ), 365 (5.6%), 348 (10.3%), 347 (29.4%), 332 (9.0%), 321 (2.4%), 305 (3.1%), 303 (4.4%), 289 (2.7%), 273 (7.0%), 245 (2.7%), 234 (1.6%), 215 (1.2%), 202 (1.8%), 189 (1.3%), 153 (1.8%), 107 (3.8%), 89 (4.3%), 77 (7.0%), 75 (38.0%), 73 (17.4%), 57 (4.6%,  $\text{tBu}^+$ ), 45 (49.8%,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$ ).

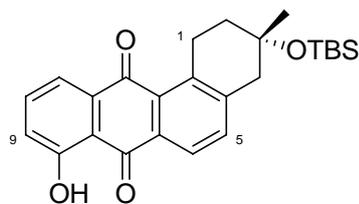
**IR** ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\tilde{\nu} = 3684.4$  (s), 3620.4 (s), 3473.4 (m), 3018.8 (ss), 2435.0 (s), 1668.8 (m), 1517.5 (s), 1476.3 (s), 1424.0 (s), 1334.4 (m), 1218.1 (ss), 1047.7 (s), 928.0 (s).

$[\alpha]_D^{20} = -37.5^\circ$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**UV/Vis** :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$ ) = 316 (7373), 365 (8236) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$ :	theoretisch	C 69.49, H 7.34
	gefunden	C 69.24, H 7.32

(3*S*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-8-hydroxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benz[*a*]anthracen-7,12-dion (**141**)

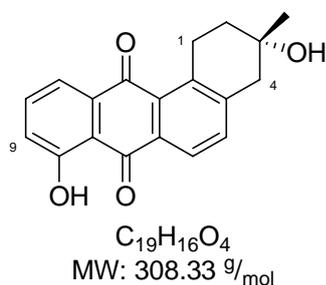


$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$   
MW: 422.59  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

Zu einer Lösung von 0.25 g (0.59 mmol, 1.0 eq) des Benz[*a*]anthrachinons **159** in 75 mL abs. Methanol wurde bei Raumtemperatur 0.3 mL (4.2 mmol, 7 eq) Acetylchlorid langsam zugetropft und dann bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, bis mittels DC-Analyse kein Edukt mehr nachweisbar war. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 2 g Kieselgel versetzt und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der gelbe Rückstand wurde dann säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 2:1 als Laufmittel gereinigt, wobei 0.24 g (0.57 mmol, 96% Ausbeute) eines orangefarbenen Feststoffes erhalten wurde.



(3*S*)-3,8-Dihydroxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benz[*a*]anthracen-7,12-dion  
(160)



Zu einer Lösung von 0.16 g (0.38 mmol, 1.0 eq) des Benz[*a*]anthrachinons **141** in 60 mL Acetonitril (HPLC Qualität) wurden bei Raumtemperatur 3.0 mL konzentrierte Flusssäure (p.a., in Wasser) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 6 h in einem Teflon-Kolben bei 50°C gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC-Analyse verfolgt. Nachdem ein vollständiger Reaktionsumsatz festgestellt wurde, wurde die Reaktionslösung auf 100 mL gesättigte CaCl<sub>2</sub>-Lösung in Wasser gegeben und für 5 min intensiv gerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 70 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit Petroleumbenzin : Diethylether = 1 : 1 als Laufmittel gereinigt, wobei 0.1 g (0.32 mmol, 86% Ausbeute) eines gelben Feststoffes erhalten wurden.

**R<sub>F</sub>** : 0.07 (Petrolether : Diethylether = 2:1)  
0.55 (Diethylether)

**Schmpkt.:** 195°C (Zersetzung, aus Petrolether/Diethylether)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.39 (s, 3H, C3-CH<sub>3</sub>), 1.70 und 1.84 (m, 2H, H2), 2.89 (s, 2H, H4), 3.35 (m, 2H, H1), 7.34 (d, 1H, H9, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz), 7.59 (d, 1H, H5, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 7.65 (d, 1H, H11, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz), 7.8 (t, 1H, H10, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz), 8.06 (d, 1H, H6, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 12.38 (s, 1H, C8-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 26.3 (C1), 29.0 (C3-CH<sub>3</sub>), 35.0 (C2), 44.3 (C4), 65.6 (C3), 115.2 (C7a), 119.0 (C11), 122.7 (C9), 124.4 (C6), 130.3 (C9a), 132.2 (C11a), 134.8 (C12a), 135.2 (C5), 137.0 (C10), 140.2 (C12b), 145.6 (C4a), 160.5 (C8), 184.2 (C12), 188.2 (C7).

**MS** (EI-MS, 70eV) :  $m/z = 308$  (100.0%,  $M^+$ ), 291 (23.4%), 290 (86.5%,  $M^+ - H_2O$ ), 275 (25.9%), 272 (11.3%), 266 (42.1%), 265 (61.2%), 263 (16.2%), 251 (60.0%), 245 (54.8%), 247 (15.5%), 237 (14.2%), 202 (13.9%), 194 (12.9%), 189 (25.7%), 165 (29.0%), 153 (23.5%), 152 (19.4%), 139 (11.7%), 136 (12.8%), 115 (20.5%), 107 (38.9%), 97 (10.0%), 89 (23.7%), 81 (11.9%), 78 (10.0%), 77 (80.8%), 73 (10.3%), 69 (40.6%), 60 (11.8%), 57 (21.0%), 55 (18.9%), 51 (16.4%), 45 (14.1%), 43 (67.2%), 41 (9.3%).

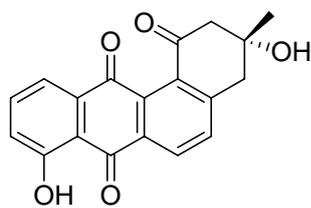
**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ) :  $\tilde{\nu} = 3612.1$  (w), 2961.2 (w), 2927.7 (w), 2845.8 (w), 2360.8 (w), 2336.4 (w), 1670.7 (m), 1639.1 (s), 1577.0 (m), 1456.5 (m), 1418.6 (w), 1367.0 (m), 1321.7 (w), 1269.3 (s), 1245.5 (m), 1159.7 (m), 1111.4 (w), 1072.7 (m), 1053.6 (w).

$[\alpha]_D^{20} = -9.6^\circ$  ( $c = 0.28$ ,  $CHCl_3$ )

**UV/Vis** :  $\lambda_{max}^{EtOH}$  ( $\epsilon$  in  $\frac{L}{mol \cdot cm}$ ) = 255 (1180), 379 (1327), 438 (943) nm.

<b>CHN-Analyse</b> für $C_{19}H_{16}O_4$ :	theoretisch	C 74.01, H 5.23
	gefunden	C 74.17, H 5.30

(3*R*)-3,8-Dihydroxy-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-benz[*a*]anthracen-1,7,12-trion,  
(-)-Tetrangomycin (**10**)



$C_{19}H_{14}O_5$   
MW: 322.31 <sup>9</sup>/mol

Eine Lösung von 40 mg (0.13 mmol, 1 eq) des geschützten Benz[*a*]anthrachinons **160** in 70 mL Chloroform (p.a.) wurde für 48 h in einem offenen Kolben gerührt und gleichzeitig mit einer 250 Watt Wolfram-Lampe bestrahlt. Nachdem mittels DC-Analyse kein weiterer Umsatz bemerkt werden konnte, wurde die Reaktion abgebrochen und die Reaktionslösung zusammen mit 0.5 g Kieselgel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers bis zur Trockene eingengt. Der orange-farbene Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel mit

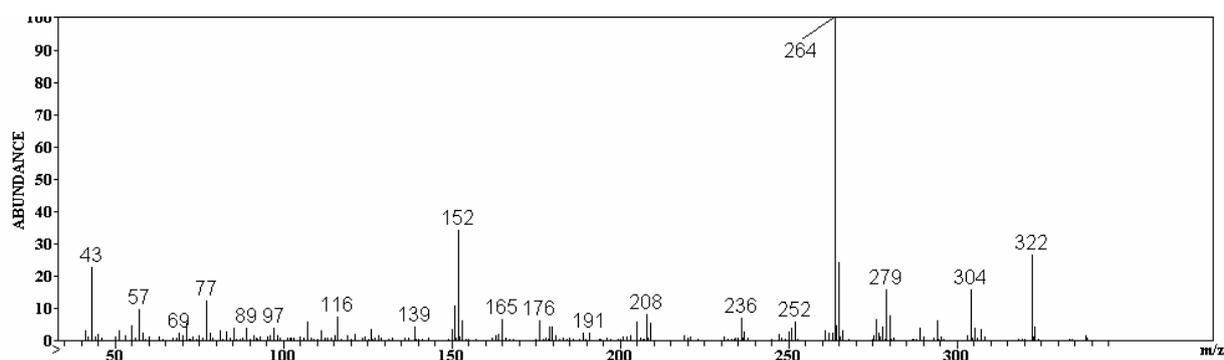
reinem Diethylether als Laufmittel gereinigt, wobei 25 mg (0.078 mmol, 60% Ausbeute) eines orangefarbenen Feststoffes erhalten wurden.

$R_F$  : 0.18 (Diethylether)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 1.52 (s, 3H, C3- $\text{CH}_3$ ), 1.74 (br s, 1H, C3-OH), 3.02 und 3.13 (d, 2H, H2,  $^2J$  = 14.6 Hz), 3.49 (s, 2H, H4), 7.28 (d, 1H, H9,  $^3J$  = 7.4 Hz), 7.56 (d, 1H, H5,  $^3J$  = 8.5 Hz), 7.67 (m, 2H, H10 und H11), 8.31 (d, 1H, H6,  $^3J$  = 8.5 Hz), 12.26 (s, 1H, C8-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta$  = 30.2 (C3- $\text{CH}_3$ ), 44.0 (C4), 53.9 (C2), 72.6 (C3), 115.3 (C7a), 119.6 (C11), 123.7 (C9), 129.4 (C6), 133.6 (C12a), 133.8 (C10), 135.1 (C6a), 135.7 (C12b), 136.1 (C11a), 137.1 (C5), 147.6 (C4a), 162.0 (C8), 183.1 (C12), 187.4 (C7), 197.0 (C1).

**MS** (EI-MS, 70eV) :  $m/z$  = 322.2 (31.4%,  $\text{M}^+$ ), 305.1 (6.4%), 304.1 (27.2%,  $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ), 278.9 (15.8%), 264.9 (19.9%), 263.9 (100.0%,  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ ), 235.9 (6.9%), 208.0 (10.4%), 189.0 (4.3%), 179.9 (5.9%), 165.0 (6.8%), 152.1 (31.1%), 151.0 (12.3%), 126.2 (6.5%), 116.2 (10.8%), 107.2 (3.0%), 89.2 (3.5%), 77.1 (6.2%), 57.1 (3.6%), 55.1 (2.9%), 43.1 (18.1%).



**IR** ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\tilde{\nu}$  = 3706.7 (w), 3606.6 (w), 2957.5 (m), 2927.6 (s), 2855.3 (m), 2361.2 (w), 2334.3 (w), 1712.9 (m), 1682.2 (m), 1639.9 (s), 1593.4 (m), 1456.5 (s), 1362.1 (m), 1269.4 (s), 1216.8 (m), 1158.9 (m), 1075.3 (m), 1051.0 (m).

$[\alpha]_D^{20} = -89.6$  (c = 0.2, MeOH); Literatur :  $[\alpha]_D^{20} = -100^\circ$  (c = 0.2, MeOH) für 99% ee<sup>[73b]</sup>

**CHN-Analyse** für  $C_{19}H_{14}O_5$  :      theoretisch    C 74.80, H 4.38  
   gefunden        C 74.55, H 4.49

**H,H-COSY-Korrelationssignale** ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.31$  (H6) –  $7.56$  (H5),  $7.67$  (H10 und H11) –  $7.08$  (H9),  $3.13$  (H2) –  $3.03$  (H2).

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektrum von **10**: