

# **Synthese, Funktionalisierung und Wirkooptimierung natürlicher Chinone**

vorgelegt von

**Sandra Breyer**

(Dipl.-Chem. Univ.)

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades

der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften

der Universität Bayreuth

**Bayreuth, 2010**



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom November 2006 bis Juli 2010 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert am Institut für Organische Chemie I der Universität Bayreuth angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stephan Clemens

Tag des Einreichens der Dissertation: 08.09.2010

Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums: 17.12.2010

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. R. Schobert (Erstgutachter)

Prof. Dr. K. Seifert (Zweitgutachter)

Prof. Dr. H. Alt (Vorsitzender)

Prof. Dr. C. Steegborn



# Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Rainer Schobert für die Bereitstellung des interessanten Themas, die gute Betreuung und für die stete Diskussionsbereitschaft bedanken. Ich danke auch Prof. Dr.-med. Matthias Ocker für seine Kooperation im Rahmen des Thymochinonprojekts.

Weiterhin möchte ich mich bei Katharina Effenberger-Neidnicht für die sehr schöne und unkomplizierte Zusammenarbeit in allen Projekten, die schnelle Durchführung von unzähligen MTT-Tests und die einfachen Erklärungen für biochemische Probleme bedanken.

Bei Silvia und Rosi möchte ich mich für die Hilfe bei administrativen Angelegenheiten und die Bereitstellung von Büromaterial bedanken. Weiterhin danke ich Dr. Claus Hölzel für seine Hilfe bei vielen Computerproblemen. Dankeschön an Frau Dr. Ulrike Lacher, Michael Glaessner und Kerstin Hannemann für die Messung zahlreicher Massen- und NMR-Spektren sowie der schnellen Hilfe bei GC-Analysen. Bei Werner möchte ich mich für die Hilfe bei vielen technischen Problemen und die Entsorgung mancher „Laborleichen“ bedanken.

Bei Katja Willinger möchte ich mich für die Einführung in die Cyclovoltammetrie bedanken. Randi Diestel danke ich für die Aufnahme der Biotin-Bilder. Danke an Anja Goldmann und Ester Scheler für die Aufnahme diverser Maldi-Spektren.

Weiterhin danke ich Bernhard, Sebastian und Kati für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Meinen Kollegen Alex, Michael, Andi, Julia, Werner, Kati E.-N., Kati M., Mirka, Sebastian K., Sebastian S., Conny, Bernhard, Ralf, Sabine, Georg, Andrea, Karl, Bertram, Anders und Tamara danke ich für das nette Arbeitsklima und viele lustige Abende. Weiterer Dank gilt meinen Mitarbeiterpraktikanten Andreas, Marie-Luise, Sarah, Stefanie, Johannes B., Anna, Johannes K., Cornelia, Michael, Sebastian, Matthias G., Elena, Tina und Mattias Gr..

Bei KD-Pharma, Ribosepharm und Paul Kaders GmbH bedanke ich mich für die großzügigen Spenden von DHA, Doxorubicin und Zdravetsöl.

Außerdem möchte ich meinen Kommilitonen für die schon während des Studiums angenehme Atmosphäre, den Austausch von Chemikalien und vielen Anregungen aus anderen Fachbereichen danken.

Ich danke auch der ACI-Küche für ihre Aufmunterung, zahlreiche Feierabendbiere und Grillabende.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich zum Chemiestudium überredet und dieses finanziert haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Bertram, der sich immer Zeit für mich und meine Probleme genommen hat, mich immer unterstützt und aufgebaut und mich auch manchmal zu unliebsamen, aber sinnvollen Problemlösungen überredet hat. Danke, dass du meine Launen ertragen hast und, da wir nicht am gleichen Tag Erfolg haben konnten, oft zurückgesteckt hast, damit ich glücklich sein konnte ;-)

für Bertram und meine Eltern



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL .....</b>	<b>1</b>
1.1	Von Heilpflanzen und traditioneller Medizin zu neuen Wirkstoffen.....	1
1.2	Chinone.....	4
1.2.1	Allgemeines .....	4
1.2.2	Definition und Aufbau von Chinonen.....	5
1.2.3	Eigenschaften von Chinonen .....	6
1.2.4	Synthese von Chinonen.....	10
1.2.5	Funktionalisierung von Chinonen.....	19
1.2.6	Chinone als Bausteine zur Synthese von Butenoliden.....	23
1.2.7	Chinone als Natur- und Wirkstoffe.....	24
<b>2</b>	<b>SPEZIELLER TEIL.....</b>	<b>27</b>
2.1	Zielsetzung.....	27
2.2	Doxorubicin.....	29
2.2.1	Anthracycline .....	29
2.2.2	Funktionalisierung von Doxorubicin .....	32
2.2.3	Synthese von Doxorubicin-Konjugaten.....	34
2.2.4	Funktionalisierung des Doxorubicin-Grundgerüsts.....	44
2.2.5	Stabilität und Redoxverhalten von Doxorubicin-Hydrazone.....	51
2.3	Thymochinon .....	65
2.3.1	Schwarzkümmel und seine Inhaltsstoffe .....	65
2.3.2	Aktivität von Thymochinon.....	66
2.3.3	Funktionalisierung von Thymochinon.....	68
2.3.4	Markierung von Thymochinon .....	100

2.3.5	Thymochinonkonjugate als potentielle HDAC-Inhibitoren.....	110
<b>2.4</b>	<b>Lapachol .....</b>	<b>113</b>
2.4.1	Allgemeines .....	113
2.4.2	Synthese von Lapachol und einem weiteren Strukturisomer.....	113
<b>2.5</b>	<b>Thespeson .....</b>	<b>117</b>
2.5.1	Mansonone .....	117
2.5.2	Extraktion und cytotoxische Eigenschaften.....	118
2.5.3	Thespeson .....	119
<b>2.6</b>	<b>7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-<i>c</i>]-furan-4,9-dion.....</b>	<b>129</b>
2.6.1	Allgemeines .....	129
2.6.2	Retrosynthese.....	130
2.6.3	Synthese .....	131
<b>3</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>137</b>
<b>4</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>142</b>
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>	<b>147</b>
<b>5.1</b>	<b>Materialien und Methoden .....</b>	<b>147</b>
<b>5.2</b>	<b>Doxorubicin.....</b>	<b>149</b>
5.2.1	Doxorubicin-Hydrazone .....	149
5.2.2	Doxorubicinester.....	189
5.2.3	Doxorubicinheptadecansäureamid.....	199
5.2.4	Testsystem für Doxorubicin.....	201
<b>5.3</b>	<b>Thymochinon.....</b>	<b>211</b>
5.3.1	3-Diazo-5-isopropylcyclohex-5-en-1,2,4-trion.....	221
5.3.2	1-(2,4-Dimethoxyphenyl)ethanon.....	221

5.3.3	1-(2,4-Dibemzyloxyphenyl)ethanon .....	224
5.3.4	Thymochinonether .....	230
5.3.5	Thymochinonamide .....	232
5.3.6	3-(4-Hexyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl)-thymochinon .....	234
5.3.7	Thymochinonhydrazone .....	236
5.3.8	Alkylthymochinon .....	245
5.3.9	Thymochinonester.....	271
5.3.10	<sup>13</sup> C-Thymochinon .....	312
5.3.11	<i>N</i> -(4-(Thymochinon)butyl)-5-(biotin)pentanamid .....	320
5.3.12	“ <i>in vivo</i> click chemistry” .....	321
5.3.13	HDAC-Inhibitoren .....	330
<b>5.4</b>	<b>Lapachol .....</b>	<b>339</b>
5.4.1	2-Chloronaphtochinon .....	339
5.4.2	2-Hydroxynaphtochinon .....	340
<b>5.5</b>	<b>Thespeson .....</b>	<b>343</b>
<b>5.6</b>	<b>7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-<i>c</i>]-furan-4,9-dion.....</b>	<b>368</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>383</b>
<b>7</b>	<b>PUBLIKATIONSLISTE.....</b>	<b>409</b>



## Abkürzungsverzeichnis

13-HODE	<i>13-hydroxy octadecadienoic acid</i>
A	Ampere
Ac	Acetyl
AcCl	Acetylchlorid
AcOH	Essigsäure
AD-Mix	Asymmetrisches Dihydroxylierungs-Reagenz
Ar	Aryl
ASS	Acetylsalicylsäure
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CAN	Cerammoniumnitrat
Ch	Cyclohexan
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Duplett
d.h.	das heisst
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DCTB	<i>trans</i> -2-[3-(4- <i>tert</i> -Butylphenyl)-2-methyl-2-propyliden]-malonnitril

## Abkürzungsverzeichnis

---

DHA	<i>docosahexaenoic acid</i>
DHP	Dihydropyran
DHU	<i>dicyclohexylurea</i>
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E	Potential
EA	Elementaranalyse
ee	Enantiomerenüberschuss
EDCI	<i>N,N</i> -1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid
Ee	Essigsäureethylester
EI	Elektronenionisation
eq.	Äquivalent
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
Gly	Glycin
h	Stunde
HOBt	Hydroxybenzotriazol Hydrat
Hz	Hertz
<i>IC</i> <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante [Hz]
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LED	light emitting diode
Leu	Leucin
m	multipllett

Maldi	matrix assisted laser desorption ionisation
MCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
MDR	multi drug resistance
Me	Methyl
MeLi	Methylithium
MeOH	Methanol
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium- bromid
NAD	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NADP	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
Ox.	Oxidation
PEG	Polyethylenglykol
P-450	Cytochrom-P-450-Oxidase
p-53	Tumorsuppresorprotein (53 kDa)
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Pgp	P-Glycoprotein
Ph	Phenyl
PHT	Pyrrolidonhydrotribromid
Piv <sub>2</sub> O	Pivalinsäureanhydrid
PKC	Proteinkinase C
PLK	Polo like Kinase
PP	4-Pyrrolidinopyridin
PPL	Porcine Pankreas Lipase
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat

## Abkürzungsverzeichnis

---

p-Tos-OH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
PyS	Thiopyridon
R	Rest
Red.	Reduktion
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sept.	Septett
Smp.	Schmelzpunkt
S <sub>N</sub>	Substitution
SOD	Superoxiddismutase
sog.	sogenannt
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Tos	Tosyl
TQ	Thymochinon
TRPM8	<i>transient receptor potential melastatine family member 8</i>
U	Spannung
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator
US	<i>United States</i>
USA	<i>United States of America</i>
V	Volt
v.a.	vor allem
X	Rest, meist Halogen
z.B.	zum Beispiel

# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Von Heilpflanzen und traditioneller Medizin zu neuen Wirkstoffen

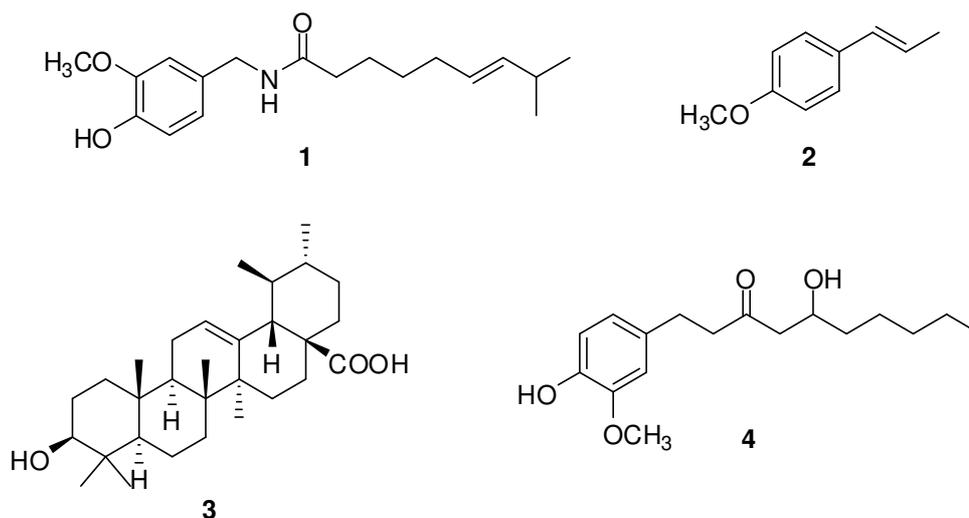
In einigen asiatischen und afrikanischen Ländern hängen auch heute noch rund 80 % der medizinischen Versorgung von der traditionellen Medizin ab. Dort sind sie besonders für Menschen, die sich die meist sehr teuren, kommerziellen Medikamente nicht leisten können eine willkommene Alternative. Aber auch in anderen Teilen der Welt spielt die traditionelle Medizin noch eine Rolle und wird oft als Ersatz oder Ergänzung zu westlicher Medizin eingenommen. Die herbale Behandlung, also die Pflanzenheilkunde oder auch Phytotherapie, ist die beliebteste Form der traditionellen Medizin und bringt einen jährlichen Umsatz von mehreren Milliarden US-Dollar.<sup>1</sup> Grundlage der Phytotherapie ist das Wissen um die Wirkung verschiedener Heilpflanzen. Das Wissen über die Inhaltsstoffe und Darreichungsformen dieser Pflanzen erlangte man aus Erfahrungen und deren Weitergabe an folgende Generationen. Allerdings spielt die Dosierung hierbei eine tragende Rolle, da die pflanzlichen Metaboliten oft potente Gifte sind, die sie effektiv vor Fraßfeinden schützen sollen.

Viele dieser traditionellen Pflanzen sind auch heute noch bekannt oder erleben durch das neue Gesundheitsbewusstsein eine Renaissance. Immer noch sehr beliebte, traditionelle Heilpflanzen für verschiedenste Alltagsleiden sind unter anderem Aloe Vera, Echinacea, Ginseng, Johanniskraut (siehe Abbildung 1) oder Teebaumöl.<sup>2</sup>



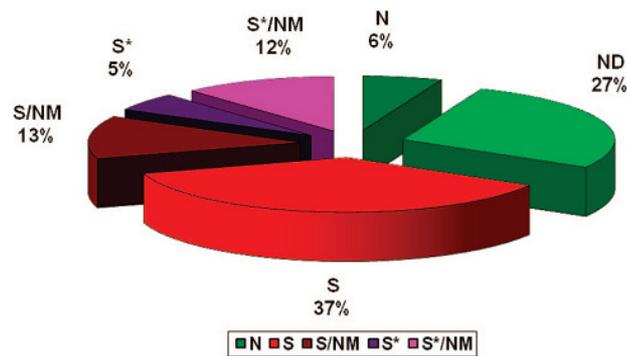
Abbildung 1: Bilder von Aloe Vera (links), Echinacea (mitte) und Johanniskraut (rechts)<sup>2</sup>

Immer größere Beliebtheit erlangen nicht nur die Blätter und Blüten der Heilpflanzen, sondern auch ihre Samen, Wurzeln und Früchte in Form von Gewürzen. So gelten zum Beispiel Chilischoten, Fenchelsamen, Rosmarin oder Ingwer und die in ihnen enthaltenen Wirkstoffe Capsaicin (**1**), Anethol (**2**), Ursolsäure (**3**) und Gingerol (**4**) (siehe Abbildung 2) nicht nur im Volksglauben als sehr gesund, sondern es kann ihnen auch sowohl eine vorbeugende als auch hemmende Wirkung auf das Wachstum von Krebszellen sowie eine anti-oxidative Wirkung nachgewiesen werden.<sup>3</sup>



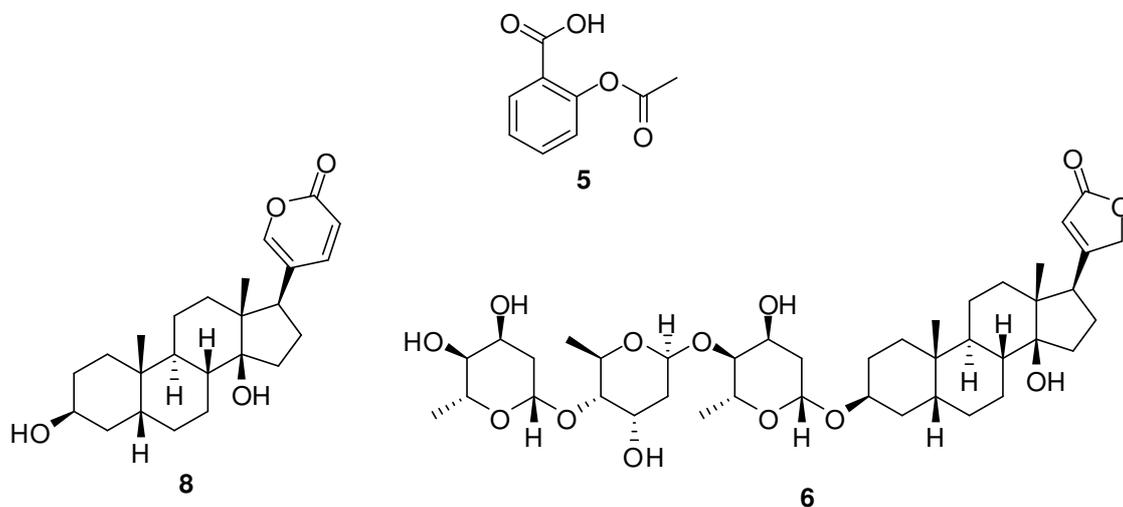
**Abbildung 2:** Strukturformeln von Capsaicin (**1**) (oben links), Anethol (**2**) (oben rechts), Ursolsäure (**3**) (unten links) und Gingerol (**4**) (unten rechts)

Viele der uns im täglichen Leben begegnenden Medikamente haben einen pflanzlichen Ursprung, auch wenn es oft nicht mehr auf den ersten Blick zu erkennen ist. Diagramm 1 zeigt alle zwischen 1981 und 2008 neu entdeckten Wirkstoffe und ihre Herkunft in prozentualen Anteilen. So ist der Anteil an unmodifizierten Naturstoffen nur 6 %, während der an chemisch modifizierten bereits bei 27 % liegt. Wenn man die auf Naturstofftargets und Naturstoffpharmakophoren basierenden Wirkstoffe und Wirkstoffkonjugate mit einberechnet, beeinflussen natürliche Wirkstoffe insgesamt 63 % der pharmazeutischen Industrie.<sup>4</sup>



**Diagramm 1:** <sup>4</sup> Prozentuale Anteile der Herkunft von zwischen 1981 und 2008 neu entdeckten Wirkstoffen:  
 N: unveränderte Naturstoffe; ND: chemisch modifizierte Naturstoffe; S: vollsynthetische Wirkstoffe; S'/NM: Wirkstoffe, die ähnliche Inhibition wie Naturstoffsubstrate zeigen; S+: synthetische Wirkstoffe mit natürlichem Pharmakophor; S'/NM: synthetische Wirkstoffe, die ähnliche Inhibition wie Naturstoffsubstrate zeigen.

So stammt der im weltweit bekanntesten Medikament Aspirin enthaltene Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS, **5**) aus der Weidenbaumrinde und war in dieser Form schon im antiken Griechenland bekannt.<sup>5</sup> Herzwirksame Glykoside, wie Digoxin (**6**) und Digoxin (**7**), können aus dem Fingerhut<sup>6</sup> bzw. Bufadienolide (z. B. Bufalin (**8**))<sup>7</sup> aus dem Hautsekret einiger Krötenarten isoliert werden (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Strukturformeln von Acetylsalicylsäure (**5**) (oben), Bufalin (**8**) (links) und Digoxin (**6**) (rechts)

Dank der Entwicklung moderner Analytikverfahren im 19. Jahrhundert ist es jetzt möglich, diese verschiedenen Inhaltsstoffe der traditionellen Heilpflanzen und Gewürze systematisch zu erforschen und zu charakterisieren. Heute werden die meisten Inhaltsstoffe

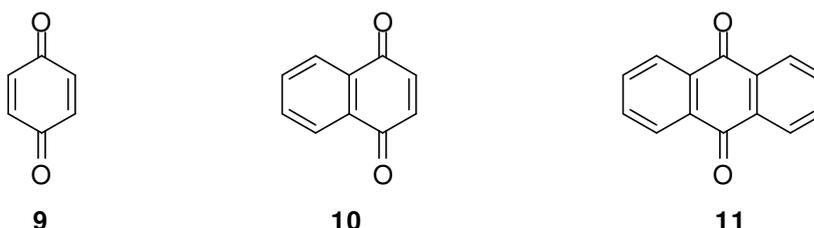
industriell hergestellt. Dadurch können ein immer gleich bleibender Wirkstoffgehalt, eine bessere Verträglichkeit, sowie eine hohe Reinheit garantiert werden.

1985 berichteten *Farnsworth et al.* über die momentane Anwendung von mindestens 119 Verbindungen aus 90 verschiedenen Pflanzenarten als Bestandteile von Medikamenten. Über 70 % dieser Wirkstoffe wurden auch schon in der traditionellen Medizin genutzt.<sup>8-10</sup> Sie werden für gewöhnlich in verschiedene Untergruppen pharmakologisch interessanter Wirkstoffe eingeteilt: in Phenole und Polyphenole, Xanthone, Stilbene, Terpene, Steroide, Carotinoide, Speicherlipide, Alkaloide, verschiedene Aminosäurederivate, welche meist Sekundärstoffwechselprodukte der Pflanze sind, und viele mehr.<sup>11</sup>

## 1.2 Chinone

### 1.2.1 Allgemeines

Eine weitere, bisher noch nicht genannte aber dennoch allgegenwärtige Stoffklasse im Bereich der Wirkstoffe traditioneller Pflanzen sind die Chinone. Allgemein unterscheidet man zwischen Benzochinonen **9**, Naphthochinonen **10** und Anthrachinonen **11** (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Strukturformeln von Benzochinon (**9**) (links), Naphthochinon (**10**) (mitte) und Anthrachinon (**11**) (rechts)

Chinone sind Teil der Atmungsorgane der Pflanzenzellen (Ubichinone **12**) und spielen eine wichtige Rolle in der Energieproduktion der Pflanze und der Photosynthese (Plastochinone **13**).

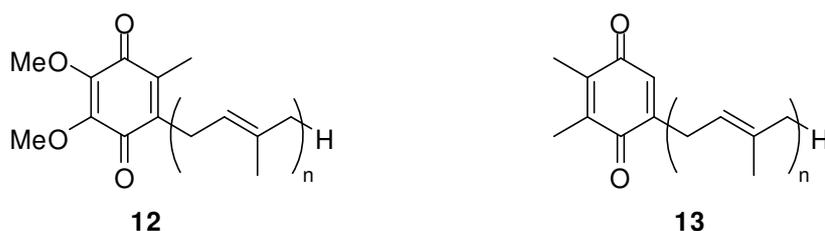


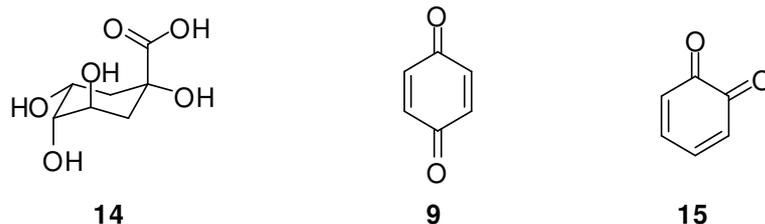
Abbildung 5: Allgemeine Strukturformeln von Ubichinonen **12** (links) und Plastochinonen **13** (rechts)

Aufgrund ihrer Eigenschaft, leicht Redoxreaktionen eingehen zu können, dienen sie als Verknüpfungspunkte in den Elektronentransportketten des Stoffwechselwegs. Die mögliche Redoxreaktion ist auch der Grund für ihre inhärente Toxizität, die als Schutz vor Krankheitserregern, Bakterien, Pilzen oder Parasiten dient. Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, dass Chinone heute z.B. als Anthracyclinantibiotika und in Zytostatika die größte Substanzklasse für Medikamente in den USA darstellen.<sup>9,12</sup>

In der Natur kommen Chinone besonders häufig in Farbstoffen vor, z.B. bei Pilzen<sup>13</sup>, Bakterien<sup>14</sup> oder Blüten. Sie können aber auch durch enzymatische Oxidation von Polyphenolen, wie zum Beispiel bei der Braunfärbung angeschnittener Äpfel oder auch der Hautpigmente (Melanin) beim Sonnenbad entstehen.<sup>15</sup>

### 1.2.2 Definition und Aufbau von Chinonen

Als Chinone bezeichnet man allgemein eine Gruppe organischer Verbindungen, die als Oxidationsprodukte von Aromaten, insbesondere von Phenolen, aufgefasst werden können. Der Name Chinon leitet sich von der Chinasäure (**14**, siehe Abbildung 6) ab, deren Oxidation unter anderem zu Benzochinon (**9**, **15**) führt. Bei der Oxidation von Benzolderivaten werden zwei Substituenten durch einen doppelbindigen Sauerstoff ersetzt und dabei die Aromatizität aufgehoben.<sup>15</sup>



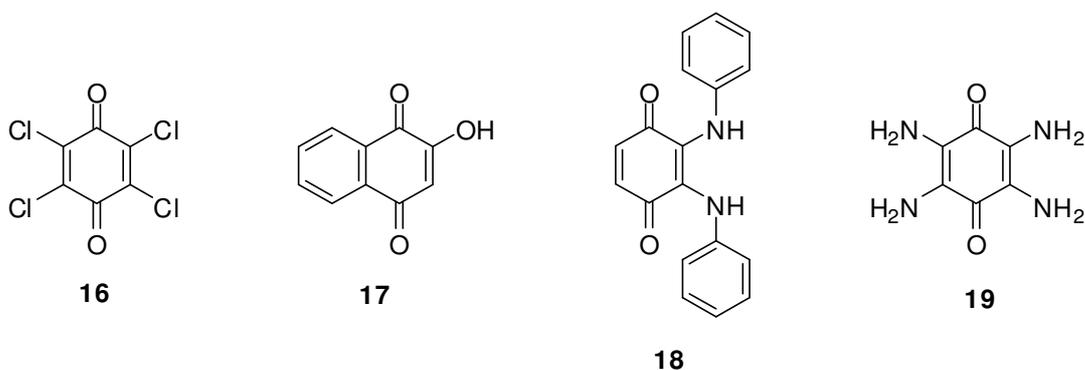
**Abbildung 6:** Strukturformeln von Chinasäure (**14**) (links), *para*-Benzochinon (**9**) (mitte) und *ortho*-Benzochinon (**15**) (rechts)

Man unterscheidet zwischen *para*-Chinonen und *ortho*-Chinonen (Abbildung 6). Erstere gelten allgemein als stabiler, da *ortho*-Chinone energiereicher und somit reaktiver sind und unter Ringöffnung zu Disäuren oxidieren können.<sup>16</sup>

### 1.2.3 Eigenschaften von Chinonen

#### 1.2.3.1 Farbigkeit

Die auffallendste Eigenschaft von Chinonen ist ihre ausgeprägte Farbigkeit, die man sich bei Farbpigmenten zunutze machen kann. Grund dafür ist das konjugierte  $\pi$ -Elektronensystem. Verschiedene Substituenten am chinoiden Grundgerüst haben Einfluss auf die Elektronendichte und zeigen somit batho- und hypsochrome Effekte. Absorbiertes Licht ist mit zunehmender Delokalisation der  $\pi$ -Elektronen langwelliger.<sup>17</sup> So verschiebt sich das Farbspektrum von **16** über **17**, **18** zu **19** von kräftig gelb über orange und grün nach tief-schwarz wie in Abbildung 7 gezeigt.



**Abbildung 7:** Beispiele für die Farbigkeit von Chinonen: **16** = gelb, **17** = orange, **18** = grün, **19** = schwarz

Bekannte Vertreter von chinoiden Farbpigmenten in der Natur sind zum Beispiel der orange-gelbe Blütenfarbstoff Juglon (**20**), der unter anderem in Walnusschalen zu finden ist, oder das Shikonin (**21**), ein intensiv roter Farbstoff, der sowohl zum Färben des roten Kreises der Flagge im frühen Japan als auch als Farbpigment für Lippenstifte verwendet wurde.<sup>18</sup>

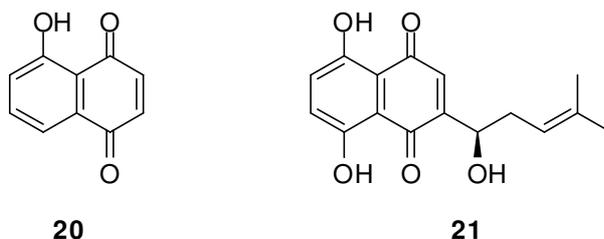
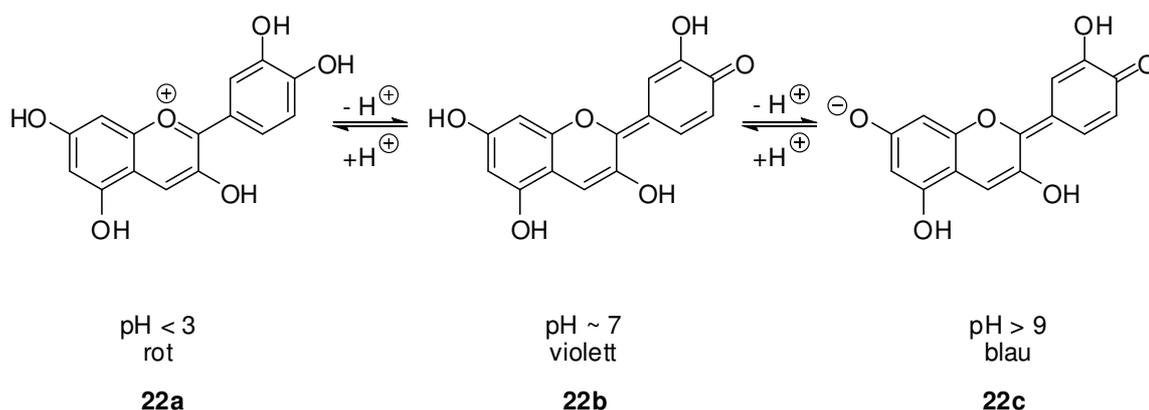


Abbildung 8: Strukturformeln von Juglon (**20**) (links) und Shikonin (**21**) (rechts)

Nicht nur das  $\pi$ -Elektronensystem, sondern auch eine Änderung des Mediums (zum Beispiel von sauer auf basisch), wie im Fall von Cyanidin (**22**), welches bei bestimmten pH-Werten eine chinoide Struktur aufweist (**22b**, **22c**) kann eine Variation der Farbigkeit bewirken. Chinone oder Chinon-ähnliche Verbindungen können daher als Indikator verwendet werden (siehe Schema 1).<sup>19,20</sup>



Schema 1: Änderung der Farbigkeit des Rotkohlfarbstoffs Cyanidin (**22**) in Abhängigkeit vom pH-Wert

Bei der Reduktion von Chinonen zu den entsprechenden Hydrochinonen ist in fast allen Fällen Entfärbung zu beobachten. Die Eigenschaft der Farbigkeit kann man sich unter anderem auch zum Nachweis und zur Charakterisierung von Chinonen zunutze machen.<sup>21</sup>

### 1.2.3.2 Redoxverhalten

Weitaus wichtiger ist jedoch ihre Eigenschaft als Oxidationsmittel. Chinone können unter Elektronenaufnahme bzw. Reduktion reversibel aus dem chinoiden  $8\pi$ -Elektronensystem in das aromatische Hydrochinon oder Chinol mit  $6\pi$ -Elektronen übergehen. Die Reduktion geschieht normalerweise über mehrere reaktive, radikalische Zwischenstufen, den Semichinonen (siehe Abbildung 9). Ihre Stabilität ist dabei abhängig vom Redoxgleichgewicht des Chinons sowie von der vorherrschenden Säure- bzw. Basenstärke.<sup>22,23</sup>

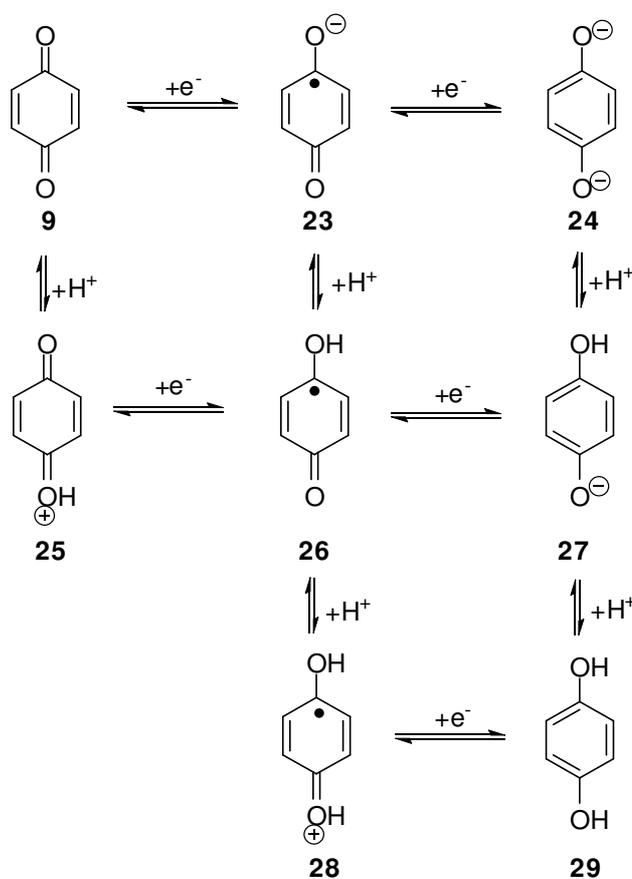
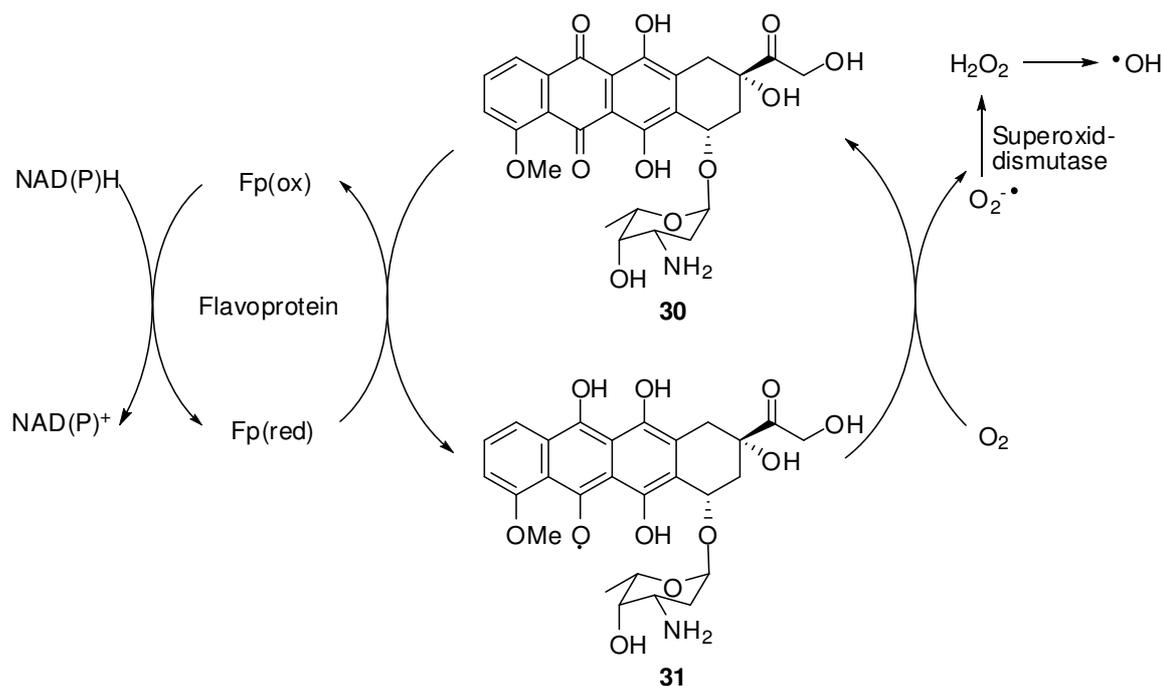


Abbildung 9: Redoxgleichgewicht (horizontal) und Säure-Base-Gleichgewicht (vertikal) am Beispiel von *para*-Benzochinon (9)

Die Bildung von Semichinonen **23**, **26**, **28** gilt bei chinoiden Wirkstoffen im Allgemeinen als die Hauptursache für Nebenwirkungen wie zum Beispiel die hohe Kardiotoxizität bei Doxorubicin (**30**, siehe Schema 2). Neben ihrem Einfluss auf die Mitochondrien (sinkendes Membranpotential) können Semichinone an ungesättigten Fettsäuren (z.B. an Zell-

membranen) Hydroperoxide bilden, Proteine oxidieren und die DNA schädigen.<sup>24</sup> Sie gehören ebenso wie  $O_2^{\cdot-}$ ,  $HO\cdot$ ,  $HOO\cdot$ ,  $ROO\cdot$  und  $RO\cdot$  - Radikale zu den ROS („Reactive Oxygen Spezies“). Die Bildung zu vieler Radikale führt zu oxidativem Stress, d.h. die Radikale können nicht mehr von der Zelle „unschädlich gemacht“ werden. Durch die folgende Schädigung der DNA wird die Zellproliferation inhibiert und es kann Apoptose ausgelöst werden.<sup>25,26</sup>



**Schema 2:** Bildung von Sauerstoffradikalen am Beispiel des Redoxzyklus von Doxorubicin (30)

Das für die Reduktion zum Hydrochinon notwendige, elektrochemische Potential stellt für jedes Chinon eine spezifische Stoffeigenschaft dar.<sup>21</sup> Aufgrund dieser Eigenschaft finden Chinone in Polymerform unter anderem Anwendung in LEDs.<sup>27</sup>

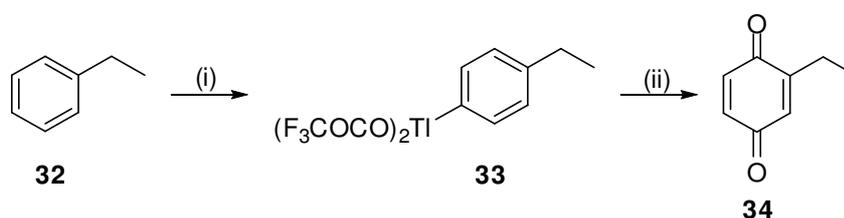
### 1.2.4 Synthese von Chinonen

#### 1.2.4.1 durch Oxidation

Die Oxidation aromatischer Verbindungen ist oft die einfachste Möglichkeit, chinoide Systeme zu erhalten. Man unterscheidet dabei in Oxidation von nicht oxofunktionalisierten aromatischen Verbindungen, Phenolen und Hydrochinonen.

##### 1.2.4.1.1 von aromatischen Kohlenwasserstoffen

Die Überführung von substituierten Aromaten in die entsprechenden Chinone erfordert in den meisten Fällen harte Bedingungen und findet aus diesem Grund eher selten Anwendung. Meist gelingt das nur mit dem toxischem Thallium(III)-trifluoroacetat. Hierbei entsteht z.B. aus Ethylbenzol (**32**) zunächst ein Aryl-thallium(III)-bis-[trifluoroacetat] **33**, welches dann mithilfe von Wasserstoffperoxid zum Chinon **34** überführt werden kann (siehe Schema 3).<sup>28</sup>



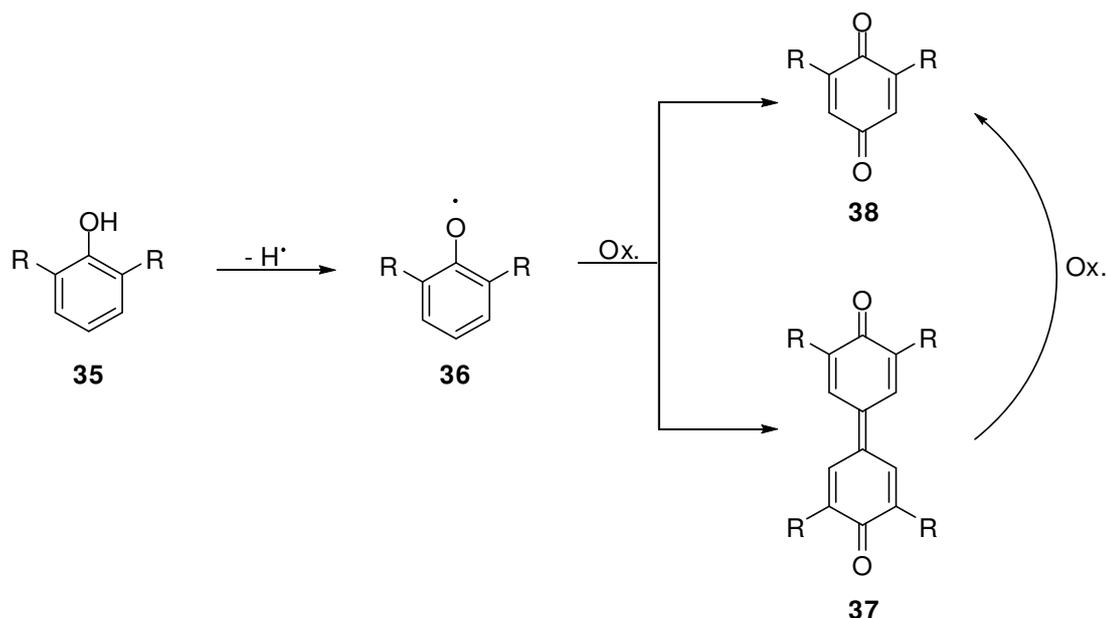
**Schema 3:** Oxidation von Ethylbenzol (**32**) zu Ethylbenzochinon (**34**): verwendete Reagenzien: (i)  $\text{Tl}(\text{OCOCF}_3)_3$ ; (ii)  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

In manchen Fällen kann bei dieser Reaktion auch eine Wanderung des Restes neben den Carbonylkohlenstoff beobachtet werden. Eine Alternative stellt hierbei eine elektrochemische Oxidation dar, welche oft zu unerwünschten Nebenprodukten führt.<sup>29,30</sup>

##### 1.2.4.1.2 von Phenolen

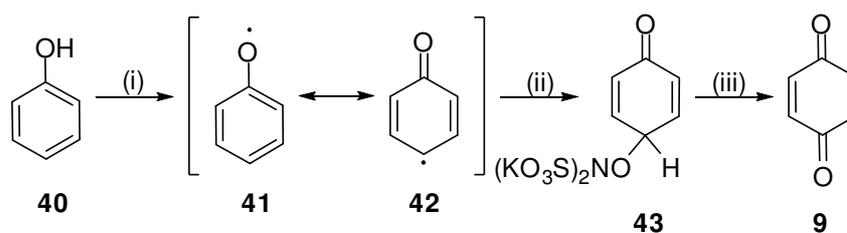
Die Oxidation von Phenolen **35** zählt zu den präparativ am meisten angewandten Methoden für die Synthese von Chinonen. In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für

gängige Oxidationsmittel. Hier seien als Beispiele MCPBA<sup>31</sup>, PbO<sub>2</sub><sup>32</sup>, AgNO<sub>3</sub> – K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>33</sup>, FeCl<sub>3</sub><sup>34</sup>, MnO<sub>2</sub><sup>35</sup> oder TiCl<sub>4</sub><sup>36</sup> genannt. Die Ausbeuten reichen je nach System von gut bis mäßig. Als Nebenreaktion kann man abhängig von der Stabilität des entstehenden Phenoxyradikals **36** oft die Bildung von Dimeren **37** beobachten (siehe Schema 4).



Schema 4: Oxidation eines Phenols **35** zum Chinon **38**

Bei raumfüllenden Resten R tritt die Bildung von Dimeren **37** vermindert auf. Entstandene **37** können allerdings oft zu den entsprechenden Chinonen **38** weiter oxidiert werden.<sup>21</sup> In den meisten Fällen erweist sich jedoch die Teuber-Reaktion, d.h. Oxidation mit Kaliumnitrosodisulfonat (**39**), auch Frémys Salz genannt, als die beste Wahl (siehe Schema 5).<sup>37-39</sup>

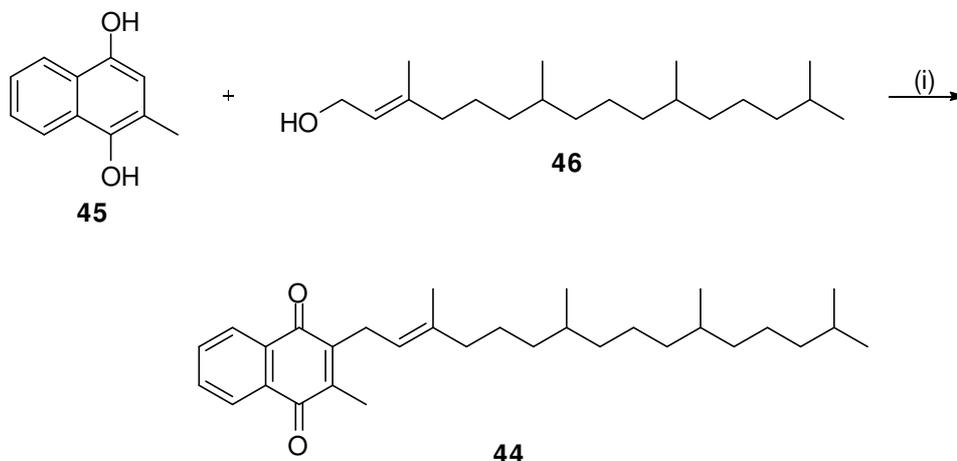


Schema 5: Oxidation von **40** mit **39**: verwendete Reagenzien: (i)  $\cdot\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$  (**39**),  $-\text{HN}(\text{SO}_3\text{K})_2$ ; (ii)  $\cdot\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$  (**39**); (iii)  $-\text{HN}(\text{SO}_3\text{K})_2$ .

Die Bildung von Nebenprodukten wie *ortho*-Chinonen **15** oder Dimeren **37** ist bei dieser Reaktion sehr gering. Auch in *para*-Stellung substituierte Phenole können mithilfe von Thalliumtrifluoroacetat, Dichromat oder auch Frèmys Salz (**39**) unter Abspaltung der *para*-ständigen funktionellen Gruppe zu Chinonen oxidiert werden. Auch hierbei kann wieder eine Wanderung des *para*-ständigen Restes beobachtet werden.<sup>40-42</sup>

### 1.2.4.1.3 von Hydrochinonen

Hydrochinone lassen sich sehr leicht zu Chinonen oxidieren. Oft geschieht diese Reaktion auch schon mit Luftsauerstoff. Ansonsten lassen sich alle gängigen Oxidationsmittel, abhängig von der Stabilität des entstehenden Chinons verwenden. Gängige Oxidationsmittel sind  $\text{Ag}_2\text{O}$ <sup>43</sup>,  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ <sup>44</sup>,  $\text{CAN}$ <sup>45</sup> oder  $\text{FeCl}_3$ <sup>46</sup>. Vitamin K (**44**) kann zum Beispiel durch säurekatalysierte Alkylierung von Hydrochinon **45** und anschließender Oxidation mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  oder  $\text{FeCl}_3$  hergestellt werden (siehe Schema 6).<sup>47-49</sup>

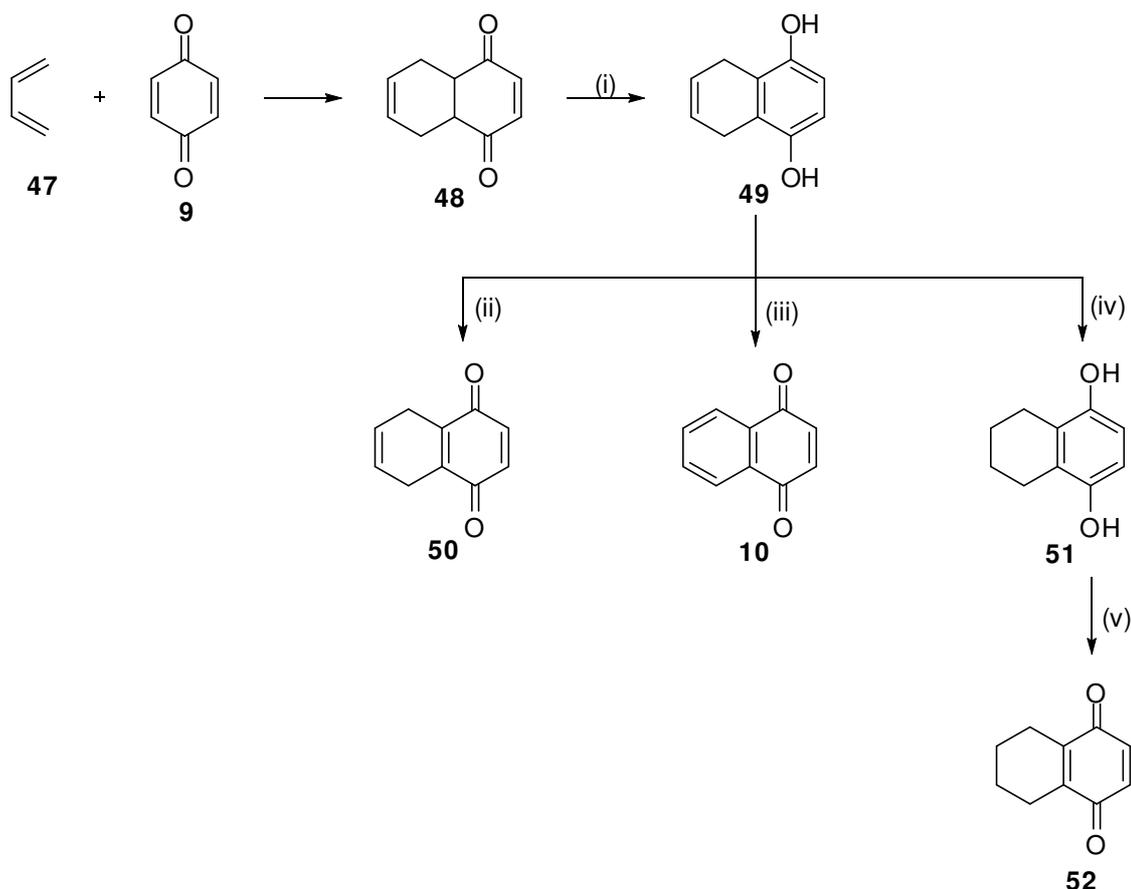


Schema 6: Synthese von Vitamin K<sub>1</sub> (**44**): verwendete Reagenzien: (i)  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ .

### 1.2.4.2 durch Kondensationsreaktionen

#### 1.2.4.2.1 mit Hilfe der Diels-Alder-Reaktion

Durch Diels-Alder-Reaktion kann man aus einem Benzochinon **9**, dem Dienophil, und einem Dien **47** über die Zwischenstufe von Addukt **48**, welches im sauren zu Hydrochinon **49** zerfällt, Chinonsysteme erhalten (siehe Schema 7).<sup>21,50</sup>



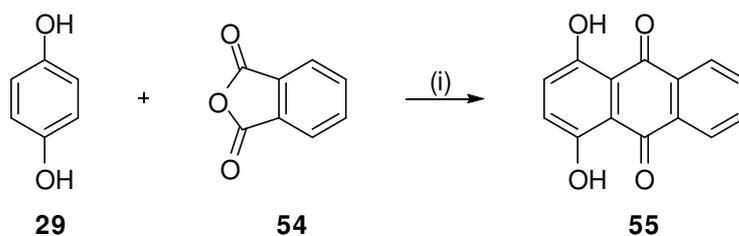
**Schema 7:** Herstellung von Naphthochinonen **10**, **40** und **52** aus **9** und **47** mithilfe der Diels-Alder-Reaktion: verwendete Reagenzien: (i) H<sup>+</sup>; (ii) FeCl<sub>3</sub>; (iii) CrO<sub>3</sub>; (iv) H<sub>2</sub>; (v) FeCl<sub>3</sub>.

Mit dieser Methode lassen sich sowohl Naphthochinone **10** als auch Anthrachinone **11** mit fast allen denkbaren Resten herstellen. Da die Diels-Alder-Reaktion mit guten Ausbeuten verläuft, kann man sich diese Eigenschaft auch zunutze machen und mithilfe von Cyclopentadien eine Schutzgruppe für labile Chinongerüste einführen oder damit die Regioselektivität steuern.<sup>51</sup> Cyclopentadien-Schutzgruppen sind in der Regel thermisch leicht wieder abspaltbar.

#### 1.2.4.2.2 durch Friedel-Crafts-Acylierung

Säureanhydride wie Maleinsäureanhydrid (**53**) oder Phthalsäureanhydrid (**54**) können mithilfe der Friedel-Crafts-Acylierung zu Chinonen reagieren. Besonders für unsubstituierte, symmetrische oder auch mit Heteroaromaten wie Furanen substituierte Chinone

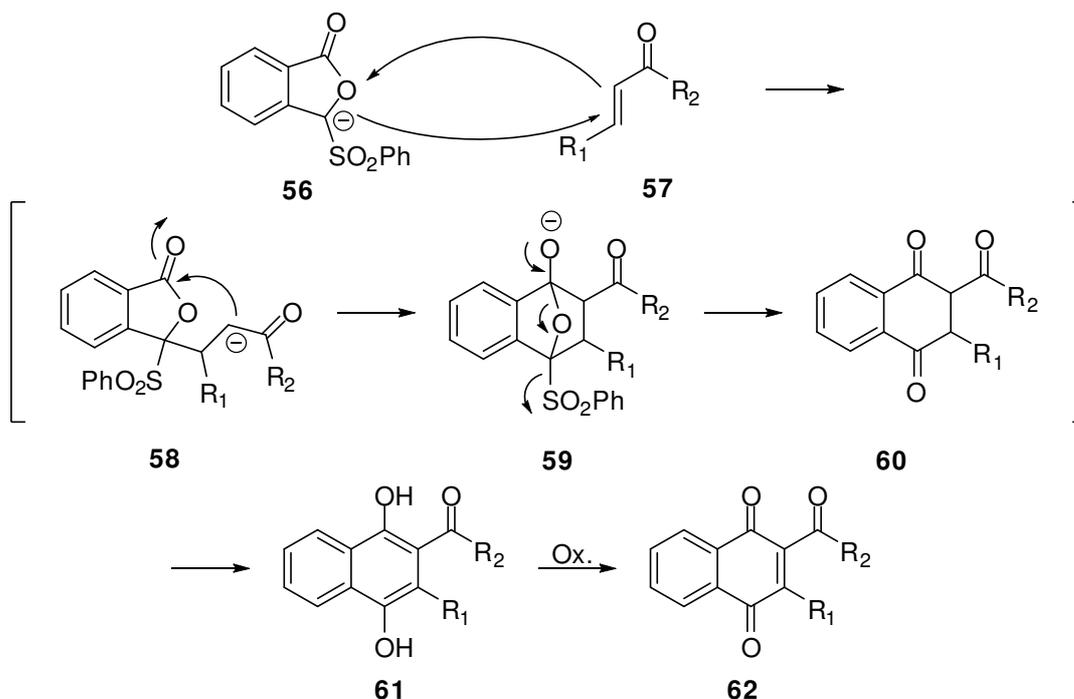
eignet sich diese Methode. Allerdings hängt die Selektivität stark von den dirigierenden Resten der aromatischen Komponente ab.<sup>52,53</sup> Der Ringschluss zum Chinon erfolgt dabei entweder spontan oder durch Bildung des entsprechenden Säurechlorids mit Oxalylchlorid oder Thionylchlorid und anschließender Friedel-Crafts-Acylierung mit  $\text{AlCl}_3$  oder TFAA wie am Beispiel in Schema 8 gezeigt.<sup>54</sup>



**Schema 8:** Synthese von Chinonen aus Säureanhydriden durch Friedel-Crafts-Acylierung: verwendete Reagenzien: (i)  $\text{AlCl}_3$ .

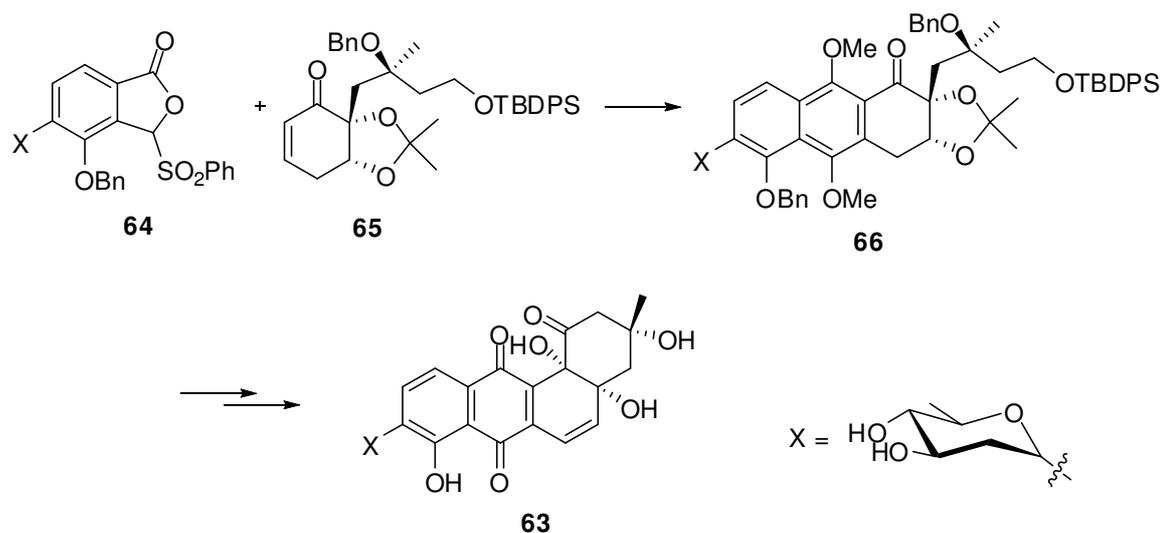
### 1.2.4.2.3 durch Hauser-Annelierung

Eine weitere Möglichkeit, die oft eine bessere Regioselektivität mit sich bringt, ist die Hauser-Annelierung.



**Schema 9:** Mechanismus der Hauser-Annelierung

Nach Deprotonierung von 3-(Phenylsulfonyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on zu **56** durch starke Basen (meist LDA) kommt es zu einer Michael-Addition, gefolgt von einer Dieckmann-Cyclisierung. Eliminierung der SO<sub>2</sub>Ph-Gruppe und anschließende Tautomerisierung führt zu Hydrochinon **61**, welches dann zu Chinon **62** oxidiert werden kann (siehe Beispiel in Schema 9).<sup>55-57</sup> Oft wird sie bei der Synthese von Anthracyclinen angewandt. Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von Aquayamycin (**63**) nach *Matsumoto et al.* (siehe Schema 10).<sup>56,58</sup>

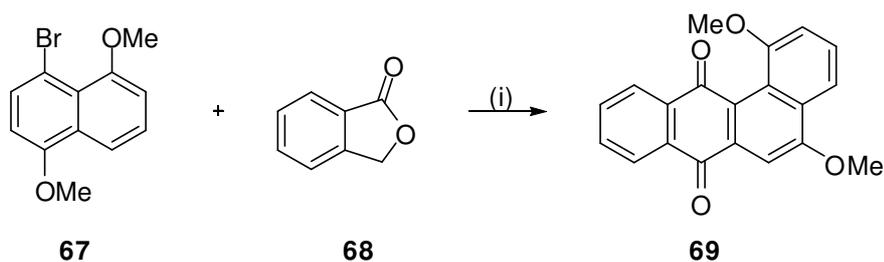


Schema 10: Synthese von **63** mithilfe der Hauser-Annelierung<sup>58</sup>

Hauptproblem dieser Reaktion ist die oft sehr aufwendige Synthese der 3-Phenylsulfonyl-substituierten Isobenzofuranone wie z.B. **64**.

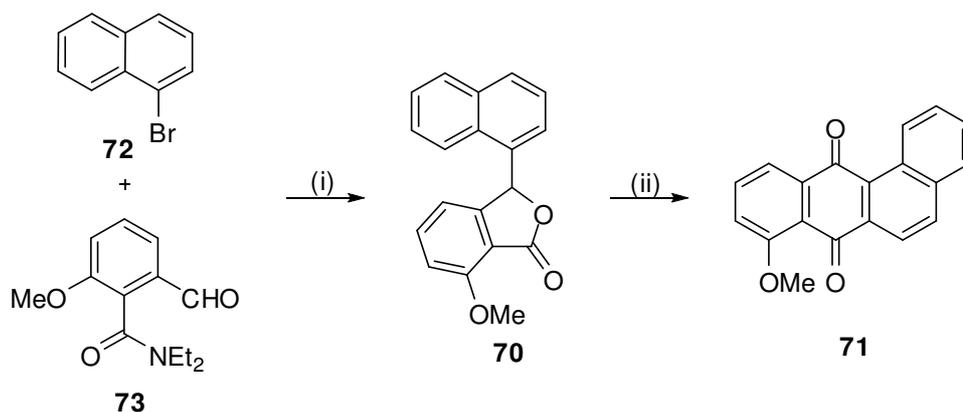
#### 1.2.4.2.4 aus Lactonen

Ähnliches lässt sich auch bei der Reaktion von Lactonen mit aromatischen Verbindungen erreichen. Diese kann entweder durch *ortho*-Lithiierung oder Lithium-Halogen austausch initiiert werden (siehe Beispiel in Schema 11).<sup>59</sup>



Schema 11: Synthese von **69** durch Addition **68** an **67**.<sup>59</sup> verwendete Reagenzien: (i) BuLi.

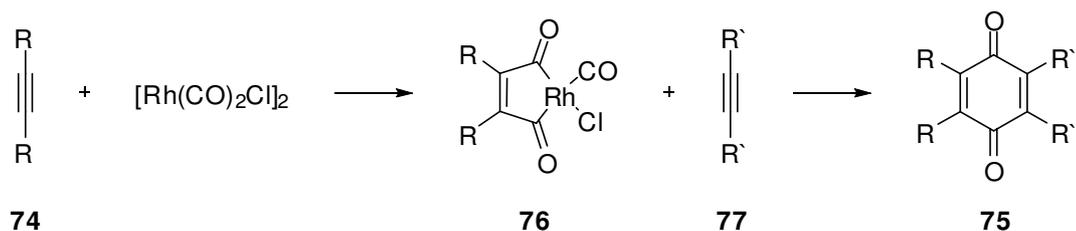
Auch durch Ringöffnung eines Lactons **68**, **70**, gefolgt von Oxidation und anschließender AlCl<sub>3</sub>- oder TFAA<sup>54</sup>-katalysierter Ringschlussreaktion, können unsymmetrisch substituierte Chinone **69**, **71** dargestellt werden (siehe Schema 12).



Schema 12: Synthese von **71** aus **72** und **73**.<sup>59</sup> verwendete Reagenzien: (i) *n*-BuLi; (ii) (a) Pd/C, H<sub>2</sub>, (b) TFAA, (c), Triton B/O<sub>2</sub>.

#### 1.2.4.2.5 aus Acetylenen

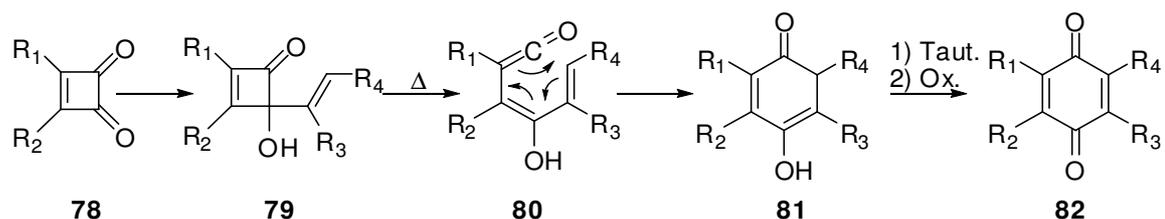
Aus Bisalkylacetylenen **74** und verschiedenen Übergangsmetallkomplexen wie z.B. [Rh(CO)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> können auch unter milden Bedingungen substituierte Benzochinone **75** erhalten werden. Dabei geht man von einem fünfgliedrigen Metallkomplex **76** aus, der mit einem weiteren Alkin **77** reagiert (siehe Schema 13).<sup>60</sup>



**Schema 13:** Rhodium-katalysierte Synthese von **75** aus den Acetylenen **74** und **77**

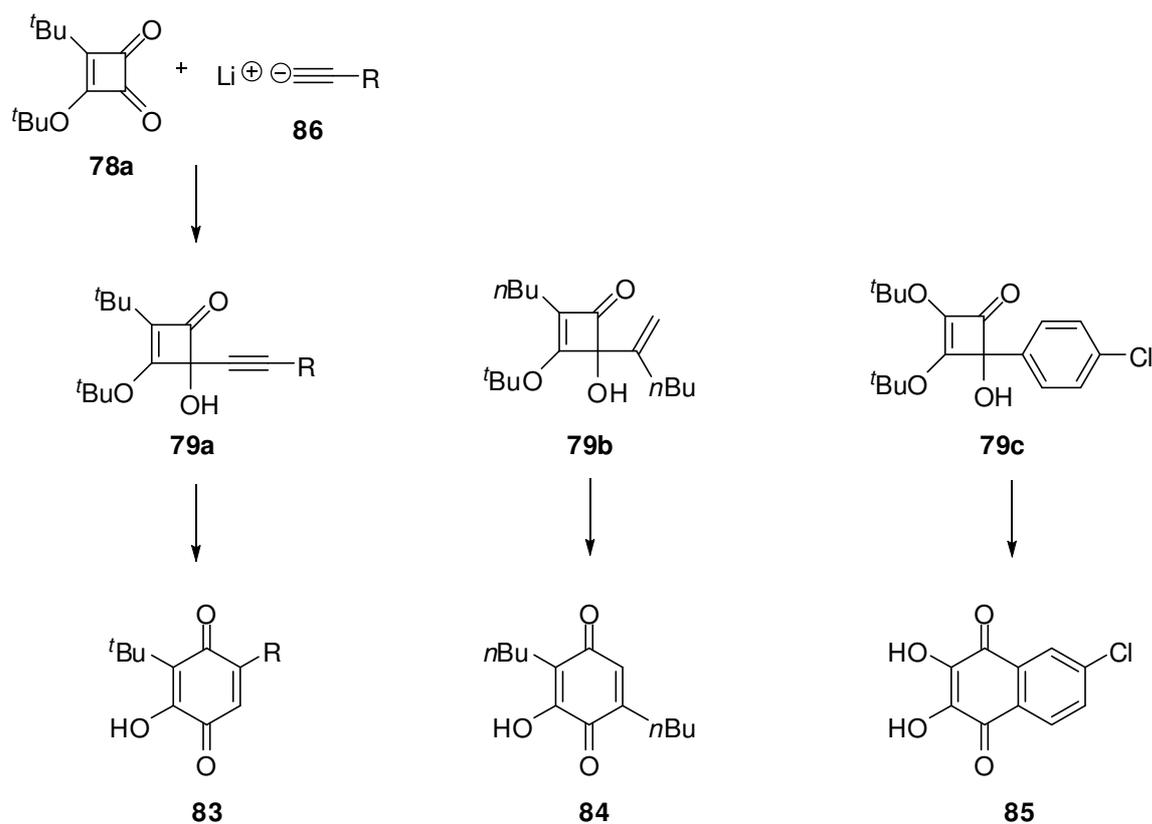
#### 1.2.4.2.6 Aus Cyclobuten-1,2-dionen

Durch thermische Ringexpansion von Cyclobuten-1,2-dionen **78** bzw. dessen substituierten Analoga **79**, welche man durch Reaktion mit Alkyl-Lithium-Verbindungen erhält, und anschließender Umlagerung der entstehenden Ketene **80** erhält man zunächst **81**, welche dann zu entsprechenden Hydrochinonen tautomerisieren und anschließend zu Chinonen **82** oxidiert werden können (siehe Schema 14).<sup>61,62</sup>



**Schema 14:** Ringexpansion von Cyclobuten-1,2-dionen **78** zu Chinonen **82**

Mithilfe dieser Methode lassen sich sowohl Benzochinone (z.B. **83**, **84**) (mit Acetylen- oder Alkenresten) als auch Naphthochinone (z.B. **85**) herstellen (siehe Schema 15).<sup>63</sup>



Schema 15: Synthese von **83**, **84** und **85** aus **78a**

Bei dieser Reaktion reagiert immer die elektrophilere Carbonylgruppe von **78a** (neben der Alkoxygruppe) mit der lithiierten Verbindung **86**. Allerdings lässt sich dies auch umkehren, indem man aus der anfangs reaktiveren Carbonylgruppe das entsprechende Imin bildet und somit seine Reaktivität vermindert.<sup>64</sup> Dadurch reagiert dann die anfangs weniger reaktive Carbonylgruppe mit **86**.

Allgemein können durch diese Reaktion mehrfach substituierte Chinone mit hoher Regio-selektivität synthetisiert werden.

## 1.2.5 Funktionalisierung von Chinonen

Neben der Möglichkeit, verschiedene Reste schon bei der Synthese des Chinongerüsts mitzubringen, können Reste auch an diesem direkt eingeführt werden. Man unterscheidet dabei zwischen der Funktionalisierung an bereits vorhandenen funktionellen Gruppen (z.B. Ester, Ether, Amide oder Hydrazone aus chinoiden Alkoholen, Halogeniden, Aminen oder Carbonylgruppen) oder via C-C-Verknüpfung.

### 1.2.5.1 über funktionelle Gruppen

Die Reaktivität von chinoiden Alkoholen, Säuren oder Aminen unterscheidet sich nicht wesentlich von nicht chinoiden Systemen, d.h. Alkohole und Säuren können mit Basen deprotoniert und durch Substitutionsreaktionen modifiziert werden.<sup>65-67</sup> Ähnliches gilt für Chinon-Amine<sup>68-70</sup> oder -Halogenide<sup>71-73</sup>. Allerdings ist zu beachten, dass Chinone aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften auch als Michaelssystem fungieren können. Hydroxychinone ähneln strukturell vinylogenen Carbonsäuren, sind aber weitaus weniger reaktiv.

### 1.2.5.2 via C-C-Verknüpfung

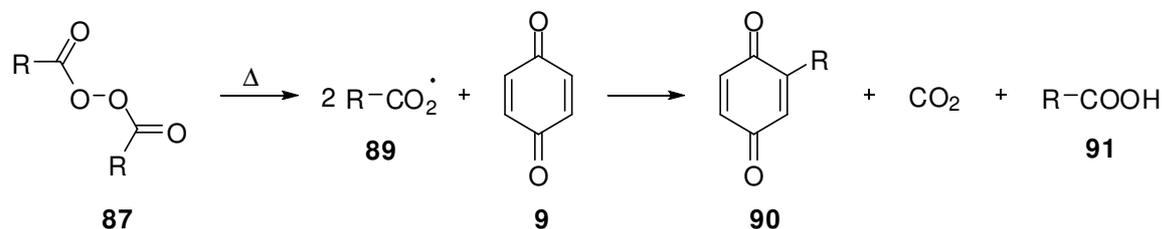
#### 1.2.5.2.1 aus Phenolen oder Hydrochinonen

Phenole bzw. Hydrochinone können auf vielen Wegen, wie zum Beispiel Friedel-Crafts-Alkylierung oder -Acylierung, Grignard-Reaktion, Reaktion mit Cupraten, Kreuzkuppelung, Reaktion mit Organolithiumverbindungen, Claisenumlagerung und vielen mehr funktionalisiert und anschließend zum Chinon oxidiert werden. Hier soll jedoch nur auf die Funktionalisierung schon bestehender Chinongerüste und deren Besonderheiten eingegangen werden.

#### 1.2.5.2.2 mit Alkylradikalen

Im einfachsten Fall kann man sich die Eigenschaft der Chinone, als Radikalfänger zu fungieren, zunutze machen. Aus Diacylperoxiden **87** oder Dialkylperoxiden **88**<sup>74</sup>, welche

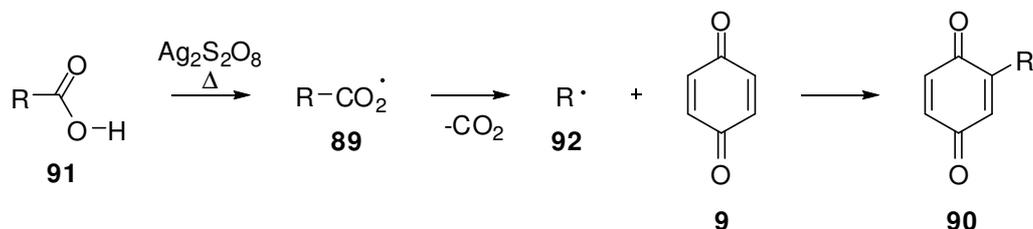
thermisch gespalten werden, entstehen Radikale **89**, welche dann unter Abspaltung von  $\text{CO}_2$  Chinone zu **90** alkylieren können (siehe Schema 16).<sup>75</sup>



Schema 16: Alkylierung von **9** mithilfe von **87**

Die Ausbeuten betragen hierbei 30–70 %. Dabei führen unverzweigte Diacylperoxide **87** zu höheren Ausbeuten als verzweigte wohingegen kleine Substituenten (z.B. Methyl) am Chinongerüst keinen Einfluss haben.<sup>21</sup>

Ähnliches lässt sich auch mit Säuren **91** erreichen. Durch eine Variante der Hundsdiecker-Reaktion in Gegenwart von Silberpersulfat werden aus **91** unter Abspaltung von  $\text{CO}_2$  Alkylradikale **92** generiert, die dann mit dem Chinon (z.B. **9**) zu **90** reagieren können (siehe Schema 17).<sup>74,76-79</sup>

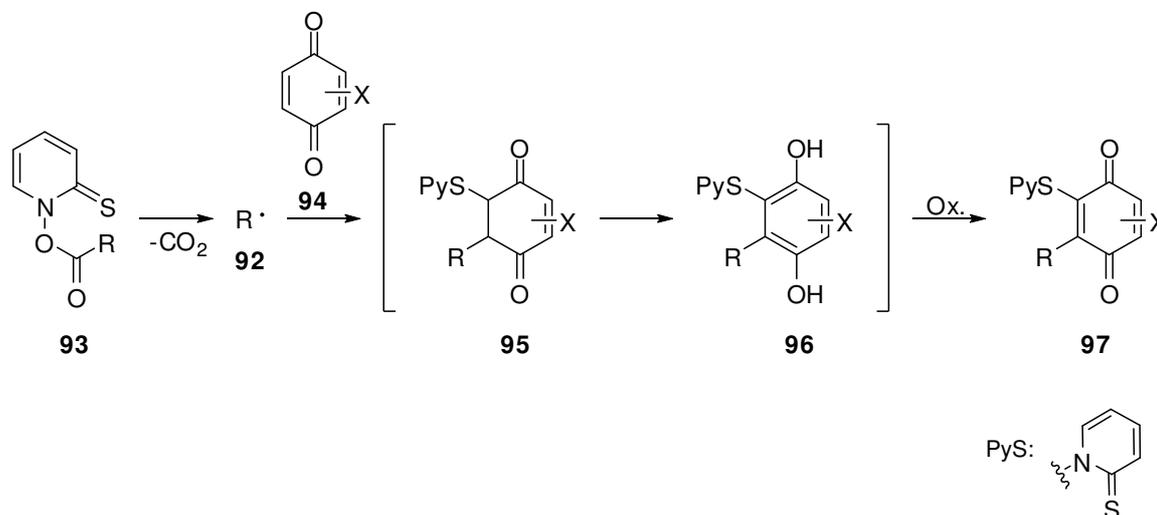


Schema 17: Alkylierung von **9** mithilfe von **91** und  $\text{Ag}_2\text{S}_2\text{O}_8$

Diese Methode bringt oft sehr gute Ausbeuten von 70–80 % mit sich und ist anwendbar bei fast allen Alkylfettsäuren, Halogenalkyl- oder Alkoxyalkylfettsäuren. Im Fall von Amino- oder Hydroxyfettsäuren ist sie nicht oder nur extrem schlecht anwendbar.

Eine Abwandlung davon ist die photochemisch induzierte, radikalische Decarboxylierung von Thiopyridonderivaten **93**, die auch bei sperrigen Resten und niedriger Temperatur

gute Ausbeuten liefert. Allerdings können die Reste nur an unsubstituierte Doppelbindungen addiert werden (siehe Schema 18).<sup>80-82</sup>

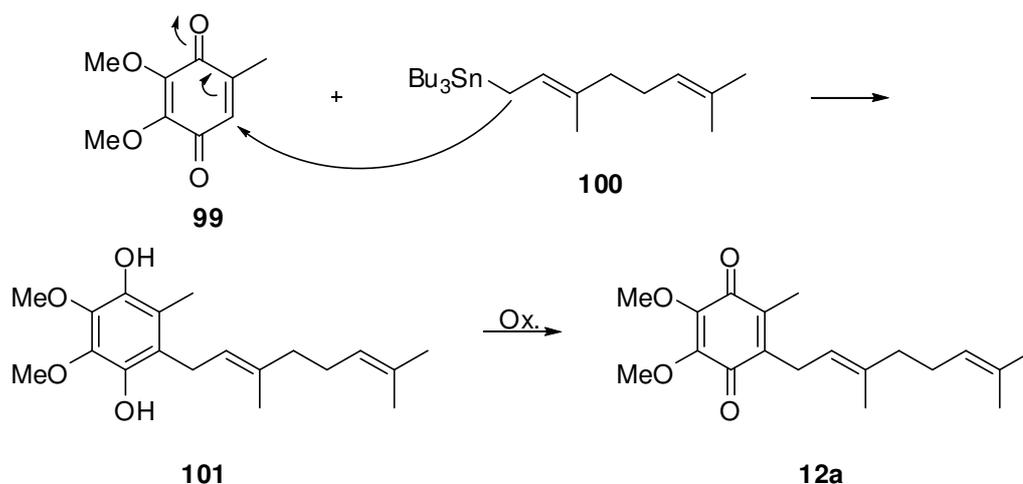


**Schema 18:** Radikalische Decarboxylierung von **93** und anschließende Alkylierung von **94**

Allgemein lässt sich für alle radikalischen Methoden sagen, dass diese Reaktionen oft unspezifisch verlaufen und die Anzahl möglicher Reste stark limitiert ist.

### 1.2.5.2.3 durch Barbier-Reaktion (Reduktive Allylierung)

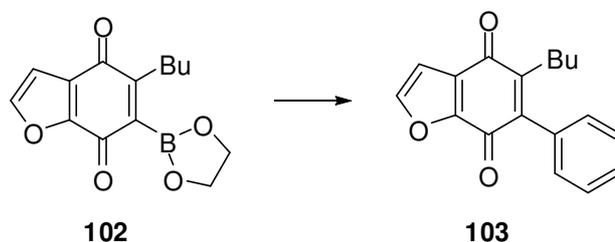
Die Barbier-Reaktion ist, ähnlich der Grignard-Reaktion eine Reaktion zwischen einem Alkylhalogenid und einer Carbonylspezies in Gegenwart von Metallen, z.B. Magnesium, Aluminium oder Zinn. Die Reaktion wird durch Lewis-Säuren wie  $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$  katalysiert und das entstehende Hydrochinon anschließend zum Chinon oxidiert.<sup>51,83,84</sup> Aufgrund der schonenden Reaktionsbedingungen und der meist guten Ausbeuten findet die Barbier-Reaktion bei der Synthese zahlreicher komplexer Chinone, wie den Ubichinonen **12** oder Vitamin K (**44**) und E (**98**), Anwendung (siehe Schema 19).



Schema 19: Synthese von Ubichinon **12a** mit Hilfe der Barbier-Reaktion<sup>51</sup>

#### 1.2.5.2.4 durch Kreuzkupplung

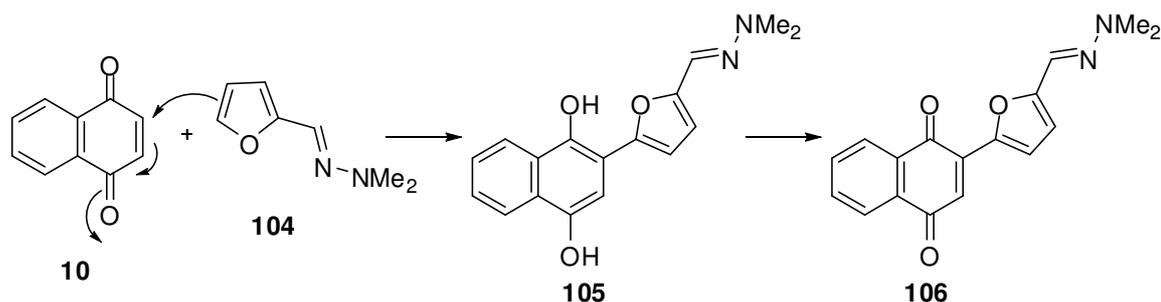
Die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung (z.B. Suzuki-, Stille- oder Heck-Reaktion) ist eine sehr vielfältige Möglichkeit, substituierte Chinone mit Aryl-, Vinyl- oder Propargyl-substituenten herzustellen (siehe Schema 20).<sup>85-87</sup>



Schema 20: Arylierung eines Chinons (**102**) durch palladiumkatalysierte Kreuzkupplung

#### 1.2.5.2.5 Michael-Reaktion

Ähnlich wie andere  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone (Michael-Systeme) sind auch Chinone als Michaelakzeptoren in der Lage, mit Nucleophilen zu reagieren. Das erhaltene Hydrochinon kann wiederum zum Chinon oxidiert werden. Oft wird bei der Michael-Addition allerdings ein Äquivalent an Chinon zur Oxidation des entstehenden Hydrochinons verbraucht (siehe Schema 21).<sup>21,88-90</sup>



Schema 21: Beispiel für eine Michael-Addition an **10**

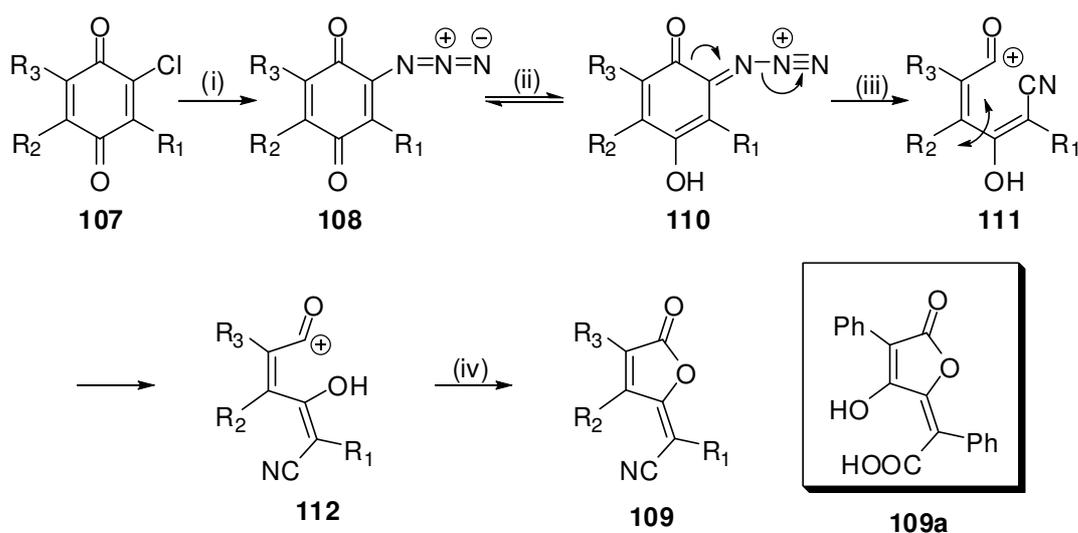
Die Michael-Addition kann auch zur regioselektiven Funktionalisierung von Chinonen verwendet werden, indem eine Abgangsgruppe am Chinon nach Addition des Nukleophils eliminiert wird.<sup>91</sup>

#### 1.2.5.2.6 Andere

Auch über Diazoalkane<sup>92,93</sup>, Enamine<sup>94,95</sup> oder mit Hilfe von Blei-(IV)-Salzen<sup>96</sup>, Allylhalogeniden, Aldehyden oder Halogenwasserstoffsäuren können verschiedene Chinone derivatisiert werden.<sup>21,97,98</sup>

### 1.2.6 Chinone als Bausteine zur Synthese von Butenoliden

Chinone stellen nicht nur selbst eine interessante Stoffklasse dar, sondern sie können auch als Edukte zur Synthese von Butenoliden verwendet werden. Ausgehend von Chlor-substituierten Chinonen **107** können sehr leicht Azidochinone **108** hergestellt werden, welche dann im sauren Medium unter Abspaltung von Stickstoff (N<sub>2</sub>) durch Ringkontraktion in Butenolide **109** umgewandelt werden.<sup>99,100</sup>



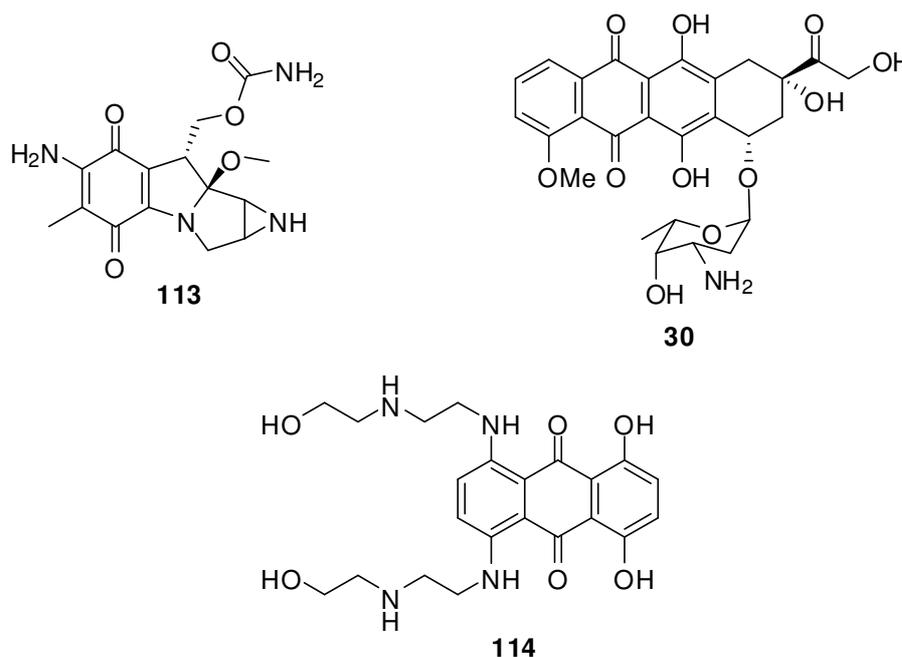
**Schema 22:** Synthese von **109** aus **107**, **108**: verwendete Reagenzien: (i)  $\text{NaN}_3$ ; (ii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; (iii)  $-\text{N}_2$ ; (iv)  $-\text{H}^+$ . Daneben: Strukturformel von Pulvinsäure (**109a**)

Mittels dieser Reaktion können verschiedene, in Flechten vorkommende Butenolide sowie bestimmte Tetronsäuren, wie zum Beispiel die Pulvinsäure (**109a**, siehe Schema 22) synthetisiert werden.<sup>101</sup>

### 1.2.7 Chinone als Natur- und Wirkstoffe

Die Gruppe der Chinone ist eine Stoffklasse, die für eine Vielzahl biologischer Funktionen wie bioenergetischen Transport, oxidative Phosphorylierung und Elektronentransferprozesse verantwortlich ist. Sie haben also viele pharmakologisch bedeutsame Eigenschaften. So zeigen sie unter anderem entzündungshemmende, antimikrobielle, antivirale Eigenschaften und sogar Antitumoraktivität.<sup>102</sup> Chinongerüste finden sich in vielen bioaktiven Naturstoffen sowie in synthetischen Wirkstoffen wieder. Unter biologischen Bedingungen werden sie zu Semichinonen reduziert wobei Methide und ROS generiert werden.<sup>103-105</sup> Bisher kann noch kein spezifisches „Chinon-Reduktase-Enzym“ für diese Reaktion verantwortlich gemacht werden. Allerdings konnten in dieser Hinsicht schon Aktivitäten von mikrosomaler NADPH-Cytochrom-P-450-Reduktase, mitochondrialer NADH-Dehydrogenase und cytosolischer Xanthinoxidase beobachtet werden.<sup>106</sup>

Das Antibiotikum und Zytostatikum Mitomycin C (**113**, Abbildung 10), welches aus *Streptomyces caespitosus* isoliert wurde, interkaliert in DNA und verknüpft sie kovalent. Somit ist deren Replikation nicht mehr möglich und Apoptose wird eingeleitet. Ähnliche Wirkmechanismen weisen das Anthracyclinantibiotikum Doxorubicin (**30**) und auch Mitoxantron (**114**, Abbildung 10) auf.



**Abbildung 10:** Beispiele für reaktiv alkylierende, etablierte chinoiden Wirkstoffe: Mitomycin C (**113**) (oben links), Doxorubicin (**30**) (oben rechts) und Mitoxantron (**114**) (unten)

Durch die Fähigkeit zur reduktiven Alkylierung kann die Aktivität von vielen chinoiden Wirkstoffen unabhängig von anderen Strukturmerkmalen erklärt werden. Allerdings bedeutet das nicht, dass automatisch alle Chinone als potentielle Medikamente verwendbar sind. Manche Chinone zeigen keinerlei pharmakologisch interessante Aktivität.



## 2 Spezieller Teil

### 2.1 Zielsetzung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese, Funktionalisierung und Wirkooptimierung verschiedener natürlicher Chinone, genauer gesagt von Doxorubicin (**30**), Thymochinon, Lapachol, dem Mansonon Thespeson und einem Isofuranonaphthochinon, dem 7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-c]-furan-4,9-dion.

Zunächst sollten von dem bereits in der Chemotherapie etablierten Anthracyclin Doxorubicin (**30**) Konjugate synthetisiert werden, die eine verbesserte Aktivität und zugleich Selektivität aufweisen. Zur Funktionalisierung sollten zunächst verschiedene essentielle Fettsäuren verwendet werden. Diese sollten neben ihrer Eigenschaft als Radikalfänger, was die durch ROS bedingte Kardiotoxizität vermindern sollte, auch das sehr polare Doxorubicin (**30**) unpolarer und damit membrangängiger machen. Weiterhin könnten auch andere lipophile Reste, wie zum Beispiel Terpenoide oder Steroide, welche teilweise selbst interessante biologische Eigenschaften aufweisen, eingesetzt werden um zusätzlich Synergieeffekte zu erzielen oder im Fall von Steroiden die Akkumulation in bestimmte Organe steuern.

Thymochinon, ein im Schwarzkümmelöl vorkommendes *para*-Benzochinon sollte ebenfalls auf verschiedenen Wegen derivatisiert und damit seine eher moderate Antitumoraktivität verbessert werden. Auch hierbei sollte zunächst auf verschiedene Fettsäuren und Terpene aus den oben genannten Gründen zurückgegriffen werden und zusätzlich die optimale Position für eine Funktionalisierung von Thymochinon ermittelt werden. Außerdem sollte an Thymochinon eine Markierung, vorzugsweise mit  $^{13}\text{C}$  vorgenommen werden, um den immer noch nicht vollständig geklärten Metabolismus zu erforschen. Auch alternative Markierungsmöglichkeiten könnten hierfür in Betracht gezogen werden.

Neben der Funktionalisierung von bereits etablierten Wirkstoffen sollten im Rahmen dieser Arbeit auch Totalsynthesen von chinoiden Natur- und Wirkstoffen entwickelt werden. Ausgehend von dem Naphthochinon Lapachol sollte durch eine intramolekulare Conia-Umlagerung ein neues, synthetisches Lapachonderivat hergestellt werden. Weitere pharmakologisch interessante chinoide Naturstoffe stellen das, strukturell dem Thymochinon

sehr ähnliche Mansonon Thespeson und ein Isofuranonaphthochinon, das 7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-*c*]-furan-4,9-dion, dar, von denen ebenfalls eine Totalsynthese entwickelt werden sollte.

## 2.2 Doxorubicin (30)

### 2.2.1 Anthracycline

#### 2.2.1.1 Allgemeine Grundlagen

Zur Klasse der Anthracycline gehören, wie in Kapitel 1.2.1 schon beschrieben, einige der wichtigsten Zytostatika. Sie werden bei der Chemotherapie von Leukämie, Lymphomen, Sarkomen und Karzinomen klinisch angewendet.

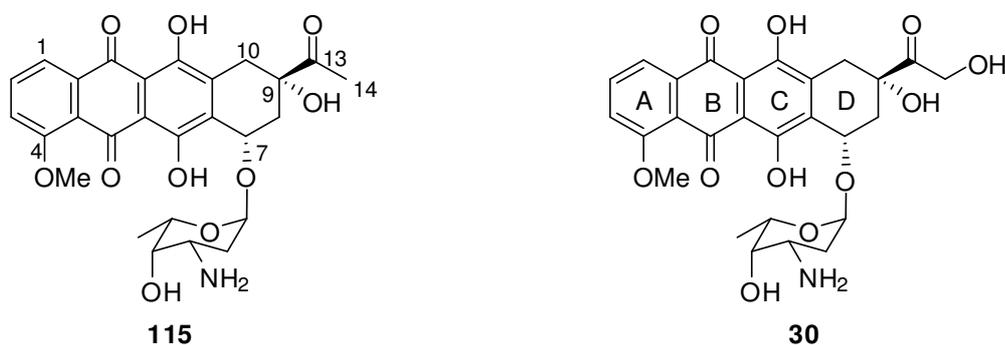
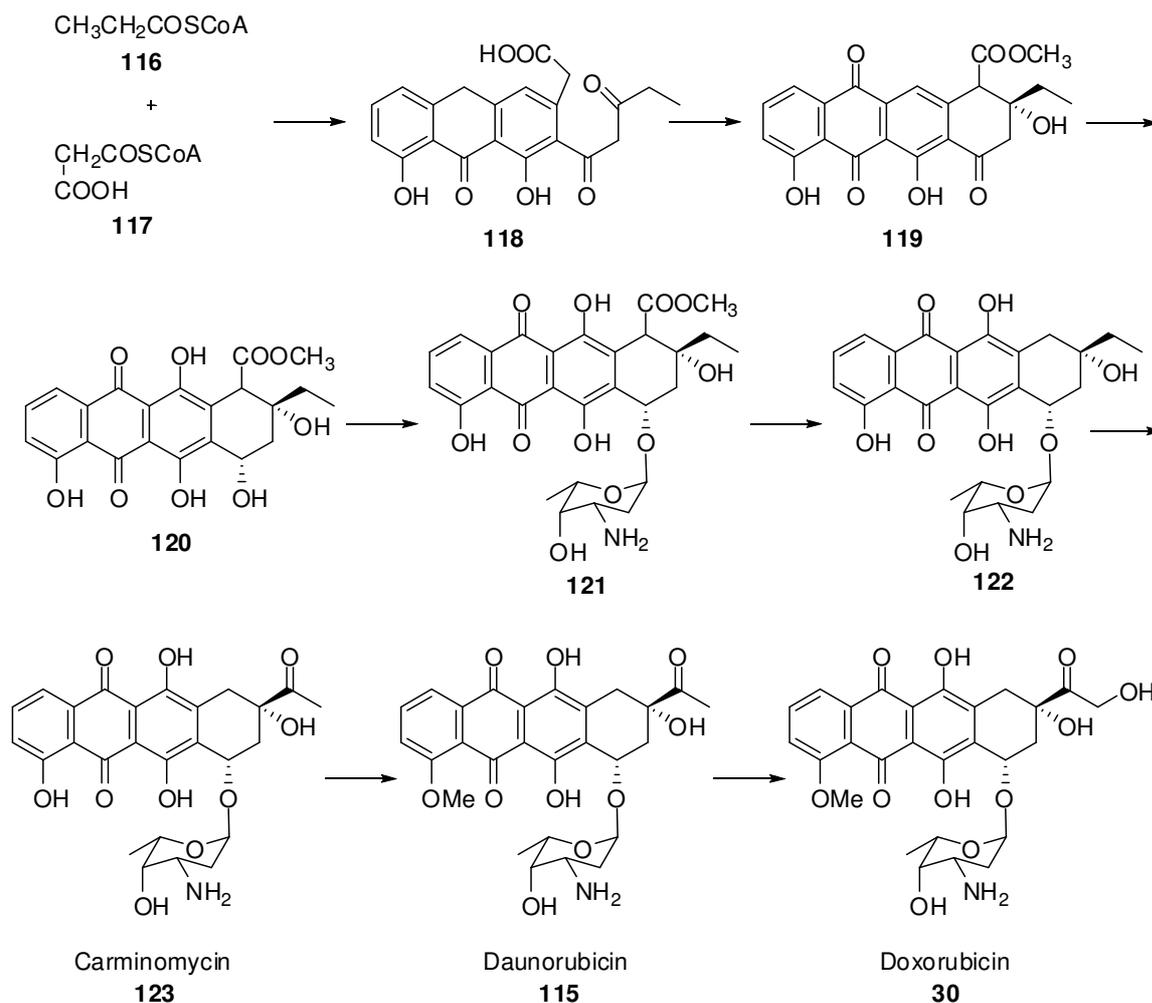


Abbildung 11: Strukturformeln von Daunorubicin (115) (links) und Doxorubicin (30) (rechts)

Doxorubicin (30) oder auch Adriamycin<sup>®</sup> ist das Hydroxylderivat des Daunorubicins (115) und wurde erstmals 1969 aus *Streptomyces peucetius*, einem Bakterium, dass in Bodenproben von Castel del Monte, Italien, gefunden wurde, isoliert (siehe Abbildung 11).<sup>107,108</sup>

#### 2.2.1.2 Biosynthese der Anthracycline

Die Biosynthese von Doxorubicin (30) und Daunorubicin (115) verläuft über den Polyketidweg (siehe Schema 23).<sup>109</sup> Es wird zunächst das Anthrachinongerüst gebildet, welches dann einen Ringschluss am D-Ring eingeht. Nach Reduktion der Carbonylgruppe an C-7 wird die Daunosamin-Einheit eingeführt. Nach Oxidation an C-13 erhält man Carminomycin (123), welches über Daunorubicin (115) in Doxorubicin (30) überführt wird.



Schema 23: Biosynthese von **123**, **115** und **30**<sup>109</sup>

### 2.2.1.3 Aktivität von Anthracyclinen in Medikamenten

Der genaue Wirkmechanismus von Doxorubicin (**30**) ist noch unklar. Entscheidende Rollen spielen allerdings die Interkalation in die DNA sowie durch Topoisomerase-II-Inhibition induzierte Brüche von DNA-Strängen und zum anderen die Entstehung freier Radikale (ROS) und daraus resultierende Lipidperoxidbildung. Durch die Interkalation in die DNA wird auch deren Biosynthese inhibiert. Neuere Studien beschreiben die Bildung von Doxazolidin (**124**) mit Formaldehyd durch Reaktion mit der Daunosamineinheit und des dimeren Doxoform (**125**) (siehe Abbildung 12). Beide können die DNA quervernetzen und zeigen eine bis zu 600-mal besser inhibierende Wirkung auf das Wachstum von Krebszellen.<sup>110,111</sup>

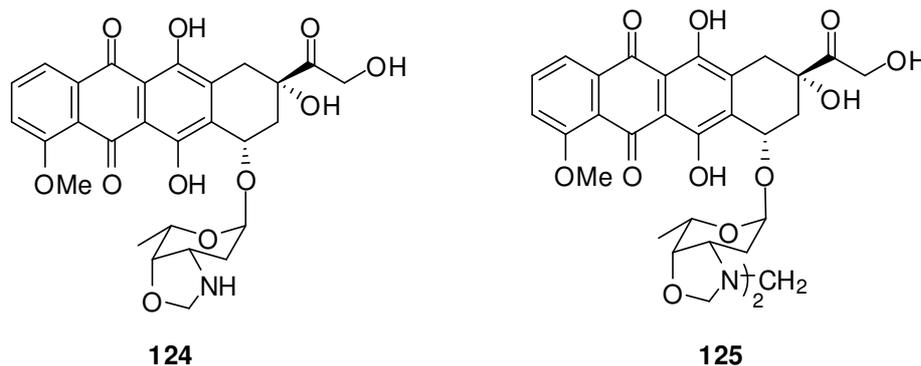


Abbildung 12: Strukturformeln von Doxazolidin (**124**) (links) und Doxoform (**125**) (rechts)

Aufgrund seiner vielen Nebenwirkungen (v.a. hohe Kardiotoxizität durch ROS-Produktion, siehe Kapitel 1.2.3.2) wird Doxorubicin (**30**) meist in Kombination mit anderen Antitumormitteln verabreicht. Um die Aufnahme in die Tumorzellen zu erhöhen werden diese oft in pegylierte Liposome eingebettet und sind als Doxil<sup>®</sup> oder Caelyx<sup>®</sup> erhältlich.

#### 2.2.1.4 Multi Drug Resistance (MDR) bei Anthracyclinen

Ein großes Problem bei vielen Wirkstoffen und somit auch bei Doxorubicin (**30**) stellt die MDR („Multi Drug Resistance“) dar. Hierbei können Tumorzellen nach Behandlung mit einer Substanz eine Resistenz gegen eine ganze Wirkstoffklasse entwickeln. Überexpression von Zellmembranproteinen, die als Pumpen wirken, führt zu erhöhtem Efflux des Wirkstoffs. Diese MDR kann überwunden werden, indem man zusätzliche Inhibitoren der ABC-Transporter („Pumpen“) wie zum Beispiel Camptothecin (**126**) oder Fumitremorgin C (**127**, siehe Abbildung 13) in die Zellen einschleust oder man die Wirkstoffe so derivatisiert, dass sie nicht mehr von den Transportern erkannt werden können.

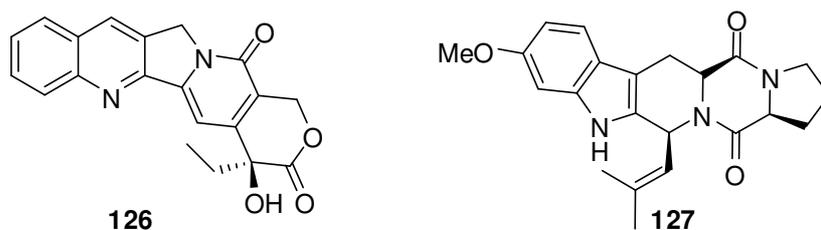


Abbildung 13: Strukturformeln von Camptothecin (**126**) (links) und Fumitremorgin C (**127**) (rechts)

In klinischen Studien befinden sich momentan unter anderem die Derivate **128** und **129** (siehe Abbildung 14). Annamycin (**128**) ist an der Zuckereinheit mit Iod funktionalisiert, während das Immunkonjugat cBR96-DOX (**129**) an C-13 als Hydrazone funktionalisiert ist, welches unter sauren Bedingungen selektiv Doxorubicin (**30**) freisetzen kann.<sup>112</sup>

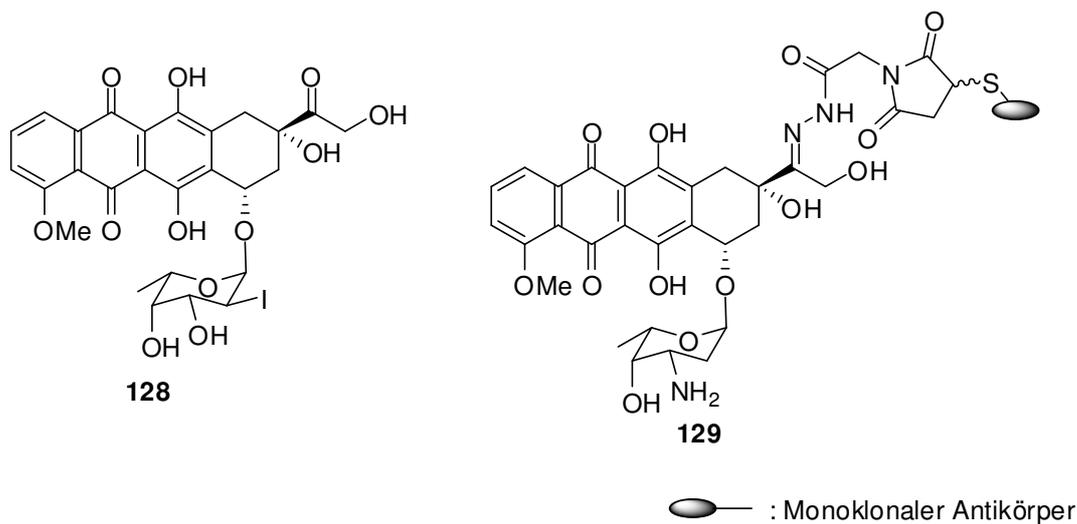


Abbildung 14: Strukturformeln von Annamycin (**128**) (links) und cBR96-DOX (**129**) (rechts)

### 2.2.2 Funktionalisierung von Doxorubicin (**30**)

Da Doxorubicin (**30**) über eine Vielzahl funktioneller Gruppen verfügt, gibt es auch mehrere Möglichkeiten für eine Derivatisierung. Literaturbekannt sind unter anderem Doxorubicin-Hydrazone am C-13-Kohlenstoff, Ester oder Ether am primären Alkohol an C-14 oder auch Amine und Amide an C-4' (siehe Abbildung 15).<sup>113-117</sup>

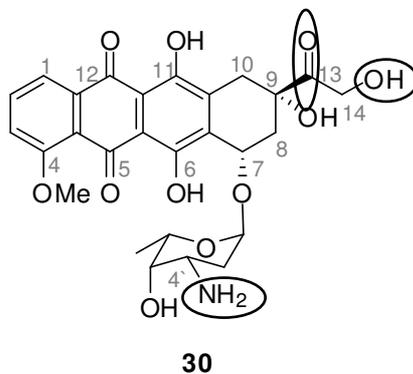
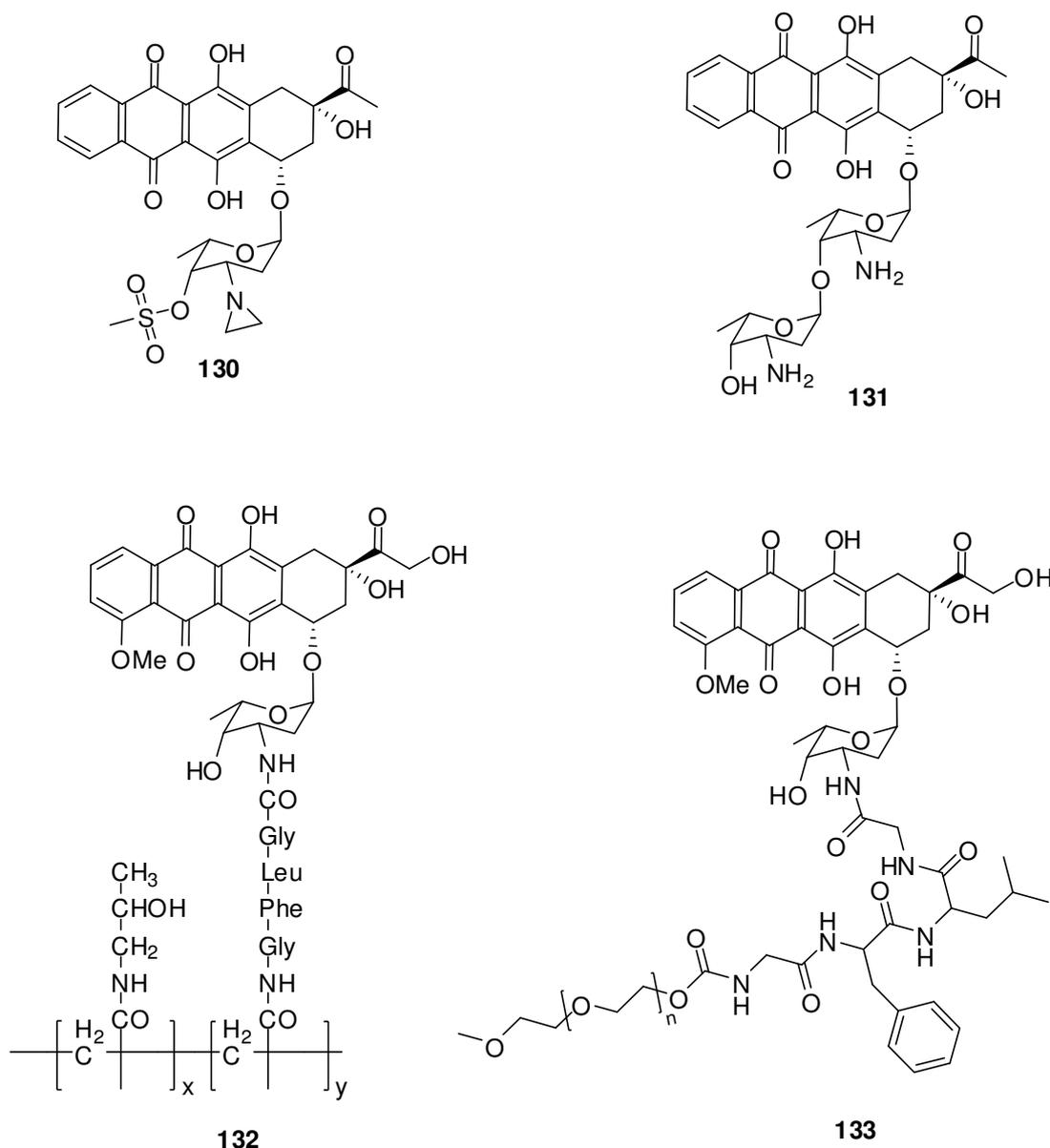


Abbildung 15: Möglichkeiten für eine Derivatisierung von **30**

Als Reste werden neben Fettsäuren und anderen „small molecules“ auch gerne Peptide, (Glyko-)proteine sowie Polymereinheiten oder auch Nanopartikel verwendet (siehe Abbildung 16).<sup>118-121</sup> Diese sollen entweder durch höhere Lipophilie, wie bei Verbindung **130**, zu erhöhter Aufnahme in die Zelle, erhöhter Stabilität oder wie bei den Verbindungen **131**, **132** und **133** zu verminderter Toxizität sowie erhöhter Selektivität führen. Zusätzlich kann auch bereits vorhandene MDR umgangen werden.



**Abbildung 16:** Strukturen von PNU-159548 (**130**) (oben links), 3'-Deamino-3'-hydroxy-4'-O- $\alpha$ -L-daunosaminyl-4-demethoxydoxorubicin (**131**) (oben rechts), einem Polymer-Doxorubicinkonjugat (**132**) (unten links) und einem PEG-Doxorubicinkonjugat (**133**) (unten rechts)

### 2.2.3 Synthese von Doxorubicin-Konjugaten

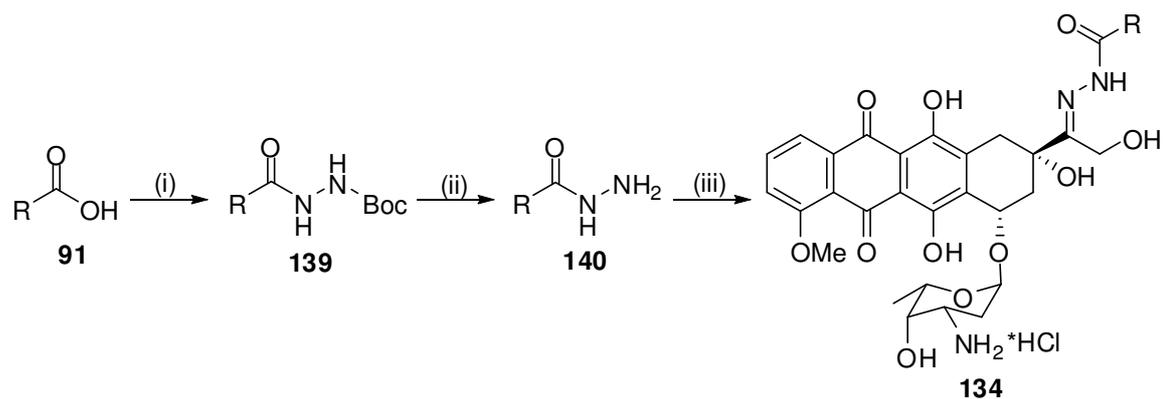
Die bereits genannten Verknüpfungen sind im wässrigem Medium (z.B. im Körper) und unter sauren Bedingungen (z.B. in Tumorzellen) unterschiedlich stabil. Aus diesem Grund sollte es möglich sein, bestimmte Reste als „Shuttle“ zu verwenden und über Hydrazonbindungen Doxorubicin (**30**) selektiv in der Zelle freizusetzen. Auch Ester werden unter physiologischen Bedingungen mit Hilfe von Esterasen relativ schnell gespalten. Stabile Verknüpfungsarten, wie z.B. Amidbindungen sollten dagegen nicht oder nur sehr langsam gespalten werden und somit als komplett neuer Wirkstoff agieren.

#### 2.2.3.1 Doxorubicin-Hydrazone 134

Hydrazone sollten, wie oben bereits beschrieben, unter physiologischen Bedingungen stabil sein, aber im sauren Bereich (pH 4.5, z.B. in Tumorzellen) hydrolysieren.<sup>122</sup> Da gesunde Zellen einen etwas höheren pH-Wert aufweisen (pH 4.8), bei dem die Hydrazonbindung etwas stabiler ist, kann somit freies Doxorubicin (**30**) selektiv in der Tumorzelle freigesetzt werden. Zusätzlich haben die Hydroxylgruppen an C-9 und C-14 (siehe Abbildung 15) eine bedeutende Funktion bei der Wechselwirkung mit Topoisomerase II im DNA-Enzym-Komplex, weswegen eine Funktionalisierung in dieser Position besonders sinnvoll erscheint.<sup>113-115,123</sup>

Es wurde versucht, Doxorubicin (**30**) mit verschiedenen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren **91**, sowie Cholsäure (**135**),  $\alpha$ -Tocopherol (**136**) und Terpenolestern **137** über Hydrazone zu derivatisieren.

Aus *tert*-Butylcarbazat (**138**) und den Säuren **91** wurden die Hydrazide **139** hergestellt. Hierfür musste **91** zunächst mit EDCl aktiviert werden. Um die Bildung von Dimeren zu vermeiden wurde *N*-Boc-geschütztes Hydrazin **138** verwendet. Durch Zugabe von TFA konnte die Boc-Schutzgruppe abgespalten und Hydrazid **140** freigesetzt werden. Die Kondensation von Doxorubicin (**30**) mit **140** verlief unter Zugabe von TFA bei Raumtemperatur und Lichtausschluss (siehe Schema 24).

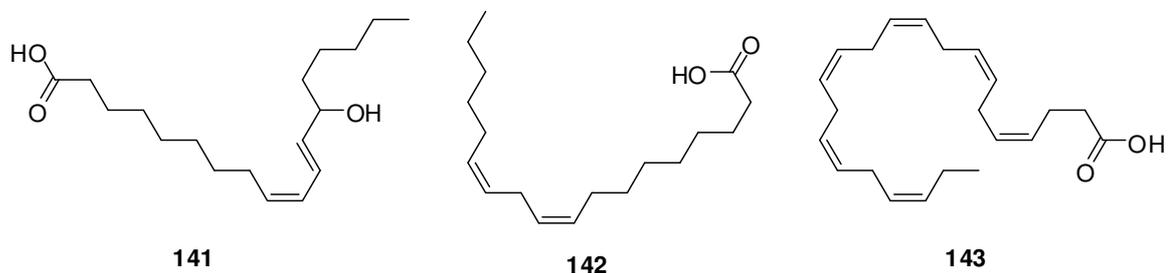


**Schema 24:** Synthese von Doxorubicin-Hydrazone (134): Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{H}_2\text{NNHBoc}$  (138), EDCl, DMF, RT, 58–98 %; (ii) TFA, DCM, 46–99 %; (iii) 30, TFA, MeOH, RT, 33–88 %.

### 2.2.3.1.1 mit Fettsäuren

Essentielle Fettsäuren zeigen bereits sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Aktivität gegenüber Krebszellen und haben zusätzlich eine synergetische Wirkung in Kombination mit verschiedenen Krebsmedikamenten.<sup>113</sup>

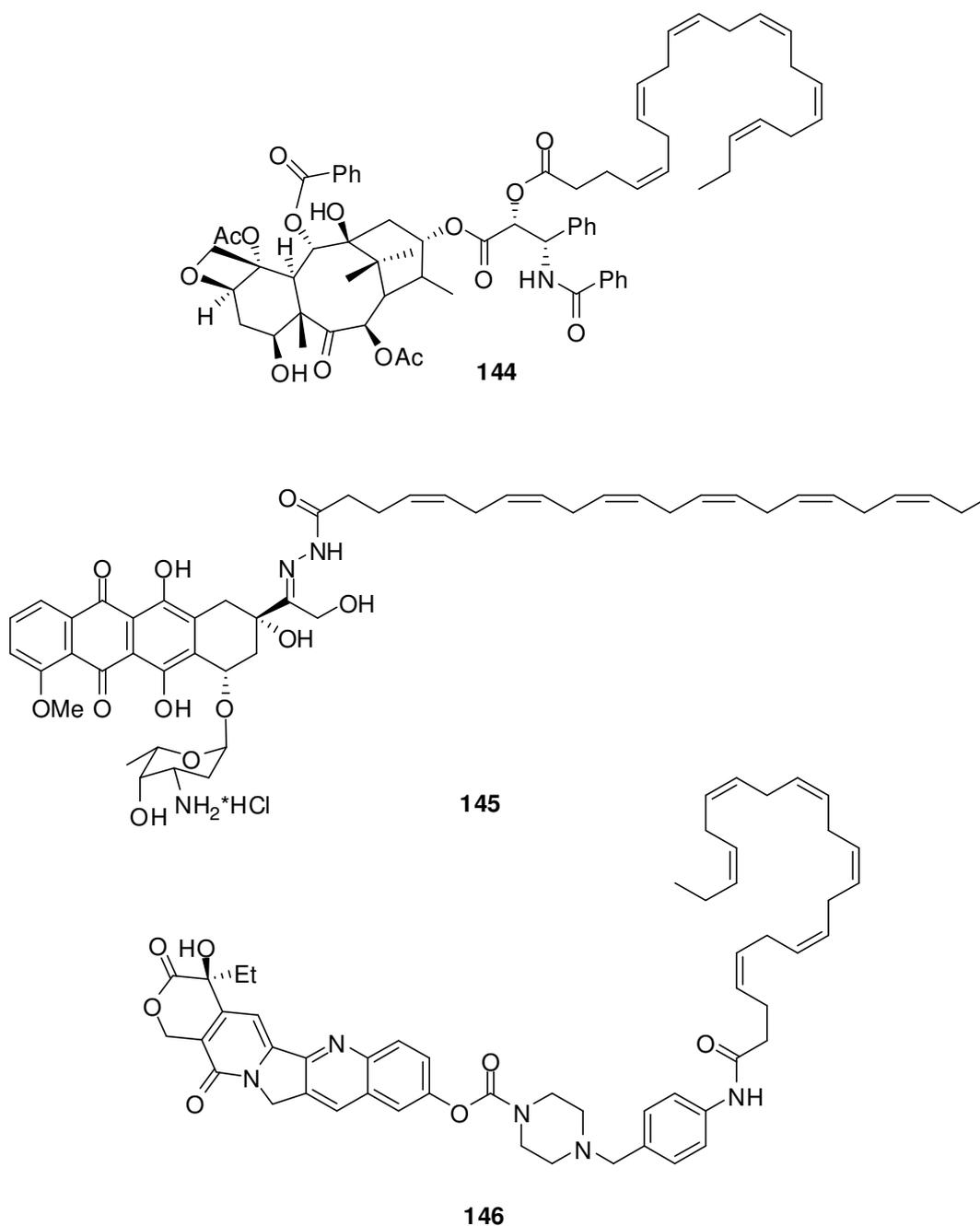
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind in der Lage, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zu bilden.  $\omega$ -3 Fettsäuren können die Bildung des Tumorstrompromotors 13-HODE (141, Abbildung 17) behindern, indem sie die Aufnahme von Linolsäure (142) (Abbildung 17) in die Zelle vermindern. Grund dafür ist die Bindung an die Rezeptoren der Tumorzellen, was zu einem Abfall des intrazellulären cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) über einen  $\text{G}_i$  Protein-gekoppelten Signalweg verläuft.<sup>124</sup>



**Abbildung 17:** Strukturformeln von 13-HODE (141) (links), Linolsäure (142) (mitte) und DHA (143) (rechts)

Im Fall von Docosahexaensäure (**143**, DHA, Abbildung 17) zeigte sich eine inhibierende Wirkung auf Tumorbildung und Tumorwachstum.<sup>125-129</sup>

Konjugate von etablierten Wirkstoffen und  $\omega$ -3 Fettsäuren (in diesem Fall **143**) sind in der Lage, die therapeutischen Indices dieser Wirkstoffe zu verbessern.



**Abbildung 18:** Strukturformeln von DHA-Paclitaxel (**144**) (oben), DHA-Doxorubicin (**145**) (mitte) und DHA-10-Hydroxycamphothecin (**146**) (unten)

So wurden von *Bradley et al.* ein Paclitaxel–DHA-Konjugat (**144**) mit verminderter Toxizität und von *Wang et al.* ein Doxorubicin–DHA-Konjugat (**145**) sowie ein 10-Hydroxycamphothecin–DHA-Konjugat (**146**) mit verbesserter Wirksamkeit synthetisiert (siehe Abbildung 18).<sup>113,130,131</sup>

Aber auch  $\omega$ -6 Fettsäuren, wie Linolsäure (**142**) oder  $\gamma$ -Linolensäure (**147**) zeigten bereits positive Effekte. So führt Lipoxidase zur Peroxidation von Linolsäure (**142**), welche dann den Zelltod von Tumorzellen hervorruft. **147** hingegen inhibiert den Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator (uPA), welcher sowohl für das Wachstum von Krebs bzw. von Metastasen als auch für einen verminderten Zelltod durch den Eiweißabbau von Lipoxidase verantwortlich ist.<sup>132</sup> Allerdings zeigten  $\omega$ -6-Fettsäuren (hauptsächlich Linolsäure (**142**)) nicht nur positive Effekte; unter Umständen kann das Tumorwachstum sogar gefördert werden. Um diese Negativeffekte zu unterdrücken und die positiven hervorzuheben spielt die Dosis und die Kombination mit anderen Fettsäuren oft eine wichtige Rolle.<sup>133</sup> Zusätzlich können Fettsäuren durch Konjugation an Wirkstoffe diese unpolarer und somit für die Zellmembran durchlässiger machen und dadurch als „Shuttle“ fungieren.<sup>134</sup>

Es wurden die Doxorubicin-Hydrazone **134a, b, c, d, e** (Abbildung 19) mit verschiedenen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren **91** synthetisiert und von Dipl.-Biochem. Katharina Effenberger-Neidnicht auf ihre Antitumor-Aktivität hin getestet (siehe Tabelle 1). Hierzu wurden humane Melanomzellen (518A2), Leukämiezellen (HL-60), Vinblastin-resistente Zerwixkarzinom-Zellen (KB-V1/Vbl) und Topotecan-resistente Brustkrebszellen (MCF-7/Topo) verwendet und im Rahmen eines MTT-Tests die mittlere Inhibitorische Konzentration ( $IC_{50}$ ) bestimmt.

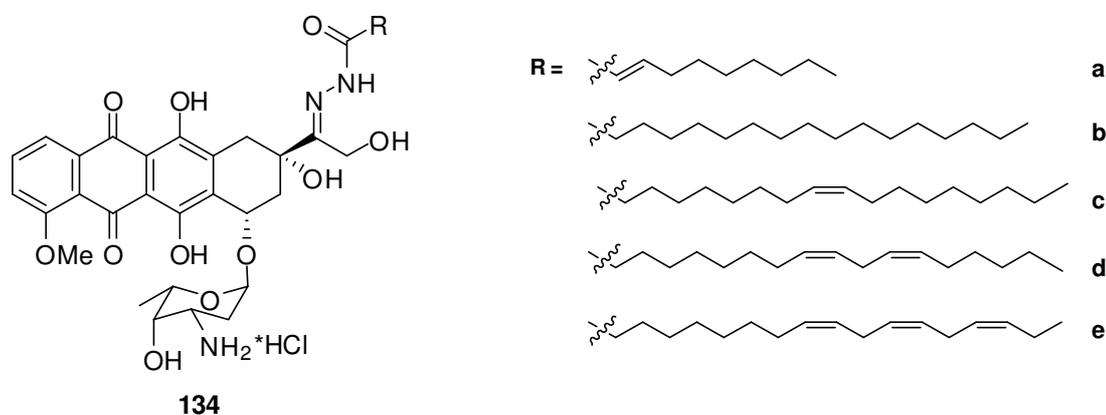


Abbildung 19: Doxorubicin-Fettsäure-Konjugate **134a, b, c, d, e**

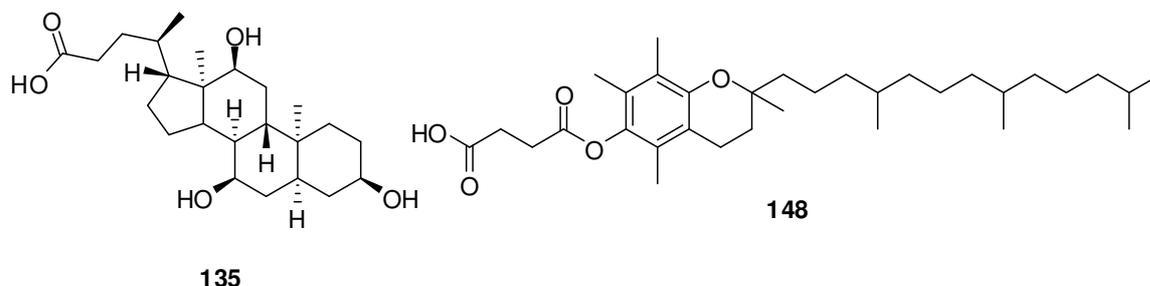
**Tabelle 1:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von Doxorubicin (**30**) und **134a, b, c, d, e** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>135,136</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>30</b>	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.01	18.3 ± 7.6	1.0 ± 0.4
<b>134a</b>	19.51*	16.62*	-	-
<b>134b</b>	0.11 ± 0.05	0.28 ± 0.07	5.1 ± 0.9	3.0 ± 0.9
<b>134c</b>	0.42 ± 0.17	0.56 ± 0.41	12.7 ± 1.8	6.6 ± 1.5
<b>134d</b>	1.6 ± 0.6	3.8 ± 1.2	19.7 ± 7.0	9.9 ± 2.8
<b>134e</b>	0.14 ± 0.03	0.81 ± 0.19	14.0 ± 5.0	3.6 ± 1.0

\* Werte beruhen auf Einzelmessungen

### 2.2.3.1.2 Doxorubicin-Cholsäure- und Doxorubicin- $\alpha$ -Tocopherylsuccinyl-Hydraton (**134f**, **134g**)

Gallensäuren wie zum Beispiel Cholsäure (**135**, siehe Abbildung 20) werden hauptsächlich im Dünndarm über verschiedene Rezeptoren resorbiert. Somit könnte ein Cholsäure-Doxorubicin-Konjugat (**134f**) zu einer vermehrten Akkumulation von Doxorubicin im Darm führen.<sup>137,138</sup> Konjugat **134f** (Abbildung 21) erwies sich beim Versuch der Herstellung als nicht sonderlich stabil und somit konnte kein Produkt isoliert werden.



**Abbildung 20:** Strukturformeln von Cholsäure (**135**, links) und  $\alpha$ -Tocopherylsuccinat (**148**, rechts)

$\alpha$ -Tocopherylsuccinat (**148**, Abbildung 20) ist ein natürliches Vitamin E-Derivat, dessen ausgeprägt proliferationshemmende und proapoptotische Wirkung auf hoher Akkumulation in Tumorzellen sowie Aktivierung von Proteinkinasen wie PKC beruht. Es ist nicht toxisch für normale Zellen und bietet sich somit auch als Co-Konjugat für Doxorubicin

(30) an.<sup>139-141</sup> Ein Hydrazonderivat **134** (Abbildung 21) von  $\alpha$ -Tocopherol (**136**) konnte nicht synthetisiert werden.

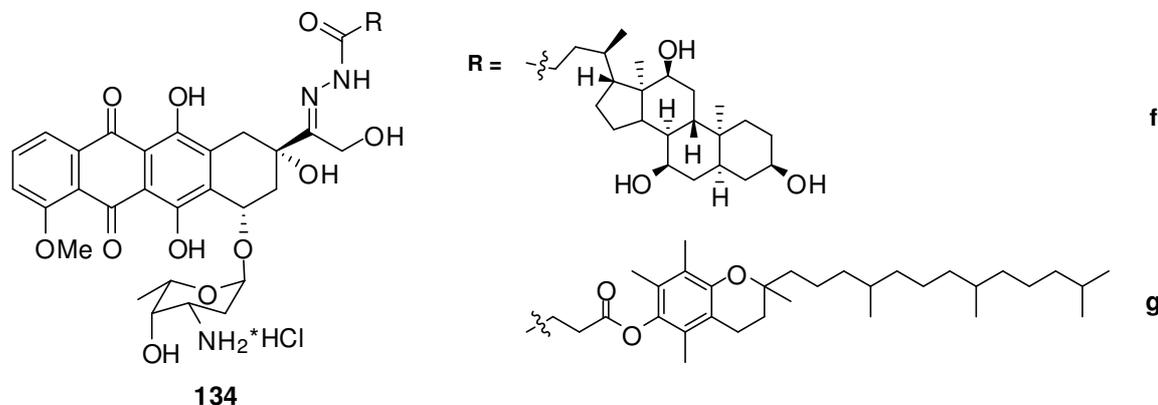


Abbildung 21: Doxorubicin-Konjugate mit Cholsäure (**135**) und  $\alpha$ -Tocopherylsuccinat (**148**)

### 2.2.3.1.3 Doxorubicin-Terpen-Hydrazone **134h, i, j, k, l**

Terpenalkohole wie zum Beispiel (-)-Menthol (**149**), Geraniol (**150**) Thymol (**151**), Campher (**152**) oder Perilla-Alkohol (**153**) zeigten bereits schwache Aktivität gegenüber Krebszellen (siehe Abbildung 22). In manchen Fällen führten hohe Dosen verschiedener Monoterpenen auch zu einer Rückbildung eines Tumors *in vitro* und *in vivo*.<sup>142,143</sup> Monoterpenole können auch zusätzlich die Lipophilie von Wirkstoffen und die Permeabilität für Zellmembranen durch Veränderung der Anordnung der Phospholipide in der Lipidschicht erhöhen. Diese sind hierbei nicht nur strukturelle Komponenten sondern auch Cofaktoren für Membranenzyme, Signalprecursor oder Signalmoleküle. Hierbei ist der Einfluss auf in der Zellmembran erhaltene ungesättigte Fettsäuren größer als auf gesättigte.<sup>144,145</sup> Verschiedene Monoterpenole zeigen aber auch antibakterielle Aktivität.<sup>146</sup> (-)-Menthol (**149**) hat dosisabhängig Einfluss auf die  $\text{Ca}^{2+}$ -Produktion und induziert dadurch den Zelltod. Genauer gesagt wird der  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal TRPM8 („Transient Receptor Potential Melastatine Family Member 8“) aktiviert. Dadurch kann  $\text{Ca}^{2+}$  ungehindert in die Zelle fließen, was die Apoptose auslöst.<sup>142,147,148</sup> Am Beispiel von Cisplatin wurde durch Modifikation mit verschiedenen Terpen-Resten zum einen eine höhere Zytotoxizität und zum anderen eine höhere Spezifität gegenüber den verschiedenen Tumorzellen erreicht.<sup>142</sup>

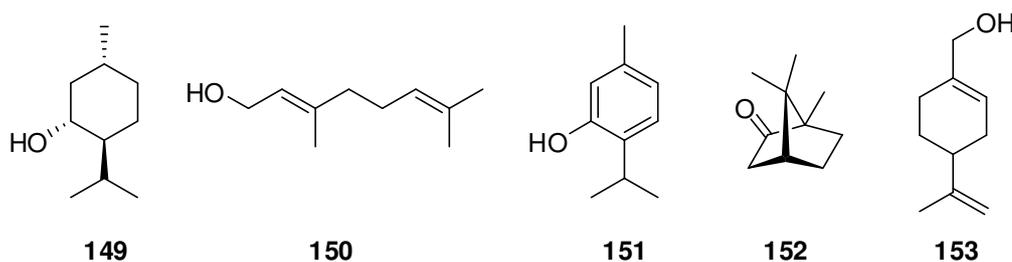
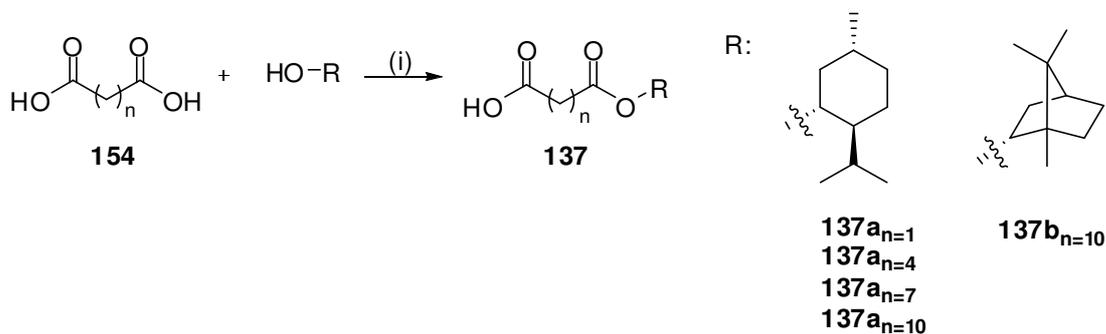


Abbildung 22: Strukturformeln von (-)-Menthol (149), Geraniol (150), Thymol (151), (+)-Campher (152) und Perilla-Alkohol (153) (von links nach rechts)

Doxorubicin (30) konnte mit Terpenolestern 137 unterschiedlicher Kettenlänge via Hydrazonbindung derivatisiert werden. Am Beispiel von Menthol (149) wurde zunächst die optimale Kettenlänge für den Abstand von Doxorubicin (30) und Terpen für die entsprechenden Hydrazon-Konjugate ermittelt. Hierzu wurden verschiedene Dicarbonsäuren 154 mit Terpenolen (Menthol und Borneol) nach Steglich<sup>149</sup> mit DCC und DMAP verestert, wie in Schema 25 gezeigt.



Schema 25: Synthese von Terpenolmonoestern (137): Reagenzien und Bedingungen: (i) DCC, DMAP, DMF/DCM, RT, 21–78 %.

Die erhaltenen Halbestere 137 wurden analog zu Kapitel 2.2.3.1.1 zunächst mit *N*-Boc geschütztem Hydrazin zu ihren entsprechenden Hydraziden umgesetzt und anschließend die Schutzgruppe mit TFA abgespalten. Diese reagierten wiederum mit Doxorubicin (30) in Gegenwart von TFA zu den Hydrazonen 134h, i, j, k, l (Abbildung 23).

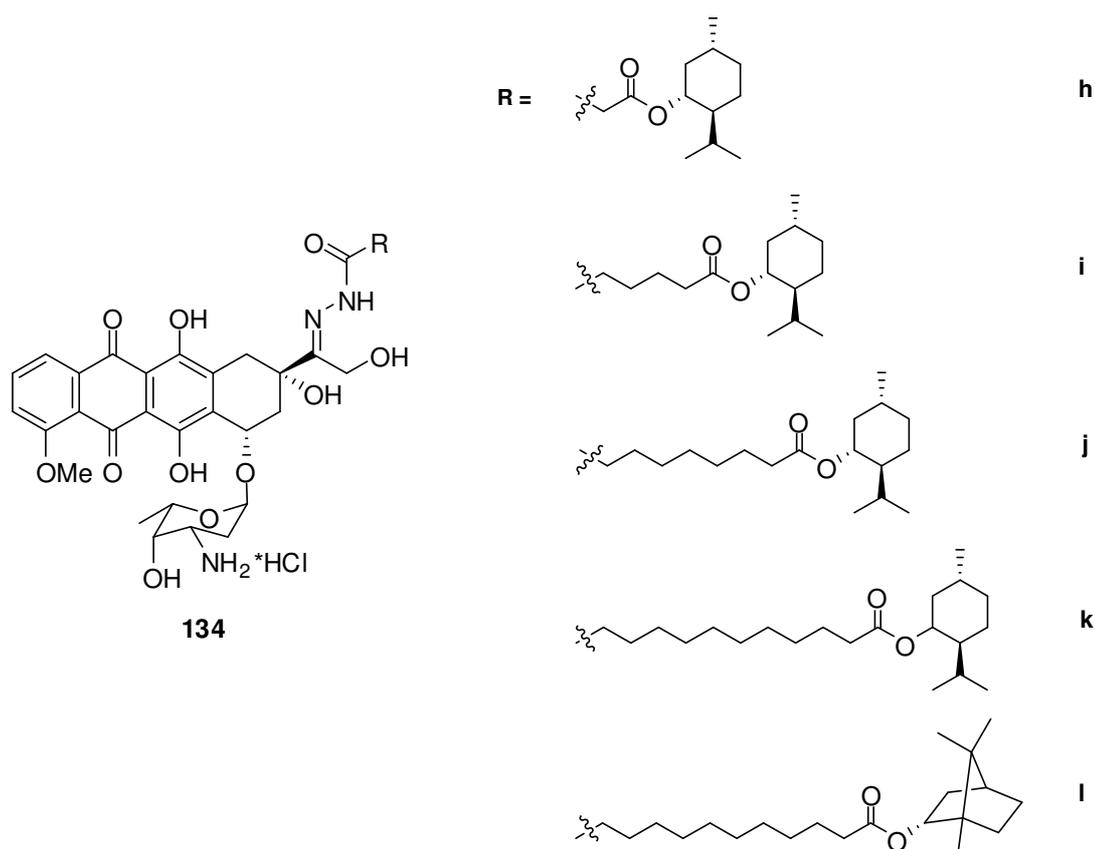

 Abbildung 23: Doxorubicin-Terpenol-Hydrazone **134h, i, j, k, l**

Tabelle 2 zeigt die mittleren inhibitorischen Konzentrationen der Doxorubicin-Terpenol-Konjugate **134h, i, j, k, l**.

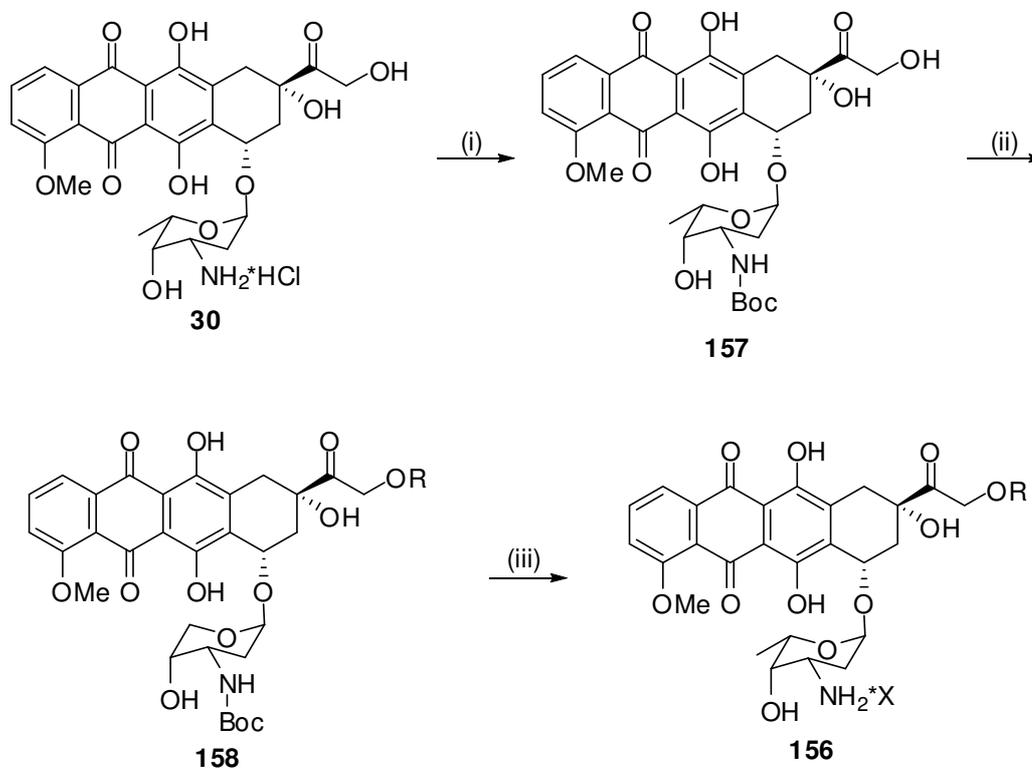
**Tabelle 2:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von Doxorubicin (**30**) und **134h, i, j, k, l** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>135,136</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>30</b>	$0.12 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.01$	$18.3 \pm 7.6$	$1.0 \pm 0.4$
<b>134h</b>	$0.14 \pm 0.01$	$0.23 \pm 0.10$	$10.3 \pm 2.1$	$2.7 \pm 1.0$
<b>134i</b>	$0.32 \pm 0.12$	$0.33 \pm 0.05$	$23.3 \pm 12.5$	$2.4 \pm 1.0$
<b>134j</b>	$0.46 \pm 0.16$	$0.37 \pm 0.25$	$21.8 \pm 3.8$	$4.3 \pm 1.9$
<b>134k</b>	$0.06 \pm 0.01$	$0.11 \pm 0.05$	$8.8 \pm 0.7$	$2.6 \pm 1.1$
<b>134l</b>	$0.19 \pm 0.05$	$0.13 \pm 0.05$	$24.2 \pm 7.2$	$1.8 \pm 0.6$

Es zeigte sich, dass der Abstand von 12 Kohlenstoff zwischen Terpen und Doxorubicin (**30**) die besten Ergebnisse lieferte. Das Menthol-Konjugat **134k** überstieg die Aktivität von **30** sogar um das Doppelte.

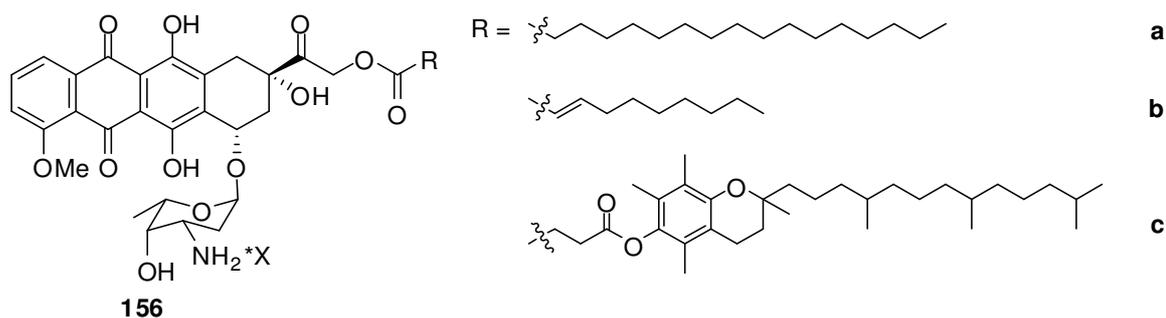
### 2.2.3.2 Doxorubicin-Ester 156

Einige der in Kapitel 2.2.3.1 schon beschriebenen Reste wurden mit Doxorubicin (**30**) am primären Alkohol verestert (siehe Schema 26). Die erhaltenen Ester **156** sollten eine zu den Hydrazonderivaten **134** unterschiedliche Stabilität und somit auch Aktivität aufweisen. Hierzu wurde zunächst die reaktivere Aminogruppe mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  geschützt. Die Veresterung mit den entsprechenden Säuren verlief nach Steglich unter Zuhilfenahme von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP).<sup>117,149</sup> Da die *N*-Boc-geschützten Doxorubicinester **158** keine nennenswerte Aktivität zeigten, wurde die Schutzgruppe mit Hilfe von TFA oder HCl/Dioxan abgespalten.



**Schema 26:** Synthese von Doxorubicinestern (**156**): Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1, RT, 99 %; (ii) **91**, DCC, DMAP, DCM, RT, 30–50 %; (iii) TFA bzw. HCl/Dioxan, RT, 33–99 %.

Folgende Derivate konnten synthetisiert und auf ihre Zytotoxizität hin getestet werden (Abbildung 24, Tabelle 3):

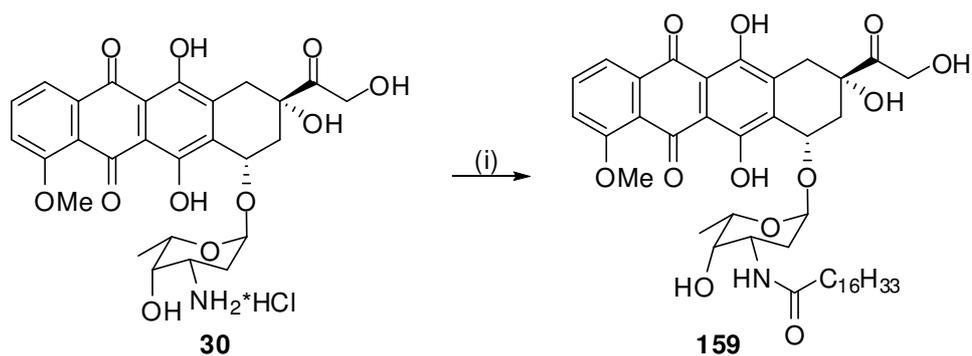
Abbildung 24: Doxorubicin-Ester (**156a, b, c**)**Tabelle 3:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von Doxorubicin (**30**) und **156a, b, c** in 518A2- und HL-60-Zellen<sup>136</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	X	518A2	HL-60
<b>30</b>	HCl	$0.12 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.01$
<b>156a</b>	TFA	$13.14 \pm 0.64$	28.87*
<b>156b</b>	TFA	19.51*	16.62*
<b>156c</b>	TFA	> 50	> 50

\*Werte beruhen auf Einzelmessungen

### 2.2.3.3 Doxorubicin–Amid **159**

Für einen direkten Vergleich der verschiedenen Anknüpfungsarten wurde aus Heptadecansäure zusätzlich Doxorubicin–Amid **159** hergestellt (siehe Schema 27). Zur Aktivierung der Säure wurde EDCI und PP zugesetzt.<sup>117</sup> Auch **159** wurde auf seine Zytotoxizität hin untersucht. Die  $IC_{50}$ -Werte von **159** nach 72 h in 518A2- und HL-60-Zellen befanden sich im Bereich  $> 50 \mu\text{M}$ . Aus diesem Grund wurde auf die Synthese weiterer Doxorubicin-Amide verzichtet.



Schema 27: Synthese von **159**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $C_{16}H_{33}CO_2H$ , EDCl, PP, DMF, RT, 90 %.

#### 2.2.3.4 Fazit

Wenn man die verschiedenen Anknüpfungsarten miteinander vergleicht, erkennt man, dass die beste Wahl für Funktionalisierungen der C-13-Kohlenstoff und somit die Hydrazonebindung ist. Alle Hydrazone-Konjugate **134** zeigten ähnliche zytotoxische Aktivität wie Doxorubicin (**30**) selbst, wohingegen sich die Aktivität bei Ester- (**156**) oder Amid-Konjugaten (**159**) rapide verringerte. Allgemein lässt sich sagen, dass die Konjugate mit gesättigten Fettsäuren eine höhere Aktivität aufwiesen als die mit ungesättigten Fettsäuren. Das beste Ergebnis lieferte jedoch das Menthol-Konjugat **134k**, dessen Aktivität die von Doxorubicin (**30**) sogar überstieg. Somit erwies sich Dodecandisäure und damit 12 Kohlenstoffatome als der ideale Spacer für Terpenol-funktionalisierte Doxorubicin-Konjugate.

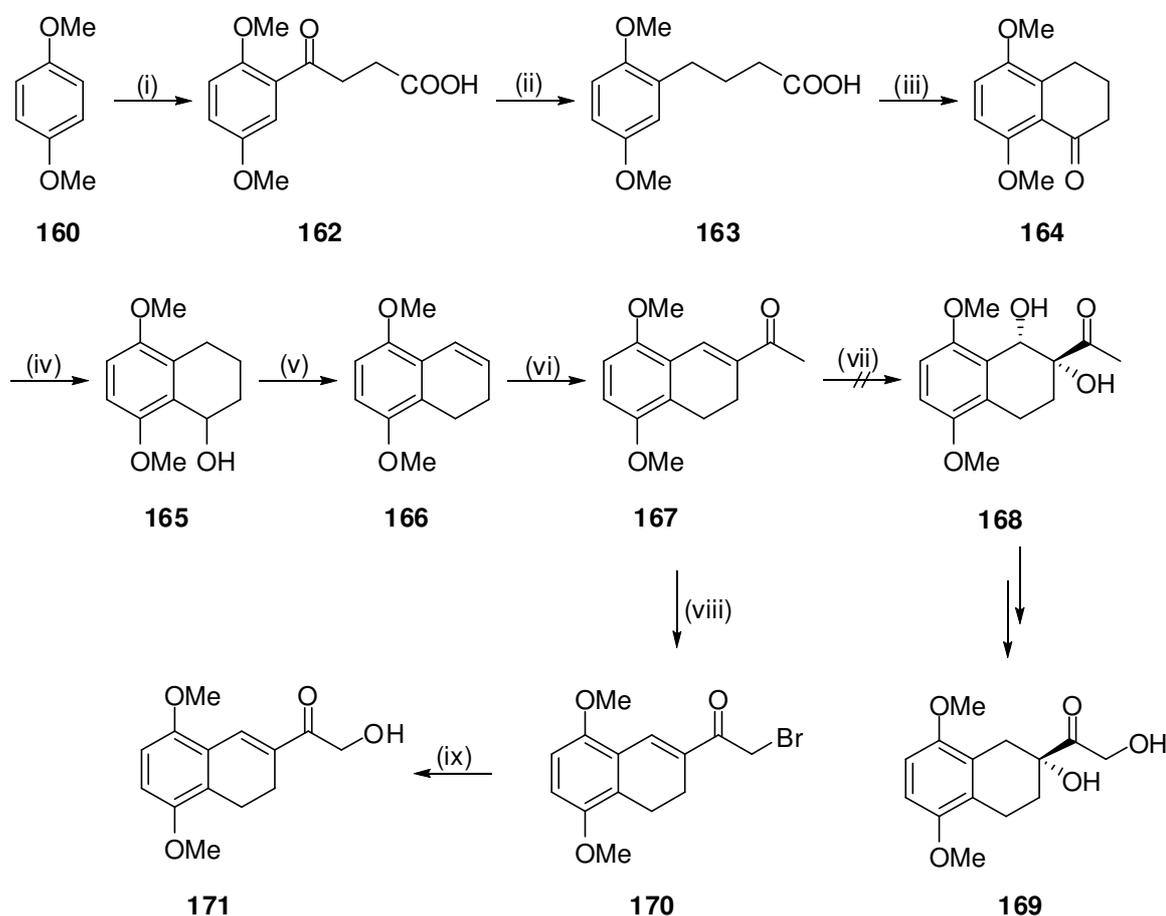
### 2.2.4 Funktionalisierung des Doxorubicin-Grundgerüsts

#### 2.2.4.1 Aufbau eines Testsystems von Doxorubicin

Aufgrund der vielen unterschiedlichen funktionellen Gruppen und der hohen Empfindlichkeit von Doxorubicin (**30**) verlaufen viele Reaktionen nicht sehr selektiv. Um die optimalen Bedingungen für weniger spezifische Reaktionen herauszufinden, wurde ein einfaches Testsystem entwickelt.

Ausgehend von *para*-Methoxybenzol (**160**) und Bernsteinsäureanhydrid (**161**) konnte mittels Friedel-Crafts-Acylierung Verbindung **162** erhalten werden.<sup>150</sup> Die Carbonyl-

funktion von **162** ließ sich bei kleinen Mengen mittels  $\text{Et}_3\text{SiH}$  in TFA<sup>54</sup>, bei größeren Mengen durch Wolff-Kishner-Reaktion<sup>151,152</sup> zu **163** reduzieren. Der Ringschluss zu Tetralon **164** erfolgte mit TFAA in TFA<sup>54</sup>, Polyphosphorsäure oder durch Überführung ins Säurechlorid und anschließende Friedel-Crafts-Acylierung. Mithilfe von  $\text{NaBH}_4$  konnte **164** zu Tetralol **165** reduziert und durch Zugabe katalytischer Mengen *p*-Tos-OH am Wasserabscheider zu **166** umgesetzt werden.<sup>153</sup> Dieses reagierte wiederum mit  $\text{AcCl}$  und  $\text{AlCl}_3$  zu **167**.<sup>154</sup> Um ein der Struktur von Doxorubicin (**30**) möglichst ähnliches Testsystem zu erhalten musste noch der primäre Alkohol an C-14 und der tertiäre Alkohol an C-9 eingeführt werden (Schema 28).

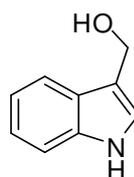


**Schema 28:** Synthese eines Testsystems für Doxorubicin (**30**): Reagenzien und Bedingungen: (i) Bernsteinsäureanhydrid (**161**),  $\text{AlCl}_3$ , DCM, 0 °C → 30 °C, 55 %; (ii)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , TFA, DCM, -78 °C, 67 %; (iii) TFA, TFAA, RT, 40 %; (iv) 1.  $\text{NaBH}_4$ , EtOH, RT, 96 %; (v) *p*-Tos-OH, Benzol, Rückfluss, 78 %; (vi)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{AlCl}_3$ , DCM, 0 °C, 37 %; (vii) AD-Mix  $\alpha$ , *tert*-BuOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C; (viii) PHT, THF, RT, 38 %; (ix) NaOH, DBU, Aceton, Rückfluss, 27 %.

Erste Versuche mit AD-mix  $\alpha$ <sup>154</sup> führten nicht zu dem gewünschten Ergebnis (siehe Schema 28). Deshalb wurde aus Gründen der Einfachheit auf den tertiären Alkohol verzichtet und Verbindung **167** mit Pyrrolidonhydrotribromid (PHT) radikalisch bromiert.<sup>117</sup> **170** konnte anschließend mit Hilfe von NaOH zum primären Alkohol **171** verseift werden (siehe Schema 28).<sup>117</sup>

### 2.2.4.2 Fischer-Indol-Synthese

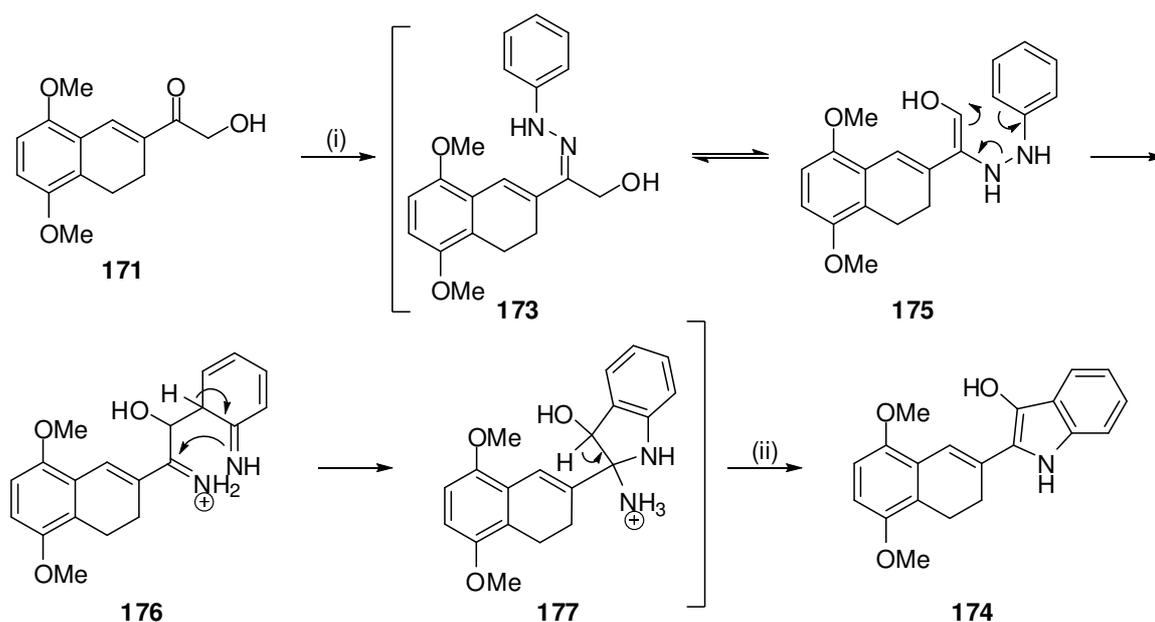
„Multi Drug Resistance“ (MDR) stellt, wie in Kapitel 2.2.1.4 schon beschrieben, ein großes Problem in der Krebstherapie dar. Neben Calciumkanalblockern, Calmodulin-Inhibitoren und Cyclosporinen können auch Indol-Alkaloide wie **172** (siehe Abbildung 25) den P-Glycoproteintransport inhibieren.



**172**

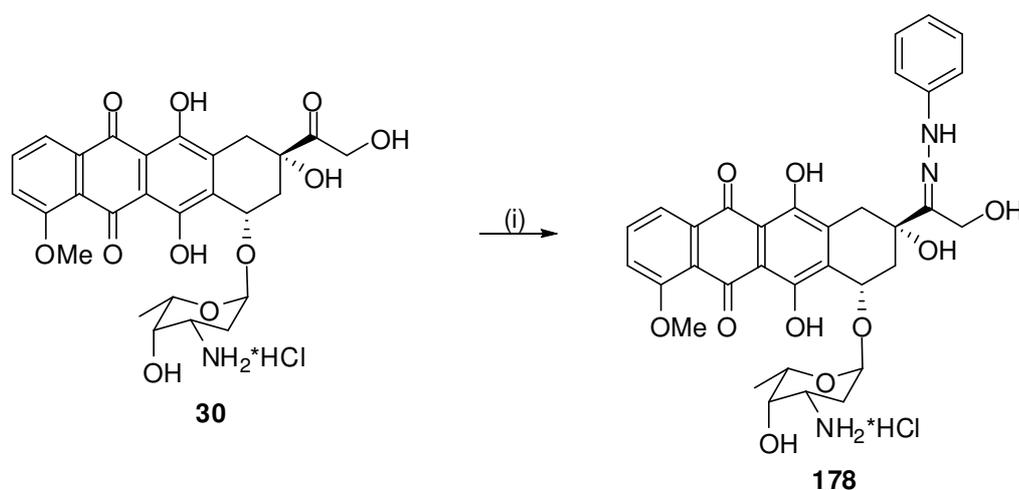
Abbildung 25: Strukturformel von Indol-3-Carbinol (**172**)

Dadurch wird die Effektivität verschiedener Zytostatika gesteigert und somit der MDR entgegengewirkt.<sup>155</sup> Die Fischer-Indol-Synthese stellt eine gute Möglichkeit dar, Doxorubicin (**30**) mit einem Indol-Rest zu funktionalisieren. Um die optimalen Reaktionsbedingungen zu ermitteln wurde diese zunächst an Testsystem **171** durchgeführt. Hierbei wurde zunächst aus **171** und Phenylhydrazin Phenylhydrazon **173** hergestellt, welches dann in methanolischer HCl nach folgendem Mechanismus zu **174** umgelagert werden konnte:



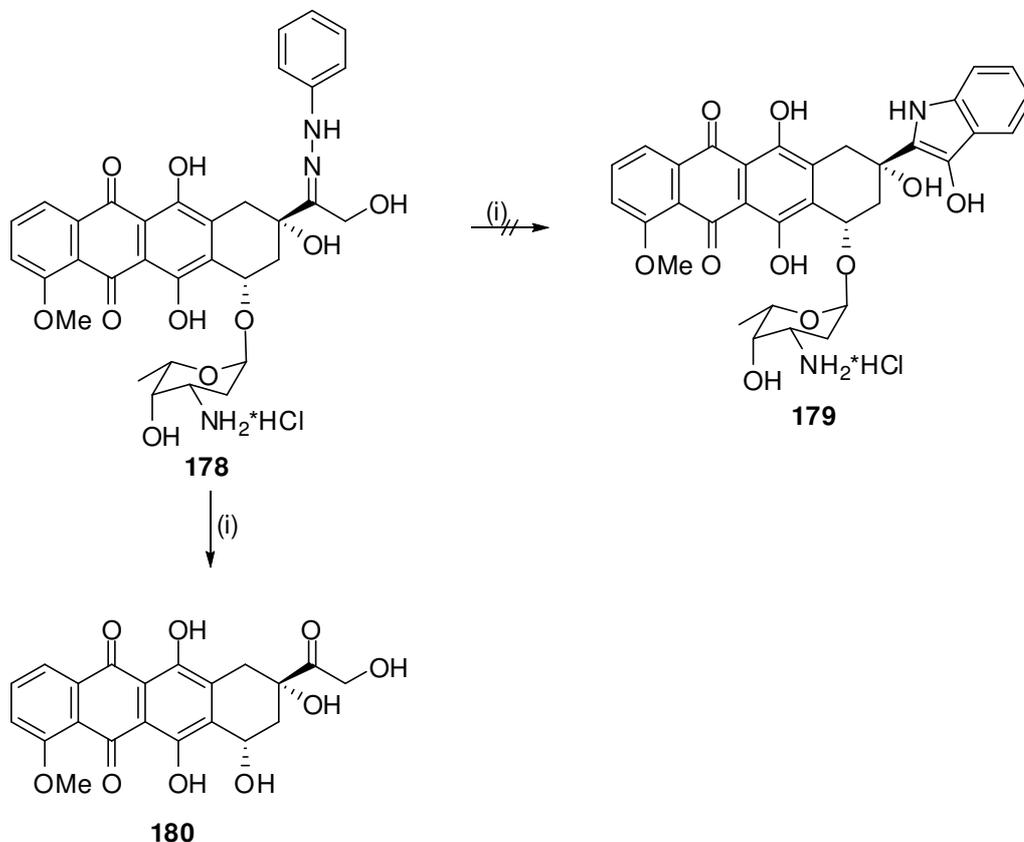
**Schema 29:** Fischer-Indol-Synthese von **174**.<sup>156</sup> Reagenzien und Bedingungen: (i) PhNHNH<sub>2</sub>, TFA, MeOH; (ii) HCl, MeOH.

Nachdem **174**<sup>156</sup> (siehe Schema 29) erhalten werden konnte, wurde versucht, ein entsprechendes Doxorubicinkonjugat unter den gleichen Bedingungen zu synthetisieren. Zunächst wurde Verbindung **178** aus Doxorubicin (**30**) und Phenylhydrazin analog zu Verbindung **173** hergestellt (siehe Schema 30).



**Schema 30:** Synthese von **178**: Reagenzien und Bedingungen: (i) PhNHNH<sub>2</sub>, TFA, MeOH, RT.

Verbindung **178** konnte nicht vollständig aufgereinigt werden und wurde trotzdem in trockenem HCl, in Dioxan, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (siehe Schema 31).

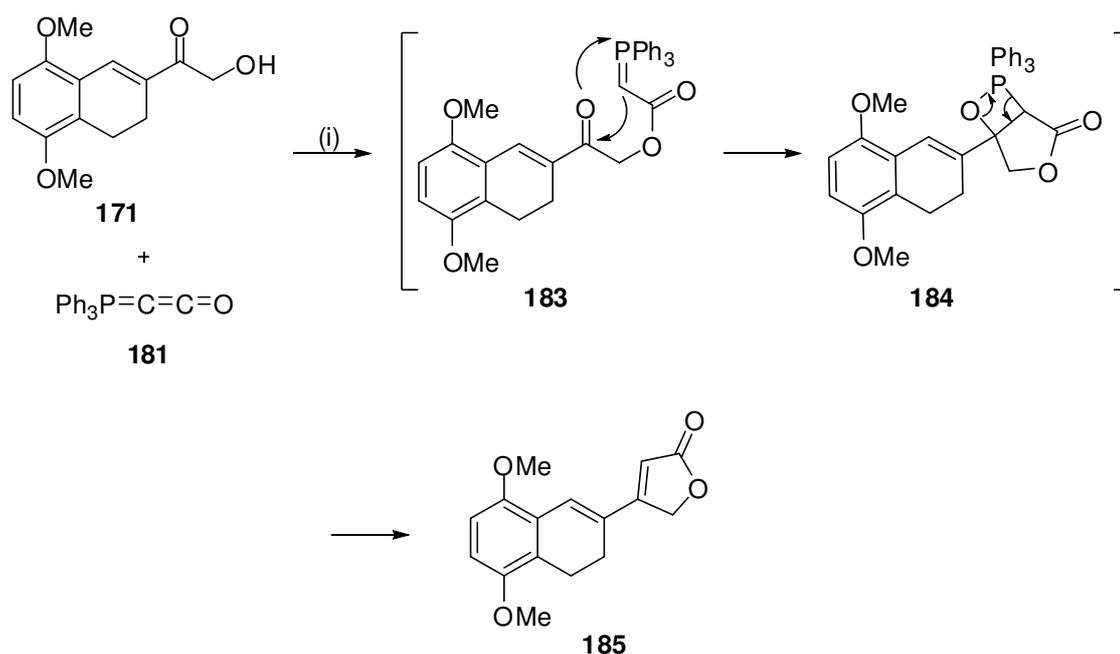


**Schema 31:** Versuch der Synthese von **179**: Reagenzien und Bedingungen: (i) HCl/Dioxan, RT.

Produkt **178** konnte nicht erhalten werden. Neben vielen, nicht vollständig charakterisierten Nebenprodukten wurde hauptsächlich Aglycon **180** erhalten. Grund hierfür wären, die für das empfindliche Doxorubicin-Konjugat **179** zu sauren Bedingungen.

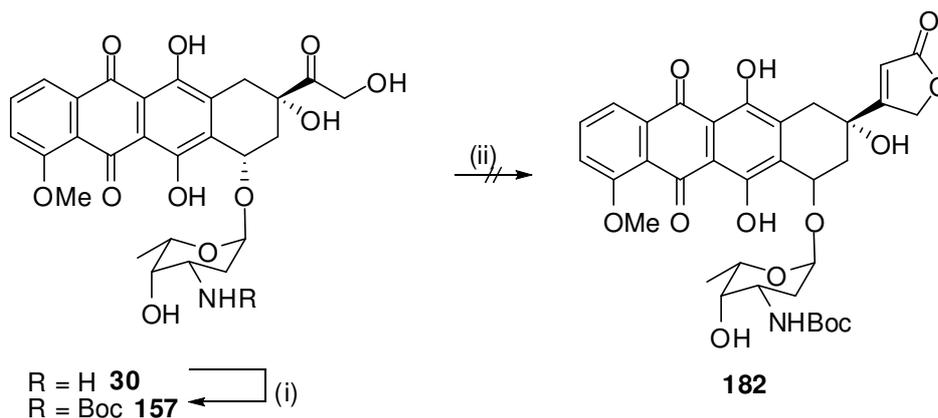
### 2.2.4.3 Reaktion mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**181**)

Auch Butenolide zeigen Aktivität gegenüber Topoisomerase II.<sup>157</sup> Aus diesem Grund sollte versucht werden, Verbindung **182** (siehe Schema 33) aus Doxorubicin (**30**) und Ketenylidetriphenylphosphoran (**181**)<sup>158</sup> herzustellen. Auch hier wurde die Reaktion erst an Testsystem **171** durchgeführt.<sup>159,160</sup>



**Schema 32:** Reaktion von **181** mit **171**:<sup>160</sup> Reagenzien und Bedingungen: (i) Benzoesäure, THF, Rückfluss.

Der Ringschluss am C-13- und C-14-Kohlenstoff sollte mit  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  (**181**) unter Zugabe katalytischer Mengen Benzoesäure analog zu Schema 32 stattfinden. Um Nebenreaktionen der reaktiveren Aminogruppe zu vermeiden, wurde diese zunächst mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  geschützt (siehe auch Kapitel 2.2.3.2).



**Schema 33:** Reaktion von **157** mit **181**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 99 %; (ii)  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  (**181**), Benzoesäure, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 40\text{ }^\circ\text{C}$ .

Die Reaktion wurde unter den in Tabelle 4 aufgeführten Bedingungen durchgeführt:

**Tabelle 4:** Reaktionsbedingungen für Synthese von **182**

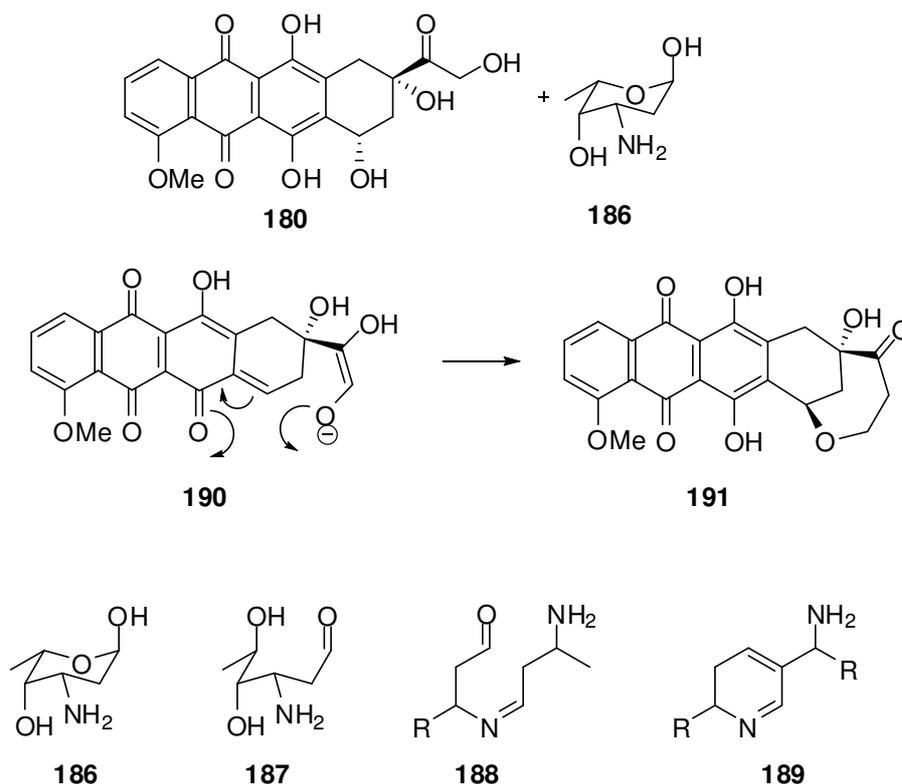
Reaktionszeit	Temperatur	Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien
20 h	0 °C → 40 °C	-
16 h	0 °C	<b>181</b> langsam zutropfen
16 h	-20 °C	<b>181</b> langsam zutropfen

Produkt **182** oder andere definierte Verbindungen konnten allerdings nie nachgewiesen werden. Auch Doxorubicin (**30**) oder *N*-Boc geschütztes Doxorubicin **157** konnte nicht zurück isoliert werden.

## 2.2.5 Stabilität und Redoxverhalten von Doxorubicin-Hydrazonen 134

### 2.2.5.1 Allgemeines

Doxorubicin (**30**) wird im Allgemeinen als nicht sonderlich stabil beschrieben. Zusätzlich zu seiner Empfindlichkeit gegenüber Licht und erhöhter Temperatur hat auch die Säure- oder Basenstärke sehr großen Einfluss auf die Stabilität. Mit verdünnten Säuren bildet sich relativ schnell Doxorubicinon (**180**) und Daunosamin (**186**). Im basischen hingegen sollte der Daunosaminrest nicht abgespalten werden. Dennoch findet man in 2 M NaOH-Lösung die Verbindungen **186-189**. Der Alkohol an Position 7 wird deprotoniert, was zu Eliminierung von H<sub>2</sub>O oder im Fall von **30** der Zuckereinheit führt und über Bildung des Enolats **190** an C-13, C-14 zu **191** cyclisiert werden kann. Kondensation des Hydroxytautomers **187** bildet das Imin **188**, welches im Rahmen einer intramolekularen Aldolkondensation zu **189** cyclisiert wird (siehe Schema 34).<sup>161,162</sup>



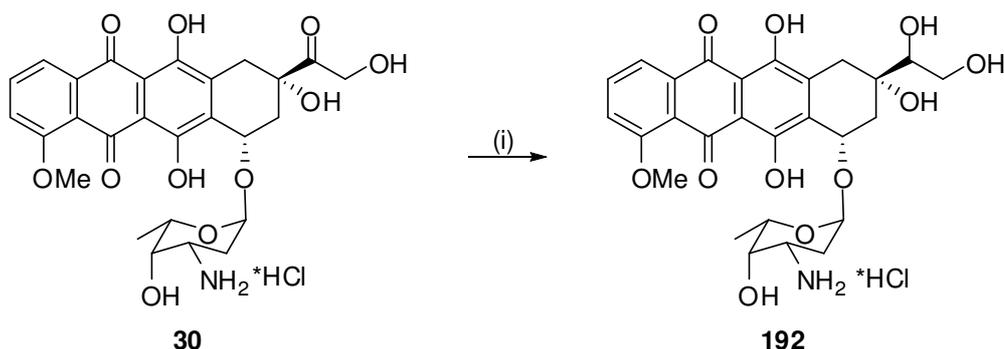
Schema 34: Mögliche Zerfallsprodukte von **30** und **180**

Die Hydrazon-Derivate **134** wurden auf ähnliches Verhalten hin getestet. Zu erwarten wäre, dass zunächst das im sauren Bereich labile Hydrazon und dann der Daunosaminrest (**186**) an C-7 abgespalten wird. Zum Vergleich wurde dieser und ein anderer Metabolit, das Doxorubicinol (**192**), gemäß der Literatur<sup>161,163</sup> hergestellt.

### 2.2.5.2 Synthese von Doxorubicinol (**192**) und Doxorubicinon (**180**)

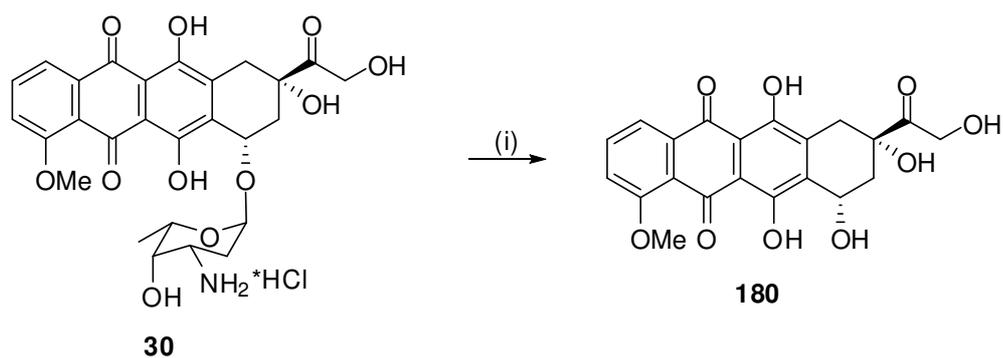
Doxorubicinol (**192**) und Aglycon **180** sind typische Metaboliten von Doxorubicin (**30**).<sup>161,163</sup> Diese sollten als Referenzsubstanzen zur Aufklärung des Zerfalls der Doxorubicin-Hydrazon-Konjugate **134** im wässrigen Medium dienen.

Doxorubicin (**30**) konnte mit NaCNBH<sub>3</sub> zu **192** reduziert werden (siehe Schema 35). Der pH-Wert wurde dabei genau auf 3.52 eingestellt und 6 h bei 23 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 1N NaOH auf pH 9.52 gebracht und extrahiert.



**Schema 35:** Reduktion von **30** zu **192**: Reagenzien und Bedingungen: (i) NaCHBH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, RT, quant..

Das Aglycon Doxorubicinon (**180**) konnte aus Doxorubicin (**30**) erhalten werden, indem man in 1 N HCl eine Stunde auf 90 °C erhitzt (siehe Schema 36).



Schema 36: Synthese von **180** aus **30**: Reagenzien und Bedingungen: (i) HCl, 90 °C, quant..

### 2.2.5.3 HPLC-Untersuchungen zur Stabilität von Doxorubicin-Hydrazonen 134

Die Verbindungen **30**, **134e**, **140e** und **180** (vergleiche Abbildung 26) wurden bei verschiedenen pH-Werten HPLC-chromatographisch untersucht (siehe Tabelle 5).

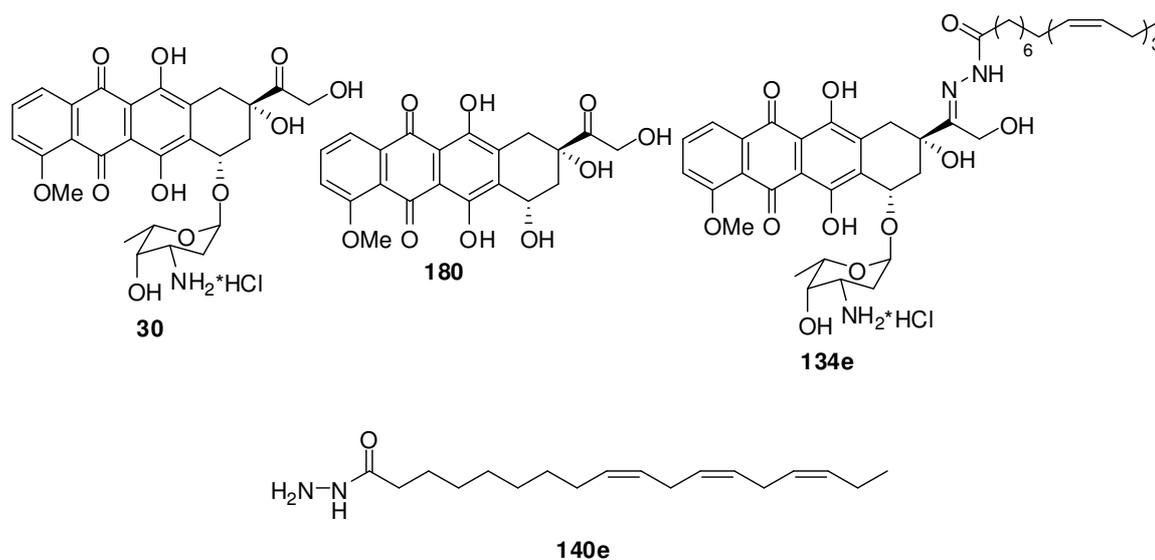
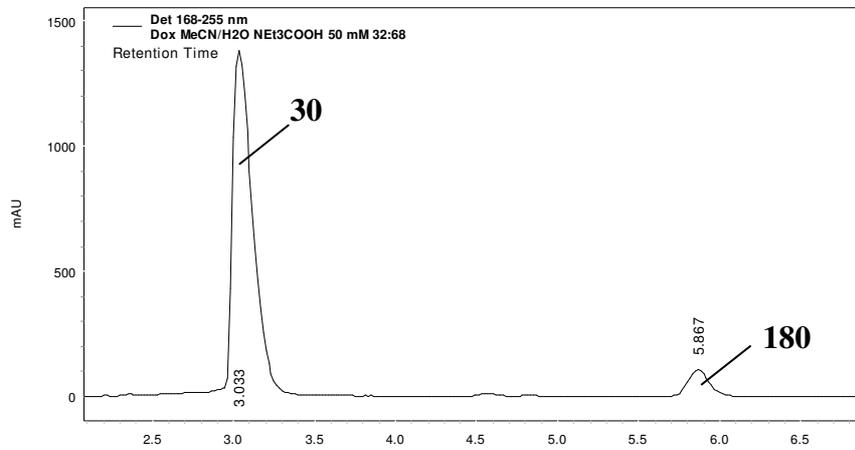


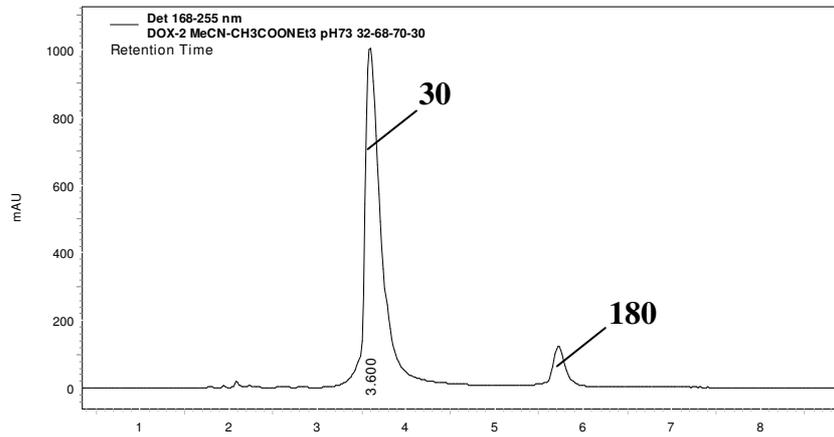
Abbildung 26: Strukturen von **30** (oben links), **180** (oben mitte), **134e** (oben rechts) und **140e** (unten)

Tabelle 5: HPLC-Chromatogramme von **30**, **180** und **134e** bei pH 2.8 und 7.3

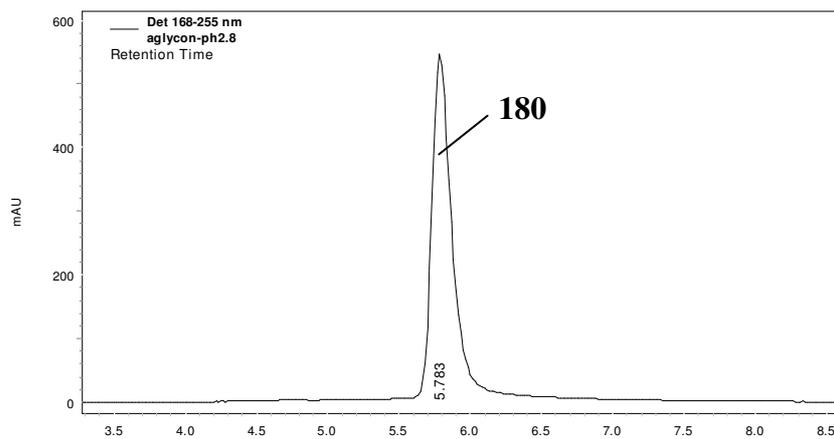
**30**  
pH 2.8



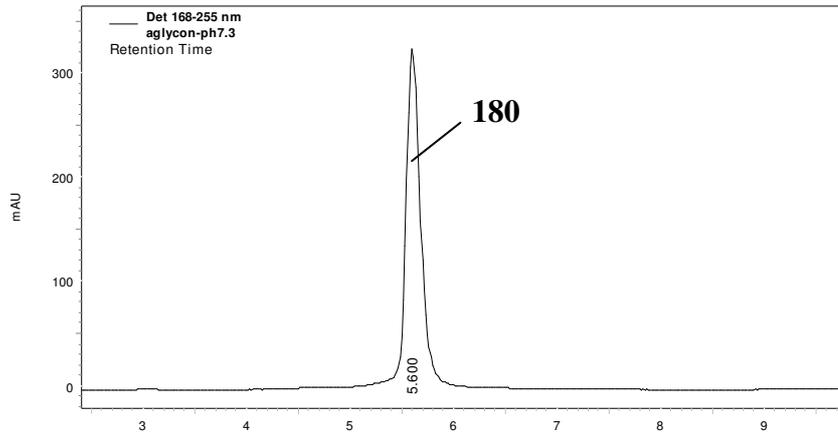
**30**  
pH 7.3



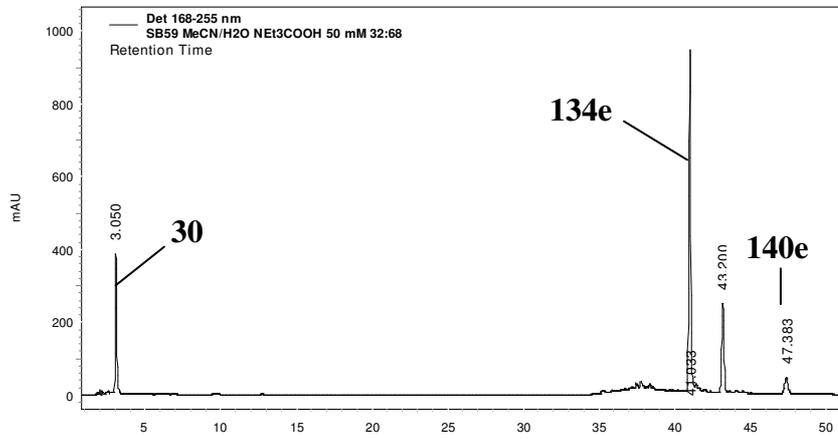
**180**  
pH 2.8



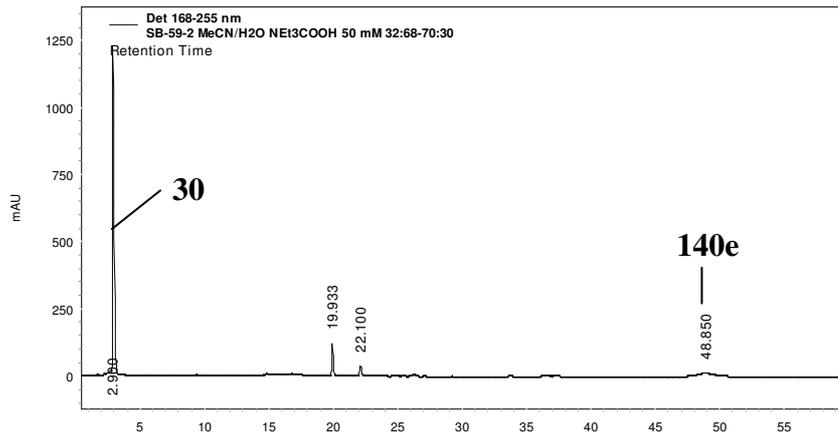
**180**  
pH 7.3

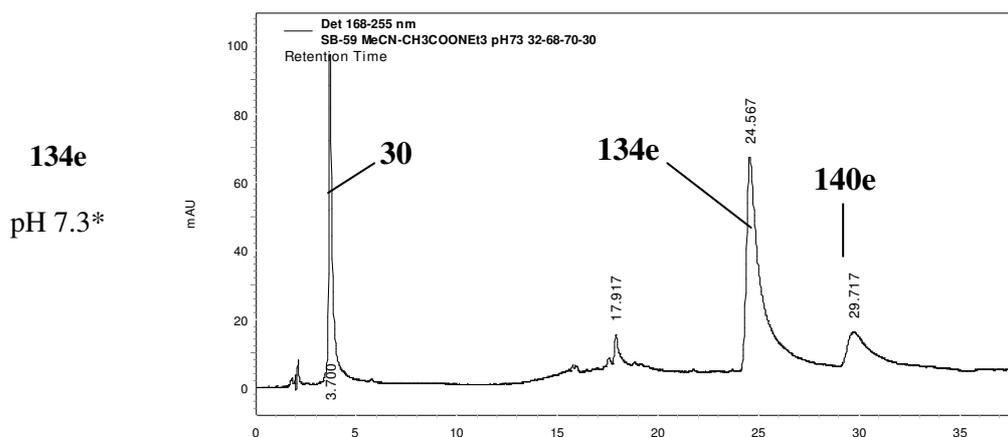


**134e**  
pH 2.8\*



**134e**  
pH 2.8\*





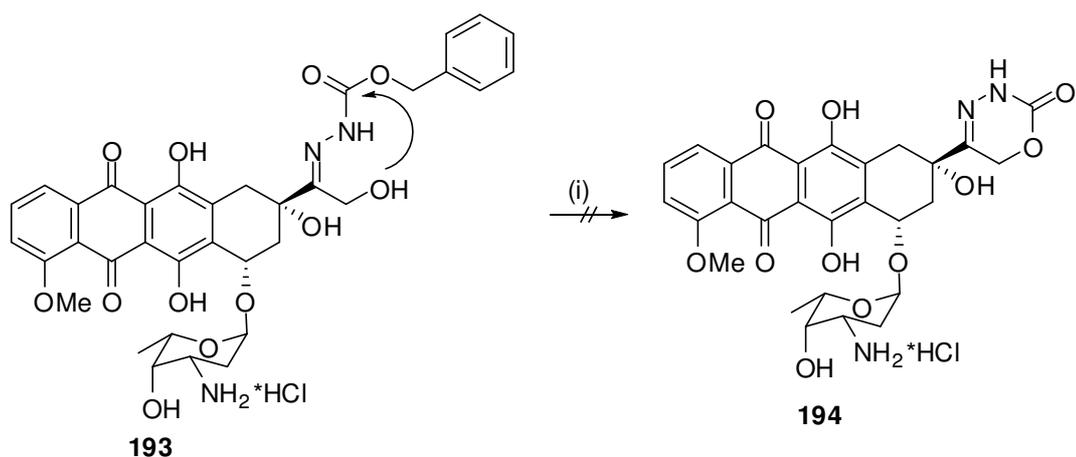
\* frisch hergestellte Lösung

\* 24 h zuvor hergestellte Lösung

Es konnte gezeigt werden, dass sich Doxorubicin-Linolensäurehydrazon **134e** in Lösung sowohl bei pH 2.8 als auch bei pH 7.3 relativ schnell zersetzt. In neutraler, ungepufferter Lösung konnte keine sinnvolle Trennung erhalten werden. Im sauren Bereich wurde das Hydrazon **134e** gespalten und man erhielt Doxorubicin (**30**) und das entsprechende Hydrazid **140e**. In der Literatur wird beschrieben, dass Doxorubicin-Hydrazone **134** bei pH 5 nach ca. 15 min fast vollständig in **30** und die entsprechenden Hydrazide **140** gespalten werden, während bei pH 7.4 selbst nach 48 h nur sehr wenig (> 5 %) Zersetzung eintritt.<sup>114,115</sup> Eine Zersetzung zu Doxorubicinon (**180**) und Daunosamin (**186**) konnte nicht beobachtet werden. Im basischen Bereich konnte allerdings eine Zunahme des Peaks bei 17 min beobachtet werden. Möglich wäre eine Ringschlussreaktion analog zu Schema 34.

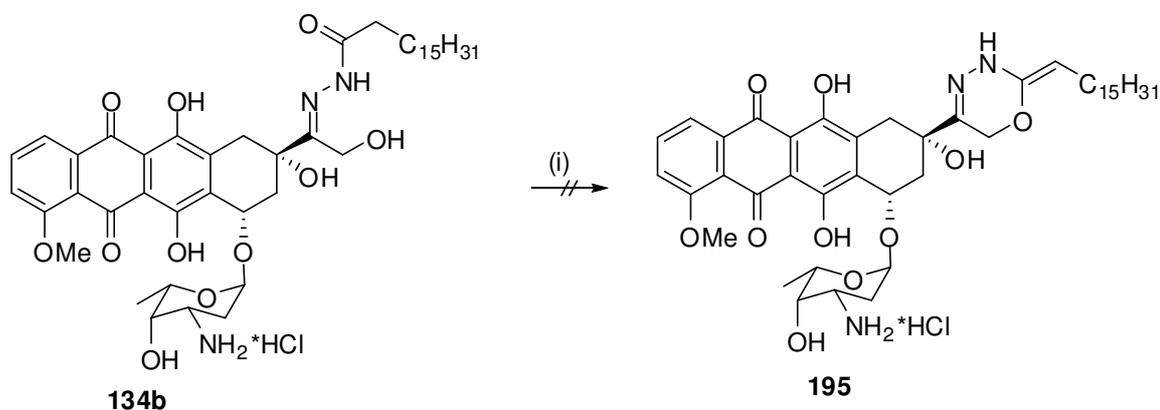
### 2.2.5.4 Untersuchung der Stabilität per NMR-Spektroskopie

*Fréchet et al.* berichten, dass bei Carboxylat-Hydrazone wie Verbindung **193** nach 24 h bei 37 °C im Dunkeln ein Ringschluss zu **194** stattfindet (siehe Schema 37).<sup>114</sup>



**Schema 37:** Ringschluss von **193** bei pH 7.4: Reagenzien und Bedingungen: (i) H<sub>2</sub>O, pH 7.4.

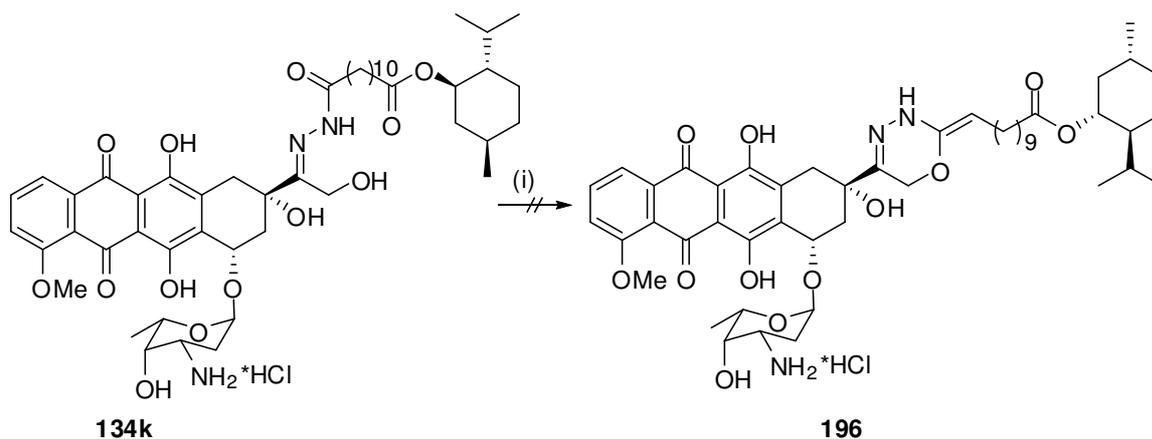
Aus diesem Grund wurden die Verbindungen **134b** und **134k** unter den gleichen Bedingungen untersucht.



**Schema 38:** versuchter Ringschluss von **134b** zu **195**: Reagenzien und Bedingungen: (i) H<sub>2</sub>O, pH 7.4, 35 °C.

Die Bildung von Verbindung **195** (Schema 38) konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Als Hauptfraktion lag **134b** vor. Die erhaltenen Nebenprodukte konnten nicht genau charakterisiert werden.

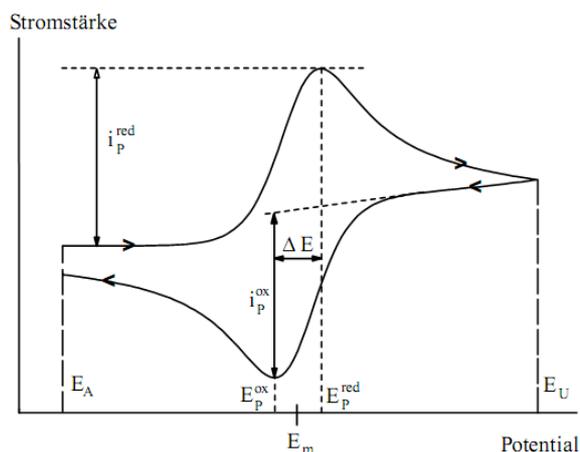
Auch Verbindung **134k** wurde 72 h bei pH 7.4 und 37 °C gerührt. Laut NMR konnte aber weder **196** noch ein anderer Metabolit identifiziert werden (Schema 39). Laut analytischer Dünnschichtchromatographie wäre eine Spaltung des Mentholesters möglich.



**Schema 39:** versuchter Ringschluss von **134k**; Reagenzien und Bedingungen: (i) H<sub>2</sub>O, pH 7.4, 35 °C.

### 2.2.5.5 Untersuchung der Redox Eigenschaften mittels Cyclovoltammetrie

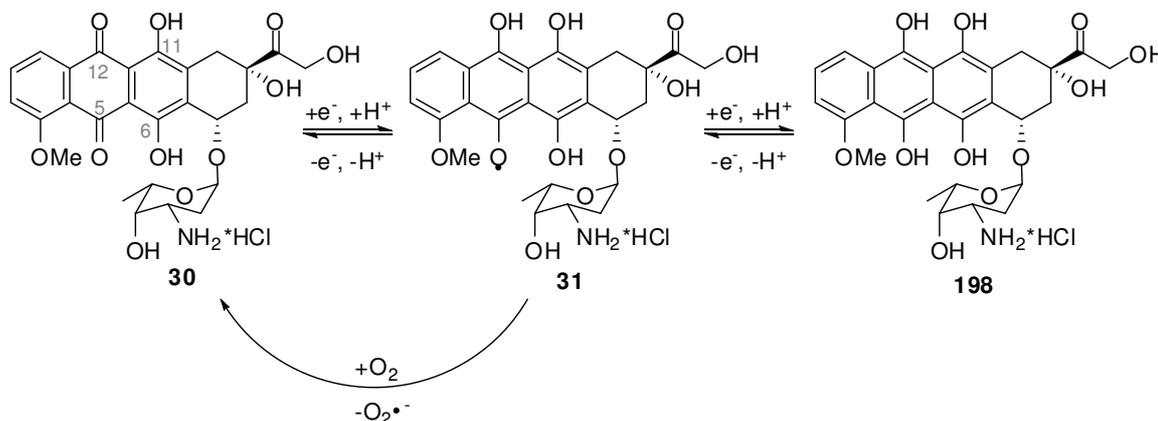
Mithilfe der Cyclovoltammetrie kann man die Thermodynamik von Redoxprozessen, die Kinetik heterogener Elektronentransferreaktionen und daran gekoppelte, chemische Folgeprozesse untersuchen. Die erhaltenen Cyclovoltagramme geben Auskunft über die elektrochemischen Eigenschaften von Redoxsystemen.<sup>164</sup> Abbildung 27 zeigt ein idealisiertes Cyclovoltogramm.



**Abbildung 27:** Idealisiertes Cyclovoltogramm eines reversiblen Einelektronenübergangs;  $E_p^{\text{red}}$  = Reduktionspotential,  $E_p^{\text{ox}}$  = Oxidationspotential,  $E_m$  = Mittelwertspotential,  $\Delta E$  = Signalseparation,  $i_p^{\text{ox}}$  = Oxidationsstrom,  $i_p^{\text{red}}$  = Reduktionsstrom,  $E_a$  = Anfangspotential,  $E_u$  = Umkehrpotential

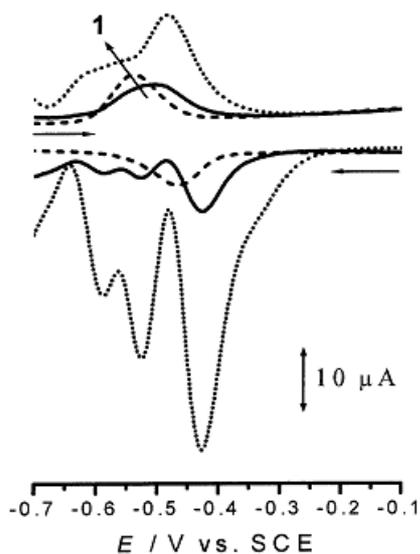
Bei einer solchen Messung wird an der sogenannten Arbeitselektrode eine Dreiecksspannung angelegt. Der für die Aufrechterhaltung der Spannung  $U$  (beziehungsweise das Potential) benötigte Strom zeigt in Bereichen, in denen elektrochemische Reaktionen ablaufen, sog. Stromspitzen an. Diese sind wiederum charakteristisch für die Art der ablaufenden Reaktion. Das Vorhandensein mehrerer Stromspitzen deutet darauf hin, dass eine Substanz über mehrere Stufen oxidiert bzw. reduziert wird.

Wie in Kapitel 1.2.3.2 bereits beschrieben spielt bei der Aktivität von Doxorubicin (**30**) und seinen Derivaten die Reduktion zum Hydrochinon über reaktive Semichinone und umgekehrt eine wichtige Rolle. Analog zu Schema 2 kann dieser Prozess auch ablaufen, wenn eine äußere Spannung angelegt wird (siehe Schema 40).



**Schema 40:** Reduktionsschritte von 30 und Reaktion mit Sauerstoff

Die Reduktion von Doxorubicin (**30**) geschieht am chinoiden System an C-5, C-12 (Potential:  $-0.40, -0.60$  V, pH 4.5) während die Oxidation am benachbarten Hydrochinon an C-6, C-11 stattfindet. Unter  $N_2$ -Atmosphäre geschieht das als reversibler Prozess. In mit Sauerstoff gesättigter Atmosphäre geschieht die Reduktion nicht mehr reversibel (siehe Abbildung 28).<sup>165-167</sup>

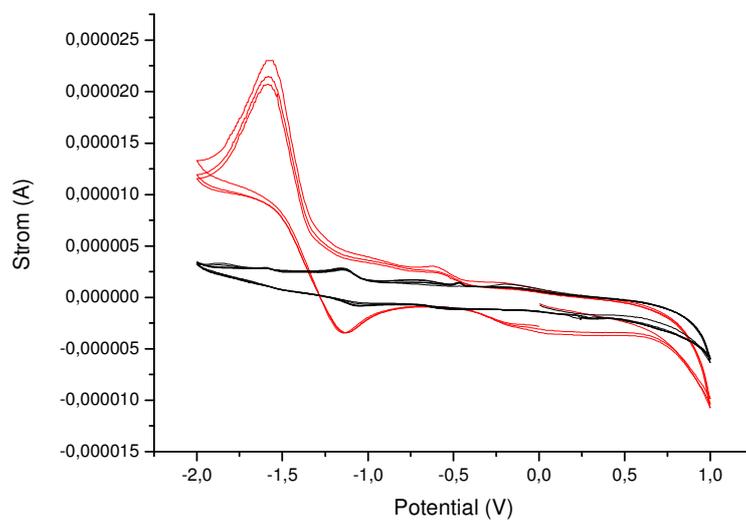
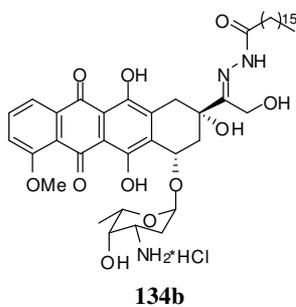
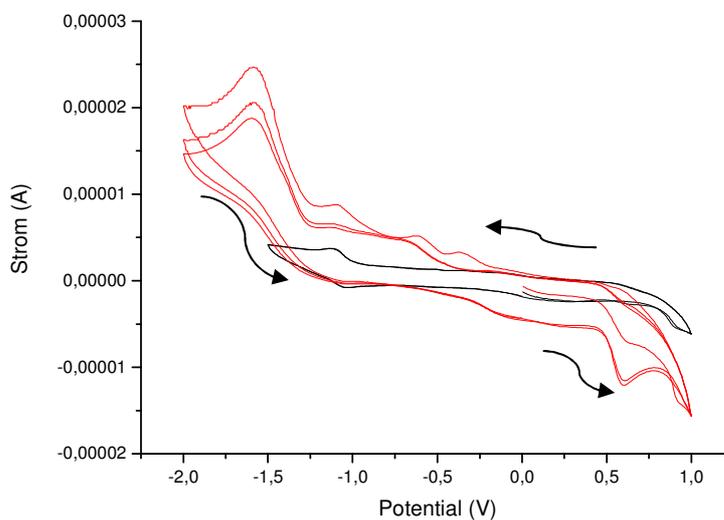
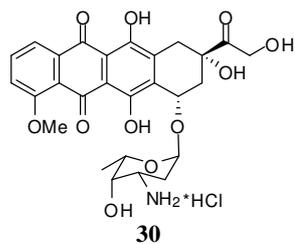


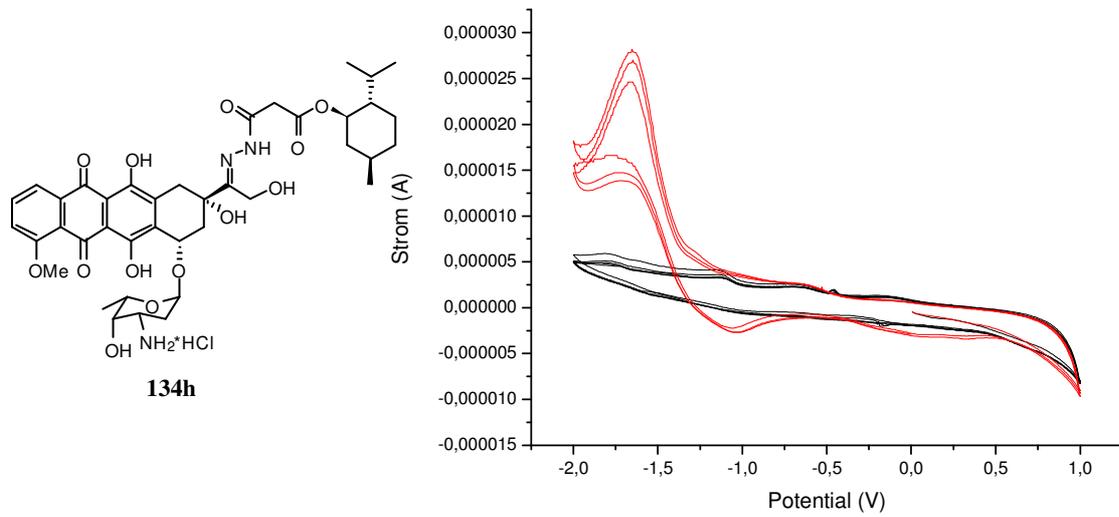
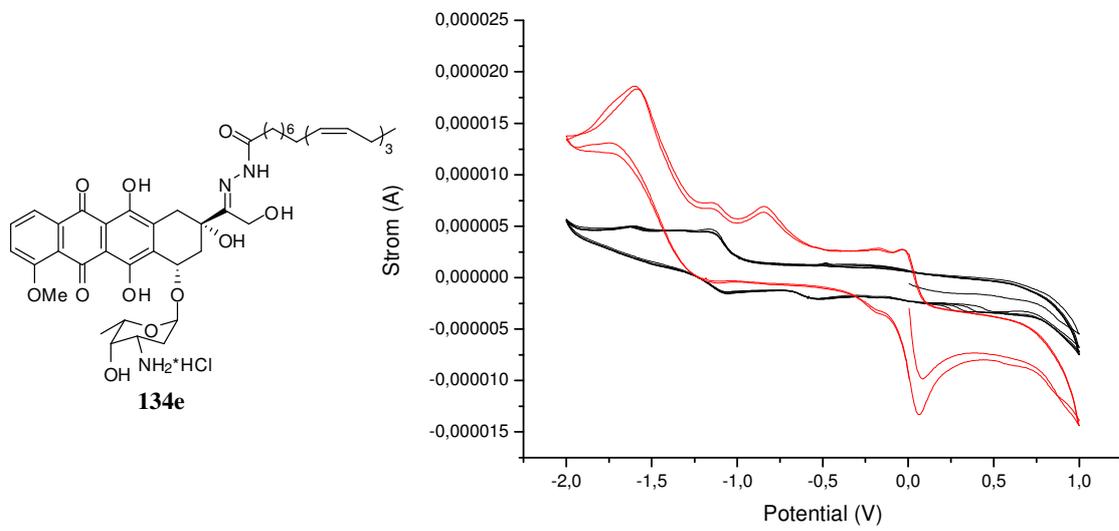
**Abbildung 28:** Hintergrundsubtrahiertes Differentialpulsvoltogramm von Doxorubicin ( $1 \mu M$ , in pH 4.5, 0.1 M Acetatpuffer; normale Atmosphäre (—), mit  $O_2$  gesättigt (···) und mit  $N_2$  gesättigt (---). Pulsamplitude 50 mV, Pulslänge 70 ms, Scanrate  $5 mVs^{-1}$ .<sup>167</sup>

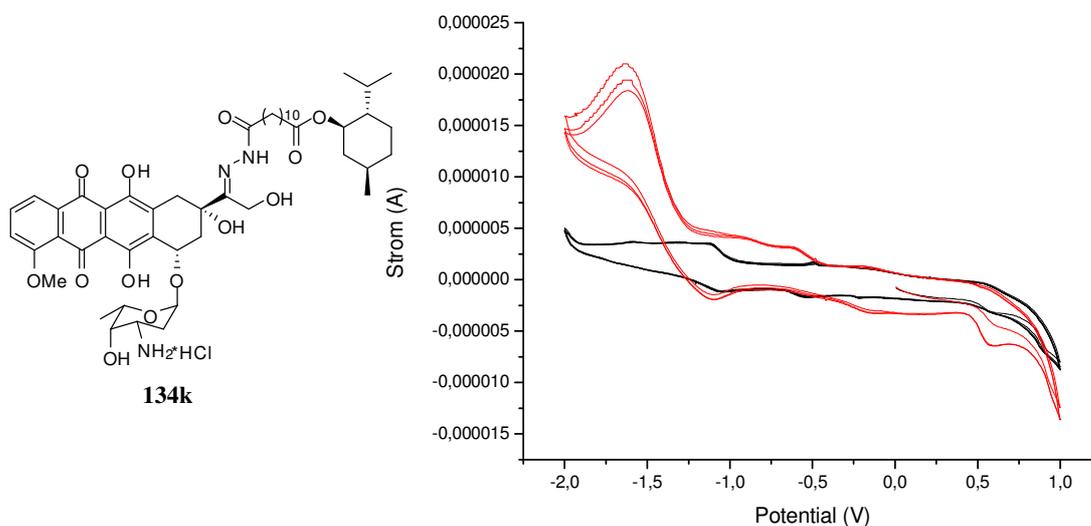
Die bei der Reduktion entstehenden ROS des Semichinons **31** reduzieren vorhandenen, molekularen Sauerstoff zum Superoxidradikal  $O_2^{\cdot-}$ , woraufhin das Chinongerüst wieder hergestellt wird ( $-0.47 V$ ). Dadurch wird das Aufkommen an ROS erhöht, ohne dass Doxorubicin (**30**) „verbraucht“ wird. Dieses Phänomen kann *in vivo* beobachtet werden und elektrochemisch durch den signifikanten Anstieg des Reduktionspeaks detektiert werden.

Die Hydrazon-Konjugate **134b**, **e**, **h** und **k** wurden auf ihr Redoxverhalten hin elektrochemisch untersucht (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Cyclovoltogramme von **30** und **134b**, **e**, **h** und **k**; Konzentration: 5  $\mu\text{M}$  in DMF, Scanrate: 49.98  $\text{mVs}^{-1}$ , bezogen auf  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$  (0.1 M in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), Startpunkt: 0.0 V;  $\text{N}_2$ -Atmosphäre: (—),  $\text{O}_2$ -Atmosphäre: (—)







Die Cyclovoltammogramme zeigen, dass die Reduktionspeaks unter Sauerstoffatmosphäre ausgeprägter erscheinen als unter Inertbedingungen. Daraus lässt sich schließen, dass viele ROS gebildet wurden. Zwischen Doxorubicin (**30**) und den Hydrazon-Derivaten **134b**, **e**, **h** und **k** lässt sich in der Intensität der Reduktion kein großer Unterschied erkennen. Allerdings fällt auf, dass bei **30** in später durchlaufenen Zyklen die Intensität stärker abnimmt als bei den Derivaten, was vermuten lässt, dass bei den Derivaten der Prozess reversibler verläuft als bei **30**. Zusätzlich war die Intensität bei **134e** geringer als bei anderen Konjugaten. Dies kann darauf hindeuten, dass die Doppelbindungen der Fettsäure mit den entstehenden ROS reagierten.



## 2.3 Thymochinon (198)

### 2.3.1 Schwarzkümmel und seine Inhaltsstoffe

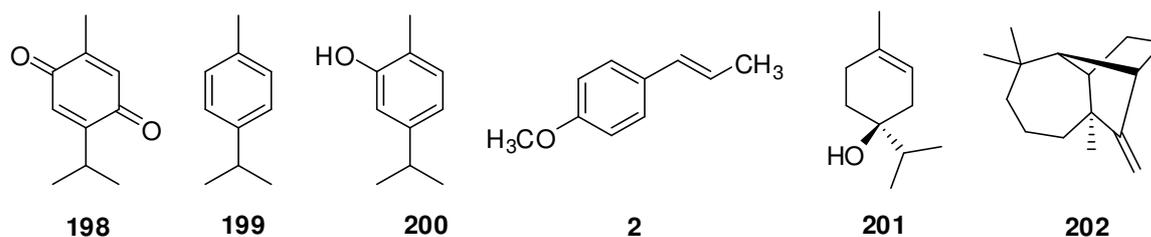
*Nigella sativa* oder auch der „echte Schwarzkümmel“ (siehe Abbildung 29) gehört zur Gattung der Hahnenfußgewächse (*Ranunculaceae*) und ist in Südeuropa, Indien, Westasien und Nordafrika beheimatet.<sup>168</sup>



Abbildung 29: Bilder von Blüte (links) und Samen (rechts) von *Nigella sativa*<sup>2</sup>

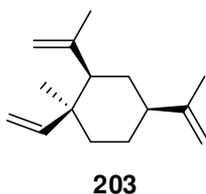
Neben seiner Eigenschaft als Gewürz wird er auch seit vielen Jahren in der traditionellen islamischen Medizin verwendet. Der Prophet Mohamed beschrieb: „im Schwarzkümmel gibt es Heilung für jede Erkrankung mit Ausnahme des Todes“.

So verschafft er Linderung bei Asthma, Bluthochdruck, Diabetes, Entzündungen, Erkältung, Kopfschmerzen, Ekzemen, Fieber, Schwindelanfällen und vielem mehr.<sup>169</sup> Hauptbestandteile der Samen dieses Alleskönners sind neben ungesättigten Fettsäuren Thymochinon (**198**) (54 %), *p*-Cymol (**199**), Carvacrol (**200**), Anethol (**2**), 4-Terpineol (**201**) und Longifolen (**202**) (siehe Abbildung 30). Das ätherische Öl wird allgemein als relativ untoxisch beschrieben.<sup>168,170</sup>



**Abbildung 30:** Strukturformeln von Thymochinon (**198**), *p*-Cymol (**199**), Carvacrol (**200**), Anethol (**2**), 4-Terpineol (**201**) und Longifolen (**202**) (von links nach rechts)

*Edris et al.* stellten fest, dass je nach Herstellungsart des Schwarzkümmelöls die Zusammensetzung unterschiedlich ist, seine Aktivität jedoch gleich bleibt. Durch mechanisches Auspressen bzw. Extraktion der Samen mit Hexan und anschließender Wasserdampfdestillation des Öls wird fast kein Thymochinon (**198**) gewonnen, während man durch direkte Wasserdampfdestillation der verkleinerten Samen ein ätherisches Öl mit hohem Thymochinonanteil erhält. Dennoch zeigen beide Öle Aktivität, was auf eine weitere, wirksame Komponente, das  $\beta$ -Elemenen (**203**) (siehe Abbildung 31), hindeutet.<sup>171</sup>



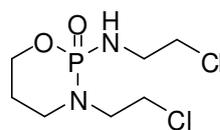
**Abbildung 31:** Strukturformel von  $\beta$ -Elemenen (**203**)

### 2.3.2 Aktivität von Thymochinon (**198**)

Im Allgemeinen werden die positiven Eigenschaften des Schwarzkümmelöls dem Thymochinon (**198**) zugeschrieben. Dieses wurde erstmals 1963 von *El-Dakhakhany et al.* isoliert.<sup>172</sup> Neben seiner chemopreventiven und entzündungshemmenden Aktivität wirkt **198**, wie viele andere Chinone, in seiner reduzierten Form als Antioxidans. So kann es die Produktion von 5-Hydroxyeicosatetraen- sowie 5-Lipoxygenaseprodukten inhibieren und somit vor Darmkrebs schützen.<sup>173</sup> Weiterhin wirkt **198** auf das Immunsystem, indem es die Entzündungsmediatoren regelt.

Allgemein kann TQ (**198**) den oxidativen Stress in der Zelle vermindern. Das bedeutet, es kann als Radikalfänger für ROS fungieren, Superoxiddismutase (SOD), Katalase und Glutathionperoxidase reduzieren sowie Eisen-abhängige mikrosomale Lipidperoxidation inhibieren.<sup>174-179</sup>

Seine wichtigste Eigenschaft ist allerdings seine antiproliferative Aktivität bei Kolorektalkarzinomen, malignen Brustkarzinomen, Osteosarkomen, Ovarialkarzinomen, myeloblastischer Leukämie und Pankreaskarzinomen. Für gesunde Zellen hingegen ist **198** nahezu unschädlich.<sup>3</sup> TQ (**198**) zeigt sowohl antiproliferative als auch zytotoxische Effekte. In Xenograft-Modellen konnte gezeigt werden, dass das Tumorwachstum durch Inhibition des Zellzyklusarrestes, genauer gesagt deren Regulationsproteinen, verzögert wird.<sup>179</sup> Der genaue Wirkmechanismus ist allerdings noch nicht vollständig erforscht. Literaturbekannt ist, dass **198** über einen p-53-abhängigen<sup>180</sup> und auch einen p-53-unabhängigen Mechanismus<sup>181</sup> Apoptose induzieren kann. **198** zeigt wachstumshemmende Effekte, Inhibition der DNA-Synthese und zellzyklusregulierende Eigenschaften. Es führt zur Bildung von ROS, die zu seiner antitumoralen Aktivität beitragen.<sup>182</sup> Auch eine Inhibition der Polo-like Kinase 1 (PLK 1) scheint eine wichtige Rolle zu spielen.<sup>183</sup> Besonders auffallend sind jedoch seine positiven Effekte in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Kombination mit Ifosamid (**204**, Holoxan<sup>®</sup>) erhöhte im Tierversuch dessen Aktivität, während sowohl die von Cisplatin induzierte Nephrotoxizität als auch die Cardiotoxizität von Doxorubicin vermindert werden kann.<sup>3,184-186</sup>



**204**

**Abbildung 32:** Strukturformel von Ifosamid (**204**)

### 2.3.3 Funktionalisierung von Thymochinon (198)

#### 2.3.3.1 Allgemeines

Es sollten TQ-Derivate mit möglichst intaktem *para*-Chinon-Grundgerüst hergestellt werden, die zu einer erhöhten Akkumulation in der Tumorzelle führen. Durch Funktionalisierung von TQ (**198**) sollte eine bessere Löslichkeit, Membrangängigkeit oder selektive Erkennung von möglichen tumorspezifischen Rezeptoren erreicht werden. Die Reste sollten dabei nicht nur Transportfunktion haben, sondern auch synergetische antiproliferative Wirkung aufweisen. Mögliche Positionen für Funktionalisierungen sind zum einen die Carbonylgruppe an C-1 oder der C-3-Kohlenstoff (siehe Abbildung 33).

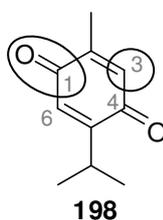
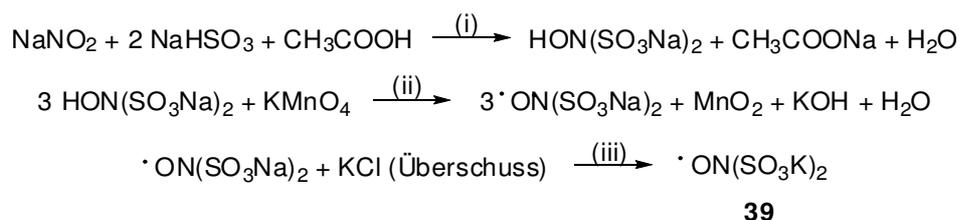


Abbildung 33: Möglichkeiten für eine Derivatisierung von TQ (**198**)

**198** verfügt nicht über viele funktionelle Gruppen, die zu einer Derivatisierung geeignet sind. Gute Möglichkeiten stellen die Synthese von Hydrazonen analog zu Kapitel 2.2.3.1, sowie C-C-Verknüpfungen, wie in Kapitel 1.2.5.2 beschrieben, dar. Um Derivate (siehe Kapitel 1.2.5.1) herzustellen, müssen am Chinongerüst zunächst für  $S_N$ -Reaktionen geeignete Heteroatome eingeführt werden. Oft gelingt das am besten bereits vor der Oxidation von Thymol (**151**) zu **198**. Diese so veränderten Chinone können auch selbst interessante Wirkstoffe darstellen.

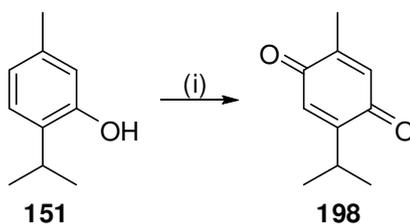
#### 2.3.3.2 Synthese von Thymochinon (198)

TQ (**198**) konnte relativ einfach durch Oxidation von Thymol (**151**) mit MCPBA<sup>31</sup> oder Frémys Salz (**39**) erhalten werden. **39** konnte aus  $\text{NaNO}_2$  und  $\text{NaHSO}_3$  durch Oxidation mit  $\text{KMnO}_4$  und anschließendem Na-K-Austausch erhalten werden (siehe Schema 41).<sup>37</sup>



**Schema 41:** Synthese von Frémys Salz (**39**): Reagenzien und Bedingungen: (i) Eis; (ii)  $\text{NH}_3$ , Eis; (iii)  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 68 %.

Für die Oxidation von **151** wurden vier Äquivalente **39** benötigt (Schema 42). Der genaue Mechanismus der Oxidation ist in Kapitel 1.2.4.1.2 beschrieben.

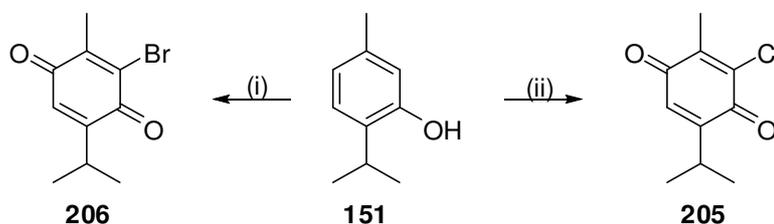


**Schema 42:** Oxidation von **151** zu **198**: Reagenzien und Bedingungen : (i)  $\cdot\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$  (**39**), NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , RT, 89 %.

### 2.3.3.3 Funktionalisierung des Grundgerüsts

#### 2.3.3.3.1 3-Chlorothymochinon (**205**) und 3-Bromothymochinon (**206**)

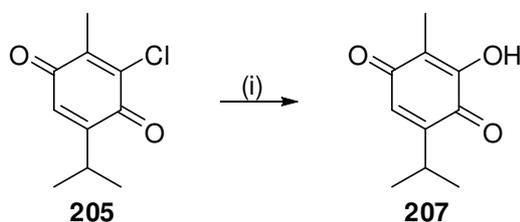
3-Chlorothymochinon (**205**) bzw. 3-Bromothymochinon (**206**) konnte aus **151** durch Oxidation mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in Gegenwart von HCl bzw. HBr in guten Ausbeuten erhalten werden (siehe Schema 43).<sup>187</sup>



**Schema 43:** Synthese von 3-Chlorothymochinon (**205**) und 3-Bromothymochinon (**206**): Reagenzien und Bedingungen: (i) HBr,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 84 %; (ii) HCl,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 89 %.

### 2.3.3.3.2 3-Hydroxythymochinon (207)

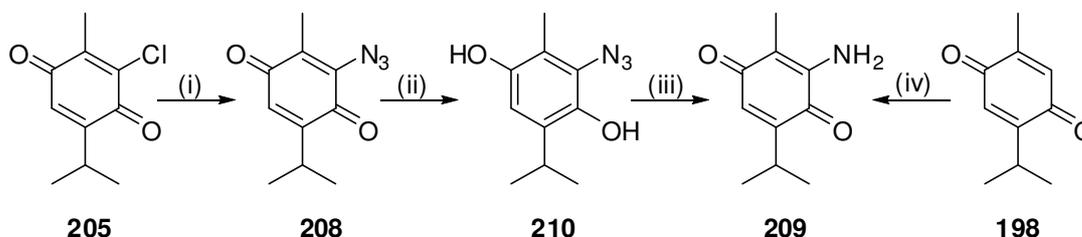
**205** kann als vinyloges Säurechlorid angesehen werden und konnte demnach leicht durch Zugabe von NaOH zu 3-Hydroxychinon **207** hydrolysiert werden (siehe Schema 44).<sup>188</sup>



**Schema 44:** Herstellung von 3-Hydroxythymochinon (**207**) aus **205**: Reagenzien und Bedingungen: (i) NaOH, MeOH, RT, 72 %.

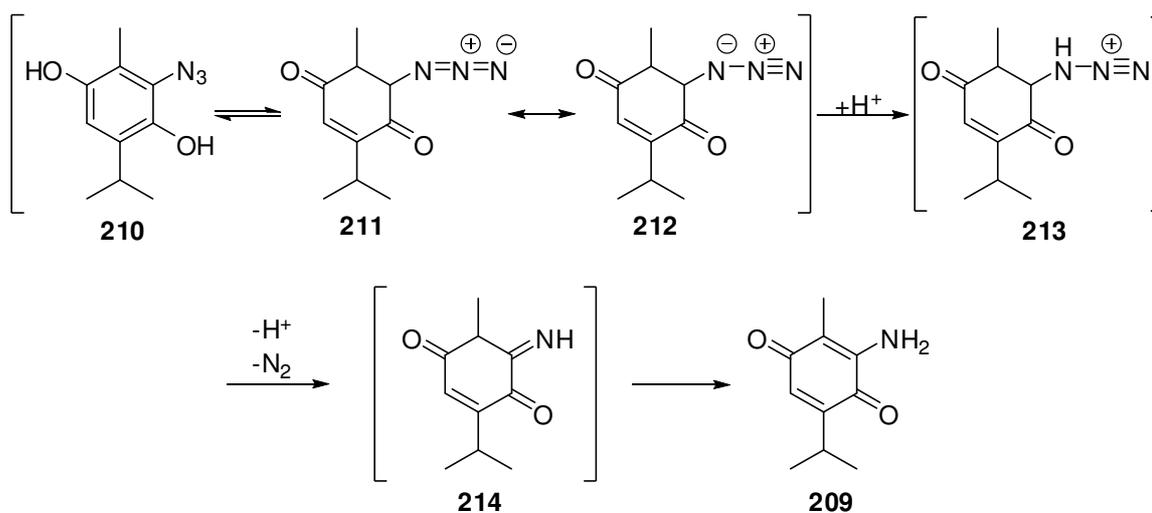
### 2.3.3.3.3 3-Azido- (**208**) und 3-Aminothymochinon (**209**)

**209** konnte entweder durch direkte Reaktion von TQ (**198**) mit NaN<sub>3</sub> und anschließender Abspaltung von N<sub>2</sub> oder ausgehend von **205** über 3-Azidothymochinon **208** erhalten werden (siehe Schema 45). Der indirekte Weg ausgehend von 3-Chlorothymochinon (**205**) als Edukt ist aufgrund seiner besseren Ausbeute und Reproduzierbarkeit zu bevorzugen.<sup>189</sup>



**Schema 45:** Synthese von 3-Aminothymochinon (**209**): Reagenzien und Bedingungen: (i) NaN<sub>3</sub>, EtOH, H<sub>2</sub>O, RT, 97 %; (ii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, EtOH, H<sub>2</sub>O, RT, 92 %; (iii), CHCl<sub>3</sub>, Rückfluss, 69 %; (iv), NaN<sub>3</sub>, Trichloressigsäure, 68 °C, 0 – 57 %.

**205** wurde zunächst mit NaN<sub>3</sub> versetzt. Das in nahezu quantitativer Ausbeute entstandene 3-Azido-Thymochinon (**208**) wurde anschließend mithilfe von gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-Lösung unter Luftausschluss zu Hydrochinon **210** reduziert. Dabei ist darauf zu achten, dass die Lösung nicht über 25 °C erwärmt wird, da sonst Zersetzung stattfindet. Das entstandene Hydrochinon **210** wurde 2 h unter Licht- und Luftausschluss in trockenem CHCl<sub>3</sub> unter Rückfluss erhitzt, wobei folgende Reaktion stattfand:<sup>190</sup>

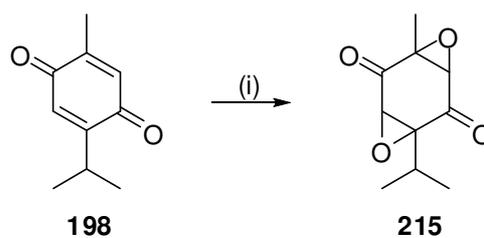


Schema 46: Mechanismus der Umlagerung von 210 zu 209

Da bei dieser Reaktion keine Elektronen aufgenommen oder abgegeben werden, handelt es sich hier nicht um eine Oxidations- bzw. Redoxreaktion, sondern vielmehr um eine Umlagerung.

#### 2.3.3.3.4 Epoxythymochinon 215

Cyclohexan-Epoxide oder Chinon-Epoxide treten oft in der Natur auf und weisen meist interessante, biologische Eigenschaften wie antibiotische, antibakterielle und auch Antitumoraktivitäten auf.<sup>191</sup> Aus diesem Grund sollte auch ein TQ-Analogon **215** hergestellt werden. TQ (**198**) konnte mit Hilfe von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und TBAF leicht epoxidiert werden.<sup>192</sup> Die Epoxidation fand unabhängig von der Menge an zugegebenen Oxidationsmittel stets an beiden Doppelbindungen statt (siehe Schema 47). Dieses Phänomen könnte durch eine erhöhte Stabilität des entstandenen Di-Epoxids **215** erklärt werden.



Schema 47: Synthese von Epoxythymochinon (**215**): Reagenzien und Bedingungen: (i) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TBAF, RT, 75 %.

**215** erwies sich als ungewöhnlich stabil. Der Epoxidring konnte selbst unter Zugabe von  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und mehreren Tagen Rückfluss nicht geöffnet werden.

### 2.3.3.3.5 Diazoanaloga von Thymochinon (**198**)

Da das antibiotische und zytostatische Lagunamycin (**216**)<sup>193,194</sup>, eine Diazoverbindung eines *Streptomyces*-Metaboliten, strukturelle Ähnlichkeit mit **198** besitzt, könnten Diazo-TQ-Analoga wie z.B. **217**, **218** oder **219** (siehe Abbildung 34) auch ähnliche Aktivitäten aufweisen.

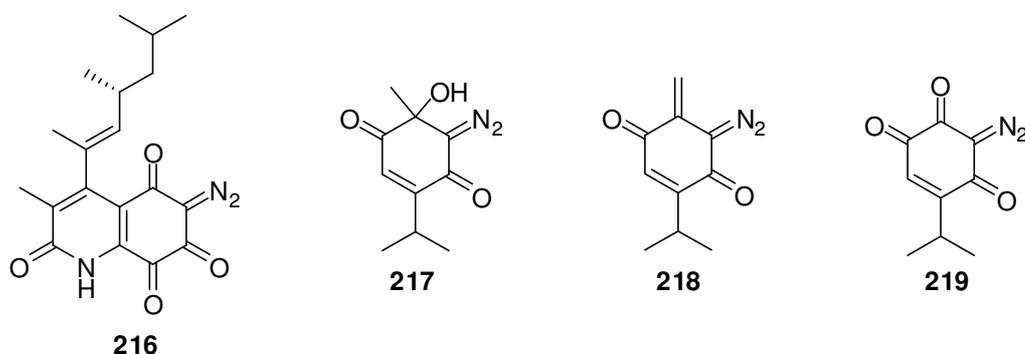
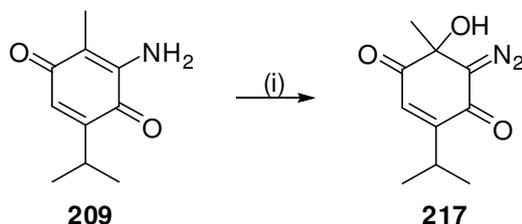


Abbildung 34: Strukturformeln von Lagunamycin (**216**) und möglichen Diazo-Analoga (**217**, **218**, **219**) von **198** (von links nach rechts)

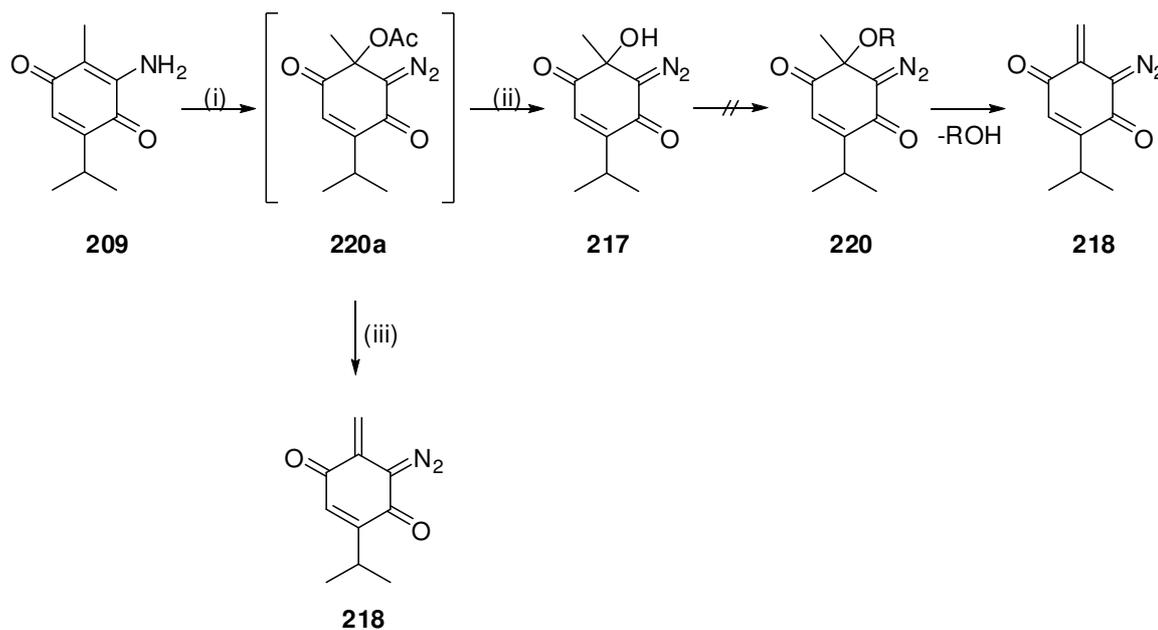
Ausgehend von 3-Amino-TQ (**209**) war Diazoverbindung **217** leicht zugänglich (siehe Schema 48). **217** konnte durch Zugabe von  $\text{NaNO}_2$  in  $\text{CH}_3\text{COOH}$  in guten Ausbeuten erhalten werden.<sup>195</sup>



Schema 48: Synthese von **217** ausgehend von **209**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , RT, 86 %.

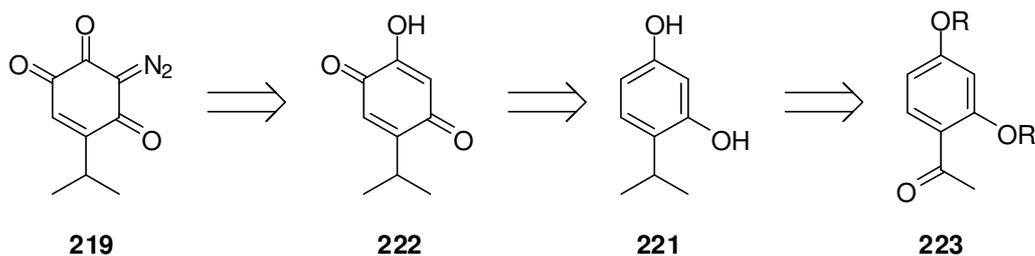
Durch formelle Abspaltung von  $\text{H}_2\text{O}$  sollte man zu **218** gelangen. Zunächst wurde versucht, den Alkohol **217** mit DCC zu aktivieren und als DHU zu eliminieren. Mesylierung

und Acetylierung von **217** sowie auch eine direkte Diazotierung von 3-Amino-TQ (**209**) mit  $\text{NO}^+\text{BF}_4^-$  gelangen nicht. Aus diesem Grund wurde das *in situ* entstehende Acetat **220** aufgefangen und direkt mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure versetzt (siehe Schema 49). Nach Aufarbeitung konnten geringe Mengen der Diazoverbindung **218** erhalten werden. Allerdings ist die Abspaltung von  $\text{N}_2$  immer begünstigt, weswegen sich die Ausbeuten dieser Reaktion nicht nennenswert steigern lassen.



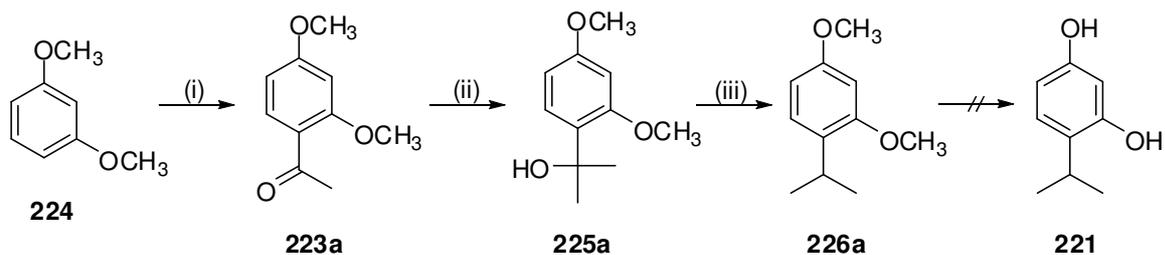
**Schema 49:** Synthese von **218**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (ii)  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 86 %; (iii) *p*-Tos-OH,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 8 %.

Aufwendiger gestaltete sich jedoch die Synthese von **219**. Im Gegensatz zu den Diazoverbindungen **217** und **218** konnte hierbei nicht von substituierten TQ-Verbindungen ausgegangen werden. Es musste ein TQ-Derivat **221** synthetisiert werden, welches anstatt einer Methylgruppe eine Hydroxygruppe trägt. Dieses könnte mit Frèmys Salz (**39**) zu Chinon **222** oxidiert und mit Hilfe von *p*-Tosylazid direkt diazotiert werden (siehe Schema 50).<sup>193,196,197</sup>



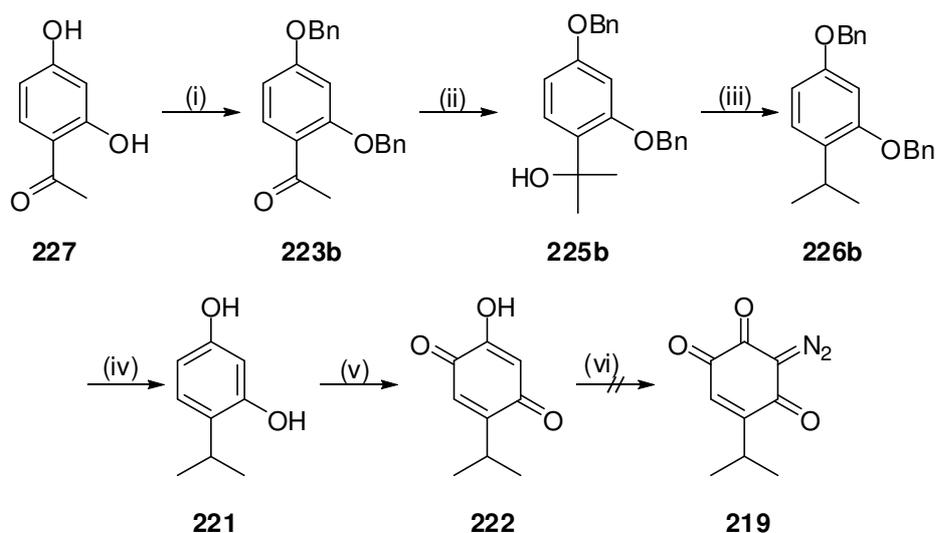
Schema 50: Retrosynthese von **219**

Hierfür wurde von 1,3-Dimethoxybenzol (**224**) ausgegangen, welches zunächst mit AcCl acyliert wurde. Die zweite Methylgruppe konnte durch eine Grignard-Reaktion mit  $\text{CH}_3\text{-I}$  eingeführt werden. Der erhaltene, tertiäre Alkohol **225a** konnte direkt mit  $\text{Et}_3\text{SiH}$  zu **226a** reduziert werden (siehe Schema 51). Die Methylether sollten eigentlich mit  $\text{BBr}_3$  oder  $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$  gespalten werden.



Schema 51: Versuchte Synthese von **221**: Reagenzien und Bedingungen: (i) AcCl,  $\text{AlCl}_3$ , DCE, RT, 62 %; (ii) Mg,  $\text{CH}_3\text{I}$ , Diethylether, Benzol, Rückfluss, 99 %; (iii)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 76 %.

**221** konnte auf diesem Weg nicht erhalten werden. Aus diesem Grund wurde die Synthese mit benzylgeschütztem Acetophenon **223b** wiederholt (siehe Schema 52).

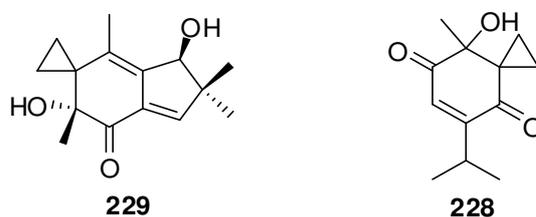


**Schema 52:** Versuch der Synthese von **219**: Reagenzien und Bedingungen: (i) BnBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, Rückfluss, 98 %; (ii) Mg, CH<sub>3</sub>I, Diethylether, Benzol, Rückfluss, 90 %; (iii) Et<sub>3</sub>SiH, -78°C, 91 %; (iv) AlCl<sub>3</sub>, PhNEt<sub>2</sub>, DCM, RT, 63 %; (v) ·ON(SO<sub>3</sub>K)<sub>2</sub> (**39**), H<sub>2</sub>O, NaOH, CH<sub>3</sub>COOH, RT, 32 %; (vi) *p*-Tos-N<sub>3</sub>, EtOH, NEt<sub>3</sub>, 0 °C.

Durch die Wahl der Benzylschutzgruppe konnte sowohl **221** als auch **222** sauber erhalten und auch mit Tosylazid umgesetzt werden. Leider konnte weder **219** oder ein anderes definiertes Produkt erhalten noch Edukt **222** zurückgewonnen werden.

### 2.3.3.3.6 Cyclopropyl-Thymoquinon **228**

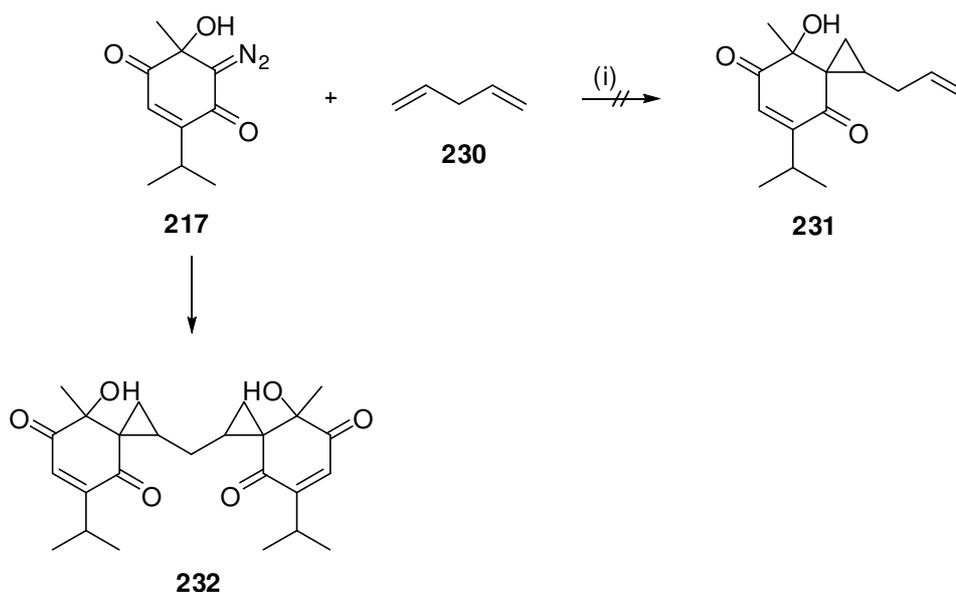
Die Struktur des bioaktiven Naturstoffs Illudin M (**229**) stellt ebenfalls ein interessantes Vorbild für eine Modifikation von TQ (**198**) dar (siehe Abbildung 35).



**Abbildung 35:** Strukturformeln von Illudin M (**229**) (rechts) und dem entsprechendem TQ-Analogon (**228**) (links)

Diazoverbindungen bieten die Möglichkeit, Cyclopropanringe in ein System einzuführen. Dies geschieht unter Katalyse von Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> mit Alkenen.<sup>198</sup> Der Einfachheit halber

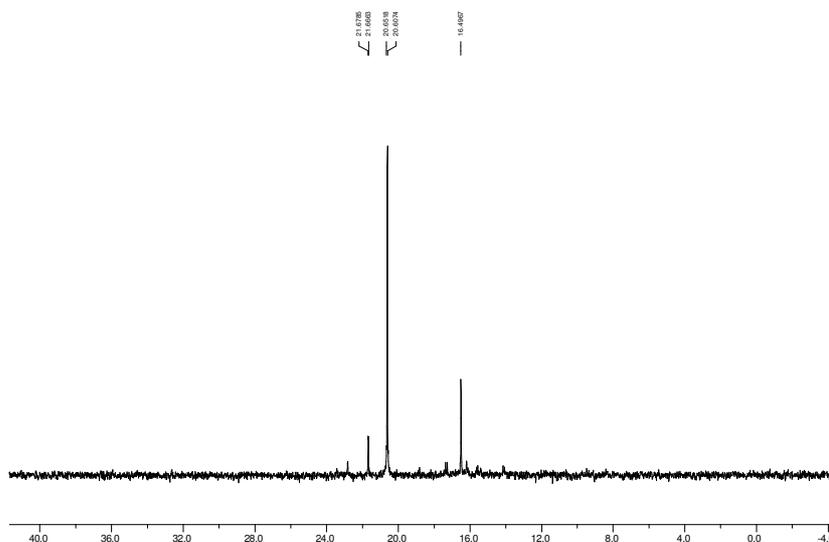
wurde nicht Ethen, sondern andere, schwerer flüchtige Alkene verwendet. Erste Versuche mit Cyclohexen und Styrol führten zu keinem Ergebnis. Mit 1,4-Pentadien (**230**) konnte nicht Verbindung **231**, sondern Dimer **232** isoliert werden (siehe Schema 53). Allerdings wurde das Cyclopropylgerüst bei der Aufreinigung über präparative Dünnschichtchromatographie weitgehend zerstört. Versuche, Verbindung **232** gezielt zu synthetisieren führten zu keinem Ergebnis.



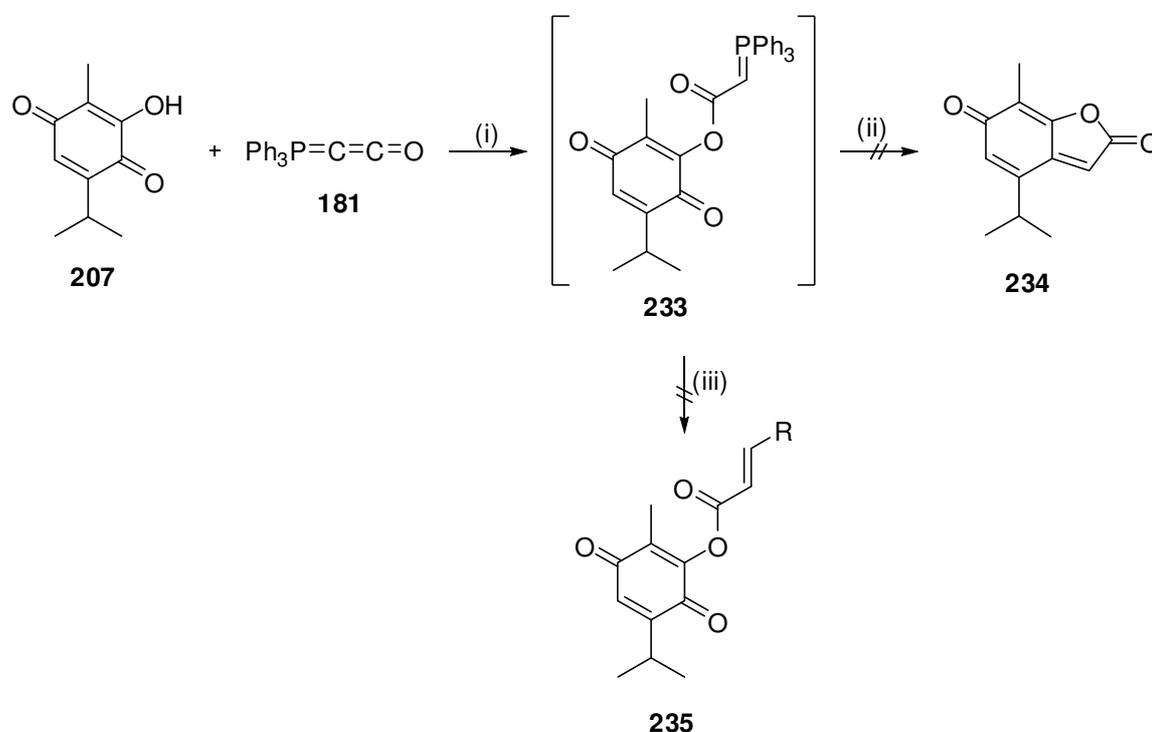
Schema 53: Cyclopropanierung von **217**: Reagenzien und Bedingungen: (i) Rh(OAc)<sub>2</sub>, DCM, -20 °C.

### 2.3.3.3.7 Reaktion von 3-Hydroxythymochinon (**207**) und Ketenylidetriphenylphosphoran (**181**)

3-Hydroxy-TQ (**207**) wurde unter Zugabe von einer katalytischen Menge an Benzoesäure mit Ketenylidetriphenylphosphoran (**181**) versetzt. Durch Reaktionskontrolle per <sup>31</sup>P-NMR ließ sich nach 24 h rühren bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz von **181** zu Ylid **233** (Abbildung 36) erkennen, das dann unter erhöhter Temperatur (Rückfluss) eine Wittigreaktion zu Verbindung **234** eingehen sollte (siehe Schema 54).


 Abbildung 36:  $^{31}\text{P}$ -NMR (in THF) von **233**

Eine intramolekulare Wittigreaktion zu Verbindung **234** fand nicht statt. Allerdings könnte versucht werden, aus Ylid **233** mit verschiedenen Aldehyden TQ-Ester **235** zu erhalten. Auch hier konnte kein Produkt isoliert werden (Schema 54).



**Schema 54:** Reaktion von **207** mit **181**: Reagenzien und Bedingungen: (i) Benzoesäure, THF, RT; (ii) Rückfluss; (iii) R-CHO, Benzoesäure, THF, RT  $\rightarrow$  Rückfluss.

### 2.3.3.3.8 Aktivitäten der im Grundgerüst funktionalisierten Thymochinonderivate

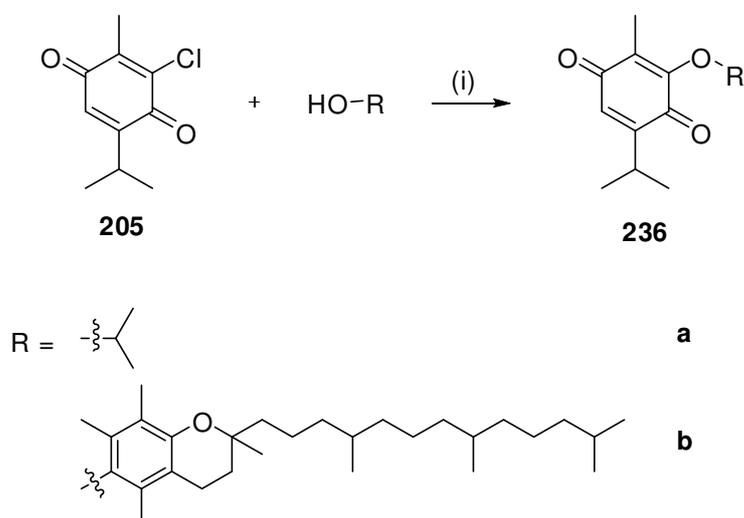
Keines der Derivate zeigte nennenswerte antiproliferative Aktivität oder im Fall der Diazoverbindungen **217** und **218** sowie **232** ausreichende Stabilität. Aus diesem Grund wurden noch nicht vollständige bzw. nicht optimierte Synthesen nicht weiter verfolgt. Die halogenierten oder hydroxylierten Chinone **205**, **206** und **207**, sowie Amin **209** und **208** konnten als Edukte für weitere Funktionalisierung verwendet werden.

### 2.3.3.4 Derivatisierung von Thymochinon (198) über funktionelle Gruppen

#### 2.3.3.4.1 Thymochinon-Ether **236**

##### 2.3.3.4.1.1 aus 3-Chloro- bzw. 3-Bromothymochinon (**205**, **206**)

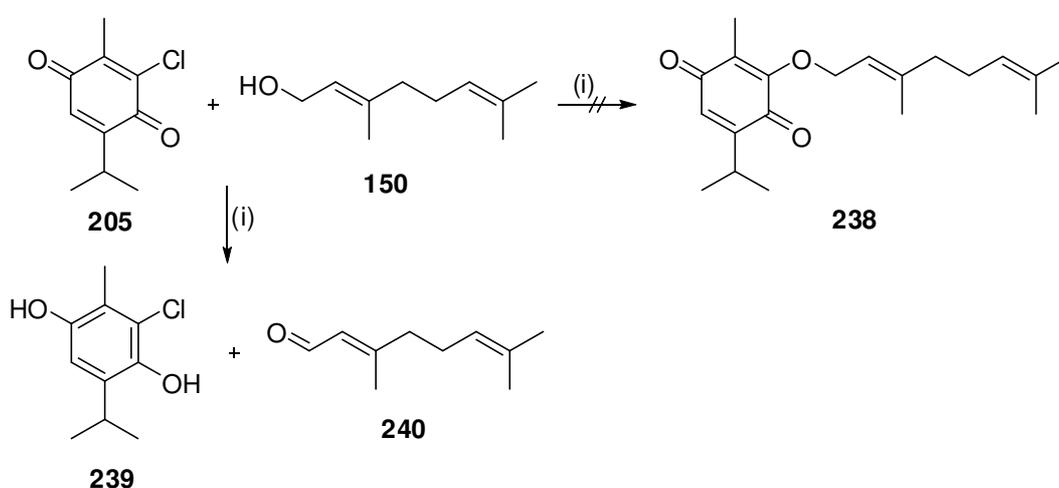
Ausgehend von **205** und **206** konnten mittels nukleophiler Substitution verschiedene Reste über Etherbindungen eingeführt werden. Die Wahl der Base erwies sich zunächst als schwierig, da gängige Basen wie  $\text{NaHCO}_3$  oder  $\text{K}_2\text{CO}_3$  leider nicht zum Erfolg führten.<sup>65,72,73,199,200</sup> Die Wahl fiel deswegen auf  $\text{CH}_3\text{COONa}$  als Base (siehe Schema 55). Mit dieser Methode konnten folgende Ether **236** hergestellt werden.<sup>201</sup>



**Schema 55:** Synthese von Thymochinonethern **236**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{CH}_3\text{COONa}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , RT  $\rightarrow$  Rückfluss, 79–84%.

Hierbei erwies sich  $\alpha$ -Tocopherol (**136**) als sehr reaktiver Alkohol, bei welchem sich trotz geringerem Überschuss bereits bei Raumtemperatur **236b** bildete. Im Fall von Allylalko-

holen wie Geraniol (**150**) oder Farnesol (**237**) konnte kein Ether erhalten werden. In diesem Fall war das Redoxpotential von **205** ausreichend, um die Alkohole zu ihren entsprechenden Aldehyden zu oxidieren während gleichzeitig Hydrochinon **239** entstand (siehe Schema 56). Da solche Oxidationen sonst meist mit Chromverbindungen (z.B. PDC, PCC) erfolgen, stellt die Verwendung von **205** eine willkommene und metallfreie Alternative dar. Das dabei als Nebenprodukt entstandene Hydrochinon **239** konnte durch Extraktion mit Base aus der Lösung entfernt werden und machte somit weitere Aufreinigung unnötig.



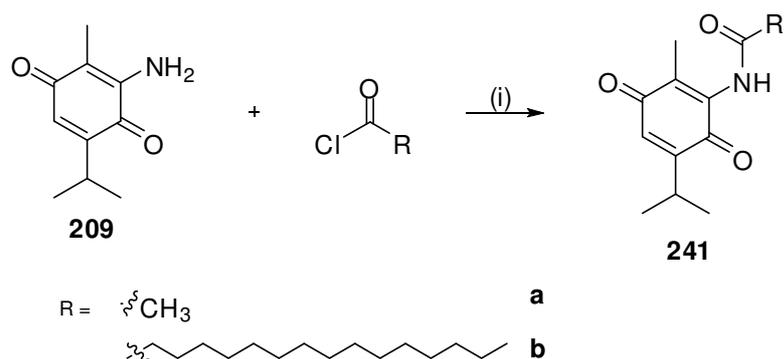
**Schema 56:** Reaktion von **205** mit **150** und Oxidation zu **240**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{CH}_3\text{COONa}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , Rückfluss, quant..

#### 2.3.3.4.1.2 Thymochinonether **238** aus 3-Hydroxythymochinon (**207**)

Es sollten Thymochinonether **238** aus **207** und verschiedenen Alkylhalogeniden erhalten werden. Gängige Methoden unter saurer oder basischer Katalyse sowie Aktivierungsversuche mit Carbodiimiden, Trichloroacetimidaten oder gemischten Anhydriden lieferten kein Produkt.<sup>66,67</sup>

#### 2.3.3.4.2 Thymochinonamide **241** aus 3-Aminothymochinon (**209**)

Ausgehend von 3-Amino-TQ (**209**) und Säurechloriden konnten unter Zusatz von  $\text{NEt}_3$  und katalytischen Mengen von DMAP TQ-Amide **241** hergestellt werden (siehe Schema 57).

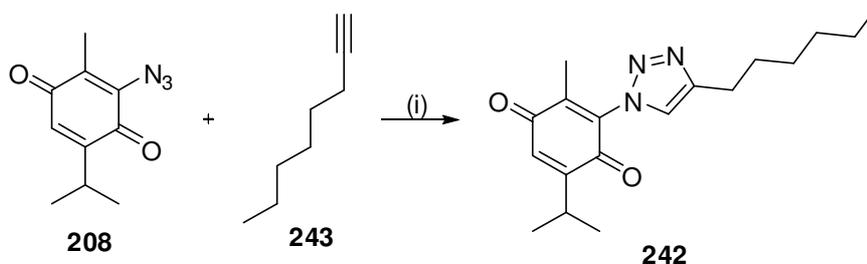


**Schema 57:** Synthese von Thymochinonamiden **241**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{NEt}_3$ , DMAP,  $\text{CHCl}_3$ , Rückfluss, 79–83 %.

Bei strukturell anspruchsvolleren Resten und äquimolaren Mengen an Säurechloriden konnten bei verschiedenen Bedingungen keine Amide **241** erhalten werden.<sup>66,69</sup>

#### 2.3.3.4.3 Thymochinontriazole **242** aus 3-Azidothymochinon (**208**)

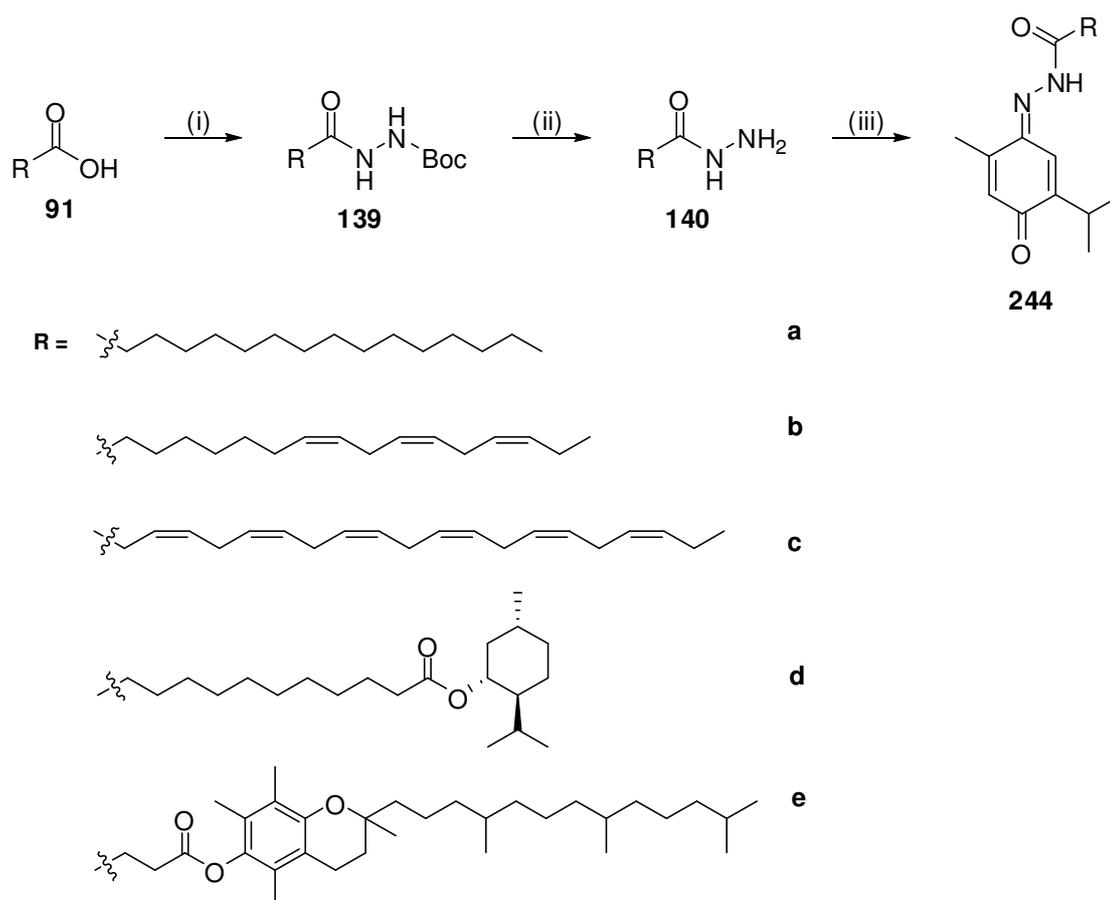
Ausgehend von 3-Azidothymochinon (**208**) konnten auch über Alkine **243** im Rahmen einer Huisgen-Reaktion Alkylreste eingeführt werden (siehe Schema 58).<sup>70,202,203</sup>



**Schema 58:** Click-Reaktion von **208** und Hexin (**243**). Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{CuSO}_4$ , Na-Ascorbat,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 41 %.

#### 2.3.3.4.4 Thymochinon-Hydrazone **244**

Thymochinon (**198**) wurde via Hydrazonbindung mit verschiedenen Fettsäuren und einem Mentholester analog zu den Kapiteln 2.2.3.1.1 und 2.2.3.1.3 derivatisiert. Die Koppelung mit **198** verlief unter Zugabe von TFA (siehe Kapitel 2.2.3.1) oder  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , wobei selektiv die C-1-Carbonylgruppe und nicht die C-4-Gruppe reagierte (Schema 59).<sup>113-115,204</sup>



**Scheme 59:** Synthese von Thymochinonhydrazonen **244**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{H}_2\text{NNHBoc}$ , EDCl, DMF, RT, 80–98 %; (ii) TFA, DCM, RT, 42–99 %; (iii) Thymochinon (**198**), TFA, MeOH, RT, 28–47 % oder **198**,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , EtOH, Rückfluss, 63–69 %.

Verbindung **244c** konnte nicht isoliert werden. Die Konjugate **244a, b, d, e** wurden auf ihre antiproliferative Aktivität hin getestet (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**) und **244a, b, d, e** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>205,206</sup>

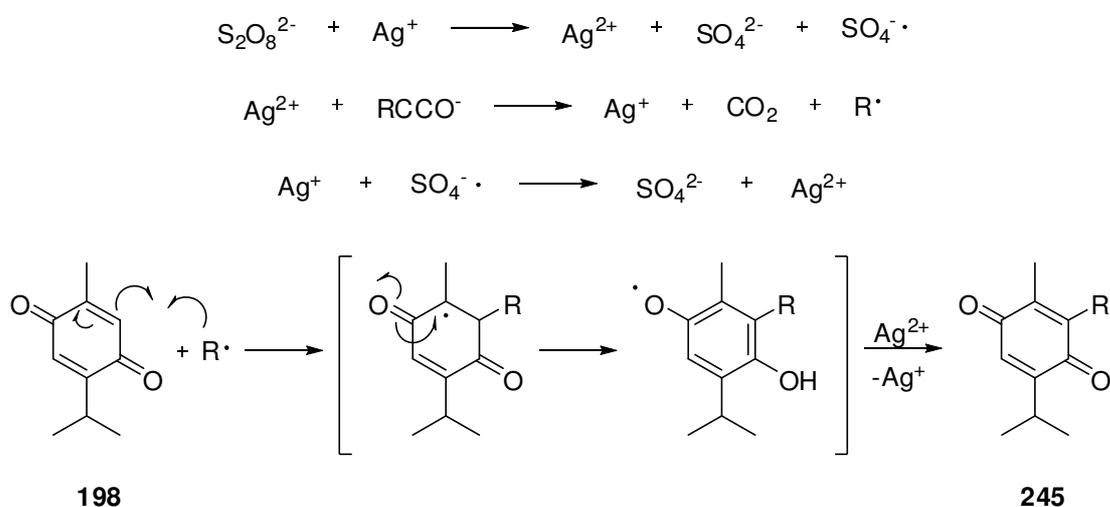
$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	28.33 ± 9.17	27.81 ± 5.95	32.31 ± 6.01	26.68 ± 5.64
<b>244a</b>	22.16 ± 8.00	5.77 ± 1.43	38.81 ± 12.72	>100
<b>244b</b>	8.37 ± 2.93	2.75 ± 1.30	13.63 ± 1.90	11.11 ± 1.86
<b>244d</b>	25.30 ± 4.12	18.75 ± 9.61	26.72 ± 2.43	45.28 ± 12.38
<b>244e</b>	62.82 ± 13.81	63.25 ± 1.02	48.59 ± 8.40	> 100

Es zeigte sich, dass sich lange und mehrfach ungesättigte Fettsäuren am besten als Reste eignen und somit eine gegenüber TQ (**198**) erhöhte Aktivität erreicht werden kann. Terpenol-Reste schienen hier im Gegensatz zu Kapitel 2.2.3.1.3 keinen gravierenden Einfluss auf die Aktivität zu haben. Aus diesem Grund wurde auf die Synthese weiterer Derivate verzichtet.

### 2.3.3.5 Funktionalisierung von Thymochinon (**198**) via C-C-Verknüpfung

#### 2.3.3.5.1 direkte Alkylierung mit Alkyldradikalen **92**

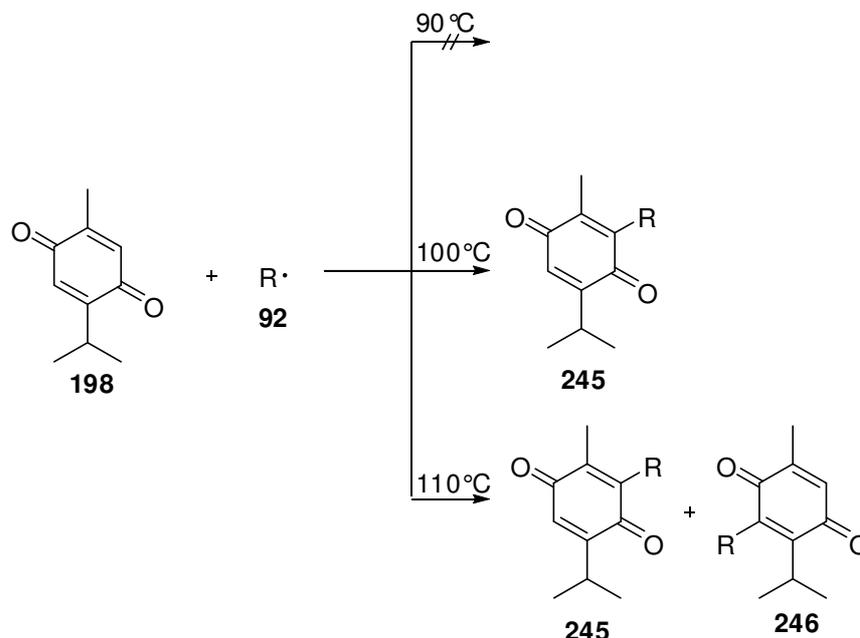
Wie bereits erwähnt ist es eine besondere Eigenschaft der Chinone, als Radikalfänger zu fungieren. Aus  $\text{AgNO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  und Carbonsäuren werden Alkyldradikale **92** generiert. Diese reagieren dann über mehrere Zwischenstufen mit Chinonen zu ihren entsprechenden Alkylchinonen (vergleiche Kapitel 1.2.5.2.2).<sup>76,78,79</sup> In Schema 60 ist der Mechanismus der radikalischen Alkylierung am Beispiel von TQ (**198**) gezeigt.



Schema 60: Mechanismus der radikalischen Alkylierung von **198**

Da Thymochinon (**198**) zwei ungleiche Reste (Methyl- und Isopropyl-Rest) trägt und damit zwei Positionen für eine Alkylierung in Frage kommen, war es wichtig, auf eine bestimmte Temperatur zu achten. Bei 100 °C wurde fast ausschließlich die sterisch besser zugängliche Position 3 alkyliert, bei tieferen Temperaturen trat keine Reaktion ein und bei höheren Temperaturen erhielt man eine 1:1 - Mischung aus 3-alkyliertem und 6-

alkyliertem TQ, die sich nicht voneinander trennen ließen (siehe Schema 61). Wurden Dicarbonsäuren **154** als Alkylierungsmittel verwendet, konnten verschiedene säurefunktionalisierte Chinone mit unterschiedlichen Spacerlängen erhalten werden.

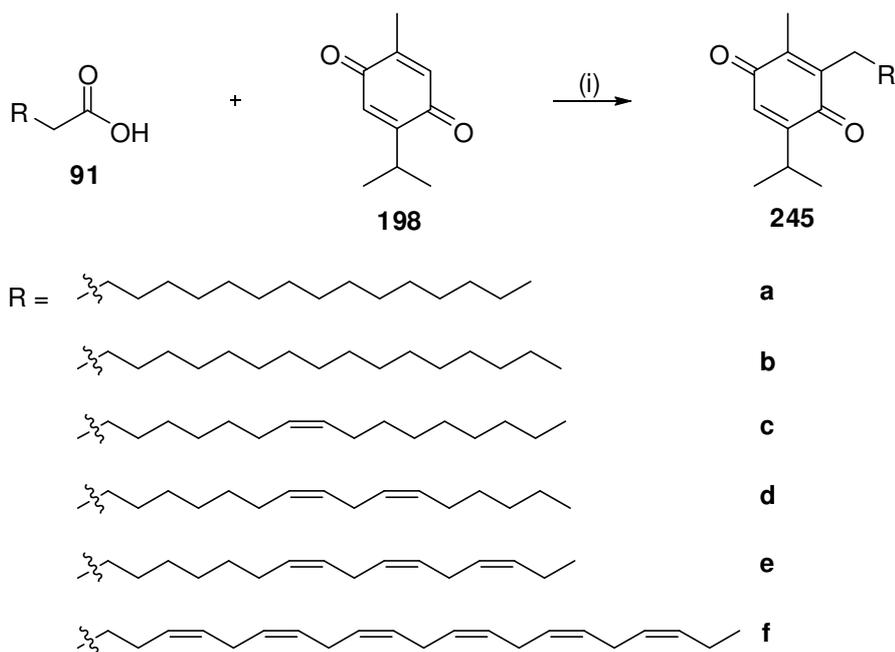


**Schema 61:** Radikalische Alkylierung von **198** mit **92** bei verschiedenen Reaktionstemperaturen

Die Ausbeuten dieser Reaktion reichten von gut bis sehr mäßig. Für eine Verbesserung der Ausbeute wären sicherlich andere Reaktionen besser geeignet. In diesem Fall sollten aber mit möglichst wenig Zeitaufwand möglichst viele Derivate synthetisiert werden. Da die Edukte in den meisten Fällen auch sehr preiswert waren, wurde auf eine Optimierung der Ausbeute durch Anwendung anderer, mehrstufiger Reaktionen verzichtet.

#### 2.3.3.5.1.1 Konjugate mit gesättigten und ungesättigten Fettsäuren

Zunächst wurden wiederum verschiedene, essentielle Fettsäuren, wie auch schon in Kapitel 2.2.3.1.1 beschrieben, als Reste verwendet. Viele dieser Fettsäuren kommen auch selbst im Schwarzkümmelextrakt vor. Folgende Alkylthymochinone **245** mit gesättigten und ungesättigten Fettsäuren konnten hergestellt werden:



**Schema 62:** Funktionalisierung von TQ (**198**) mit essentiellen Fettsäuren: Reagenzien und Bedingungen: (i), AgNO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 100°C, 20–80 %.

Es zeigte sich, dass sich die Ausbeuten mit steigender Anzahl an Doppelbindungen stark verschlechtern. Tabelle 8 zeigt die inhibitorischen Konzentrationen der Verbindungen **245a, b, c, d, e, f**.

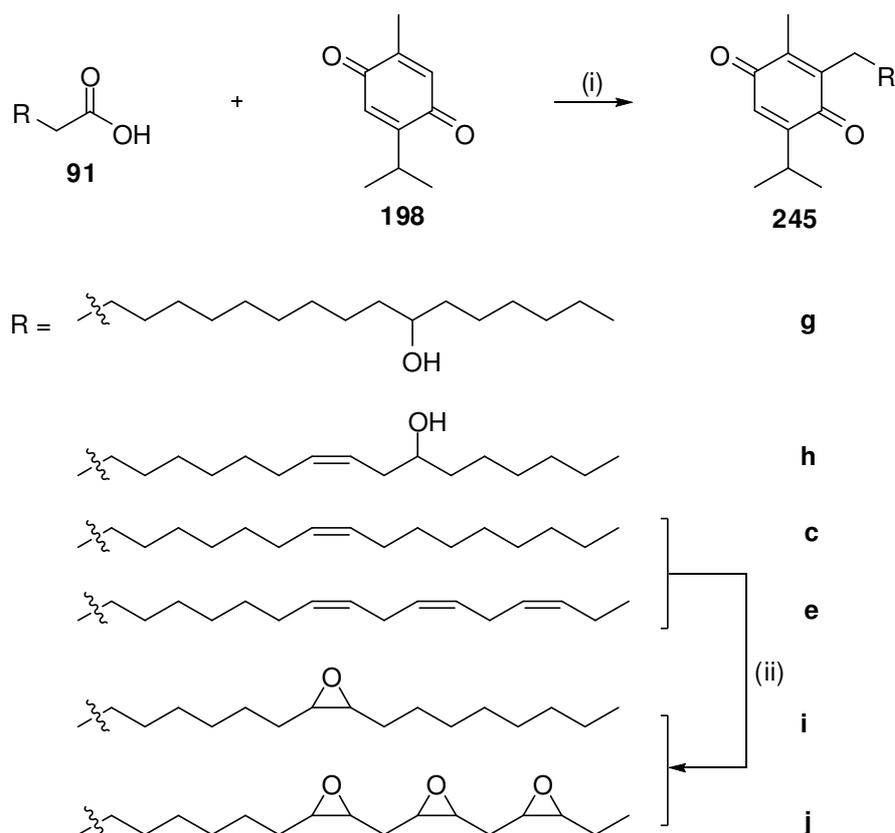
**Tabelle 8:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**) und **245a, b, c, d, e, f** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>205,206</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	28.33 ± 9.17	27.81 ± 5.95	32.31 ± 6.01	26.68 ± 5.64
<b>245a</b>	66.80 ± 9.32	98.06 ± 1.94	35.86 ± 4.07	74.55 ± 7.26
<b>245b</b>	52.03 ± 6.61	> 100	61.72 ± 4.05	>100
<b>245c</b>	24.29 ± 7.40	13.54 ± 5.01	16.39 ± 5.58	11.29 ± 5.73
<b>245d</b>	13.51 ± 3.35	16.77 ± 3.93	12.12 ± 5.16	6.77 ± 3.24
<b>245e</b>	11.18 ± 4.01	20.78 ± 5.24	10.82 ± 4.12	7.74 ± 2.46
<b>245f</b>	0.33 ± 0.10	2.76 ± 1.29	0.55 ± 0.12	0.03 ± 0.01

DHA-Konjugat **245f** erreichte nach 72 h  $IC_{50}$ -Werte im nanomolaren Bereich, was es für pharmakologische Anwendungen interessant macht. Da der  $IC_{50}$ -Wert von Docosahexensäureethylester 22.9  $\mu\text{M}$  (MCF-7/Topo, 72 h) beträgt, liegt nahe, dass die enorme Aktivitätssteigerung nicht von DHA selbst herrührt.

## 2.3.3.5.1.2 Konjugate mit oxofunktionalisierten Fettsäuren

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden auch TQ-Derivate mit oxofunktionalisierten Fettsäuren hergestellt und untersucht. Da diese Reaktion eigentlich nicht für Hydroxyfettsäuren geeignet ist, waren die Ausbeuten hierbei, wie zu erwarten, sehr schlecht. Weiterhin wurden die Konjugate **245c** und **245e** an ihren Doppelbindungen mit Hilfe von MCPBA epoxidiert und auf ihre Aktivität hin untersucht (siehe Schema 63, Tabelle 10).



**Schema 63:** Synthese von oxofunktionalisierten TQ-Fettsäure-Konjugaten (**245g**, **h**, **i**, **j**): Reagenzien und Bedingungen: (i) AgNO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 100 °C, 7–8 % (**245g** und **h**); (ii) MCPBA, CHCl<sub>3</sub>, 0 °C → RT, 44–48 %.

**Tabelle 9:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu$ M von TQ (**198**) und **245g**, **h**, **i**, **j** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>206</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	28.33 ± 9.17	27.81 ± 5.95	32.31 ± 6.01	26.68 ± 5.64
<b>245g</b>	48.6 ± 6.0	24.3 ± 11.5	62.6 ± 11.2	63.4 ± 13.5
<b>245h</b>	14.4 ± 3.4	17.4 ± 8.9	8.5 ± 2.7	12.9 ± 3.4
<b>245i</b>	5.7 ± 1.1	7.9 ± 2.9	6.9 ± 1.7	2.4 ± 0.3
<b>245j</b>	20.7 ± 8.7	3.3 ± 0.8	15.7 ± 4.2	30.9 ± 11.1

### 2.3.3.5.1.3 Prenylfunktionalisierte Thymochinonkonjugate

Analog zu Lapachol (**247**) und seinen strukturverwandten Naturstoffen Alkannin (**248**) oder Shikonin (**21**)<sup>57,65,207</sup> (siehe Abbildung 37) sollten nun TQ-Konjugate mit unterschiedlich langen Prenylresten synthetisiert werden.

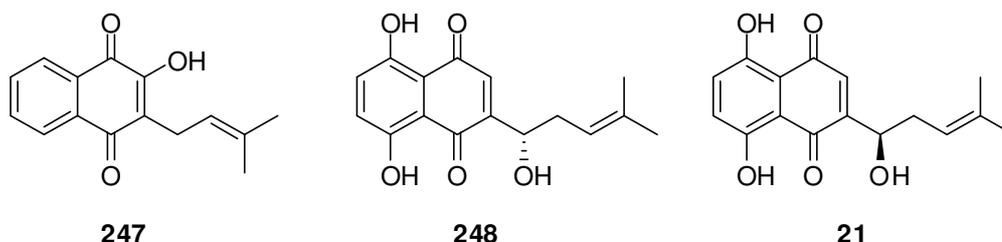
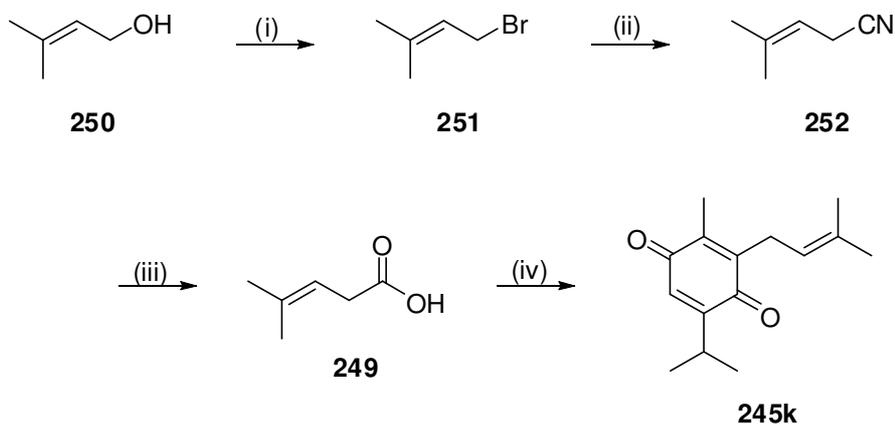


Abbildung 37: Strukturformeln von Lapachol (**247**) (links), Alkannin (**248**) (mitte) und Shikonin (**21**) (rechts)

Es wurde zunächst Homoprenylsäure (**249**) ausgehend von Dimethylallylalkohol (**250**) synthetisiert und anschließend in Gegenwart von Thymochinon (**198**) decarboxyliert. Hierzu wurde zuerst **249** aus Dimethylallylbromid (**251**) hergestellt und in das entsprechende Nitril **252** überführt, welches unter Zugabe von KOH unter Rückfluss erhitzt wurde. TQ-Konjugat **245k** konnte in guten Ausbeuten erhalten werden (siehe Schema 64).<sup>208</sup>



Schema 64: Synthese von Homoprenylsäure (**249**) und **245k**: Reagenzien und Bedingungen: (i) HBr, DCM, 0 °C, 74 %; (ii) NaCN, DMF, RT, 66 %; (iii) KOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, Rückfluss, 68 %; (iv) Thymochinon (**198**), AgNO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 100 °C, 47 %.

Die Synthese von Homogeranylsäure und dessen Decarboxylierung führte leider nicht zum gewünschten Ergebnis und es musste eine andere Methode angewendet werden (siehe Kapitel 2.3.3.5.2).

#### 2.3.3.5.1.4 andere

Weiterhin wurde Thymochinon (**198**) auf diesem Wege mit Cholsäure (**135**) und diversen Dicarbonsäuren **154** alkyliert (siehe Abbildung 38).

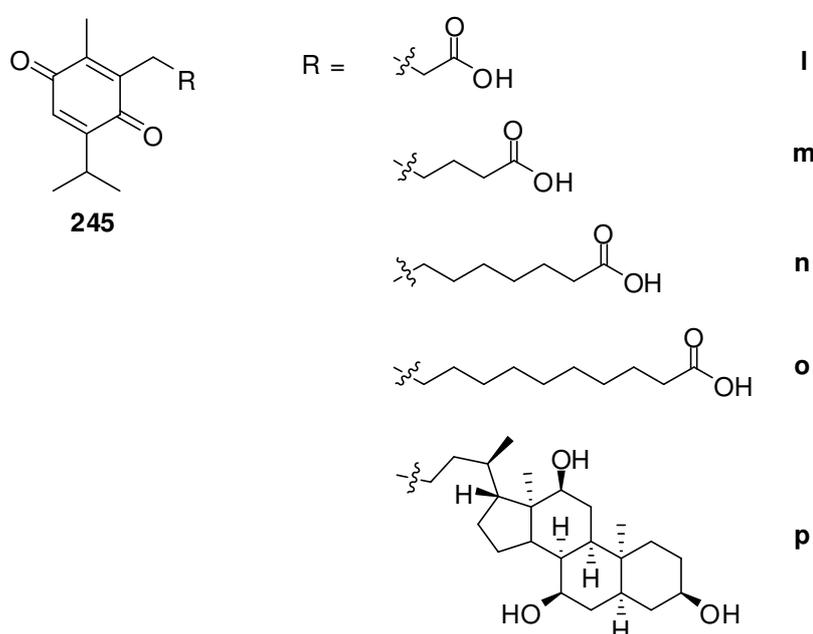


Abbildung 38: TQ-Konjugate mit Cholsäure (**245p**) und verschiedenen Dicarbonsäuren (**245l, m, n, o**): Ausbeute: 14–64 %.

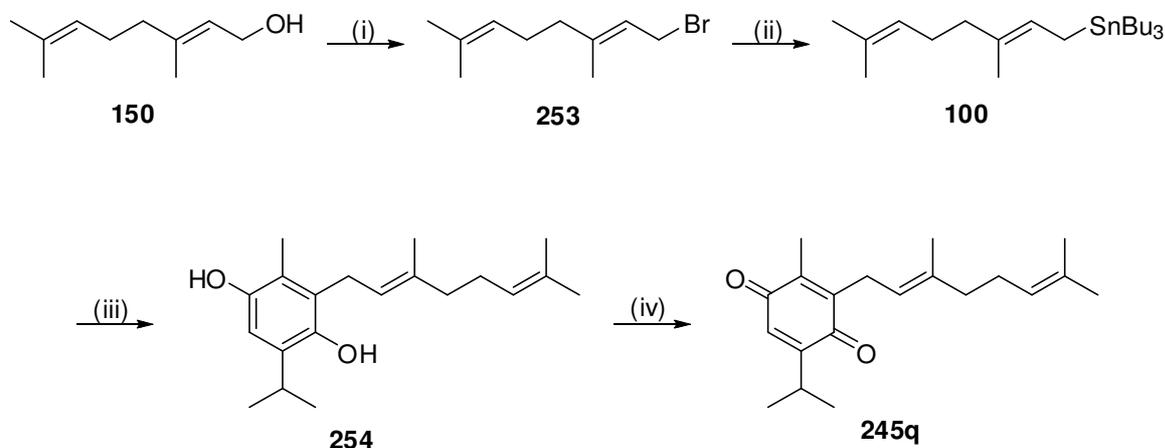
Konjugat **245p** wies keine herausragende Aktivität auf (siehe Tabelle 10). Die Konjugate **245l, m, n, o** wurden hauptsächlich als Edukte für weitere Funktionalisierung (siehe Kapitel 2.3.3.5.5) synthetisiert und wurden nicht getestet.

Tabelle 10: Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**) und **245p** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>206</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	28.33 ± 9.17	27.81 ± 5.95	32.31 ± 6.01	26.68 ± 5.64
<b>245p</b>	16.01 ± 5.96	27.90 ± 8.07	24.94 ± 2.24	16.0 ± 2.68

### 2.3.3.5.2 Barbier-Reaktion zur Synthese von Geranyl-Thymochinon (245q)

Da Geranyl-Thymochinon (**245q**) aufgrund von Isomerisierung der Doppelbindungen nicht über Homogeranolsäure und dessen Decarboxylierung synthetisiert werden konnte, wurde dieses über eine Barbier-Reaktion mit Geranyltributylzinn (**100**) (vergleiche Kapitel 1.2.5.2.3) hergestellt. Dazu wurde gemäß der Literatur aus Geraniol (**150**) mit Hilfe von  $\text{PBr}_3$  und Pyridin zunächst Geranylbromid (**253**) hergestellt, welches dann in einer Grignard-Reaktion mit Tributylzinnchlorid zu **100** reagierte.<sup>51</sup> Thymochinon (**198**) reagierte mit **100** unter  $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ -Katalyse bei  $-78^\circ\text{C}$  zu **254**, welches mit CAN zu Chinon **245q** oxidiert werden konnte (siehe Schema 65).<sup>209</sup>



**Schema 65:** Synthese von **245q**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{PBr}_3$ , Pyridin,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (ii)  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ , Mg,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (iii) Thymochinon (**198**),  $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; (iv) CAN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , RT, 25 % (gemittelt über (iii) und (iv)).

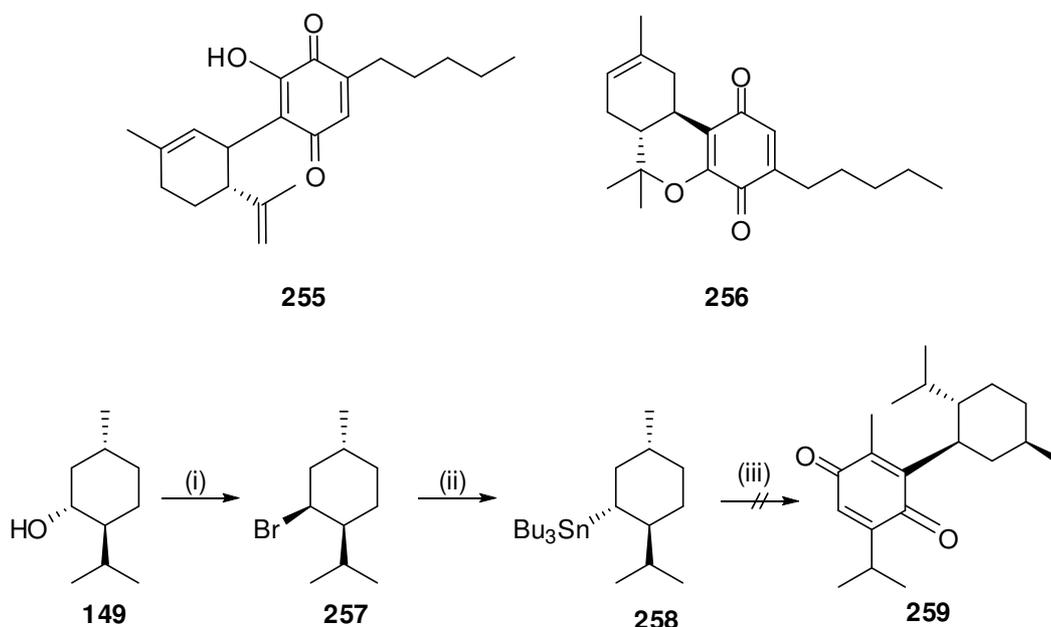
Beide erhaltenen Prenylkonjugate wurden auf ihre Aktivität hin getestet (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**), **245k** und **245q** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>205</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	$28.33 \pm 9.17$	$27.81 \pm 5.95$	$32.31 \pm 6.01$	$26.68 \pm 5.64$
<b>245k</b>	$36.09 \pm 4.77$	$53.97 \pm 5.25$	$39.98 \pm 5.63$	$22.42 \pm 7.28$
<b>245q</b>	$23.02 \pm 7.07$	$29.32 \pm 11.97$	$16.04 \pm 1.47$	$26.72 \pm 2.22$

### 2.3.3.5.3 TQ-Analogen zu HU-331 (**255**) und HU-336 (**256**)

Weiterhin wurde versucht ein TQ-Derivat analog zu den Cannabinoidchinonen HU-331 (**255**) und HU-336<sup>210,211</sup> (**256**, siehe Schema 66) über die Methode der Barbier-Reaktion (siehe Kapitel 1.2.5.2.3) aus Thymochinon (**198**) und (–)-Menthol (**149**) zu synthetisieren. Hierzu wurde zunächst Menthylbromid (**257**) aus **149** und PBr<sub>3</sub> unter Zugabe von Pyridin hergestellt.<sup>51</sup> Das entsprechende Menthylstannan **258** konnte zwar erhalten werden, reagierte aber nicht mit TQ (**198**) (siehe Schema 66). Auch Versuche, die Tributylstannangruppe an **198** anzubringen oder Funktionalisierung zur Boronsäure schlugen fehl.<sup>87,212</sup> Ein möglicher Grund wäre die große sterische Hinderung der beiden Komponenten.



**Schema 66:** Strukturformeln von HU-331 (**255**) und HU-336 (**256**) (oben) und Versuch der Synthese des TQ-Analogs **259** (unten): Reagenzien und Bedingungen: (i) PBr<sub>3</sub>, Pyridin, Et<sub>2</sub>O, 0 °C; (ii) Bu<sub>3</sub>SnCl, Mg, Et<sub>2</sub>O, 0 °C → RT; (iii) TQ (**198**), BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, –78 °C → Rückfluss.

Um trotzdem ein HU-331- oder HU-336-ähnliches TQ-Derivat zu erhalten, könnte ein Spacer zwischen Chinon und Terpenrest eingefügt werden. Dafür sollten die vorher bereits beschriebenen säurefunktionalisierten TQ-Derivate **245l**, **m**, **n**, **o** verwendet und mit verschiedenen Terpenalkoholen verestert werden (siehe Kapitel 2.3.3.5.5.2).

### 2.3.3.5.4 Fazit

Die MTT-Ergebnisse (siehe Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11) zeigten eine gesteigerte Aktivität der Konjugate **245** mit steigender Anzahl an Doppelbindungen. Verbindungen **245d, e, f, h** und **i** zeigten auch eine, im Vergleich zu TQ (**198**) erhöhte Aktivität. DHA-Konjugat **245f** erreichte dabei auch  $IC_{50}$ -Werte im nanomolaren Bereich, was es klinisch interessant macht. Konjugate mit oxofunktionalisierten Fettsäuren (**245g, h, i, j**) zeigten generell eine höhere Aktivität als ihre entsprechenden Kohlenwasserstoffe, auch wenn im Fall von **245j** die Einführung zusätzlicher Epoxidgruppen zu keiner weiteren Verbesserung führte. Für verzweigte Alkylreste (**245k, 245q**), also Prenylreste, lässt sich sagen, dass die Kettenlänge in diesem Fall keinen wesentlichen Einfluss zeigte.

### 2.3.3.5.5 Thymochinonester 260

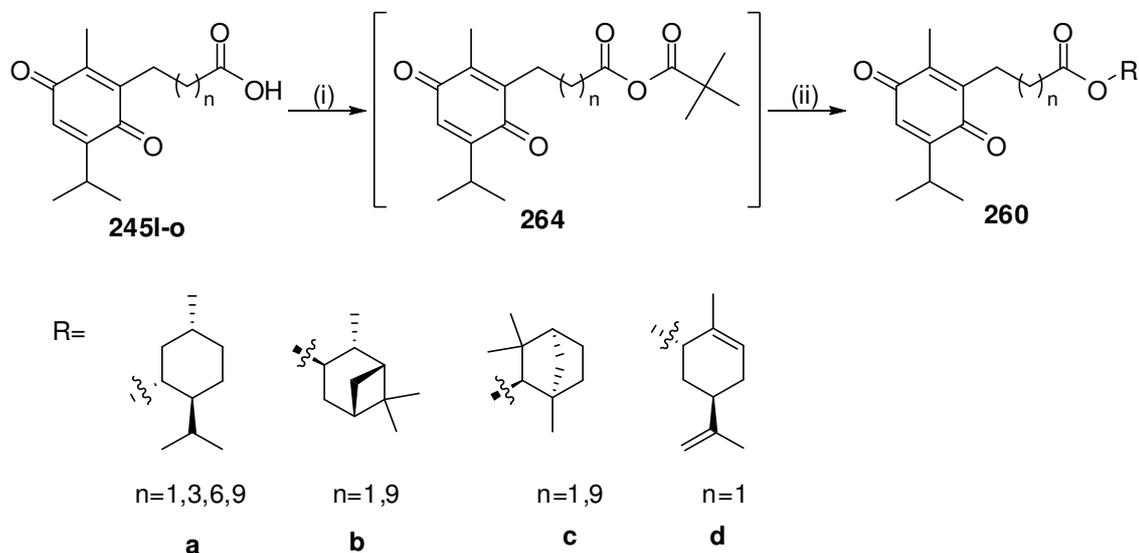
#### 2.3.3.5.5.1 Allgemeines

Monoester von Dicarbonsäuren, wie zum Beispiel Tocopherylsuccinat (**148**) oder Methoxycarbonylundecansäure (**137j**) konnten nicht direkt decarboxyliert werden und mit Thymochinon (**198**) reagieren, da bei der Radikalreaktion die Esterbindung gespalten wird. Aus diesem Grund wurden die Kapitel 2.3.3.5 vorgestellten TQ-Säuren (**245l, m, n, o**) verwendet. Zunächst wurde die Veresterung nach Steglich<sup>149</sup> durchgeführt, die zwar die gewünschten Ester **260** lieferte, aber die Abtrennung des entstehenden DHUs sich als schwierig gestaltete. Aus diesem Grund wurde eine Veresterungsmethode über gemischte Anhydride (Pivalinsäureanhydrid), ähnlich der Yamaguchi-Veresterung, gewählt.<sup>213</sup> Als Alkohole wurden verschiedene Mono-, Sesqui-, Di- und Triterpene verwendet, die entweder als Shuttle fungieren sollten, selbst Bioaktivität zeigen oder in Kombination mit **198** Analoga zu verschiedenen aktiven Naturstoffen bilden könnten.<sup>142,145,214</sup>

#### 2.3.3.5.5.2 TQ-Ester 260 mit kommerziell erhältlichen Terpenen

Analog zu HU-331 (**255**) und HU-331 (**256**)<sup>210,211</sup> und diversen Cisplatin-Verbindungen<sup>142</sup> mit Terpenresten wurden TQ-Ester **260** mit (-)-Menthol (**149**), (+)-Fenchol (**261**), (-)-Borneol (**262**) und Carveol (**263**) synthetisiert (siehe Schema 67). Anhand der

Mentholkonjugate **260**<sub>n=1,3,6,9</sub> wurde der Einfluss der Spacerlänge untersucht (MTT-Ergebnisse siehe Tabelle 12).



**Schema 67:** Synthese von TQ-Konjugaten (**260a, b, c, d**) mit kommerziell erhältlichen Terpenalkoholen: Reagenzien und Bedingungen: (i) Piv<sub>2</sub>O, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, 50 °C; (ii) ROH, CHCl<sub>3</sub>, 50 °C, 28–88 % (gemittelt über (i) und (ii)).

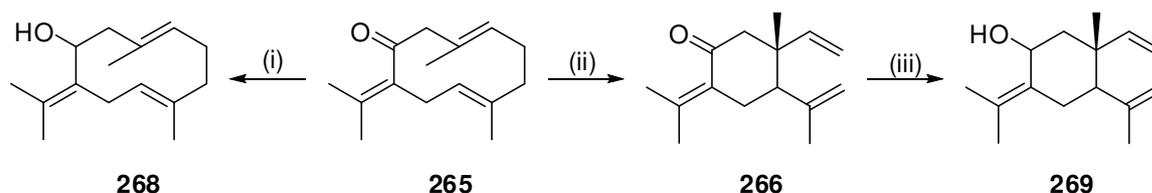
**Tabelle 12:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**) und **260a, b, c, d** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>215</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	28.33 ± 9.17	27.81 ± 5.95	32.31 ± 6.01	26.68 ± 5.64
<b>260a<sub>n=1</sub></b>	3.9 ± 0.7	9.0 ± 2.9	7.0 ± 1.7	5.4 ± 1.8
<b>260a<sub>n=3</sub></b>	14.7 ± 1.8	11.7 ± 2.3	9.2 ± 2.5	5.5 ± 1.7
<b>260a<sub>n=6</sub></b>	> 100	> 100	35.1 ± 10.1	> 100
<b>260a<sub>n=9</sub></b>	> 100	> 100	41.3 ± 10.1	> 100
<b>260b</b>	13.3 ± 5.6	2.3 ± 0.5	17.6 ± 3.9	5.6 ± 0.1
<b>260c</b>	14.1 ± 6.8	10.8 ± 3.1	27.7 ± 5.9	6.1 ± 1.0
<b>260d</b>	6.8 ± 0.6	9.4 ± 1.3	12.4 ± 1.4	14.0 ± 5.1

### 2.3.3.5.5.3 Thymochinonester **260** mit nicht kommerziell erhältlichen Terpenen

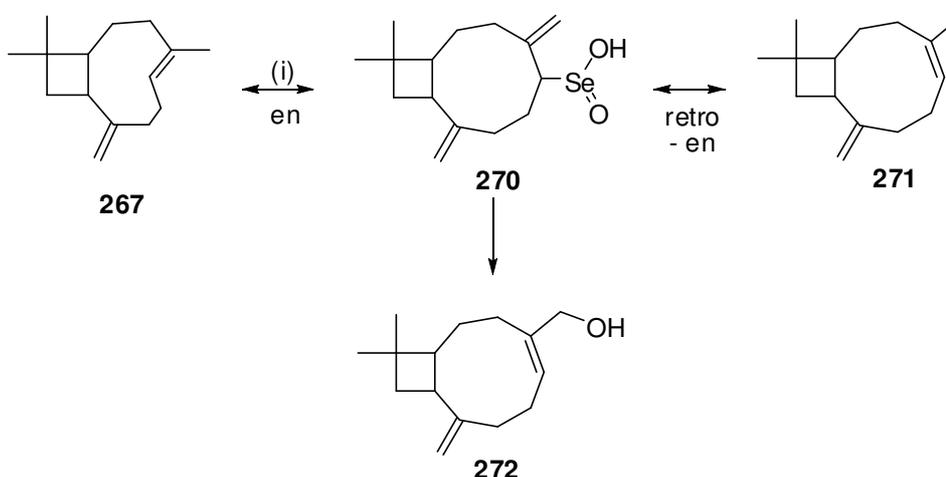
Weiterhin konnten, mit der schon als ideal ermittelten kurzen Spacerlänge ( $n = 1$ ) weitere Ester synthetisiert werden. Neben dem sehr potenten Zytostatikum Illudin M (**229**)<sup>216</sup>, welches von Dipl.-Biologe Sebastian Knauer aus dem Pilz *Omphalotos olearis* isoliert wurde, wurden auch noch Germacron (**265**), sein nach Cope<sup>217</sup> umgelagertes Produkt

Elemenon (**266**) und Caryophyllen (**267**), welche auch Bestandteile des Schwarzkümmelöls sind, verwendet. **265**, das ähnlich wie Thymochinon (**198**) auch seit langer Zeit als Naturheilmittel bekannt ist, ist der Hauptbestandteil des Zdravetsöls und konnte aus diesem durch Kristallisation aus Ethanol gewonnen werden.<sup>218,219</sup> Palladium-katalysierte Cope-Umlagerung<sup>217</sup> führte zu **266**, welches analog zu **268** mit Hilfe von LiAlH<sub>4</sub> zu Alkohol **269** reduziert werden konnte (siehe Schema 68).



**Schema 68:** Synthese von Germacrol (**268**) und Elemenol (**269**) aus **265**: Reagenzien und Bedingungen: (i) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C, 99 %; (ii) PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>, Toluol, Rückfluss, 99 %; (iii) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C, 99 %.

Caryophyllen (**267**) wirkt unter anderem entzündungshemmend und ist aus diesem Grund ein begehrter Baustein für die Entwicklung neuer Arzneistoffe.<sup>220,221</sup>



**Schema 69:** Oxidation von Caryophyllen (**267**): Reagenzien und Bedingungen: (i) SeO<sub>2</sub>, EtOH, RT, 37 %.

Da **267** über keine alkoholische Gruppe verfügt, wurde die endständige Methylgruppe mit Hilfe von SeO<sub>2</sub> zu **272** oxidiert, wobei sich die Konfiguration der Doppelbindung änderte (siehe Schema 69).<sup>222</sup>

Folgende Ester **260** konnten erhalten und auf ihre Aktivität hin getestet werden (Tabelle 13):

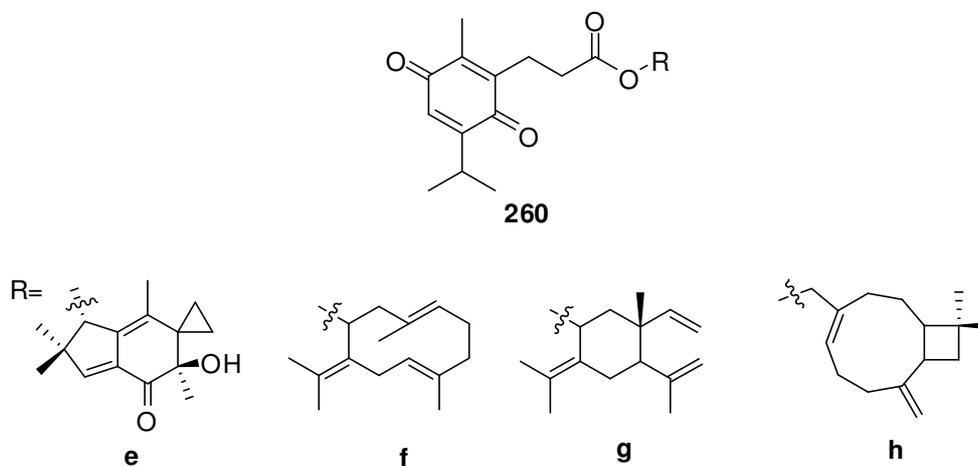


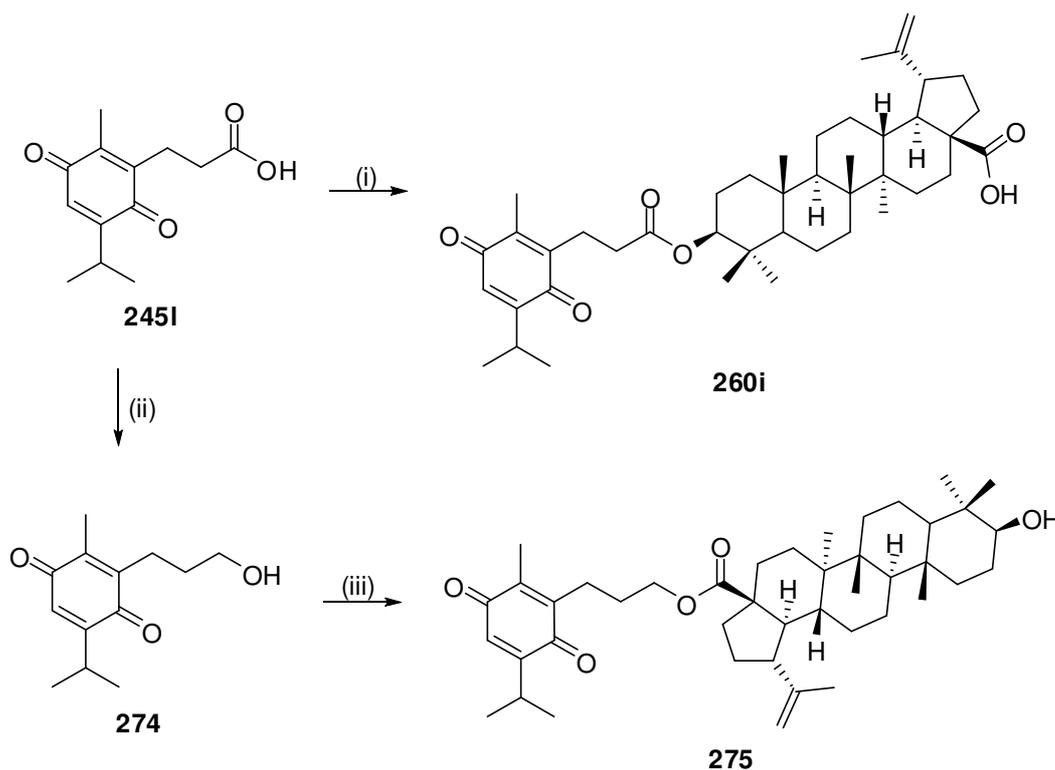
Abbildung 39: Strukturformeln von **260e, f, g, h**

Tabelle 13: Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**) und **260e, f, g, h** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>206,215</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	28.33 $\pm$ 9.17	27.81 $\pm$ 5.95	32.31 $\pm$ 6.01	26.68 $\pm$ 5.64
<b>260e</b>	2.87 $\pm$ 0.32	1.71 $\pm$ 0.17	1.42 $\pm$ 0.12	0.36 $\pm$ 0.14
<b>260f</b>	12.2 $\pm$ 1.5	2.5 $\pm$ 1.7	17.9 $\pm$ 1.1	2.8 $\pm$ 1.8
<b>260g</b>	71.31 $\pm$ 19.31	55.8 $\pm$ 13.93	69.18 $\pm$ 3.8	86.3 $\pm$ 3.21
<b>260h</b>	13.1 $\pm$ 2.4	4.7 $\pm$ 1.1	23.6 $\pm$ 1.6	3.1 $\pm$ 0.6

#### 2.3.3.5.5.4 TQ-Konjugate mit Betulinsäure (**273**)

Betulinsäure (**273**) wirkt hemmend gegen Melanomzellen und HI-Viren.<sup>223,224</sup> Da bei der Aktivität (siehe Tabelle 14) von **273** die freie Hydroxygruppe eine große Rolle spielt, wurden diese auch über ihre Säurefunktion mit TQ verestert. Hierzu musste das säurefunktionalisierte Thymoquinon (**2451**) erst zum Alkohol **274** reduziert werden (siehe Schema 70).<sup>225</sup> Das gleichzeitig dabei entstehende Hydrochinon wurde in Gegenwart von Luftsauerstoff sofort wieder zum Chinon oxidiert.



**Schema 70:** Synthese von TQ-Betulinsäurekonjugaten (**260i** und **275**): Reagenzien und Bedingungen: (i) **273**, Piv<sub>2</sub>O, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, 50 °C, 26 %; (ii) NaBH<sub>4</sub>, I<sub>2</sub>, THF, Rückfluss, 58 %; (iii) **273**, Piv<sub>2</sub>O, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, 50 °C, 27 %.

**Tabelle 14:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**), **260i** und **275** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>215</sup>

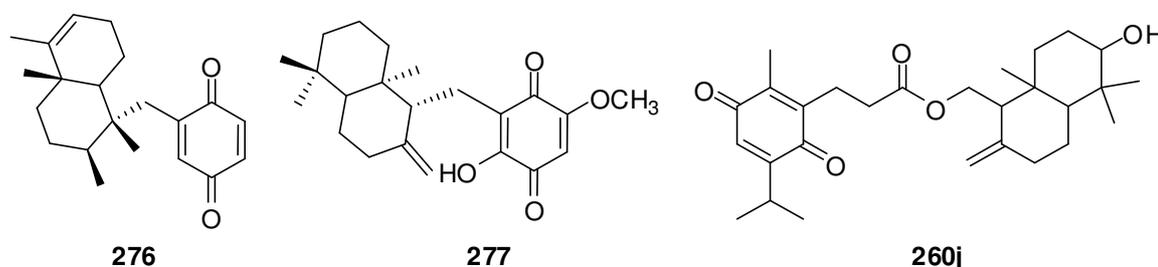
$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	28.33 ± 9.17	27.81 ± 5.95	32.31 ± 6.01	26.68 ± 5.64
<b>260i</b>	53.3 ± 3.2	13.7 ± 9.5	46.2 ± 3.0	33.6 ± 1.2
<b>275</b>	11.4 ± 2.7	0.13 ± 0.02	13.1 ± 3.5	10.0 ± 2.5

### 2.3.3.5.5 Thymochinon-Konjugate mit Drimanrest

Viele aktive Chinone tragen einen bicyclischen Driman- oder Labdanrest. Oft werden bei diesen Chinonen verschiedenste Bioaktivitäten wie zum Beispiel antiinflammatorische, antifungale, anti-HIV oder antineoplastische Eigenschaften beschrieben.<sup>226-229</sup>

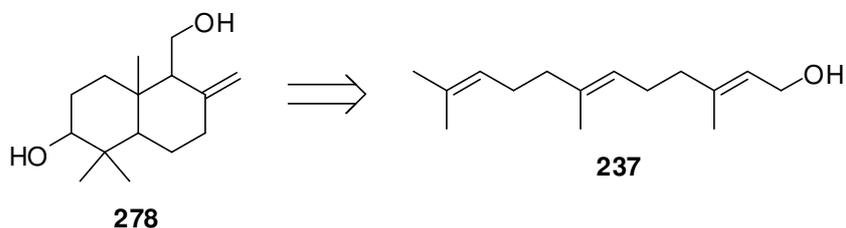
➤ **Driman-Thymochinon (260j)**

Angelehnt an Avaron (**276**)<sup>230</sup> und Hyatellachinon (**277**)<sup>231</sup> (siehe Abbildung 40) sollte TQ-Derivat **260j**, zunächst ohne Beachtung der Stereochemie hergestellt werden.



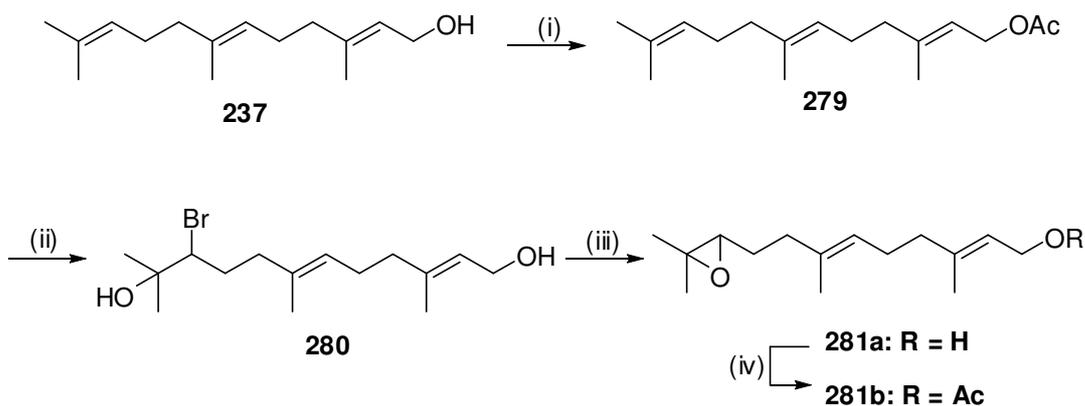
**Abbildung 40:** Strukturformeln von Avaron (**276**) (links), Hyatellachinon (**277**) (mitte) und dem geplanten TQ-Derivat **260j** (rechts)

Hierfür musste zunächst das Drimangerüst **278** synthetisiert werden. Ausgehend von Farnesol (**237**) konnte dieses im Rahmen einer radikalischen Cyclisierung unter  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ -Katalyse erhalten werden (siehe Schema 71).<sup>232,233</sup>



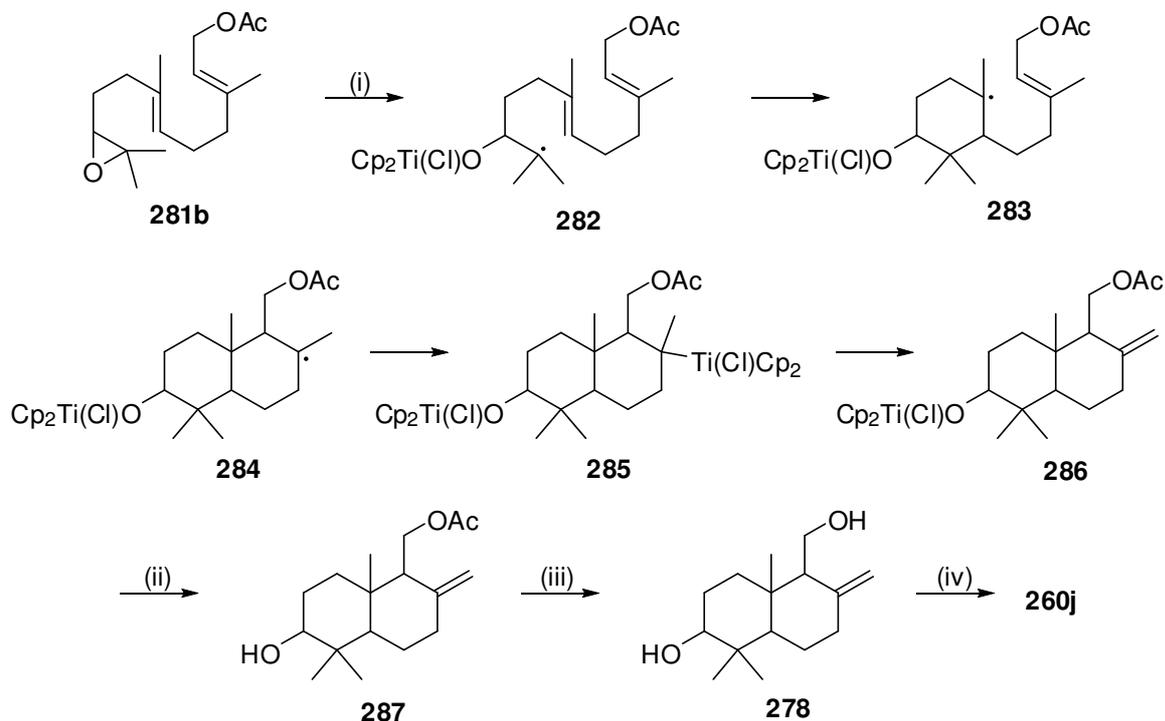
**Schema 71:** Retrosynthese von **278**

**237** wurde zunächst zu **279** acetyliert und mit NBS im Rahmen einer Bromhydrin-Reaktion umgesetzt.<sup>234</sup> Aus **280** erhielt man durch Zugabe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  Epoxid **281a**, welches wieder zu **281b** acyliert wurde (siehe Schema 72). Dieses könnte auch aus **279** durch Sharpless-Dihydroxylierung, anschließender Mesylierung und Zugabe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  erhalten werden.



**Schema 72:** Synthese von **281b**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin, DMAP, RT, 99 %; (ii) NBS, *tert*-BuOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 52 %; (iii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, RT, 93 %; (iv)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin, DMAP, RT, quant..

Epoxid **281b** cyclisierte über die Zwischenstufen **282-286** zu Verbindung **287** unter  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ -Katalyse, welches aus  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  und Mn in situ generiert wurde und Zugabe von Collidin (siehe Schema 73). Die Acetylgruppe konnte mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  abgespalten werden.

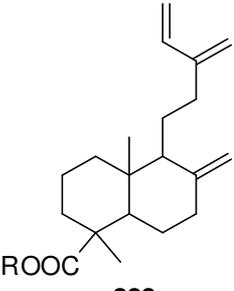
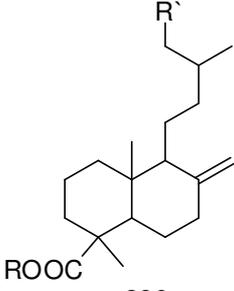
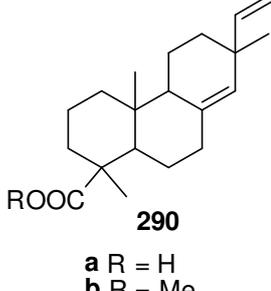
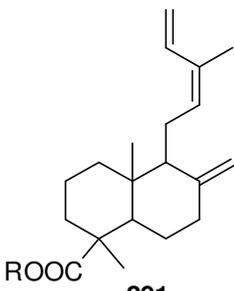
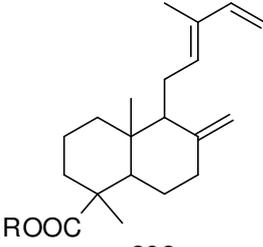
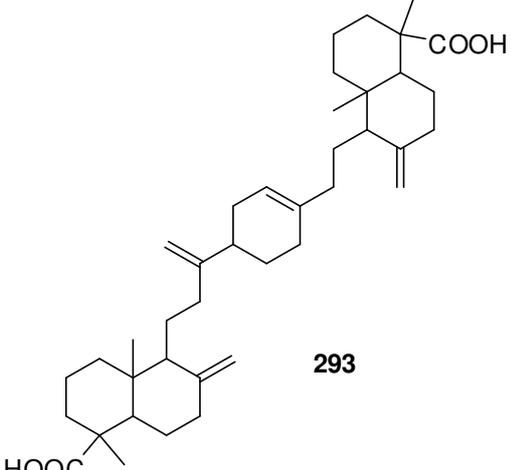


**Schema 73:** Synthese von **278**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Cp}_2\text{TiCl}$ , Mn, TMSCl, Collidin, THF, RT; (ii) TBAF, THF, RT, 20 % (gemittelt über (i) und (ii)); (iii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, RT, 99 %; (iv) **245i**,  $\text{Piv}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{CHCl}_3$ , 50 °C, 42 %.

➤ **Communsäure-Thymochinon (260k)**

Wacholderbeeren und deren ätherischem Öl, dem Cadeöl, werden viele positive Eigenschaften nachgesagt.<sup>235-237</sup> Einer der Hauptbestandteile der Wacholderbeeren sind die sogenannten Communsäuren (**288-293**). Da diese nicht kommerziell erhältlich sind, wurden sie aus Wacholderbeeren isoliert. Die getrockneten und zerkleinerten Beeren wurden mit Hexan soxhlettiert, danach die schwerlöslichen Wachse abgetrennt, der Rückstand in Diethylether gelöst und bei verschiedenen pH-Werten extrahiert (siehe Tabelle 15, Abbildung 41).

**Tabelle 15:** Inhalt der verschiedenen Extrakte

NaOH-Extrakt	NaHCO <sub>3</sub> -Extrakt	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -Extrakt
<b>288a</b>	<b>289a, 289d</b>	<b>289b, 289c, 290b, 291b, 292b, 293</b>
 <p><b>288</b> a R = H b R = Me</p>	 <p><b>289</b> a R = R' = COOH b R = COOH, R' = CHO c R = COOH, R' = CH<sub>2</sub>OH d R = R' = CH<sub>2</sub>OH</p>	 <p><b>290</b> a R = H b R = Me</p>
 <p><b>291</b> a R = H b R = Me</p>	 <p><b>292</b> a R = H b R = Me</p>	 <p><b>293</b></p>

**Abbildung 41:** Strukturformeln der Inhaltsstoffe des Wacholderbeerextrakts

Analog zu Verbindung **294**, welche zytotoxisch wirkt, sollte TQ-Derivat **260k** hergestellt (siehe Abbildung 42) und auf seine Zytotoxizität untersucht werden (siehe Tabelle 16).<sup>227</sup>

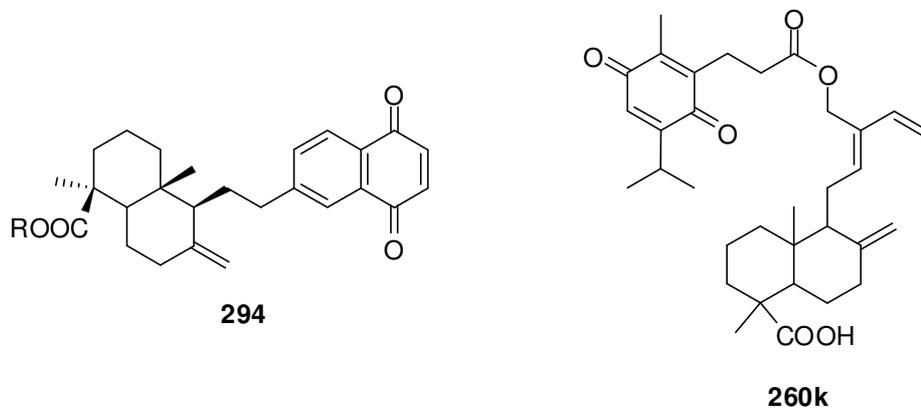
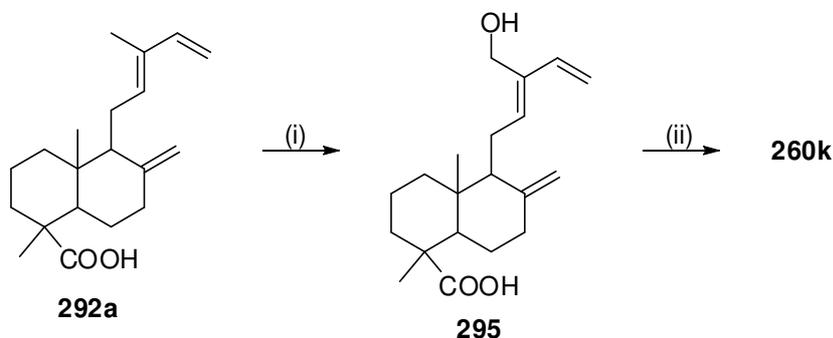


Abbildung 42: Strukturformeln von **294** und **260k**

Verwendet wurde Verbindung **292a**. Diese konnte mit  $\text{SeO}_2$  zu Verbindung **295** oxidiert und dann mit **245I** verestert werden (siehe Schema 74).



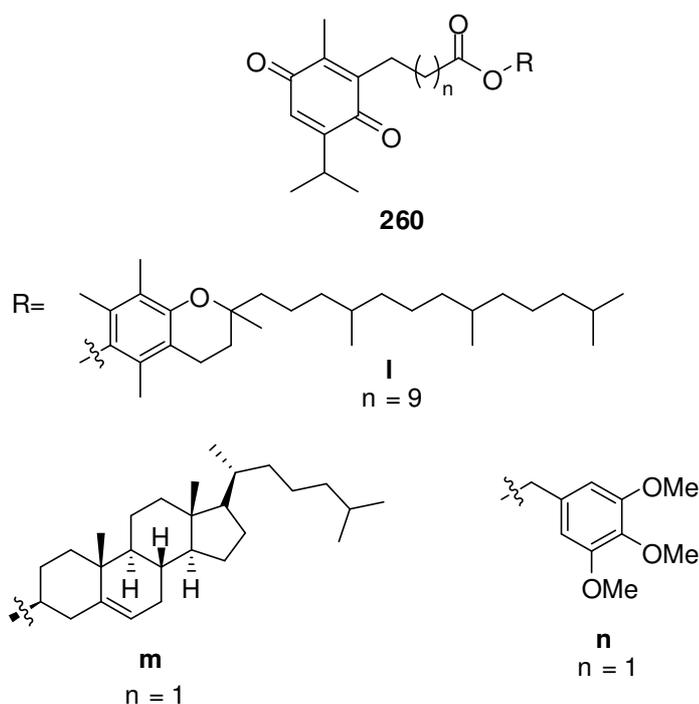
Schema 74: Synthese von **260k**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{SeO}_2$ , EtOH, RT, 3 %; (ii) **245I**,  $\text{Piv}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{CHCl}_3$ , 50 °C, 34 %.

Tabelle 16: Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**), **260i** und **260k** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>206</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	28.33 ± 9.17	27.81 ± 5.95	32.31 ± 6.01	26.68 ± 5.64
<b>260j</b>	43.71 ± 8.24	33.59 ± 9.47	24.89 ± 13.28	16.96 ± 6.51
<b>260k</b>	51.70 ± 2.46	31.00 ± 2.68	43.09 ± 5.86	23.03 ± 4.24

## 2.3.3.5.6 Andere

Weiterhin wurden Konjugate mit  $\alpha$ -Tocopherol (**136**), Cholesterin (**296**) und 2,3,4-Trimethoxybenzylalkohol (**297**) hergestellt (siehe Abbildung 43) und auf ihre Aktivität hin getestet (siehe Tabelle 17).


 Abbildung 43: TQ-Konjugate **260l**, **m**, **n**

**Tabelle 17:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**), **260l**, **m** und **n** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>206</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	28.33 $\pm$ 9.17	27.81 $\pm$ 5.95	32.31 $\pm$ 6.01	26.68 $\pm$ 5.64
<b>260l</b>	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>260m</b>	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>260n</b>	18.78 $\pm$ 2.51	34.62 $\pm$ 2.81	44.15 $\pm$ 7.95	31.41 $\pm$ 17.55

## 2.3.3.5.7 Fazit

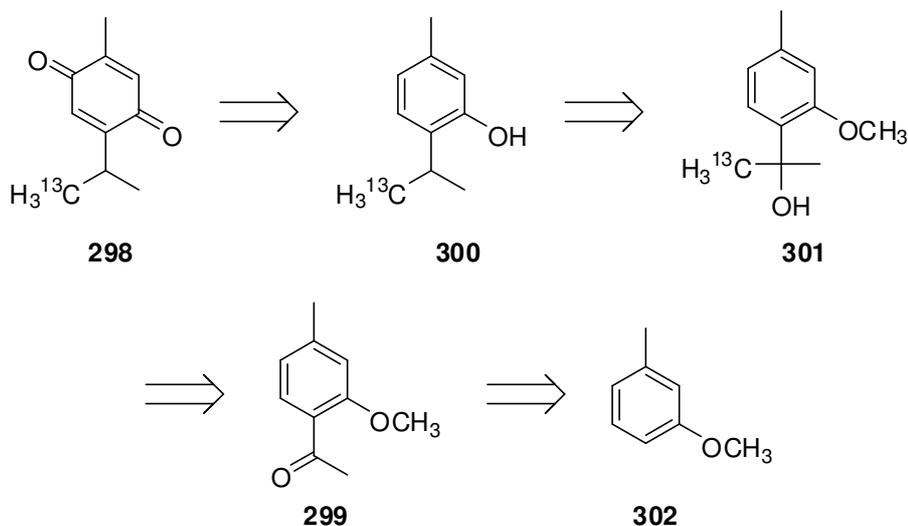
Es zeigte sich, dass im Fall von Thymoquinon (**198**) kürzere Spacer besser zur Funktionalisierung geeignet waren als längere. Wiederum lieferte (-)-Menthol (**149**) als Terpenrest, mit Ausnahme von Illudin-Konjugat **260e**, die besten Ergebnisse. Die herausragende Ak-

tivität von **260e** stammte wohl eher von Illudin (**229**) und nicht von TQ. Im Fall von Betulinsäure (**273**) spielte die Anknüpfungsart, also die freie Hydroxygruppe, eine bedeutende Rolle und somit war Konjugat **275** deutlich aktiver als **260i**.

### 2.3.4 Markierung von Thymochinon (**198**)

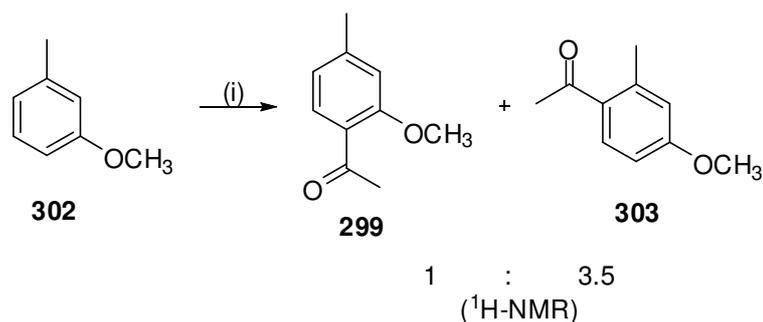
#### 2.3.4.1 Synthese von $^{13}\text{C}$ -Thymochinon (**298**)

Um die Aufnahme und den Metabolismus von TQ (**198**) *in vivo* (Maus) zu verfolgen, sollte ein  $^{13}\text{C}$ -markiertes Thymochinon **298** hergestellt werden. Eine gute Möglichkeit, eine solche Markierung einzufügen, stellte die Isopropylgruppe dar. Diese sollte aus einem entsprechenden Acetophenon **299** über Grignard-Reaktion, anschließender Eliminierung und Hydrierung oder durch direkte Reduktion mit  $\text{Et}_3\text{SiH}$  erhalten werden (siehe Schema 75).



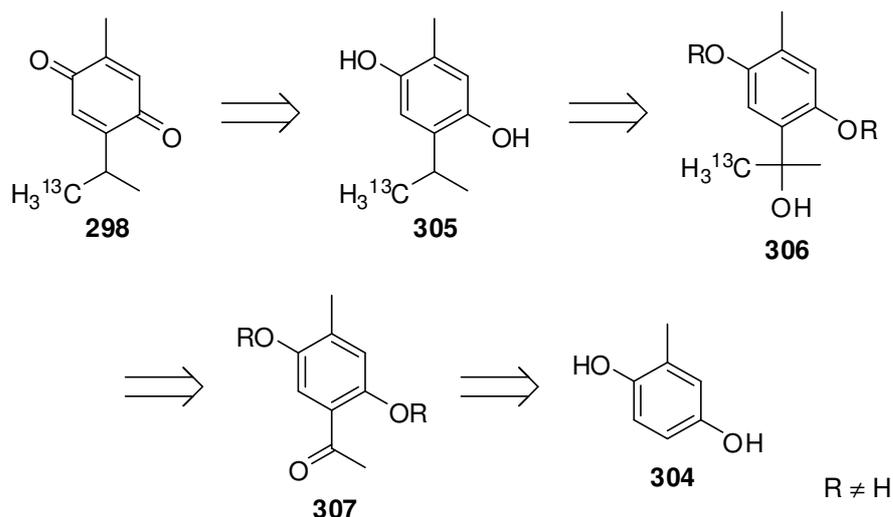
Schema 75: Retrosynthese von  $^{13}\text{C}$ -markiertem Thymochinon (**298**)

Friedel-Crafts-Acylierung von 3-Methylanisol (**302**) mit Acetylchlorid lieferte Mischungen von **299** und **303**, welche sich weder durch Chromatographie noch durch Kristallisation voneinander trennen ließen (siehe Schema 76).<sup>197</sup>



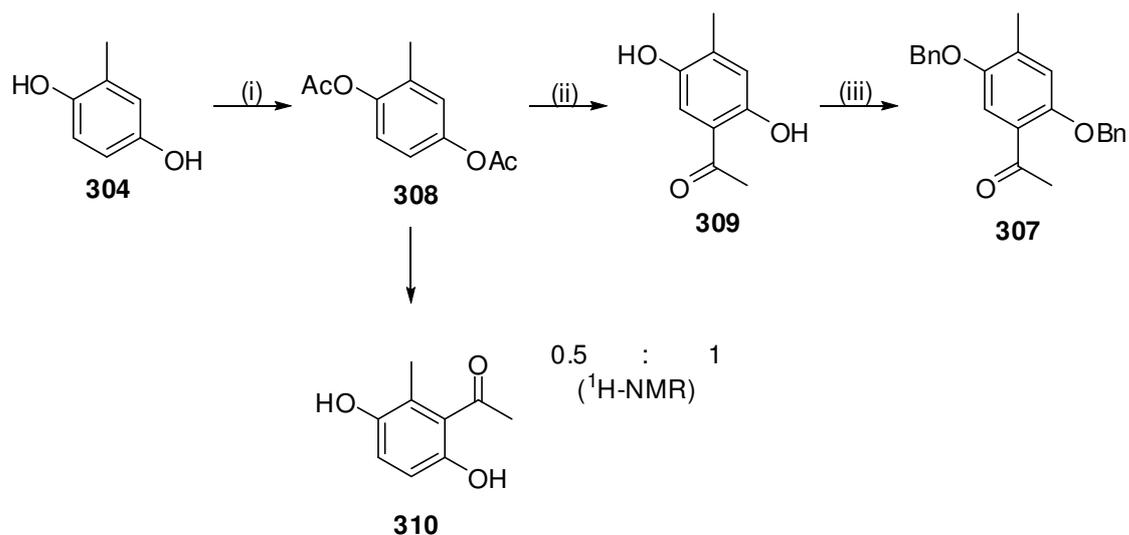
**Schema 76:** Acylierung von **302**: Reagenzien und Bedingungen: (i) AcCl, DCE, RT.

Aus diesem Grund sollte **298** nun aus Hydrochinon **304** über die oben beschriebene Friedel-Crafts-Acylierung und anschließender Oxidation hergestellt werden (siehe Schema 77).



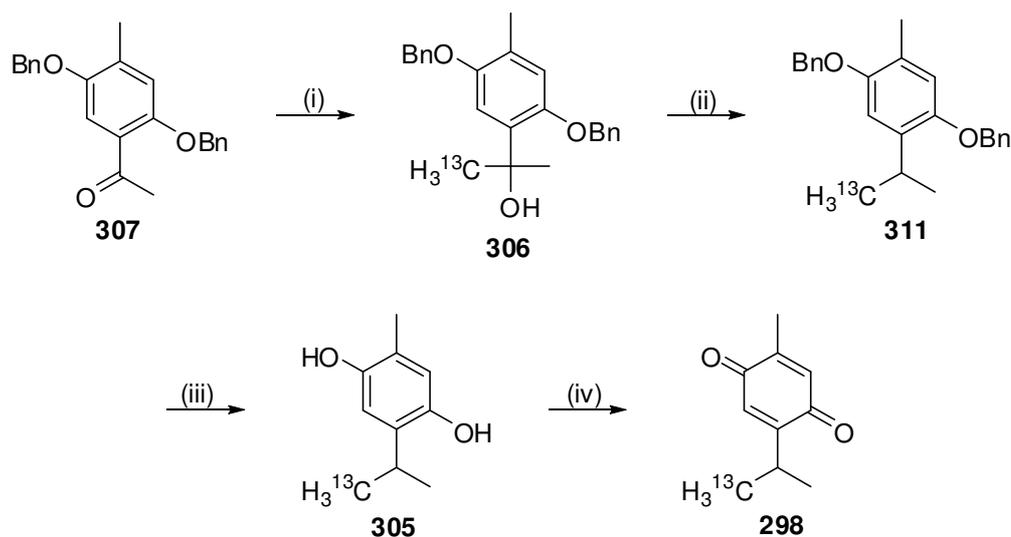
**Schema 77:** Neuer Retrosyntheseplan für **298**

Die Wahl der geeigneten Schutzgruppe -R erwies sich zunächst als schwierig, da eine gut abspaltbare Isopropylgruppe<sup>238</sup> schon bei der Acylierung mit  $\text{AlCl}_3$  abgespalten wurde. Benzylschutzgruppen wurden bei der Friedel-Crafts-Acylierung auch acyliert und es wurden Mischungen erhalten, welche nur sehr schwer voneinander getrennt werden konnten. Erfolgreicher erwies es sich hierbei die Acetylgruppe mittels Fries-Umlagerung<sup>239-241</sup> aus **308** einzuführen.<sup>242</sup> Die dabei erhaltene Mischung von **309** und **310** konnte durch Kristallisation gut voneinander getrennt werden (siehe Schema 78).



**Schema 78:** Acylierung von **304**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin, RT, 90 %; (ii)  $\text{BF}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$ , 130 °C, 45 %; (iii)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, THF, Rückfluss, 84 %.

Das so erhaltene, substituierte Acetophenon **309** wurde mittels Benzylbromid unter Zugabe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  verethert.<sup>242</sup> Nun konnte mittels Grignard-Reaktion mit  $\text{H}_3^{13}\text{C-I}$  die Markierung eingeführt werden.<sup>197</sup> Nach Reduktion des Alkohols **306** mit  $\text{Et}_3\text{SiH}$  und anschließender Hydrierung zu **305** konnte **298** leicht durch Oxidation mit CAN erhalten werden (siehe Schema 79).<sup>209</sup>

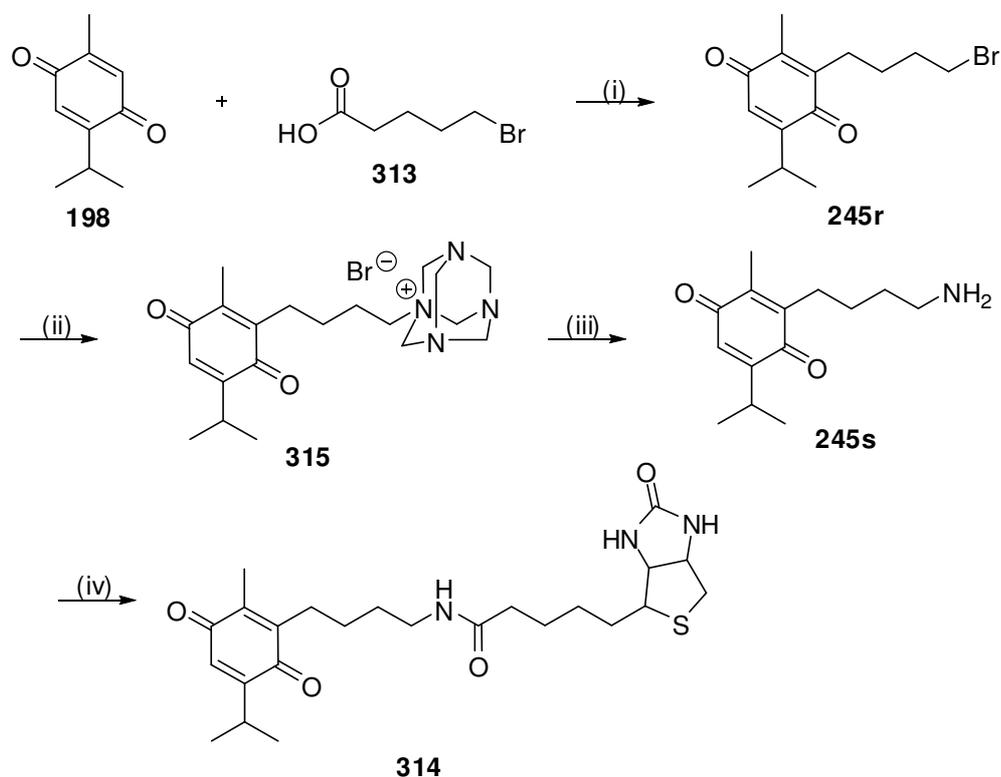


**Schema 79:** Synthese von **298**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{Mg}$ ,  $\text{H}_3^{13}\text{CI}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , Benzol, Rückfluss, 71 %; (ii)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , TFA, DCM,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 87 %; (iii)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH, RT, 85 %; (iv) CAN,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , RT, 96 %.

Leider konnte bis jetzt noch keine erfolgreiche kinetische Messung der Verteilung *in vivo* (Maus) an einem Kleintierspektrometer vorgenommen werden.

### 2.3.4.2 Markierung von Thymochinon (198) mit Biotin (312)

TQ (198) sollte weiterhin mit Biotin (312) markiert werden um Details zum Wirkort und Wirkmechanismus zu erfahren. 312 sollte für die Anwendung eines Streptavidintests über eine Amidgruppe eingeführt werden. Da sich gezeigt hatte, dass 3-Aminothymochinon (209) nicht immer zuverlässig zum Amid reagiert (vergleiche Kapitel 2.3.3.4.2), sollte ein Spacer eingeführt werden. Hierfür wurde 5-Bromvaleriansäure (313) gewählt, welche nach der bewährten Radikalreaktion (siehe Kapitel 2.3.3.5.1) mit TQ (198) reagierte. Um Hydrazonbildung bei einer Aminsynthese nach Gabriel<sup>243</sup> zu vermeiden, wurde Verbindung 245r im Rahmen einer Delépine-Reaktion<sup>244</sup> zu Amin 245s umgesetzt.<sup>245</sup> Das Amid 314 wurde mit Hilfe von DCC, DMAP und HOBT erhalten (siehe Schema 80).



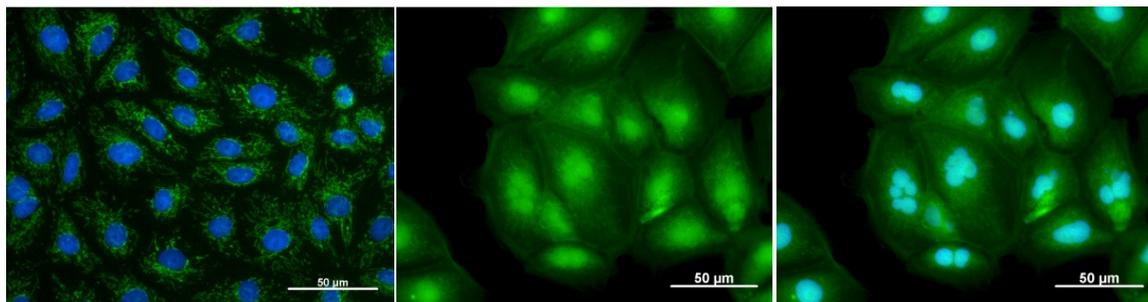
**Schema 80:** Synthese von Biotin- markiertem Thymochinon (314): Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{AgNO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 100 °C, 13 %; (ii) Urotropin,  $\text{CHCl}_3$ , RT, quant.; (iii)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{HCl}$ , Rückfluss, quant.; (iv) Biotin (312), DCC, DMAP, HOBT, DCM, DMF, RT, 41 %.

Verbindung **314** wurde zunächst auf ihre antiproliferative Aktivität hin untersucht (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von TQ (**198**) und **314** in 518A2-, HL-60-, KB-V1/Vbl- und MCF-7/Topo-Zellen<sup>206</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo
<b>198</b>	$28.33 \pm 9.17$	$27.81 \pm 5.95$	$32.31 \pm 6.01$	$26.68 \pm 5.64$
<b>314</b>	$33.95 \pm 16.49$	> 100	$29.69 \pm 17.18$	$49.75 \pm 3.84$

Verbindung **314** wurde von Dipl.-Biologin Randi Diestel am Helmholtz Institut in Braunschweig an Beutelratten-Zellen (PtK2) mittels Streptavidin-Test untersucht. Nach einer Inkubation von 24 h mit einer Konzentration von  $30 \mu\text{g/mL}$  konnten folgende Bilder angefertigt werden.

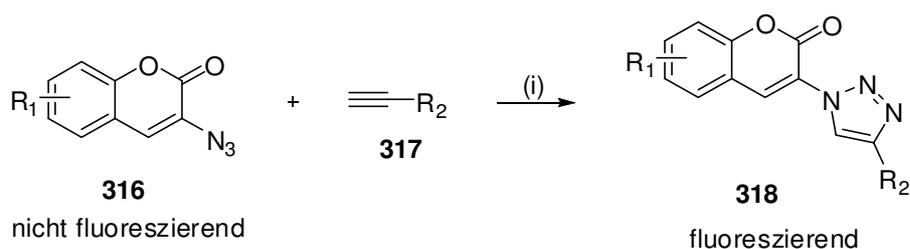


**Abbildung 44:** Mikroskopische Aufnahmen des Streptavidin-Tests von **316**: Lösungsmittelkontrolle: MeOH (links), Zellen mit Biotin-TQ (**314**) inkubiert (mitte: ohne Zellkernfärbung; rechts: mit Zellkernfärbung)

Man kann erkennen, dass Verbindung **314** im Zellkern lokalisiert ist und dass sowohl Zellkernfragmentierung als auch Apoptoseinduktion stattfindet.

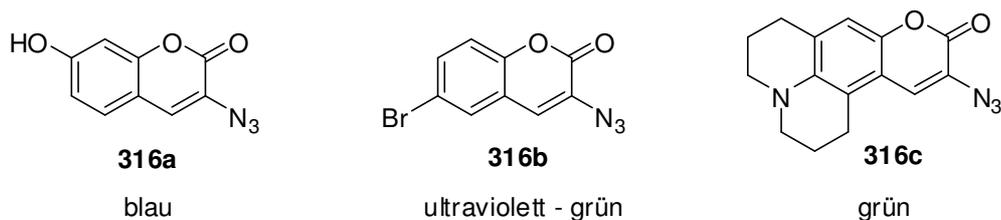
### 2.3.4.3 „in vivo click chemistry“

Mit Hilfe der „click“-Reaktion oder auch Huisgen-Reaktion<sup>246,247</sup> zwischen verschiedenen Cumarinaziden **316** und Wirkstoffen, welche Alkingruppen **317** tragen, lässt sich verfolgen, nach welchem Zeitpunkt die Wirkstoffe in die Zelle aufgenommen werden und wo sie sich akkumulieren (siehe Schema 81).



**Schema 81:** „Click – Reaktion“ zwischen Cumarinaziden **316** und einem Alkin **317**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{CuSO}_4$ , Na-Ascorbat, RT.

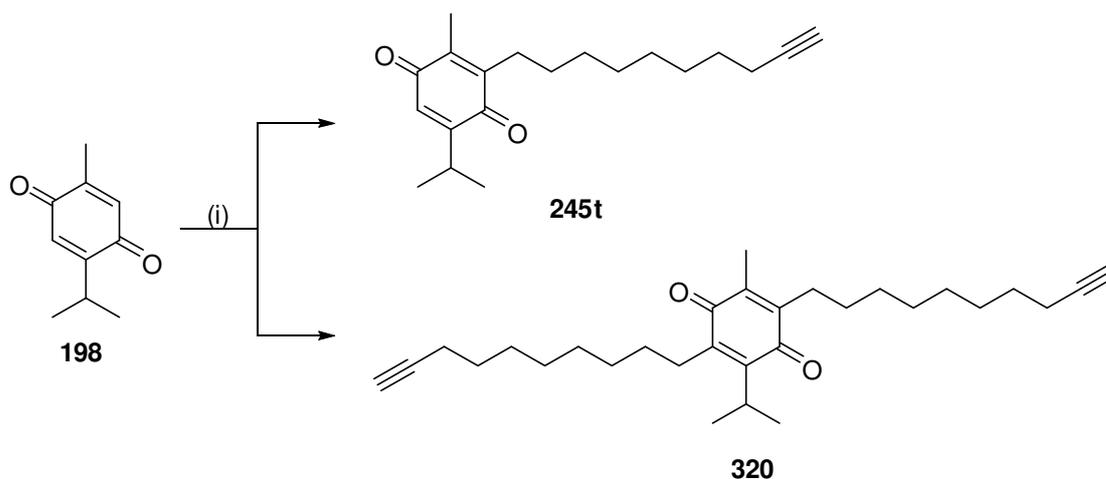
Die dafür typischerweise verwendeten Cumarinazide **316**<sup>248</sup> sind selbst für die Zelle ungiftig, membrangängig und nicht fluoreszierend (siehe Abbildung 45). Die durch die meist sehr schnelle 1,3-dipolare Cycloaddition entstehenden Triazole **318** fluoreszieren stark und somit lässt sich die Aufnahme per Mikroskop zeitlich verfolgen.



**Abbildung 45:** Strukturformeln von 7-Hydroxycumarinazid (**316a**) (links), 6-Bromocumarinazid (**316b**) (mitte) und 9-Azido-2,3,5,6-tetrahydro-1H,4H-11-oxa-3a-aza-benzo[de]anthracen-10-on (**316c**) (rechts) und Fluoreszenzbereich der entsprechenden Triazole (**318**)

### 2.3.4.3.1 Synthese der alkin-funktionalisierten Thymochinonderivate

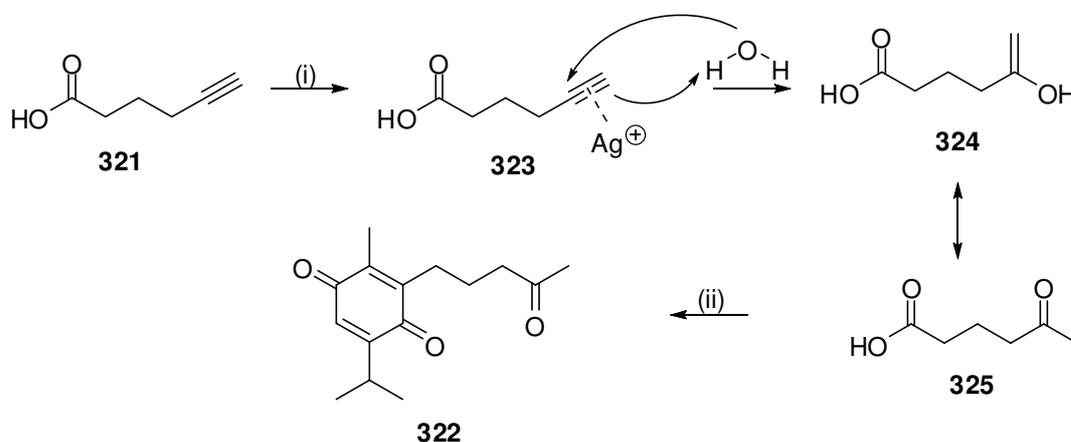
Es sollte zum einen ein TQ-Derivat mit möglichst kleinem Spacer, welches dann analog zu TQ (**198**) angesehen werden könnte, und zum anderen Derivate, die aktiven Konjugaten **245**, **260** ähnlich sind, hergestellt werden. Zunächst wurde Thymochinon (**198**) mit 10-Undecinsäure (**319**) durch radikalische Decarboxylierung (siehe Kapitel 2.3.3.5.1) alkyliert (siehe Schema 82). Hierbei entstand gleichzeitig Verbindung **320**, welche säulenchromatographisch von **245t** getrennt werden konnte.



**Schema 82:** Synthese von **245t**: Reagenzien und Bedingungen: (i) 10-Undecinsäure (**319**),  $\text{AgNO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , 26 %.

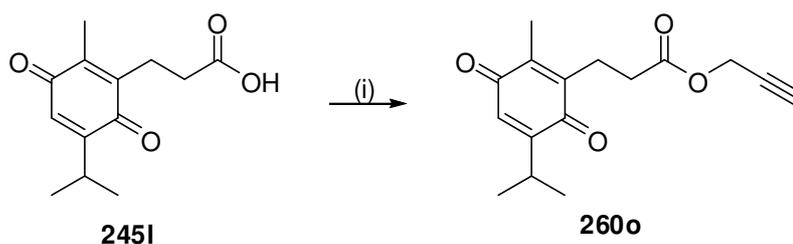
Dieses Phänomen trat bei anderen Säuren nicht oder nur in sehr geringem Maße auf und kann nur mit der Reaktivität von 10-Undecinsäure (**319**) erklärt werden.

Im Fall von 5-Hexinsäure (**321**) konnte überhaupt kein Alkin-TQ, sondern Verbindung **322**, welches wahrscheinlich durch folgenden Mechanismus entstand, erhalten werden.



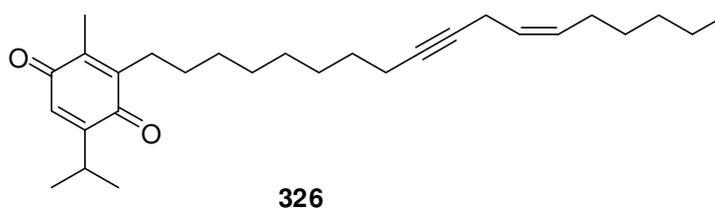
**Schema 83:** Synthese von **322** aus TQ (**198**) und **321**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , RT  $\rightarrow$   $100\text{ }^\circ\text{C}$ ; (ii)  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ , Thymoquinon (**198**),  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ .

Analog zu Terpenestern **260** wurde Verbindung **245l** mit Propargylalkohol zu **260o** verestert (siehe Schema 84).



**Schema 84:** Synthese von **260o**: Reagenzien und Bedingungen: (i) Propargylalkohol,  $\text{Piv}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{CHCl}_3$ , 50 °C, 58 %.

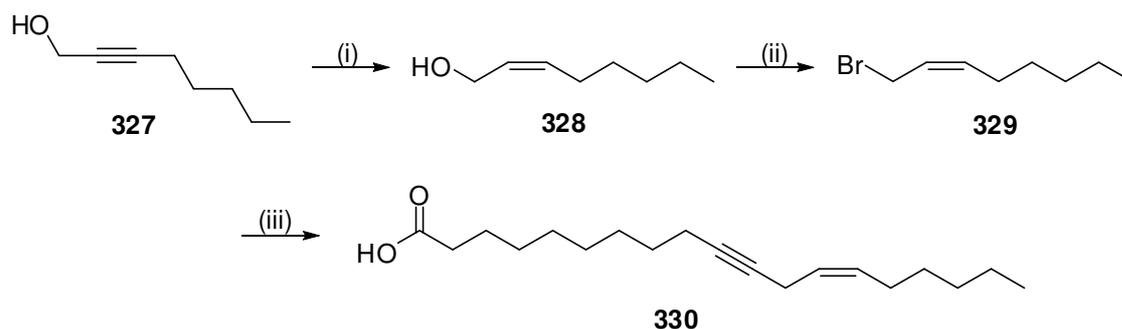
Weiterhin sollte ein TQ-Fettsäure-Konjugat **326** hergestellt werden, das eine lange Fettsäure mit mindestens einer *cis*-Doppelbindung und einem Alkin trägt (siehe Abbildung 46).



**Abbildung 46:** Strukturformel von TQ-Fettsäurekonjugat **326**

Die dafür benötigten Fettsäuren lassen sich aus *cis*-Alkylbromiden und Alkensäuren über Grignard-Reaktion oder mit Hilfe von starken Basen wie BuLi erhalten.<sup>250-253</sup>

Zunächst wurde 2-Octin-1-ol (**327**) nach Lindlar<sup>254,255</sup> zu **328** hydriert und anschließend in sein Bromid **329** überführt. Im Rahmen einer Cu(I)-katalysierten Grignard-Reaktion mit 1-Undecinsäure (**319**) sollte aus **329** Säure **330** entstehen.<sup>250</sup> Da nur Spuren von **330** erhalten werden konnten, wurde **319** mit *n*-BuLi deprotoniert und mit **329** versetzt (siehe Schema 85). Da das zunächst entstehende Di-Lithiumsalz in THF nahezu unlöslich war, wurde als Co-Solvent DMPU verwendet.<sup>256</sup>

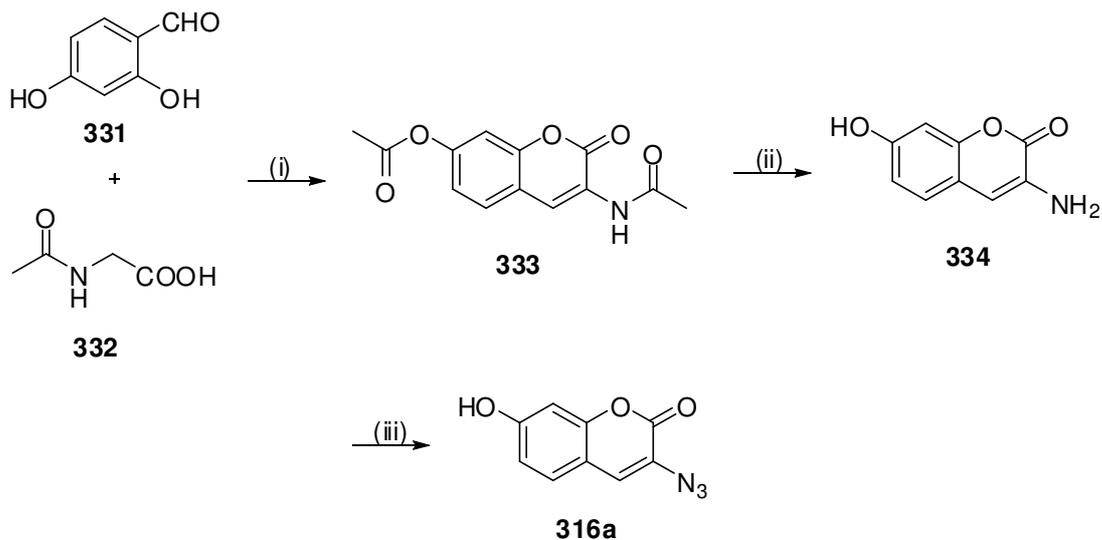


**Schema 85:** Synthese von **330**: Reagenzien und Bedingungen: (i) Lindlar-Katalysator, Chinolin, Petrolether, H<sub>2</sub>, RT, quant.; (ii) PBr<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C → RT, 96 %; (iii) 10-Undecinsäure (**319**), THF, *n*-BuLi, DMPU, -78 °C → RT, 81 %.

Decarboxylierung und Alkylierung von TQ (**198**) (analog zu Kapitel 2.3.3.5.1) lieferte leider nicht das gewünschte Produkt **326**, sondern eine Mischung aus **245t** und **320** (siehe oben) im Verhältnis ~ 2.1:1 (bestimmt durch GC). Offensichtlich war **330** unter diesen Reaktionsbedingungen nicht stabil.

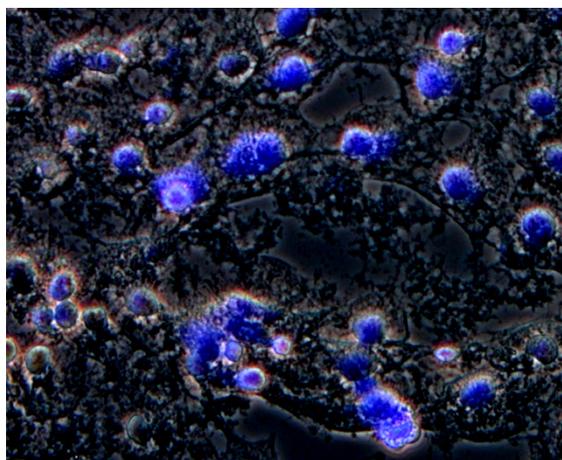
### 2.3.4.3.2 Synthese der Cumarinazide **316**

Am häufigsten verwendet wird Cumarin **316a**, welches sich aus 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**331**) und *N*-Acetylglycin (**332**) synthetisieren lässt (siehe Schema 86).<sup>248</sup>



**Schema 86:** Synthese von 7-Hydroxycumarinazid (**316a**): Reagenzien und Bedingungen: (i) CH<sub>3</sub>COONa, Ac<sub>2</sub>O, Rückfluss; (ii) HCl, EtOH, Rückfluss; (iii) (a) NaNO<sub>2</sub>, 0 °C, (b) NaN<sub>3</sub>, 0 °C, 11 % (gemittelt über (i) - (iii)).

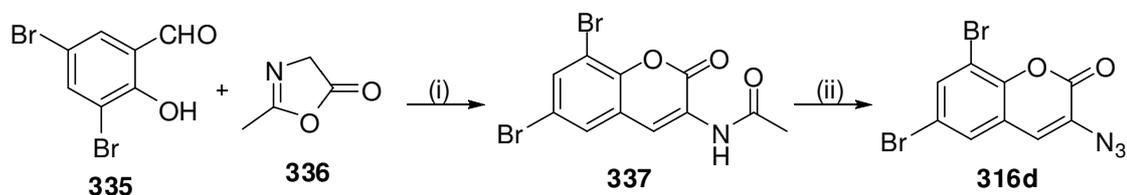
Da die Triazole **318** ausgehend von dem meist verwendeten **316a** im blauen Wellenlängenbereich emittieren, ist dieses leider oft aufgrund der geringen Empfindlichkeit von Kameras in diesem Bereich wenig aussagekräftig.



**Abbildung 47:** Fluoreszenzbild von 518A2-Zellen nach 24 h mit Cumarin **316a**, CuSO<sub>4</sub>, Natriumascorbat und Verbindung **260o** inkubiert<sup>206</sup>

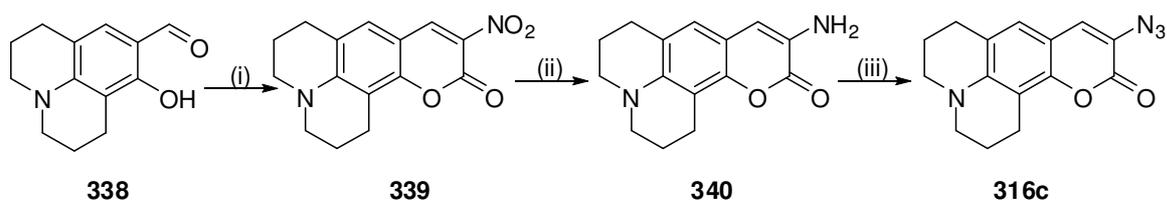
In Abbildung 47 ist dennoch zu erkennen, dass sich Verbindung **260o** (siehe Kapitel 2.3.4.3.1) nahezu vollständig innerhalb der Zellen befindet.

Um trotzdem Effekte der Eigenfluoreszenz der Zellen und der Qualität der Kamera auszuschließen sollten weitere Cumarinazide **316** synthetisiert werden. Die Fluoreszenz dieser Triazole **318** sollte in den grünen oder UV-Bereich fallen und somit kein Problem darstellen (vergleiche Abbildung 45). Ausgehend von 3,5-Dibromosalicylaldehyd (**335**) und **336** entstand zunächst **337**, welches dann analog zu Schema 86 zu **316d** umgesetzt wurde (siehe Schema 87).<sup>248</sup>



**Schema 87:** Synthese von 6,8-Dibromocumarinazid (**316d**): Reagenzien und Bedingungen: (i) *N*-Acetylglycin (**332**), Benzolsulfonsäurechlorid, NEt<sub>3</sub>, Benzol, RT → Rückfluss; (ii) (a) HCl, EtOH, Rückfluss, (b) NaNO<sub>2</sub>, 0 °C, (c) NaN<sub>3</sub>, 0 °C, 14 % (gemittelt über (i) und (ii)).

Etwas aufwendiger gestaltete sich die Synthese von Cumarinazid **316c**. Hierzu wurde zunächst aus 9-Formyl-8-hydroxyjulolidin (**338**) und Ethylnitroacetat Nitrocumarin **339** gemäß der Literatur hergestellt.<sup>249</sup> Dieses konnte nun durch  $\text{SnCl}_2$  zu Amin **340** reduziert und anschließend zu Azid **316c** umfunktionalisiert werden (siehe Schema 88).<sup>248,249</sup> Allerdings war Verbindung **316c** relativ instabil und bereitete aus diesem Grund große Probleme bei der Aufreinigung.

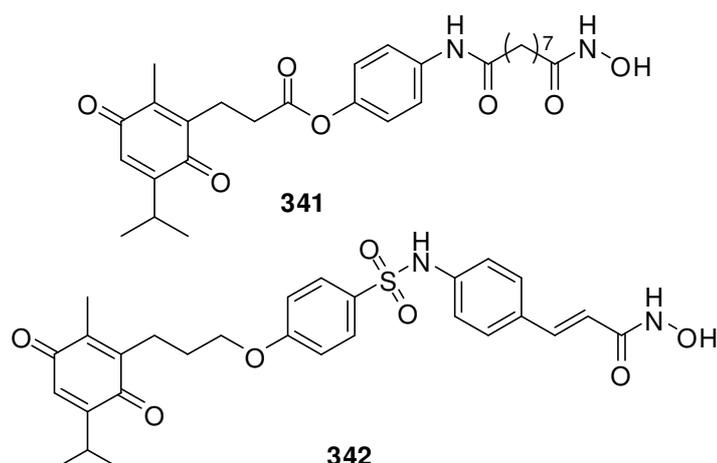


**Schema 88:** Synthese von **316c**: Reagenzien und Bedingungen: (i) Ethylnitroacetat,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , Piperidin, *n*-BuOH, Rückfluss; (ii)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , HCl, RT; (iii) (a)  $\text{NaNO}_2$ , HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C, (b)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C, 1 % (nach säulenchromatographischer Aufreinigung).

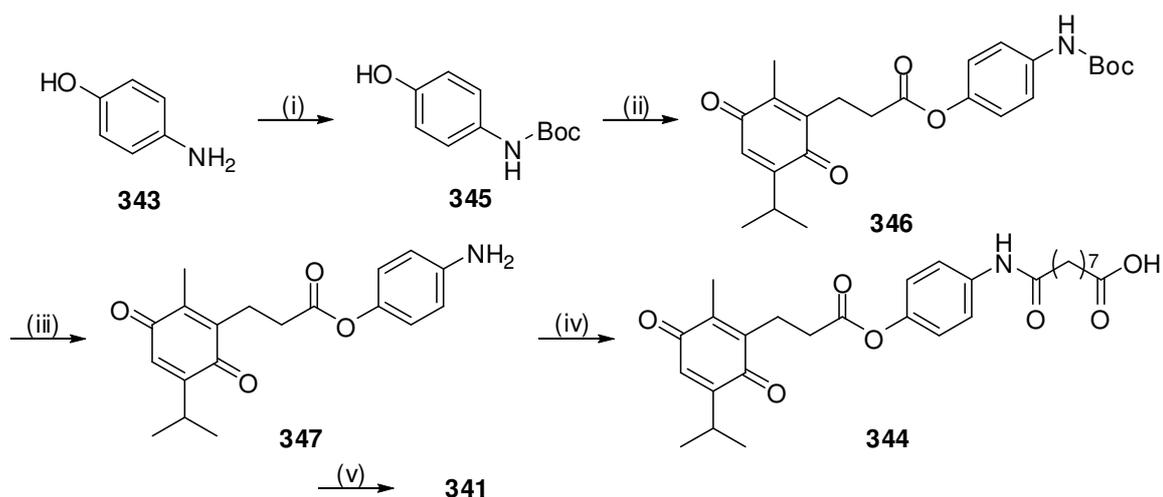
### 2.3.5 Thymochinonkonjugate als potentielle HDAC-Inhibitoren

Histon-Deacetylasen (kurz HDACs) sind Enzyme, die in allen menschlichen Gewebetypen vorkommen und Histone verändern. HDACs entfernen Acetylgruppen von *N*-Acetyl-Lysin bei Histonen. Dadurch erhält das Lysin eine positive Ladung, was die Wechselwirkung des Histonendes für das negativ geladene Phosphat-Gerüst der DNA begünstigt und somit die DNA arretiert. So haben sie zum einen Einfluss auf die Transkription genetischer Information und epigenetische Repression und zum anderen auf den Zellzyklus.<sup>70,257</sup>

Es wurde versucht, zwei Thymochinonkonjugate (**341**, **342**) mit literaturbekannten HDAC-Inhibitoren zu synthetisieren (siehe Abbildung 48).<sup>70</sup>

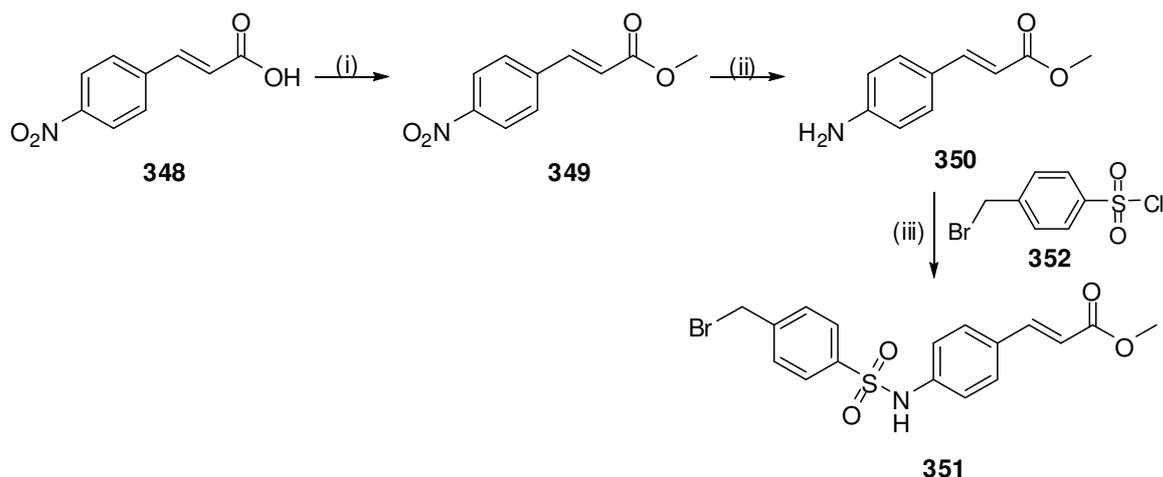
Abbildung 48: Strukturformeln von **341** und **342**

Für Verbindung **341** wurde zunächst die Aminogruppe von *p*-Aminophenol (**343**) mit Di-*tert*-butyldicarbonat geschützt. Die freie phenolische Gruppe wurde mit Thymochinon-derivat **145I** über Pivalinsäureanhydrid verestert (siehe Kapitel 2.3.3.5.5.1) und anschließend die Schutzgruppe entfernt. Mit Azelainsäure erhielt man unter Zugabe von DCC und DMAP Verbindung **344**. Diese wurde mit EDCl aktiviert und mit H<sub>2</sub>NOH×HCl umgesetzt, was nur mit relativ schlechten Ausbeuten verlief (siehe Schema 89) und nicht vollständig aufgereinigt werden konnte.



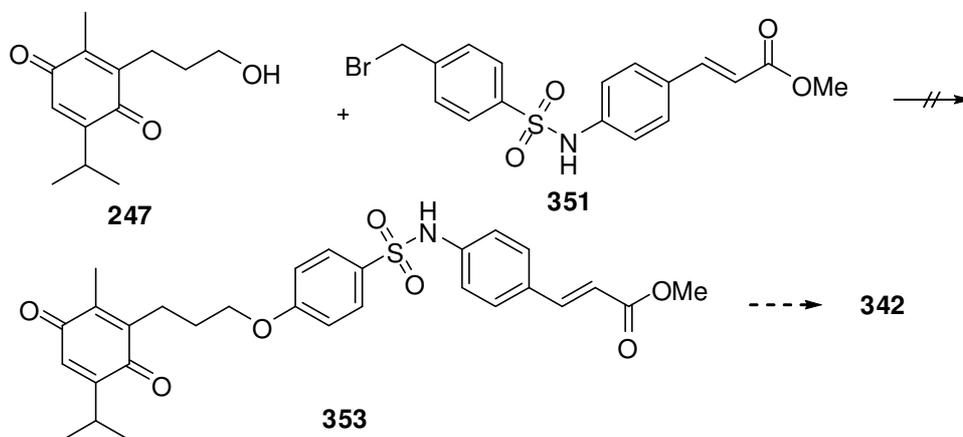
**Schema 89:** Synthese von **341**: Reagenzien und Bedingungen: (i) Boc<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, RT, 96 %; (ii) **145I**, Piv<sub>2</sub>O, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, 50 °C; (iii) TFA, DCM, RT, 33 % (gemittelt über (ii) und (iii)); (iv) Azelainsäure, DCC, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, RT, 46 %; (v) H<sub>2</sub>N-OH×HCl, EDCl, NEt<sub>3</sub>, DMF, RT.

Für Verbindung **342** wurde zunächst *p*-Nitrozimtsäure (**348**) mit Methanol verestert. Der erhaltene Ester **349** konnte mit Zn/HCl zum *p*-Aminozimtsäuremethylester (**350**) reduziert werden, wobei darauf zu achten war, dass die Temperatur 35 – 40 °C nicht übersteigt, da ansonsten die Doppelbindung reduziert wird.<sup>258</sup> Das Sulfonamid **351** wurde durch Zugabe von 4-(Bromomethyl)benzyl-1-sulfonylchlorid **352** und Pyridin erhalten (siehe Schema 90).



**Schema 90:** Synthese von **351**: Reagenzien und Bedingungen: (i) MeOH, CHCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Rückfluss, 71 %; (ii) Zn, HCl, THF, 35 – 40 °C, 93 %; (iii) Pyridin, DCM, RT, 4 %.

Dieses sollte anschließend mit **247** verethert werden, anschließend der Methylester **353** gespalten und die Hydroxamatgruppe eingeführt werden (Schema 91). Allerdings gelang die Ethersynthese nach Williamson<sup>259</sup> nicht und **353** konnte nicht erhalten werden.



**Schema 91:** Geplante Synthese von **342**

## 2.4 Lapachol (247)

### 2.4.1 Allgemeines

Lapachol (**247**) ist ein Naphthochinon mit struktureller Ähnlichkeit zu Vitamin K (**44**), welches aus der Rinde und dem Holz von *Tabebuia avellanedae*, dem Lapachobaum, isoliert werden kann (siehe Abbildung 49).<sup>260</sup> Das schon seit 1882 bekannte **247** weist unter anderem entzündungshemmende, antibakterielle und Antitumoreigenschaften auf. Diese Aktivitäten und die geringen Nebenwirkungen, selbst bei hohen Dosen, machen **247** und sein strukturverwandtes *ortho*-Chinon  $\beta$ -Lapachon (**354**) zu hochinteressanten Naturstoffen (siehe Abbildung 49).<sup>261</sup>

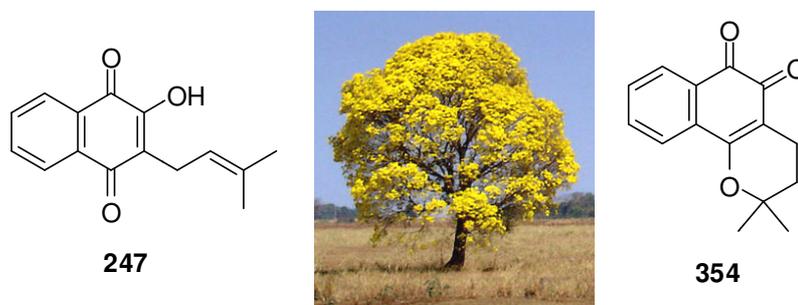
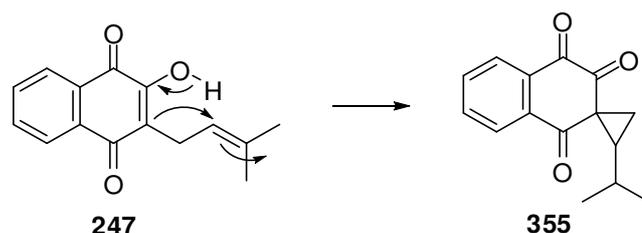


Abbildung 49: Strukturformeln von Lapachol (**247**) (links),  $\beta$ -Lapachon (**354**) (rechts) und Bild des Lapachobaums (mitte)<sup>2</sup>

### 2.4.2 Synthese von Lapachol (247) und einem weiteren Strukturisomer

#### 2.4.2.1 Allgemeines

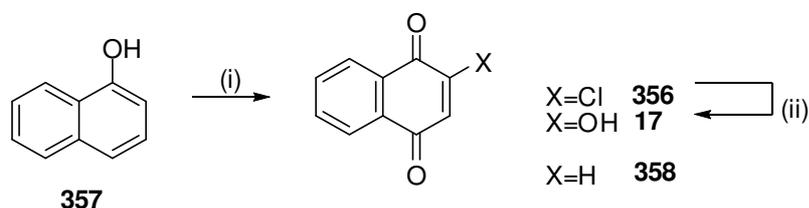
Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, analog zur Darstellung des Prenyl-Thymochinonderivats **245k** eine kurze Totalsynthese von **247** zu entwickeln und dieses dann durch eine intramolekulare Conia-Umlagerung<sup>262</sup> zu einem neuen, synthetischen Lapachon-Strukturisomer **355** umzuwandeln (siehe Schema 92).



Schema 92: Umlagerung von 247 zu 355

### 2.4.2.2 Synthese von 2-Hydroxynaphthochinon (17)

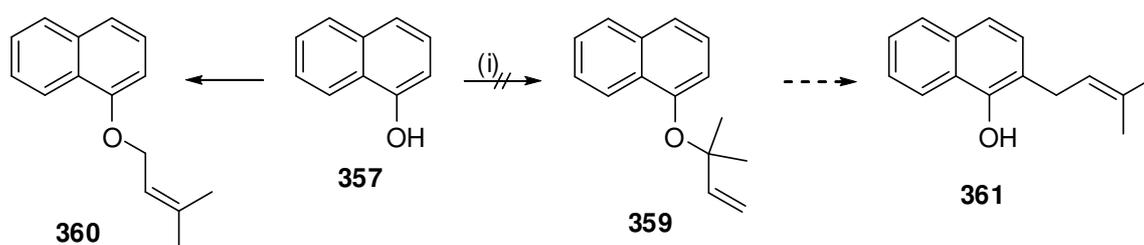
Zunächst wurde 2-Chloronaphthochinon (**356**) bzw. 2-Hydroxynaphthochinon (**17**) benötigt (Schema 93). 2-Chloronaphthochinon (**356**) konnte durch Oxidation von 1-Naphtol (**357**) mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in Gegenwart von HCl analog zur Synthese von 3-Chlorothymchinon (**205**) erhalten werden (vergleiche Kapitel 2.3.3.3.1).<sup>187</sup> Durch Zugabe von methanolischer NaOH konnte man wiederum das Hydroxychinon **17** erhalten (vergleiche Kapitel 2.3.3.3.2).



Schema 93: Synthese von **356** und **17**: Reagenzien und Bedingungen: (i) HCl,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Rückfluss, 67 %; (ii) NaOH, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 78 %.

### 2.4.2.3 Addition des Prenylrestes

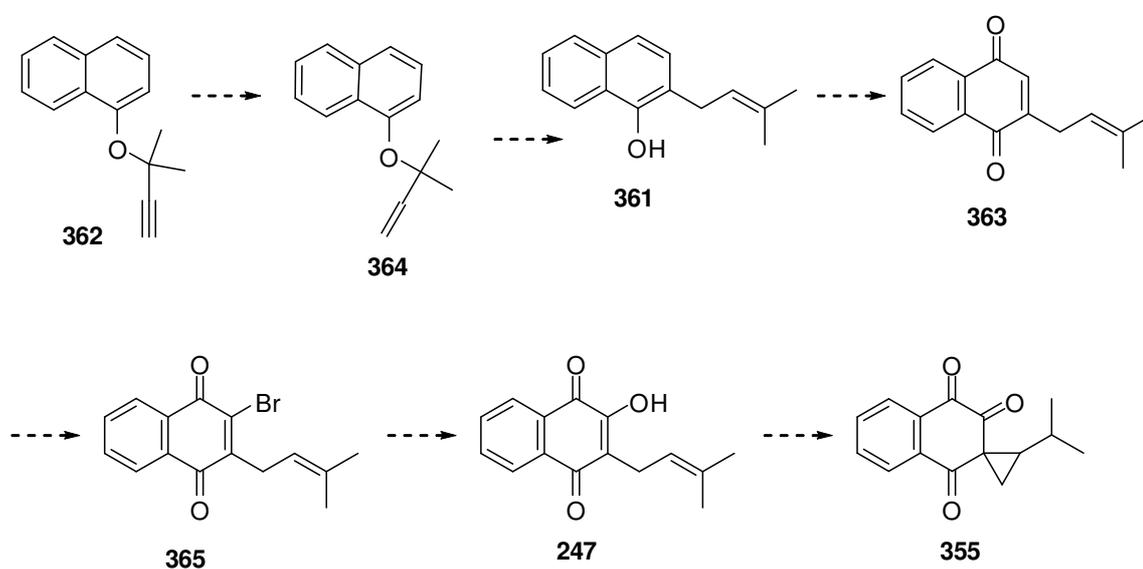
Da radikalische Decarboxylierung von Homoprenylsäure (**249**) in Gegenwart von **17**, **356** und Naphthochinon **358** (vergleiche Kapitel 2.3.3.5.1.3) sowie *ortho*-Lithiierung von Naphthochinon **358** und eine palladiumkatalysierte Reaktion, ähnlich der Tsuji-Trost-Allylierung<sup>263-265</sup> fehl schlugen, sollte der Prenylrest durch Claisen-Umlagerung des Naphthylethers **359** erhalten werden. Da 3-Bromo-3-methylbut-1-en mit **357** im Rahmen einer  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion reagierte wurde Prenylether **360** und nicht das gewünschte Produkt erhalten (siehe Schema 94).



**Schema 94:** Versuch der Synthese von **359** und **361**: Reagenzien und Bedingungen: (i) 3-Bromo-3-methylbut-1-en,  $K_2CO_3$ , THF, DMF, Rückfluss.

#### 2.4.2.4 Alternativroute

Aus Zeitgründen wurde auf weitere Synthesemöglichkeiten verzichtet. Möglich wäre Synthese von Naphthylether **362**, anschließende Hydrierung des Alkins nach Lindlar<sup>254,255</sup> und darauf folgende Claisen-Umlagerung. Das so erhaltene Produkt **361** könnte mithilfe von Frémys Salz zu Chinon **363** oxidiert, mit NBS oder  $Br_2$  bromiert und anschließend mit NaOH hydrolysiert werden (siehe Schema 95).



**Schema 95:** Alternative Synthese für **247** und **355**



## 2.5 Thespeson (366)

### 2.5.1 Mansonone

*Thespesia populnea*, allgemein bekannt als der Portiabaum (Abbildung 50), gehört zu den Malvengewächsen (*Malvaceae*) und ist in Südostasien, Afrika und der Karibik beheimatet.<sup>266</sup> Aufgrund seiner reichen Blütenpracht ist seine Verwandtschaft zu den Hibiskuspflanzen gut erkennbar. Sein dunkles, rotbraun gefärbtes Holz war aufgrund seiner Farbvielfalt schon immer sehr beliebt und wurde auch zu religiösen Zwecken genutzt. Hauptsächlich wurde es aber in der Möbelindustrie verwendet, was aber bei vielen Arbeitern zu Allergien und Herzproblemen führte.<sup>267,268</sup>



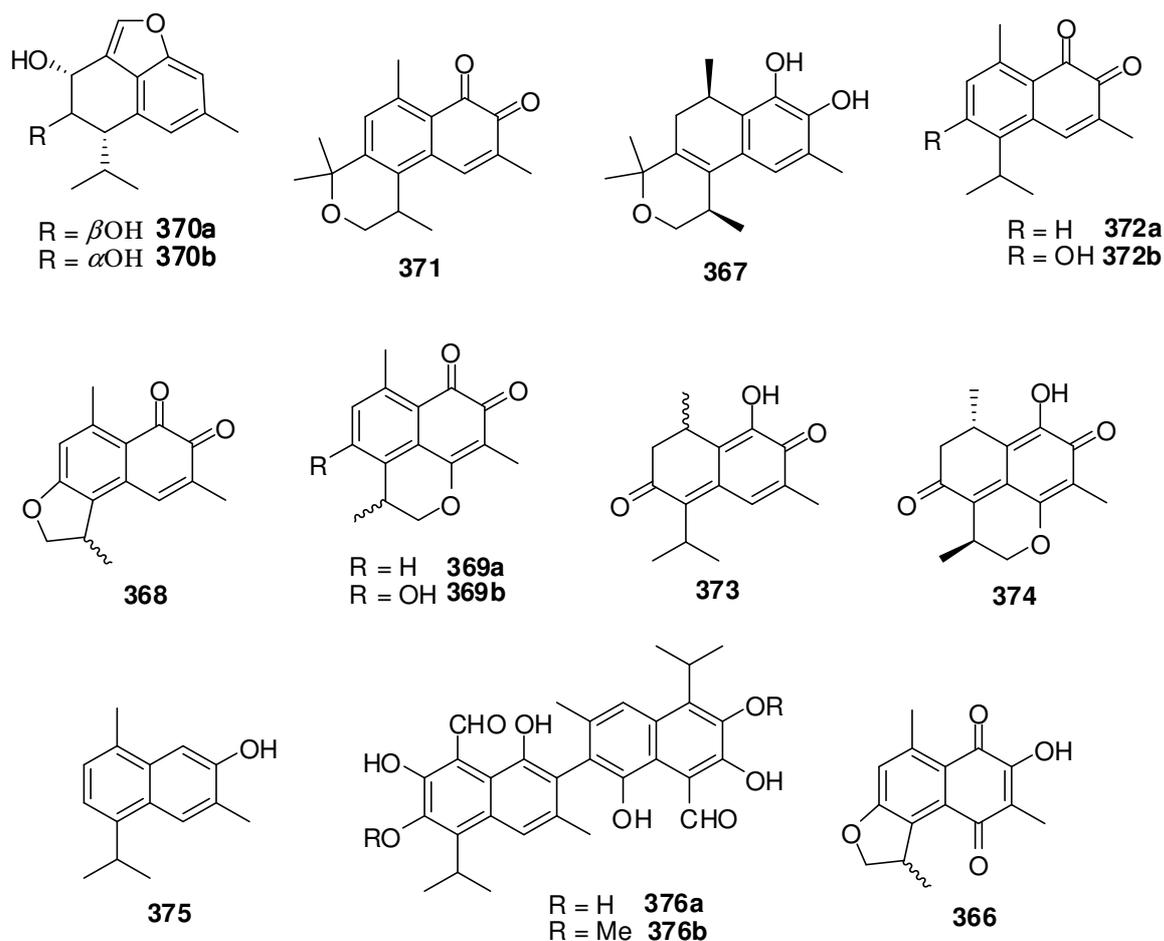
Abbildung 50: Fotos von Rinde, Blüten und Strauch von *Thespesia populnea*<sup>2</sup>

Später konnten ihm unter anderem auch antibakterielle, entzündungshemmende, antioxidative, leberschützende und zytotoxische Eigenschaften nachgewiesen werden, was seine Inhaltsstoffe pharmakologisch interessant machte. So wurden diese als Herzstimulanzien, Antidepressiva und auch als Pfeilgift verwendet.<sup>267-270</sup> Neben verschiedenen Aminosäuren, Kohlenhydraten, Glyceriden, Fettsäuren, Chinonen und Terpenen konnte auch eine neue Stoffklasse, die Mansonone, gefunden werden.<sup>271</sup>

Mansonone sind hoch oxofunktionalisierte Sesquiterpene bzw. Sesquiterpenchinone, die aus einem Cadinan-Grundgerüst aufgebaut sind.<sup>266,268</sup> Strukturell ähneln diese Substanzen denen der Baumwollpflanzen und sind somit potentiell dafür geeignet, Fraßfeinde zu vertreiben.<sup>272</sup>

## 2.5.2 Extraktion und cytotoxische Eigenschaften

Der Dichlormethanextrakt des Holzes des Portiabaums zeigt eine signifikante Zytotoxizität gegen MCF-7, HeLa, HT-29 und KB-Krebszellen und eine schwache, antibakterielle Aktivität gegen *Bacillus subtilis*. Verantwortlich dafür sind hoch oxofunktionalisierte Terpenspezies wie in Abbildung 51 gezeigt. Populen D (**367**), Mansonon D (**368**) und E (**369a**) zeigen sich dabei als aktivste Komponenten.<sup>270</sup>



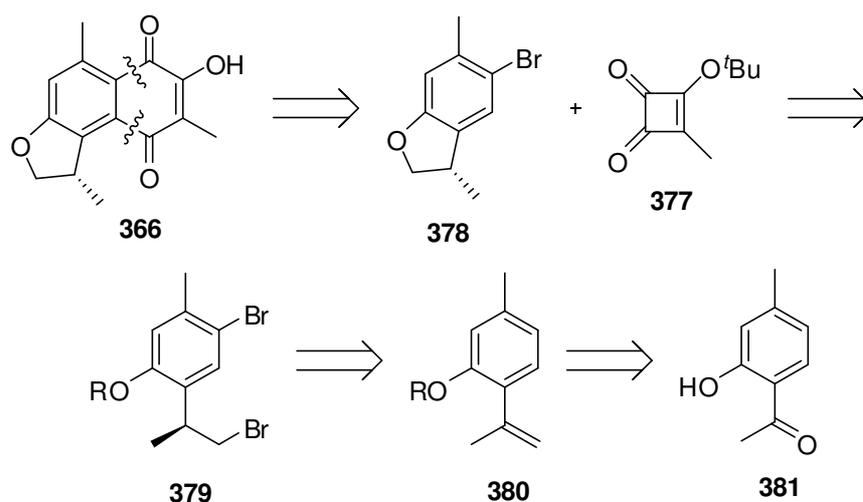
**Abbildung 51:** Beispiele für Mansonone: Populen A (**370a**) und B (**370b**), Populen C (**371**), Populen D (**367**), Mansonon C (**372a**) und Mansonon G (**372b**), Mansonon D (**368**), Mansonon E (**369a**) und Mansonon H (**369b**), Mansonon S (**373**), 7-Hydroxy-2,3,5,6-tetrahydro-3,6,9-trimethylnaphtho[1,8-*b,c*]pyran-4,8-dion (**374**), 7-Hydroxycadalen (**375**), (+)-Gossypol (**376a**) und (+)-6,6'-Methoxygossypol (**376b**) und Thespeson (**366**).

### 2.5.3 Thespeson (366)

Thespeson (**366**) (siehe Abbildung 51) ist ein Sesquiterpenchinon der Familie der Mansonone und wurde erstmals 1983 von *Neelakantan et al.* aus dem Benzolextrakt des Kernholzes von *Thespesia populnea Sol. Ex Corr.* isoliert.<sup>273</sup> *Stapanovic et al.* beschrieben erstmals die Kohlenstoff-NMR-Daten.<sup>272</sup> **366** wird im Gegensatz zu vielen anderen Mansononen als vollkommen inaktiv beschrieben.<sup>270</sup> Cyclovoltammetrische Untersuchungen zeigen, dass die Chinon/Hydrochinon-Redoxreaktion irreversibel ist und somit **366** auch schwerer zu reduzieren ist als andere chinoide Mansonone. Verantwortlich dafür können intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen der Hydroxygruppe sein, welche das entstehende Anion stabilisieren können.<sup>274</sup> Zusätzlich kann dadurch auch die Wechselwirkung mit den Zellmembranen behindert werden, was dann auch die Reaktivität des Chinons beeinflussen kann.<sup>275</sup>

#### 2.5.3.1 Retrosynthese

Thespeson (**366**) könnte aus zwei Bausteinen aufgebaut werden. Quadratsäurederivat **377** sollte an den aromatischen Baustein **378** addiert werden (siehe Schema 96). Das entstehende Quadratsäureaddukt sollte gemäß der Literatur eine thermisch katalysierte Ringexpansion, gefolgt von Autooxidation zum entsprechenden Chinon eingehen.<sup>63,63,276,277</sup>



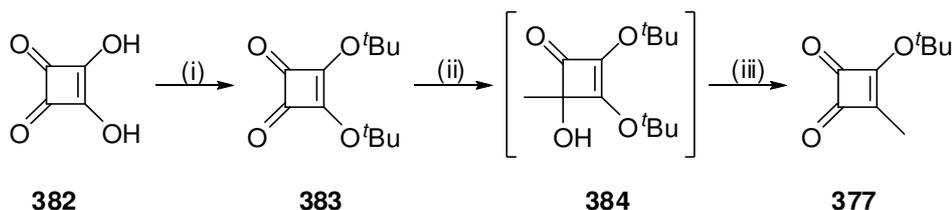
Schema 96: Retrosyntheseplan von Thespeson (**366**)

Die aromatische Komponente **378** sollte über Hydroborierung des Styrolderivats **380** hergestellt werden, welches wiederum durch Grignard-Reaktion eines Acetophenons **381** und anschließender Eliminierung von H<sub>2</sub>O synthetisiert werden könnte.

### 2.5.3.2 Synthese von Thespeson (366)

#### 2.5.3.2.1 3-*tert*-Butoxy-4-methylcyclobut-3-en-1,2-dion (377)

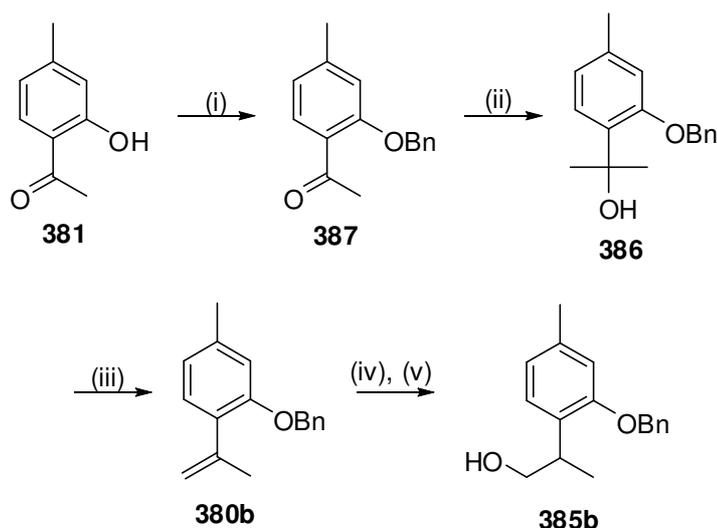
Kommerziell erhältliche Quadratsäure (**382**) wurde zunächst verestert. Hierzu wurde *in situ* aus Trimethyl-*ortho*-formiat und *tert*-Butanol Tri-*tert*-butyl-*ortho*-formiat hergestellt, wobei entstandenes Methanol kontinuierlich abdestilliert wurde.<sup>278</sup> Der entstandene Ester **383** wurde mit Methyllithium an einer Carbonylgruppe alkyliert. Mit Hilfe von TFAA konnte wiederum *tert*-Butanol abgespalten und **377** erhalten werden (siehe Schema 97).<sup>64,279</sup>



**Schema 97:** Synthese von **377**: Reagenzien und Bedingungen: (i) (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH, *tert*-BuOH, Rückfluss, 50 %; (ii) MeLi, THF, -78 °C; (iii) TFAA, THF, -78 °C, 92 % (gemittelt über (ii) und (iii)).

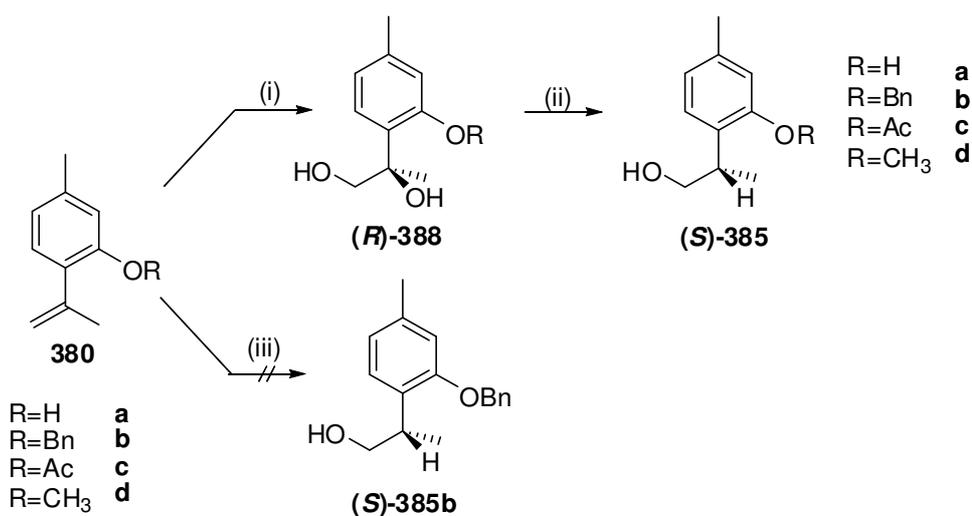
#### 2.5.3.2.2 5-Bromo-3,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran (378) und enantioselektive Synthese von Hydroxythymol (385)

Ausgehend von 4-Methyl-2-hydroxyacetophenon (**381**) wurde zunächst Styrolderivat **380** hergestellt. Hierzu wurde der phenolische Alkohol zunächst als Benzylether geschützt. Im Rahmen einer Grignard-Reaktion mit Methyljodid konnte der tertiäre Alkohol **386** erhalten werden, welcher unter Zugabe von KHSO<sub>4</sub> zu **380** eliminiert wurde.<sup>280</sup> Durch Hydroborierung mit BH<sub>3</sub>×THF konnte **385b** erhalten werden (siehe Schema 97).



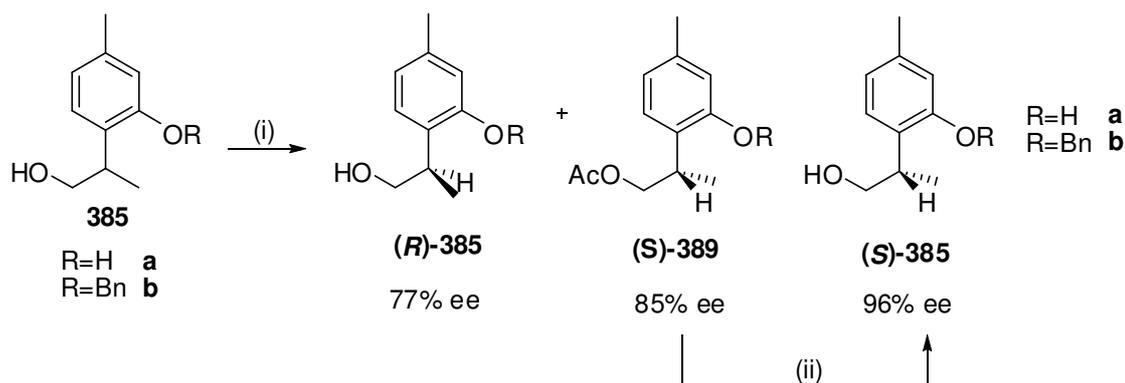
**Schema 98:** Synthese von **385b** ausgehend von **381**: Reagenzien und Bedingungen: (i) BnBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, THF, Rückfluss, 99 %; (ii) CH<sub>3</sub>MgI, Et<sub>2</sub>O, RT, 94 %; (iii) KHSO<sub>4</sub>, DMF, 80 °C, 96 %; (iv) BH<sub>3</sub>×THF, 0 °C; (v) NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, THF, RT, 87 % (gemittelt über (iv) und (v)).

Um das Stereozentrum an Position 5 selektiv aufzubauen wurde zunächst versucht, **380b** nach Sharpless<sup>281</sup> zu dihydroxylieren und anschließend den tertiären Alkohol mit Raney-Nickel zu reduzieren. Aufgrund der, wahrscheinlich zu großen Benzylschutzgruppe konnte jedoch kein Enantiomerenüberschuss erhalten werden.<sup>281,282</sup> Da das freie Phenol **380a** im basischen als Phenolat vorliegt und sich somit im Zweiphasensystem der AD-Reaktion in der Wasserphase befindet, konnte die Dihydroxylierung nur bedingt ablaufen. Zusätzlich konnte erhaltenes (*R*)-**388b** schlecht aus der Wasserphase extrahiert werden. Deshalb wurde **380a** als Acetat geschützt. In der Reaktionslösung enthaltenes K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> führte allerdings zur Spaltung des Esters, woraufhin wiederum das oben beschriebene Problem auftrat. Aus diesem Grund wurde ein Methylether als Schutzgruppe gewählt, welcher ein Dihydroxylierungsprodukt lieferte, das auch einen Drehwert ungleich 0 aufwies (siehe Schema 99). Jedoch konnte der tertiäre Alkohol von Verbindung (*R*)-**388d** auch bei hohen Temperaturen und Überdruck mit Raney-Nickel nicht reaktiv entfernt und somit weder ein Produkt erhalten noch ein Enantiomerenüberschuss bestimmt werden, da bei der Gaschromatographie Wasser eliminiert wurde und per HPLC keine sinnvolle Trennung erhalten werden konnte.



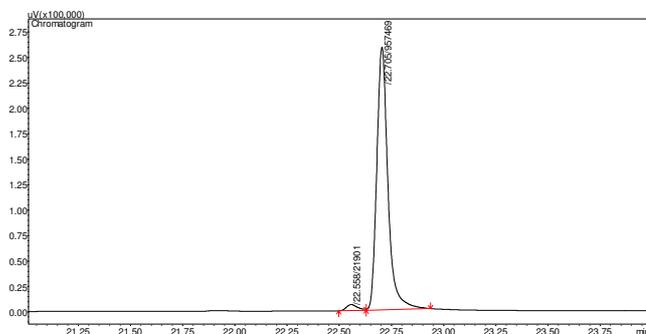
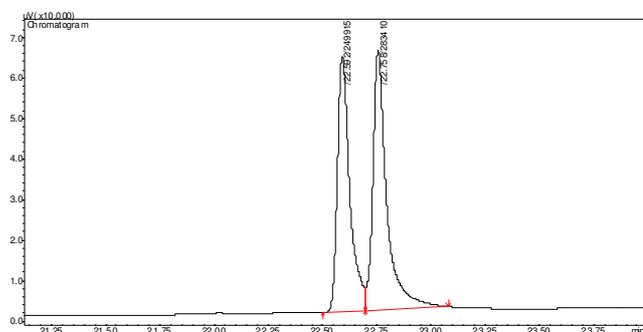
**Schema 99:** Versuche zur enantioselektive Synthese von **385**: Reagenzien und Bedingungen: (i) AD-Mix  $\beta$ , *tert*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 0 °C, 57–85 %; (ii) Raney-Ni, EtOH, RT → Rückfluss, 63 % (für **385b**); (iii) IcpBH<sub>2</sub>, THF, –20 °C → 70 °C.

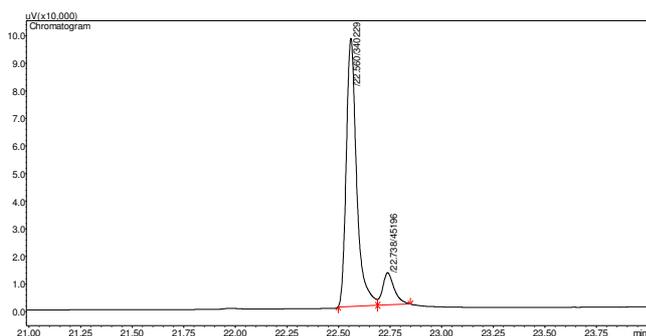
Versuche einer chiralen Hydroborierung von **380b** mit Isopinocampheolboran<sup>283-287</sup> schlugen auch nach langen Reaktionszeiten (4 Wochen) und erhöhter Temperatur (70 °C) fehl. Auch eine Racematspaltung mit Camphersulfonsäurechlorid (CSACl) konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden.<sup>288</sup> Aus diesen Gründen fiel die Wahl auf eine enzymatisch katalysierte Racematspaltung.<sup>289-293</sup> Mithilfe von PPL (Porcine Pankreas Lipase) und Vinylacetat als Acylquelle wurde selektiv ein Enantiomer acyliert und das andere blieb als Edukt zurück. Aufgrund der langen Reaktionszeiten (3-4 Tage) und der niedrigen Ausbeuten von 22 % (85 % ee) und 34 % wurde auch versucht, debenzyliertes Hydroxythymol **385a** zu acylieren. Doch wegen der noch längeren Reaktionszeit (> 7 Tage) und der sehr geringen Ausbeute (> 5 %) von **(R)-385a** wurde auf eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses verzichtet und diese Möglichkeit verworfen. **(R)-389b** konnte weiter angereichert werden, indem die Acetatgruppe wiederum mit PPL, in Phosphatpuffer, pH 7, gespalten wurde. Dadurch konnte der Enantiomerenüberschuss von **(R)-385b** von 85 % auf 96 % erhöht werden. Das zweite Enantiomer **(S)-385b** konnte durch wiederholte Reaktion mit PPL und Vinylacetat zu einem Enantiomerenüberschuss von 77 % angereichert werden (siehe Schema 100).



**Schema 100:** kinetische, enzymatische Racematspaltung von **385**: Reagenzien und Bedingungen: (i) PPL, Vinylacetat, MTBE, RT, 45 % ((S)-**389**), 35 % ((R)-**389**); (ii) PPL, Phosphatpuffer, pH 7, MeOH, 35 °C, 30 %.

Der Enantiomerenüberschuss wurde über Gaschromatographie (Lipodex E) des entschützten Hydroxythymols **385a** bestimmt (siehe Abbildung 52). Aufgrund der hohen molaren Masse musste die Benzylschutzgruppe vorher abgespalten werden. Dies geschah mithilfe von  $\text{PhNEt}_2$  und  $\text{AlCl}_3$  (siehe Schema 98).<sup>294</sup>



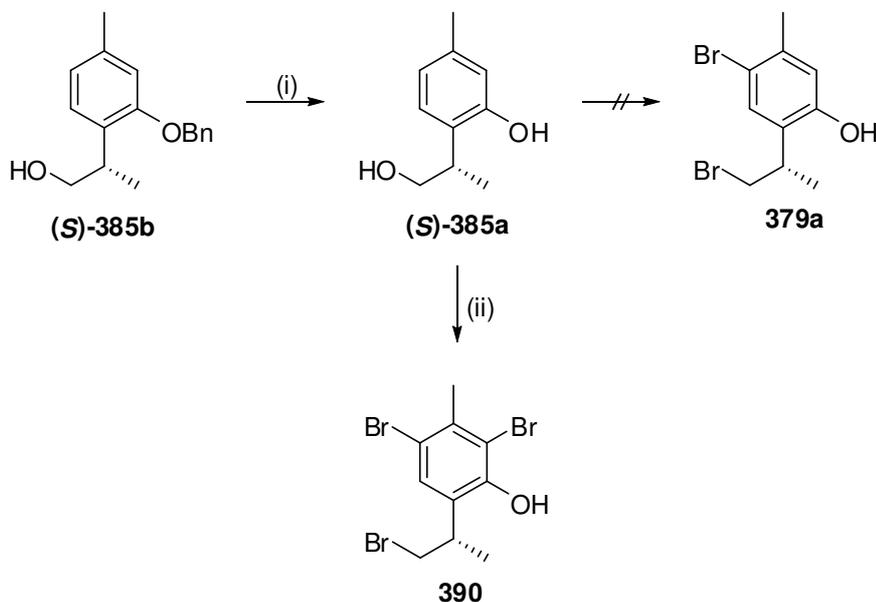


**(R)-385**

Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	22.560	340228.6	88.2738	96172.2
2	22.738	45195.6	11.7262	11641.3

Abbildung 52: Abbildungen der chiralen Gaschromatogramme von **385**

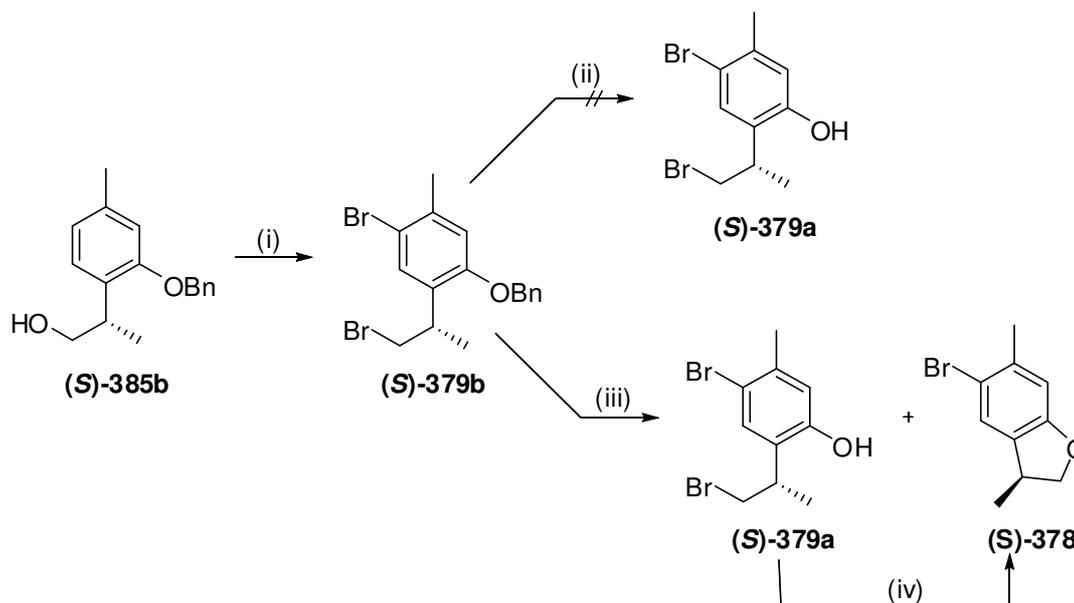
Bromierung von Hydroxythymol (**385a**) mithilfe von NBS und  $\text{PPh}_3$ <sup>295</sup> führte nicht zum gewünschten dibromierten (**379**), sondern einem tribromierten Produkt **390** (siehe Schema 101). Aus diesem Grund wurden jeweils 50 mg **385b** zu **385a** umgesetzt, für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses verwendet und anschließend verworfen.



Schema 101: Entschützung von (**S**)-**285b** und Bromierung von (**S**)-**385a** mit NBS und  $\text{PPh}_3$ : Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{PhNet}_2$ , DCM, RT, 84 %; (ii) NBS,  $\text{PPh}_3$ , DCM, 0 °C → Raumtemperatur.

Die Synthese wurde für beide Enantiomere mit geschütztem Hydroxythymol **385b** fortgeführt. Diese wurden wie oben beschrieben mit NBS und  $\text{PPh}_3$  bromiert.<sup>295</sup> Da Hydrierung der Benzylschutzgruppe mit Pd/C und  $\text{H}_2$  nicht zum Erfolg führte, wurde die Schutzgrup-

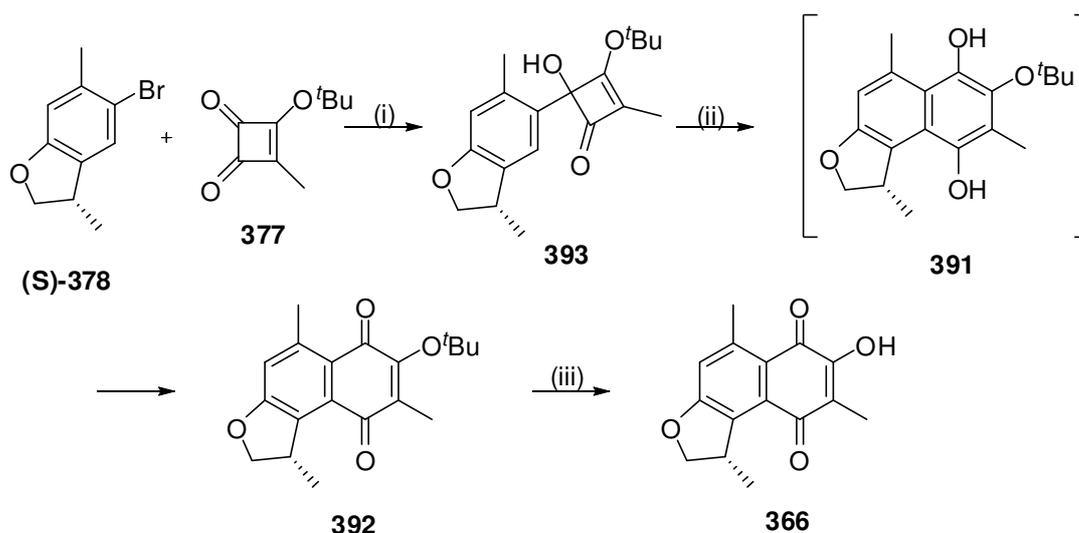
pe mithilfe von  $\text{PhNEt}_2$  und  $\text{AlCl}_3$  entfernt.<sup>294</sup> Durch die basischen Bedingungen erfolgte teilweise eine intramolekulare Veretherung zu **378**. Da **379a** und **378** schlecht voneinander trennbar waren, wurde hier auf eine Aufreinigung verzichtet. Das Rohprodukt wurde mithilfe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in Aceton vollständig zu **378** umgesetzt (siehe Schema 102).



**Schema 102:** Synthese von **378** ausgehend von **385b**: Reagenzien und Bedingungen: (i) NBS,  $\text{PPh}_3$ , DCM,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 95 %; (ii) Pd/C, MeOH,  $\text{H}_2$ ; (iii)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{PhNEt}_2$ , DCM, RT; (iv)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Aceton, Rückfluss, 83 % (gemittelt über (iii) und (iv)).

### 2.5.3.2.3 7-Hydroxy-1,5,8-trimethyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan-6,9-dion (**366**)

**378** wurde mit  $n\text{-BuLi}$  bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  lithiiert und dem Quadratsäurederivat **377** versetzt, welches an den aromatischen Baustein addierte. Erhitzen unter Rückfluss führte zu einer Ringexpansion zu **391**, welches an der Luft zum entsprechenden Chinon **392** oxidiert wurde.<sup>63,64,276,277</sup> Unter Zugabe von Trifluoressigsäure konnte die *tert*-Butylschutzgruppe abgespalten und Thespeson (**366**) erhalten werden (siehe Schema 103).<sup>277</sup>



**Schema 103:** Synthese von (-)-Thespeson (**366**) ausgehend von (S)-**378**: Reagenzien und Bedingungen: (i) *n*-BuLi, THF, -78 °C; (ii) Toluol, Rückfluss, 57 % (gemittelt über (i) und (ii)); (iii), TFA, DCM, RT, 77 %.

### 2.5.3.3 Aktivität von Thespeson

(±)-, (-)- und (+)-Thespeson (**366**) wurde von Dipl.-Biochem. Katharina Effenberger-Neidnicht hinsichtlich ihrer Aktivität gegenüber 518A2-, HL-60-, Koloncarzinom- (HT-29), Colchizin-resistente Koloncarzinom- (HT-29/Colc), MCF-7/Topo-, KB-V1/Vbl-Zellen sowie nicht malignen Hautfibroblasten (HF) getestet (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von (±)-, (-)- und (+)-**366** in 518A2-, HL-60-, HT-29-, HT-29/Colc-, KB-V1/Vbl-, MCF-7/Topo- und HF-Zellen<sup>296</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	HT-29	HT-29/Colc	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo	HF
(±)- <b>366</b>	25.9 ± 3.8	71.3 ± 12.1	20.4 ± 12.5	81.9 ± 25.5	17.0 ± 6.3	69.6 ± 12.1	> 100
(-)- <b>366</b>	19.9 ± 5.3	21.3 ± 12.8	94.8 ± 7.4	67.5 ± 28.8	16.1 ± 6.2	11.4 ± 7.8	> 100
(+)- <b>366</b>	> 100	92.7 ± 10.4	> 100	84.0 ± 22.6	70.6 ± 24.7	> 100	> 100

Es zeigte sich, dass (-)-**366** sowohl gegenüber der racemischen Verbindung als auch (+)-**366** eine höhere Antitumoraktivität aufweist. Im Vergleich zu TQ (**198**), einem strukturell ähnlichen, natürlichen *p*-Benzochinon, lies sich sowohl eine bessere Selektivität als auch eine verbesserte Wirkung auf die verschiedenen Krebszelllinien erkennen. Da (-)-**366** im

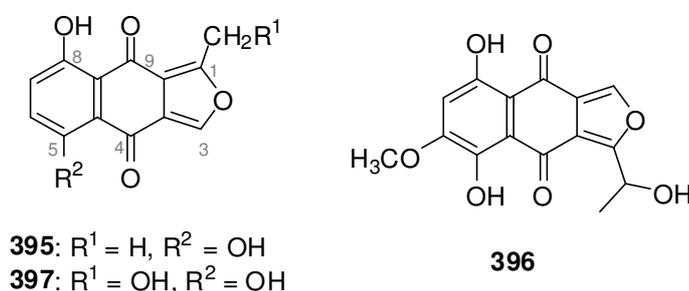
Vergleich zu **198** überhaupt keine Wirkung auf Hautfibroblasten hatte, stellt es ein neues, sehr interessantes *para*-Chinon für die Krebstherapie dar.



## 2.6 7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-c]-furan-4,9-dion (394)

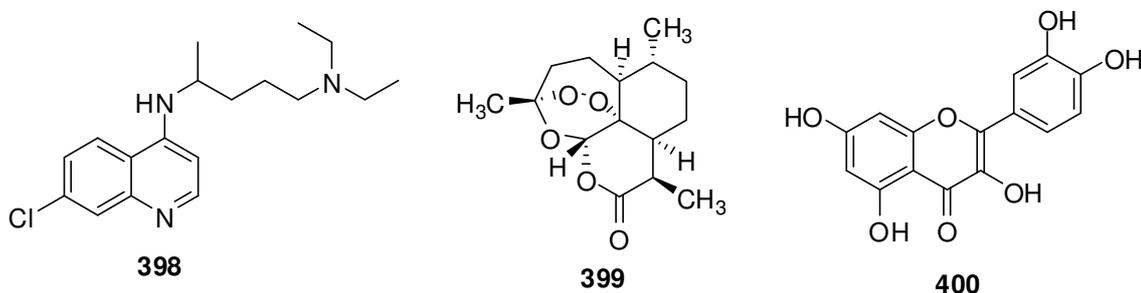
### 2.6.1 Allgemeines

Die Isofuranonaphthochinone gehören zu einer sehr kleinen Gruppe von Naturstoffen, von der bis vor wenigen Jahren nur 18 Verbindungen bekannt waren.<sup>297</sup> Sie werden meist als Sekundärmetabolite aus Pflanzen oder Pilzen isoliert.<sup>298,299</sup> Viele dieser Verbindungen (siehe Abbildung 53) zeigen antioxidative (395), antimikrobielle (396) und auch schwach antiplasmodische Aktivität (397).<sup>297</sup>



**Abbildung 53:** Strukturformeln von 5,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-c]furan-4,9-dion (395) und 5,8-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)naphtho[2,3-c]furan-4,9-dion (397) (links) und Nectriafuron (396) (rechts)

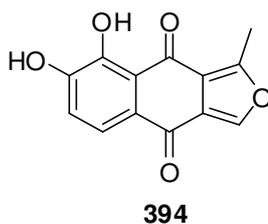
Die antiplasmodische Aktivität von 397 ist im Verhältnis zu etablierten Mitteln wie Chloroquin (398) oder Artemisinin (399) (siehe Abbildung 54) so klein, dass in diesem Fall keine klinische Anwendung in Frage kommt. Allerdings könnte es als Zusatz zu anderen Medikamenten synergetische Wirkung hervorrufen.



**Abbildung 54:** Strukturformeln von Chloroquin (398) (links), Artemisinin (399) (mitte) und Quercetin (400) (links)

Die Verbindungen **395** und **397** zeigten eine antioxidative Wirkung in einem „Human Lipoprotein Oxidation Assay“. Sie inhibieren die Hydroperoxidbildung der Lipide und können somit bei Herzkrankgefäßerkrankungen oder als Lebensmittelzusatz zum Einsatz kommen (siehe Abbildung 53).<sup>300,301</sup> Verantwortlich dafür sind die Hydroxyfunktion an C-5 und das Fehlen einer raumfüllenden funktionellen Gruppe an C-1. Die antioxidative Wirkung von **395**, **397** ist vergleichbar mit der des Flavonoids Quercetin (**400**, Abbildung 54).<sup>302</sup> Zusätzliche Hydroxygruppen erhöhen normalerweise die Aktivität als Radikalfänger, da das gebildete freie Radikal dann delocalisiert wird. Nectriafuron (**396**, Abbildung 53) hingegen zeigte antimikrobielle Wirkung.<sup>303</sup> Kürzlich konnte gezeigt werden, dass diese Verbindungsklasse starke Inhibition der Mosquito-Glutathion-Transferase aufweist.<sup>304</sup>

Verbindung **394** (siehe Abbildung 55) wird von einem *Actinoplanes*-Stamm produziert und wurde erstmals 2009 von *Moore et al.* beschrieben.<sup>298</sup>



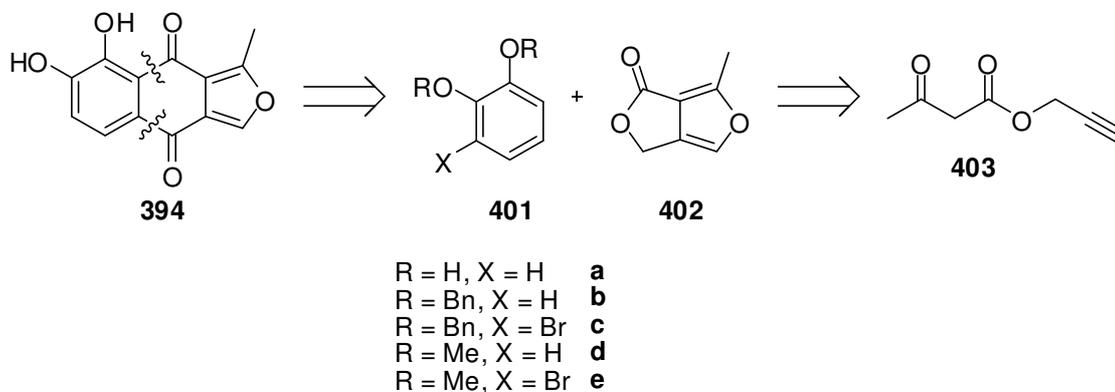
**Abbildung 55:** Strukturformel von 7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-c]-furan-4,9-dion (**394**)

**394** zeigte keine antibakterielle Aktivität gegen *Bacillus subtilis* 1A1 oder *Escherichia coli* K12, kann aber als Siderophor agieren, indem es Fe(III) komplexiert. Es wird vermutet, dass diese Verbindung von den Bakterien verwendet wird, um Fe(III) aufzunehmen und somit das Bakterienwachstum unterstützen.<sup>298</sup>

### 2.6.2 Retrosynthese

Das unsymmetrische Isofuranonaphthochinon **394** sollte aus einem geschützten Pyrocatechol **401** und Lacton **402** synthetisiert werden. Lacton **402** konnte aus Acetessigsäure-

propargylester (**403**) erhalten werden. Dieses sollte via *ortho*-Lithiierung an **401** addiert, anschließend oxidiert und zu **394** kondensiert werden (siehe Schema 105).

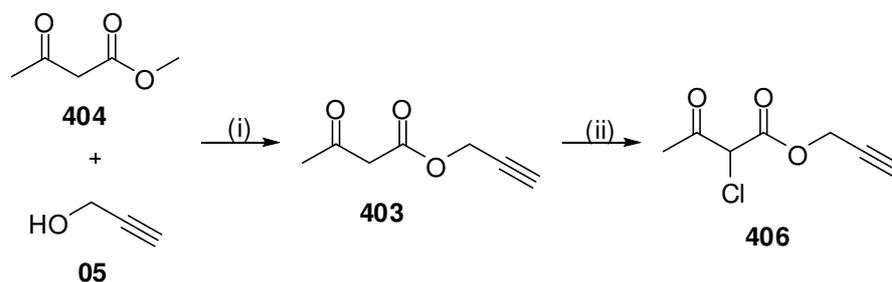


**Schema 104:** Retrosynthese von 7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-*c*]-furan-4,9-dion (**394**)

## 2.6.3 Synthese

### 2.6.3.1 Synthese des Lactons **402**

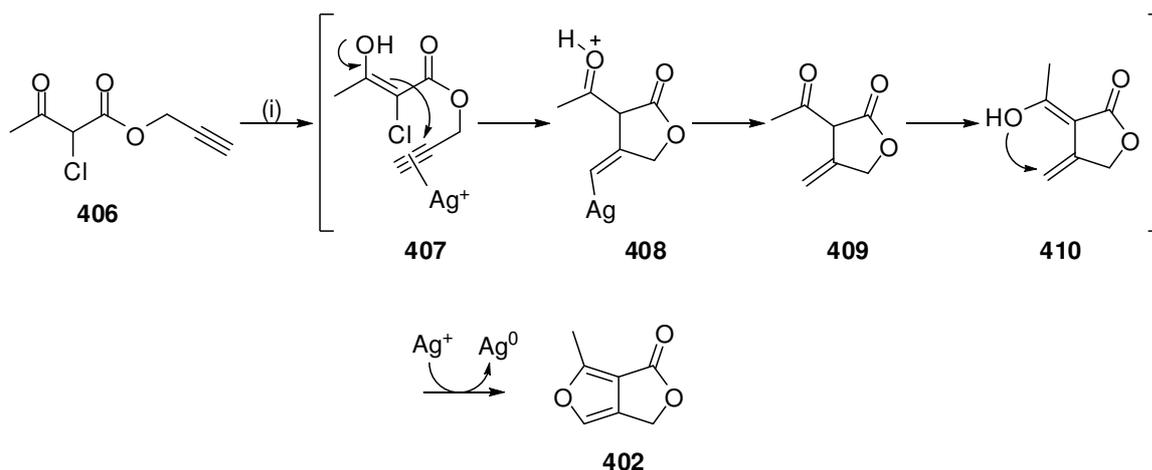
Um Lacton **402** zu erhalten, musste zunächst Acetessigsäurepropargylester hergestellt werden. Hierzu wurde Acetessigsäuremethylester (**404**) eingesetzt, der mit einem Überschuss Propargylalkohol (**405**) zu **403** umgeestert wurde, wobei entstehendes MeOH kontinuierlich abdestilliert wurde.<sup>305</sup> Der erhaltene Ester **403** konnte mithilfe von Sulfurylchlorid an Position 2 zu **406** chloriert werden (siehe Schema 105).<sup>306</sup>



**Schema 105:** Synthese von **406**: Reagenzien und Bedingungen: (i) Toluol, Rückfluss, 88 %; (ii) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, RT,

43 %.

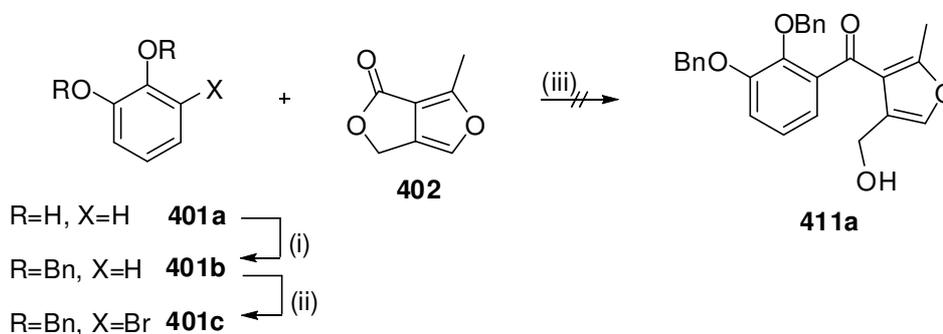
Hieraus konnte im Rahmen einer Cycloisomerisierung mit  $\text{AgNO}_3$  und  $\text{NaOAc}$  Lacton **402** gemäß der Literatur hergestellt werden. Ein  $\text{Ag(I)}$ -induzierter Angriff von Enol **407** an die Dreifachbindung führte über **408** zu **409**. Daraufhin wurde **410** oxidativ zu Lacton **402** cyclisiert und dabei gleichzeitig vorhandenes  $\text{Ag(I)}$  zu  $\text{Ag(0)}$  reduziert (siehe Schema 106).<sup>307</sup>



**Schema 106:** Cyclisierung von **406** zu **402**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT, 81 %.

### 2.6.3.2 Addition des Lactons **402** an ein Pyrocatechol **401**

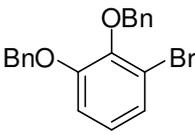
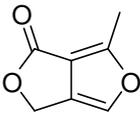
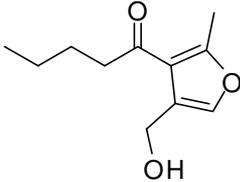
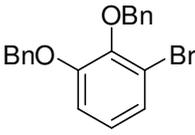
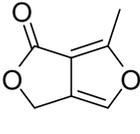
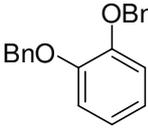
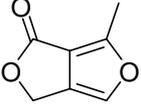
Für die aromatische Komponente wurde zunächst Brenzkatechin (**401a**) mit Benzylbromid und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Dibenzylether geschützt, welcher am Ende der Synthese wieder spaltbar sein sollte. Anschließend wurde dieser mithilfe von  $\text{Br}_2$  bromiert.



**Schema 107:** Versuch der Addition von **402** an **401**: Reagenzien und Bedingungen: (i)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Rückfluss, 53 %; (ii)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 50 %; (iii)  $\text{BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ .

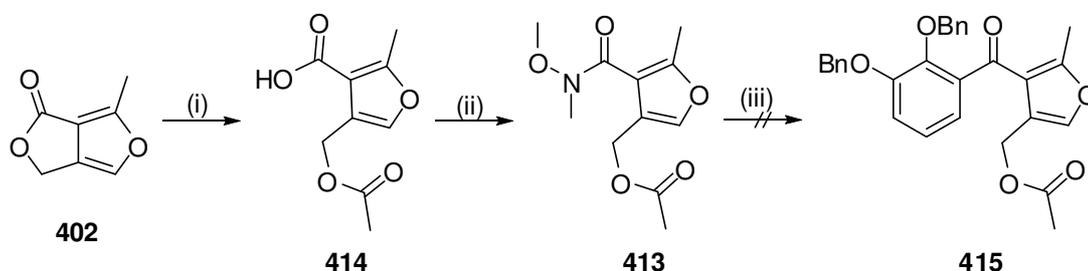
Versuche eines Lithium-Halogen austausches von **401c** oder *ortho*-Lithiierung von **401b** und anschließender Addition von **402** bei verschiedenen Reaktionsbedingungen führten zu keinem Erfolg (siehe Schema 107, Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Bedingungen der ringöffnenden Addition von **402** an lithiierte Verbindungen **401c**

Edukt	Base	Acylierungsreagenz	LM	Temp.	Ergebnis
 <b>401c</b>	1 eq. <i>n</i> -BuLi	0.9 eq.  <b>402</b>	THF	-78 °C → RT	 <b>412</b>
 <b>401c</b>	1 eq. <i>sec</i> -BuLi	0.9 eq.  <b>402</b>	THF	-78 °C → RT	 <b>401b</b> +  <b>402</b>

Es konnte nur debromiertes Brenzcatechin **401b** isoliert werden. Die Verwendung von *n*-BuLi führte zur Addition einer Butylgruppe an **402** zu Verbindung **412**.

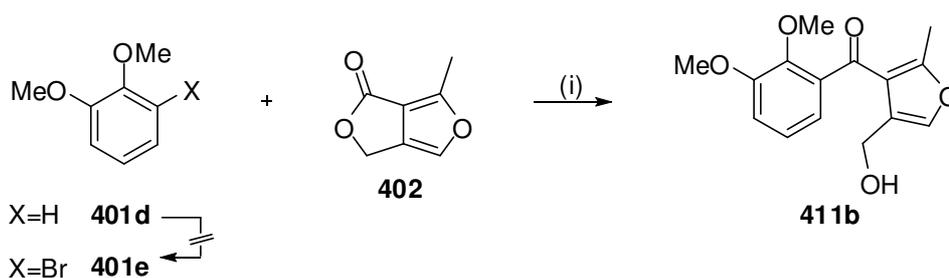
Auch der Versuch, Weinrebamid **413**, welches über Esterverseifung von **402**, Acylierung zu **414** und anschließender Reaktion mit MeN(OMe) $\times$ HCl erhalten werden konnte (siehe Schema 108), an **401b** oder **401c** über Lithiierung zu addieren, lieferte kein Produkt.



**Schema 108:** Ringöffnung von **402** zu **415** und Addition an **401**: Reagenzien und Bedingungen: (i) (a) NaOH, MeOH, RT, (b) Ac<sub>2</sub>O, RT, 96 %; (ii) MeN(OMe) $\times$ HCl, EDCI, DMAP, DMF, RT, 53 %; (iii) **401b** oder **401c**, BuLi, THF, -78 °C → RT.

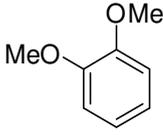
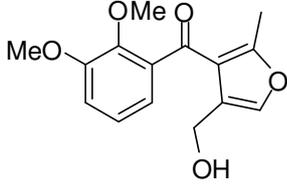
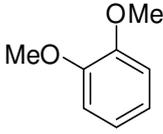
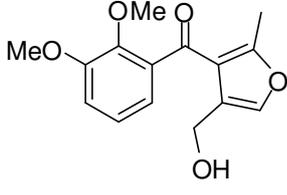
Grund hierfür könnte sein, dass die Benzylschutzgruppe zu groß ist und somit die Addition von **402** blockiert wurde.

Aus diesem Grund wurde auf Veratrol (**401d**) zurückgegriffen. Nachdem dieses nur schwer selektiv in *ortho*-Position bromiert werden konnte,<sup>308</sup> wurde die Addition von Lacton **402** über *ortho*-Lithiierung bei verschiedenen Bedingungen versucht und optimiert (siehe Schema 109, Tabelle 21).

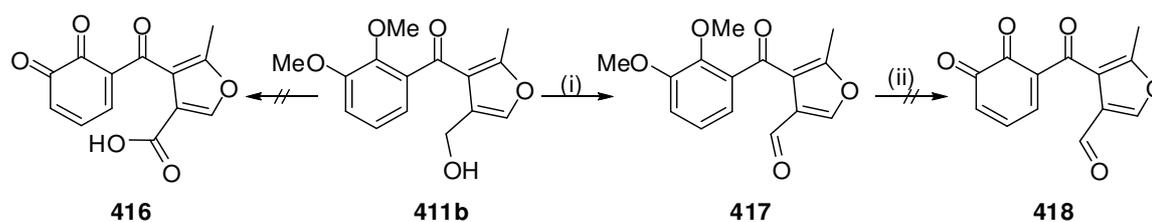


**Schema 109:** Addition von **402** an **401**: Reagenzien und Bedingungen: (i) *n*-BuLi, TMEDA, Et<sub>2</sub>O, 0 °C → RT, 55 %.

**Tabelle 21:** Reaktionsbedingungen für Addition von **402** an **401**

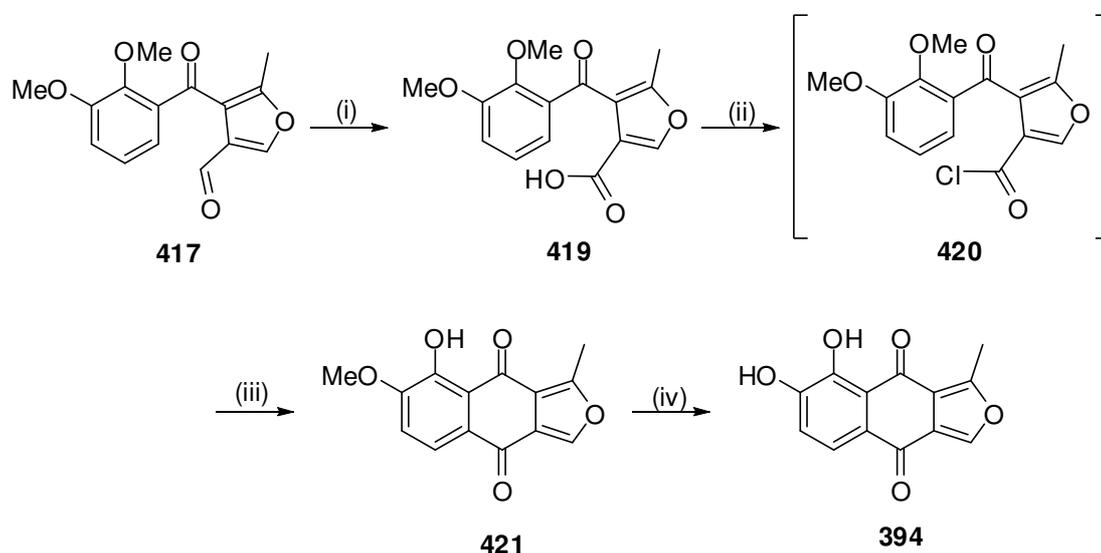
Edukt	Base	402	LM	Temp.	Produkt
 <b>401d</b>	1.5 eq. <i>n</i> -BuLi 1.5 eq. TMEDA	1.5 eq.	Et <sub>2</sub> O	-78 °C → RT	 <b>411b</b> (Spuren)
 <b>401d</b>	1.5 eq. <i>n</i> -BuLi 1.5 eq. TMEDA	1.5 eq.	Et <sub>2</sub> O	0 °C → RT	 <b>411b</b>

Produkt **411b** konnte durch *ortho*-Lithiierung von Veratrol (**401d**) in Diethylether bei 0 °C → RT mit *n*-BuLi und TMEDA erhalten werden.<sup>309</sup> **411b** sollte nun mit PDC in DMF zur entsprechenden Säure **416** oxidiert werden.<sup>310</sup> Gleichzeitig sollten dabei die Methylether gespalten und das *ortho*-Chinon erhalten werden (siehe Schema 110).<sup>311</sup>



**Schema 110:** Oxidation von **411b** mithilfe von PDC: Reagenzien und Bedingungen: (i) PDC, DMF, RT, 42 %; (ii) CAN, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O.

Man konnte Aldehyd **417**, der auch ohne Zugabe von DMF gebildet werden kann, erhalten. Versuche, mit CAN die Methylschutzgruppen oxidativ zu **418** abzuspalten, schlugen fehl.<sup>312</sup> Aldehyd **417** wurde mit NaClO<sub>2</sub> zu Säure **419** oxidiert. Diese wurde mit Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid **420** überführt und mithilfe von AlCl<sub>3</sub>, im Rahmen einer Friedel-Crafts-Reaktion, das chinoide Ringsystem zu **421** geschlossen. Durch die Anwesenheit von AlCl<sub>3</sub> wurde gleichzeitig eine Methylschutzgruppe abgespalten (siehe Schema 111).



**Schema 111:** Oxidation und Ringschluss von **394**: Reagenzien und Bedingungen: (i) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-Methyl-2-buten, *tert*-BuOH, H<sub>2</sub>O, RT, 93 %; (ii) (COCl)<sub>2</sub>, RT; (iii) AlCl<sub>3</sub>, DCM, RT, 67 % (gemittelt über (ii) und (iii)); (iv) BBr<sub>3</sub>, DCM, -78 °C, 94 %.

Die zweite Methylschutzgruppe konnte mit BBr<sub>3</sub> bei tiefen Temperaturen nahezu quantitativ abgespalten werden (siehe Schema 111). Somit ergab sich ausgehend von **402** eine

Gesamtausbeute von 32 %. Das erhaltene Produkt war zwar nicht sonderlich polar, aber trotzdem nicht geeignet, um über Kieselgel aufgereinigt zu werden, da sich wahrscheinlich mit den darin enthaltenen Spuren an Metall Komplexe bilden, was in geringerem Maße auch schon bei Verbindung **421** festgestellt werden konnte. Durch Extraktion mit Na<sub>2</sub>EDTA liesen sich diese Verbindungen aber wieder zurückgewinnen.

Die Verbindungen **394** und **421** wurden auf ihre Zytotoxizität hin untersucht (siehe Tabelle 22).

**Tabelle 22:** Inhibitorische Konzentrationen  $IC_{50}$  in  $\mu\text{M}$  von **394** und **421** in 518A2-, HL-60-, HT-29-, KB-V1/Vbl-, MCF-7/Topo- und HF-Zellen<sup>206</sup>

$IC_{50}$ (72 h)	518A2	HL-60	HT-29	KB-V1/Vbl	MCF-7/Topo	HF
<b>394</b>	83.51 ± 16.60	89.33 ± 11.32	69.51 ± 11.21	86.36 ± 10.13	> 100	68.84 ± 6.41
<b>421</b>	> 100	17.92 ± 8.11	31.07 ± 15.41	51.40 ± 12.52	15.59 ± 5.92	30.87 ± 5.82

Man erkennt, dass in diesem Fall nicht der Naturstoff **394**, sondern der Methylether **421** eine höhere Aktivität zeigte. Dies könnte mit der hohen Affinität zu Metallen des Siderophors **394** erklärt werden. Durch Komplexbildung mit Metallspuren im Zellmedium und der Zellmembran wäre es möglich, dass **394** dadurch nicht mehr in die Zellen aufgenommen werden kann.

### 3 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene, natürliche Chinone mit bereits vorhandener Antitumoraktivität zu synthetisieren und durch strukturelle Modifikationen ihre Aktivitäten oder Selektivitäten zu verbessern.

Das bereits etablierte Chemotherapeutikum Doxorubicin (**30**) wurde mit verschiedenen Fettsäuren und Monoterpenalkoholen verschiedener Spacerlängen via Hydrazonbindung am C-13-Kohlenstoff funktionalisiert. Zu Vergleichszwecken wurden auch Doxorubicin-Ester **156** und ein Amid **159** hergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass Position C-13 und damit die Hydrazonbindung am besten für Funktionalisierungen geeignet ist. Konjugate mit gesättigten und ungesättigten Fettsäuren (**134a-e**) lieferten  $IC_{50}$ -Werte im Bereich von Doxorubicin (**30**) (12 nM, 72 h, 518A2), wobei Hydrazone mit gesättigten Fettsäuren (**134b**) generell höhere Aktivität zeigten als welche mit ungesättigten (**134e**). Als optimale Spacerlänge für Terpen-Konjugate (**134h-l**) erwies sich Dodecandisäure. Es konnte ein Menthol-Konjugat **134k** (siehe Abbildung 56) erhalten werden, welches die Aktivität von **30** mit 6 nM ( $IC_{50}$ , 72 h, 518A2) sogar übertraf. Weitere Funktionalisierungen an C-13, welche eine Änderung des Doxorubicin-Grundgerüsts beinhalten (siehe Kapitel 2.2.4), konnten nicht erfolgreich durchgeführt werden.

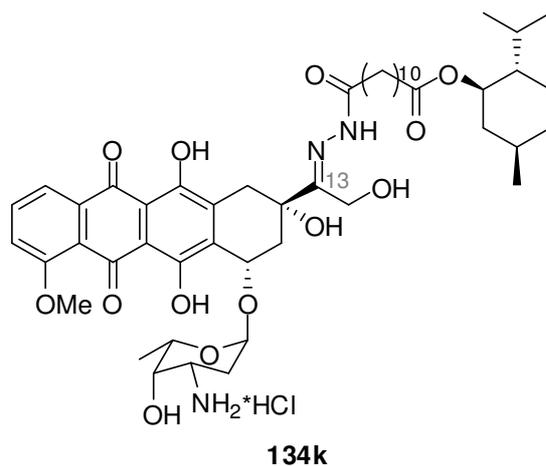
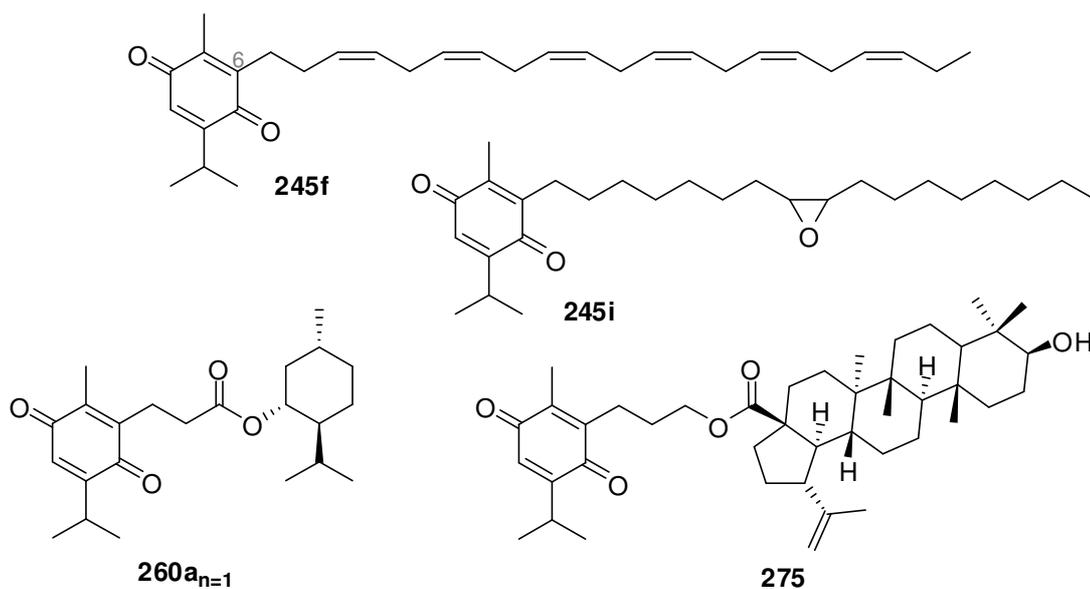


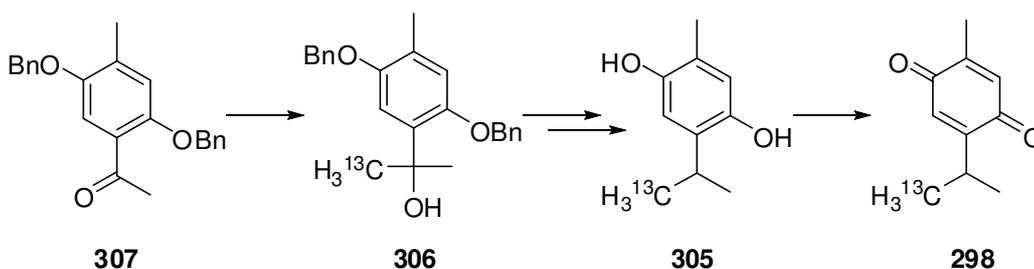
Abbildung 56: Strukturformel von **134k**

Bezüglich der Stabilität der Hydrazone lässt sich sagen, dass die C=N-Bindung in wässrigen Medien stabil war, aber im leicht sauren (idealerweise innerhalb von Tumorzellen) relativ schnell gespalten und so Doxorubicin (**30**) selbst freigesetzt wurde. Dennoch zeigten die sehr unterschiedlichen Aktivitäten dieser Substanzklasse, welche auch Änderungen der Induktion von Apoptose beinhalten, dass diese Reste mehr als nur unpolare Shuttle-Gruppen sind.

Das *para*-Benzochinon Thymochinon (**198**), welches Hauptbestandteil des Schwarzkümmels (*Nigella sativa*) ist, wurde an verschiedenen Positionen derivatisiert. Es zeigte sich, dass dafür der C-6-Kohlenstoff am besten geeignet ist. Es konnten mithilfe einer Radikalreaktion neben vielen Fettsäurekonjugaten (**245a-k**) auch TQ-Derivate mit endständiger Carboxylgruppe (**245l-o**) unterschiedlicher Kettenlänge synthetisiert werden. Diese konnten im Nachhinein mit verschiedenen Terpenalkoholen verestert werden. Für die Fettsäurekonjugate (**245a-k**) konnte gezeigt werden, dass in diesem Fall, anderes als bei Doxorubicin (**30**), mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Linolensäure, DHA) sowie oxofunktionalisierte Fettsäuren höhere Aktivität zeigten als ihre gesättigten Vertreter. Die  $IC_{50}$ -Werte von **245f** erreichten mit einer Konzentration von 30 nM nach 72 h sogar klinisch interessante Bereiche. Bei TQ-Terpenestern (**260a-k**) eigneten sich kurze Spacer (aus Bernsteinsäure) am besten zur Funktionalisierung. Die unterschiedlichen Terpene hatten dabei relativ wenig Einfluss auf die Aktivität. Dennoch wurde diese im Vergleich zu **198** deutlich verbessert. Als aktivste TQ-Terpenkonjugate **260** konnten Menthol-TQ (**260a<sub>n=1</sub>**) und Betulinsäure-TQ (**275**) gefunden werden, wobei im Fall von Betulinsäure (**273**) die freie Hydroxygruppe an Position 3 eine wichtige Rolle spielte (siehe Abbildung 57).

Abbildung 57: Strukturformeln von 245f, 245i, 260a<sub>n=1</sub> und 275

Weiterhin konnte ausgehend von Toluolhydrochinon (**304**) erfolgreich eine Synthese zur <sup>13</sup>C-Markierung von TQ (**198**) entwickelt werden. Die Markierung wurde im Rahmen einer Grignardreaktion an einem zuvor synthetisierten Acetophenon **307** eingeführt. Durch weitere Reaktionsschritte konnte <sup>13</sup>C-markiertes Thymohydrochinon (**305**) erhalten werden, was mit CAN zu <sup>13</sup>C-TQ (**298**) oxidiert wurde. (siehe Schema 112).



Schema 112: Synthese von 298

Zur fluoreszenz-mikroskopischen Untersuchung von TQ (**198**) und seinen Derivaten wurde dieses zusätzlich mit Biotin (**312**, für einen Streptavidin-Assay) und Alkinen („*in vivo* click chemistry“ mit Hilfe von Cumarinaziden **316**) funktionalisiert (siehe Abbildung 58).

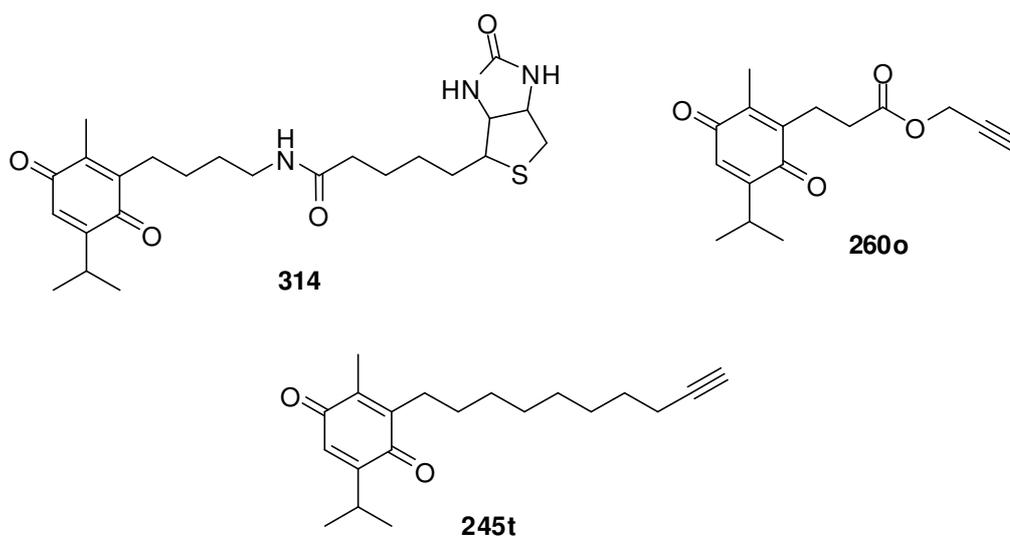
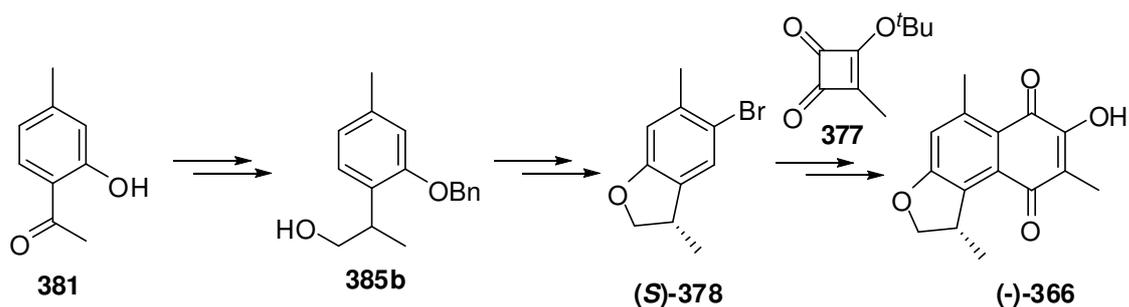


Abbildung 58: Strukturformeln von 314, 260o und 245t

Allgemein konnte gezeigt werden, dass sich die Konjugate **314** und **260o** nach Inkubation im Zellkern befanden und dort Apoptose auslösten.

Das chinoide Sesquiterpen Thespeson (**366**), welches zur Stoffklasse der Mansonone zählt, konnte erstmals erfolgreich aus den beiden Bausteinen **377** und **378** synthetisiert werden (siehe Schema 113). **378** konnte dabei durch Umwandlung funktioneller Gruppen in wenigen Schritten aus Acetophenon **381** hergestellt werden.

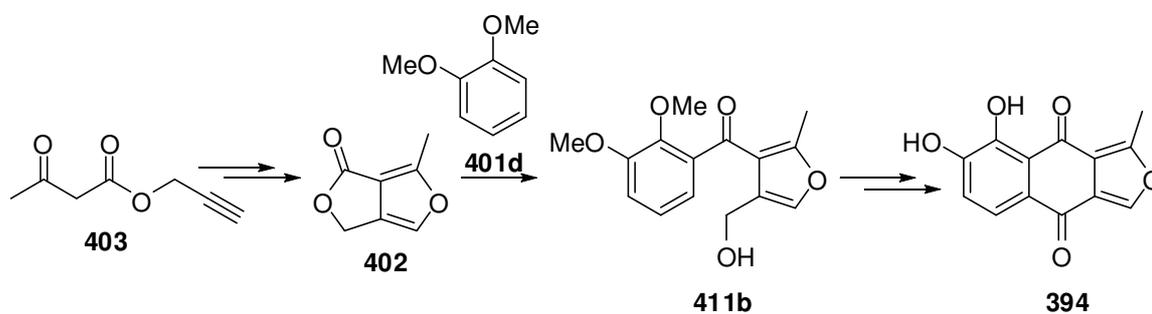


Schema 113: Synthese von Thespeson ((-)-366)

Die Kontrolle über das Stereozentrum erfolgte dabei über eine wiederholte kinetisch kontrollierte enzymatische Racematspaltung mit PPL. Somit konnten beide Enantiomere mit 96 bzw. 77 % ee erhalten werden. MTT-Tests ergaben, dass natürliches (-)-**366** im Gegensatz zu (+)-**366** oder (±)-**366** an verschiedenen Krebszellen Aktivität zeigte. Die Tat-

sache, dass es für gesunde Zellen vollkommen ungiftig war, macht es zu einem interessanten neuen Wirkstoffkandidaten.

Auch für das Isofuranonaphthochinon 7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-*c*]-furan-4,9-dion (**394**) konnte erfolgreich eine erste Totalsynthese entwickelt werden. Zur Kontrolle der Regioselektivität wurden die beiden Edukte **401d** und **402** gewählt. Addition von Lacton **402** an **401d** erfolgte über *ortho*-Lithiierung der aromatischen Komponente **401d**. Oxidations- sowie Ringschlussreaktionen und anschließende Abspaltung der Methylgruppe führten zu dem Siderophor **394**. (siehe Schema 114)



**Schema 114:** Synthese von 7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-*c*]-furan-4,9-dion (**394**)

## 4 Summary

The aim of the present work was the synthesis and modification of several natural quinones already exhibiting anti-tumour activity in order to optimize their activity or selectivity.

The well-known chemotherapeutic agent doxorubicin (**30**) was functionalized with different fatty acids and monoterpene alcohols containing spacers of varying chain length via hydrazone bonding on the C-13 carbon. Despite of this doxorubicin-esters (**156**) and a doxorubicin-amide (**159**) were assembled for comparative purposes. It could be showed that the C-13 position and therefore the hydrazone bonding is optimal for functionalisation of **30**. Conjugates containing saturated and unsaturated fatty acid residues (**134a-e**) exhibit  $IC_{50}$ -values similar to that of **30** (12 nM, 72 h, 518A2). In general hydrazones with saturated fatty acids (**134b**) showed higher activities than those with unsaturated (**134e**) ones. The optimal spacer length for terpene conjugates (**134h-l**) was dodecandioic acid. One of the derivatives, the menthol conjugate **134k**, exhibited  $IC_{50}$  values of 6 nM (72 h, 518A2) which even exceeded the activity of **30** (see Figure 1). Further functionalisation on the C-13 carbon including transformation of the doxorubicin skeleton couldn't be performed successfully (see chapter 2.2.4).

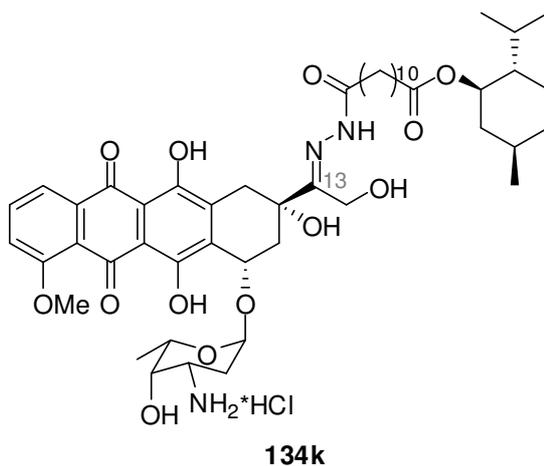


Figure 1: chemical structure of **134k**

Regarding the stability of the hydrazone conjugates it could be pointed out that the C=N-bond was stable in aqueous media but could be cleaved rapidly under slightly acidic conditions (ideally in tumour cells) delivering free **30**. However the differing activities of this product class including different ways to induce apoptosis indicated that these residues are more than just a nonpolar shuttle group.

The *para*-benzoquinone thymoquinone (**198**), which is the main constituent of black seed (*Nigella sativa*), was modified at different positions. It was demonstrated that the C-6 carbon is ideal for modification of **198**. By means of radical reaction many conjugates containing fatty acid residues (**245a-k**) or residues including carboxyl groups with differing spacer length (**245l-o**) could be synthesized and esterified with terpene alcohols afterwards. The fatty acid conjugates (**245a-k**) displayed, different to doxorubicine (**30**), that unsaturated (linolenic acid, DHA) or oxofunctionalized fatty acids possess better activities than saturated ones.  $IC_{50}$ -values of **245f** (30 nM, 72 h) even reached clinically interesting ranges. For thymoquinone terpene esters (**260a-k**) short spacers (three carbon atoms) seemed to be the most effective. Thereby the influence of the different terpenes on their activity was negligible. Nevertheless the efficiency in comparison to **198** could be distinctly improved. The best conjugates found were **260a<sub>n=1</sub>** and **275**. In case of betulinic acid (**273**) the free hydroxyl group at C-3 was important for its activity (Figure 2).

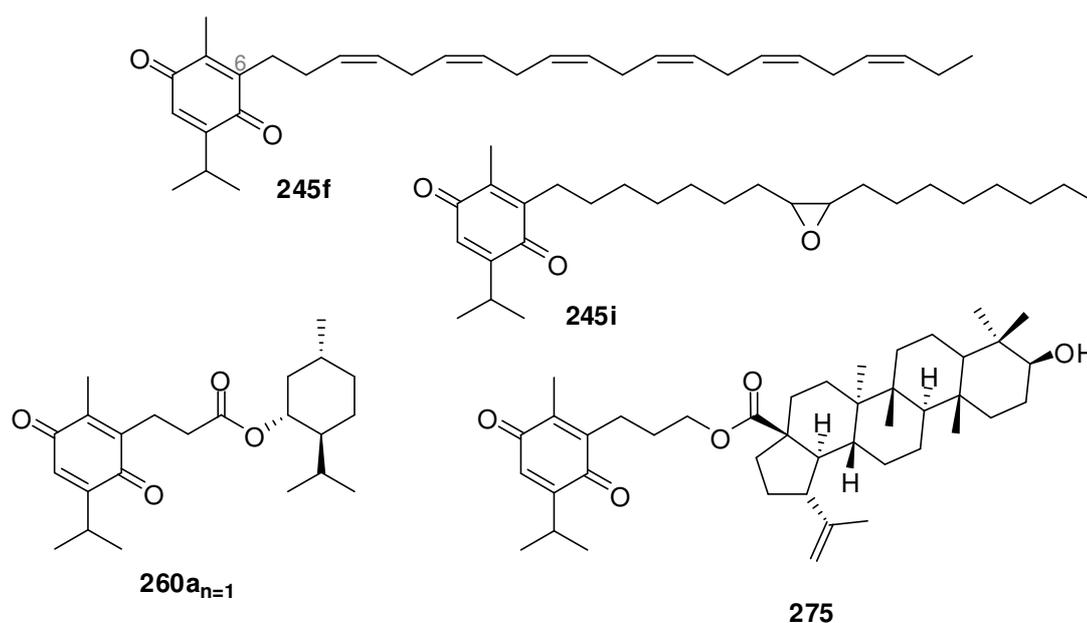
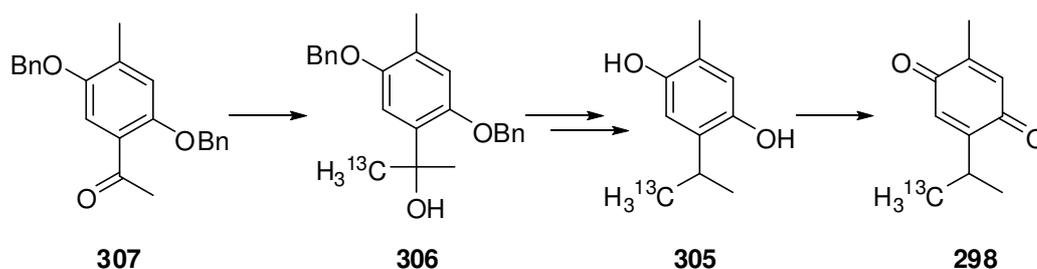


Figure 2: chemical structures of **245f**, **245i**, **260a<sub>n=1</sub>** and **275**

## Summary

Furthermore a synthesis for  $^{13}\text{C}$  labelled TQ (**298**) starting from toluene hydroquinone (**304**) could be developed successfully. The labelling was introduced in a beforehand synthesized acetophenone **307** through Grignard reaction with  $^{13}\text{C}$ -methyl iodide. Further functional group transformations led to **305** which could be easily oxidised to the respective quinone **298** using CAN (Scheme 1).



Scheme 1: synthesis of **298**

For fluorescence-microscopic analysis of **198** and its derivatives it was additionally labelled with biotin (**312**) (for streptavidine assay) and acetylenes (“*in vivo* click chemistry” using coumarine azides **316**) (see Figure 3).

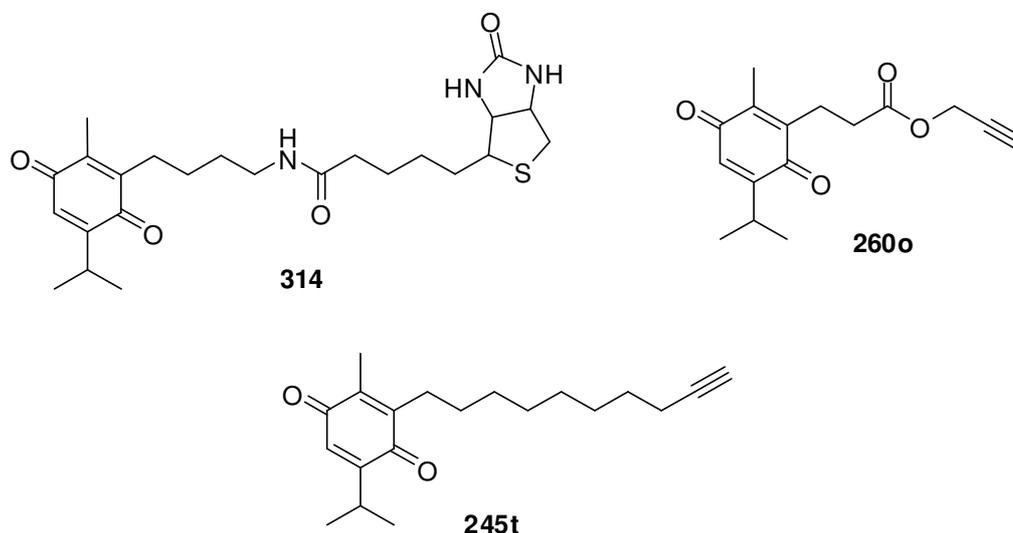
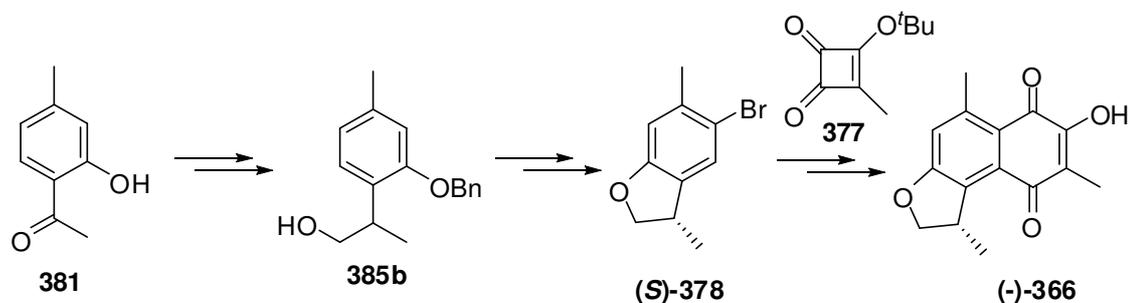


Figure 3: molecular structures of **314**, **260o** and **245t**

Generally it was indicated that after incubation the derivatives **314** and **260o** were localized in the cell core and therein they induced apoptosis.

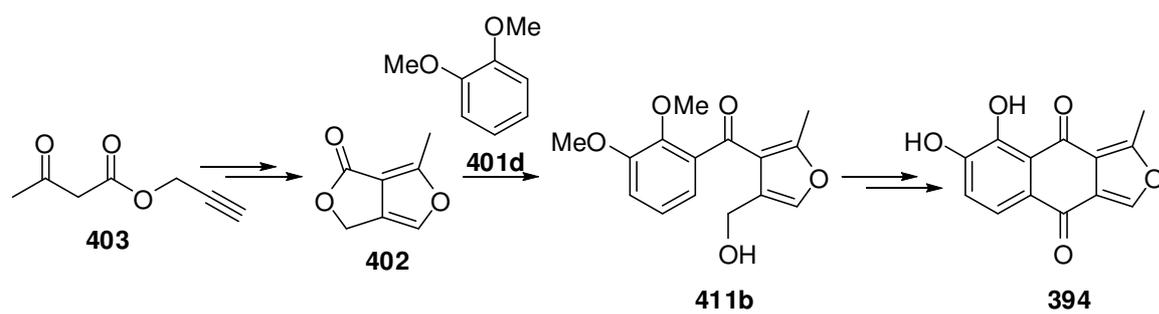
The sesquiterpene quinone thespesone (**366**), belonging to the group of mansonones was synthesized successfully for the first time from the two building blocks **377** and **378**. Thereby **378** could be obtained from acetophenone **381** by functional group transformations in only a few steps (Scheme 2).



Scheme 2: synthesis of thespesone ((-)-**366**)

Stereo control of this system was carried out by repeated kinetic enzymatic resolution of the racemate **385b** using PPL. Thus both enantiomers were obtained. MTT tests showed that the natural (-)-enantiomer of **366** was far more active against various cancer cell lines including multi-resistant ones than its (+)-enantiomer and also when compared to the established antitumoral thymoquinone (**198**). The large spread between efficacy against cancer cells and tolerance by non-malignant fibroblasts makes (-)-**366** a potential new candidate for anticancer therapy.

In addition the first total synthesis for the isofuranonaphthoquinone 7,8-dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-*c*]-furan-4,9-dione (**394**) could be developed successfully. In order to control regioselectivity the two building blocks **401** and **402** were chosen. Addition of **402** to **401d** was carried out by *ortho*-lithiation of the aromatic compound **401d**. Oxidation, ring closure and deprotection of the catechol **411b** led to the siderophore **394**.



**Scheme 3:** Synthesis of 7,8-dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-*c*]-furan-4,9-dione (**394**)

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Materialien und Methoden

**Lösungsmittel:** Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Wasserfreies THF und Diethylether wurden vor Gebrauch unter Schutzgasatmosphäre über Na/K–Legierung getrocknet. Benzol, Dimethoxyethan, Ethanol, Pentan, TMEDA und Toluol wurden über Na getrocknet. Acetonitril, Dimethylformamid, Triethylamin, Pyridin, Methylenchlorid und Chloroform wurden über CaH<sub>2</sub> und Methanol über Magnesium destilliert.

**Dünnschichtchromatographie:** Die Kontrolle der Reaktionen und der säulenchromatographischen Aufreinigung erfolgte auf DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (*Merck*). Der Nachweis der Spots erfolgte mittels UV–Licht (254 nm) oder Anfärben durch Behandlung mit Cer(IV)-sulfat-Molybdatophosphorsäure-Lösung (6 %ige schwefelsaure Lösung). Chinone können mit 1 N methanolischer NaOH angefärbt werden.

**Präperative Dünnschichtchromatographie:** Die präperative Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel 60 PF<sub>254</sub> (*Merck*) auf Platten mit 20 cm Kantenlänge bei einer Schichtdicke von 1.7 mm durchgeführt.

**Chromatographie:** Zur Säulenchromatographie wurde ausschließlich MN Kieselgel 60 Korngröße 0.063–0.2 mm (*MARCHERY-NAGEL*) eingesetzt.

**NMR-Spektroskopie:** NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker DRX 300 Spektrometer* (300 MHz für <sup>1</sup>H-NMR, 75.5 MHz für <sup>13</sup>C-NMR) bei 25 °C aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten CDCl<sub>3</sub> ( $\delta = 7.24; 77.0$ ), Methanol-d<sub>4</sub> ( $\delta = 3.31, 4.86; 49.0$ ), DMSO-d<sub>6</sub> ( $\delta = 2.50, 39.52 \pm 0.06$ ) oder Aceton d<sub>6</sub> ( $\delta = 2.05, 29.92, 206.6$ ). Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) wurden relativ zum Signal des Lösungsmittels bestimmt, und sind in [ppm] angegeben, die Kopplungskonstanten (*J*) sind in [Hz] angegeben.

**IR-Spektroskopie:** Für die Aufnahme der IR-Spektren wurde ein *Spectrum One FT-IR-Spektrometer* der Firma *Perkin Elmer* verwendet. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen [cm<sup>-1</sup>] angegeben.

**Massenspektrometrie:** Die massenspektrometrischen Analysen wurden durch Direkteinlass-Massenspektrometrie mit einem *Finnigan MAT 8500* mit Datensystem MAT SS 300, Ionisierungsenergie: 70 eV, durchgeführt. Die relative Signalintensität bezogen auf den Basispeak (100 %) ist in Klammern in Prozent angegeben.

**Schmelzpunkte:** Die Schmelzpunkte wurden in einem *BÜCHI M-565-Apparat* gemessen. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

**Drehwerte:** Die Drehwerte der chiralen Verbindungen wurden an einem *Perkin Elmer 241 Polarimeter* bei 589 nm bestimmt. Das Volumen der Küvetten betrug 1 bzw. 3.2 mL, die Länge 10 cm. (c 1.0 = 10 mg/mL)

**HPLC:** Für die HPLC wurde eine *Beckman System-Gold* Anlage mit Softwareversion Karat 5.0, Solventmodul 126 und dem Diodenarray 168 verwendet. Als Säule wurde eine *Prontosil 200-5-C-18, H 5.0 μM*, verwendet.

**GC:** Analytische Gaschromatographie wurde an einem *Carlo Erba HRGC 5160* (Säule: *DB 5*, Länge ~ 30 m, 80 °C - 280 °C, Aufheizrate: 5 °C/min) durchgeführt. Für chirale Trennungen wurde ein *Shimadzu GC-2010* mit einer *Lipodex E – Säule* (Länge ~ 20 m) verwendet (80 °C → 220 °C, Aufheizrate: 5 °C/min).

**Hochauflösende Massen:** (HR)-ESI-MS Analysen wurden an einem *Finnigan MAT 8500* mittels Peak-Matching-Verfahren oder von der Analytik-Abteilung der Universität Stuttgart mit einem *micrcoTOFq* der Firma *Bruker Daltonics* gemessen.

**Elementaranalysen:** CHN-Analysen wurden durch die Analytik-Abteilung der Universität Stuttgart mit einem *Elemental Analyzer Model 1106* der Firma *Carlo Erba Strumentazione* bestimmt.

**Chemikalien:** Alle verwendeten kommerziell erhältlichen Chemikalien stammen von den Firmen *Aldrich*, *ABCR*, *ACROS* und *TCI* und wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Doxorubicin wurde von *Ribosepharm GmbH*, Gräfelfing, DHA von *KD-Pharma*, Bexbach und Zdravetsöl von *Paul Kaders GmbH*, Hamburg erhalten. Verwendete Wacholderbeeren stammen von der Firma *Ostmann*.

## 5.2 Doxorubicin (30)

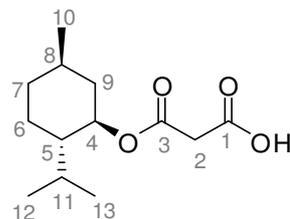
### 5.2.1 Doxorubicin-Hydrazone 134

#### 5.2.1.1 Terpenmonoester 137

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1):

16 mmol Terpenalkohol, 14 mmol Dicarbonsäure und 0.1 mol DMAP werden in 150 mL trockenem  $\text{CHCl}_3$  (bzw. 150 mL  $\text{CHCl}_3/\text{DMF}$  1:1 für schlecht lösliche Dicarbonsäuren) gelöst und langsam mit 14 mmol DCC, gelöst in 50 mL  $\text{CHCl}_3$ , versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, filtriert entstandenen DHU ab und engt ein. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und die organische Phase nacheinander mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 2:1).

#### 2-(Menthoxycarbonyl)essigsäure ( $137a_{n=1}$ )



$$M : 242.31 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$R_f : 0.55 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

Ausbeute: 814 mg (3.36 mmol, 21 %) farbloses Öl

$137a_{n=1}$  wird nach AAV1 aus 2.50 g (16 mmol) (-)-Menthol, 1.28 g (14 mmol) Malonsäure, 123 mg (1 mmol) DMAP und 2.88 g (14 mmol) DCC erhalten.

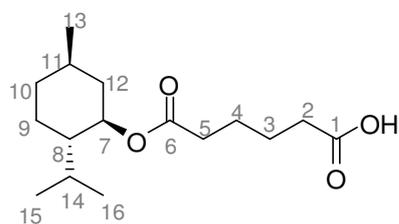
**IR** (v ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2930, 2871, 2599, 1724, 1649, 1438, 1386, 1255, 1148, 1098, 1045, 1010, 992.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-10), 0.77 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.8 Hz, 6H, H-12, H-13), 0.8–1.9 (m, 9H, CH, CH<sub>2</sub>), 3.19 (s, 2H, H-2), 4.60 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.9 (C-12, C-13), 20.4 (C-10), 21.9 (C-6), 23.0 (C-11), 25.7 (C-8), 31.0 (C-7), 33.9 (C-9), 40.4 (C-2), 42.0 (C-5), 71.1 (C-1'), 173.5 (C-3), 175.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 243 (45) [M<sup>+</sup>+1], 225 (11), 139 (100), 83 (39).

### 5-(Menthoxy-carbonyl)pentansäure (137a<sub>n=4</sub>)



**C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>**

M : 284.39  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.83 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 983 mg (3.46 mmol, 27 %) farbloses Öl

**137a<sub>n=4</sub>** wird nach AAV1 aus 2.00 g (12.8 mmol) (-)-Menthol, 1.44 g (13 mmol) Adipinsäure, 123 mg (1 mmol) DMAP und 2.64 g (12.8 mmol) DCC erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3322, 2926, 2855, 1731, 1706, 1641, 1528, 1452, 1386, 1369, 1345, 1226, 1178, 1096, 1044, 1024, 992, 844.

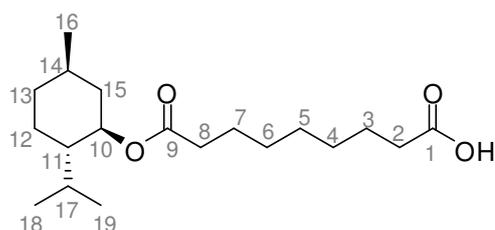
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-10), 0.80 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.8 Hz, 6H, H-15, H-16), 1.0–1.8 (m, 9H, CH, CH<sub>2</sub>),

1.58 (m, 4H, H-3, H-4), 2.25 (m, 4H, H-2, H-5), 4.58 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$  Hz, 1H, H-7).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 16.1 (C-15), 20.54 (C-16), 21.8 (C-13), 23.2, 24.1, 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 (C-14), 31.2 (C-11), 33.8 (C-2), 34.1 (C-5), 34.8 (C-10), 40.7 (C-12), 46.8 (C-8), 73.9 (C-7), 172.9 (C-6), 177.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 284 (3) [ $\text{M}^+$ ], 157 (9), 129 (100), 111 (77), 88 (53).

**8-(Menthoxycarbonyl)octansäure (137a<sub>n=7</sub>)**



**$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_4$**

**M** : 326.47  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.84 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 880 mg (2.69 mmol, 21 %) farbloses Öl

**137a<sub>n=7</sub>** wird nach AAV1 aus 2.00 g (12.80 mmol) (-)-Menthol, 1.85 g (9.84 mmol) Azlainsäure, 123 mg (1 mmol) DMAP und 2.64 g (12.8 mmol) DCC erhalten.

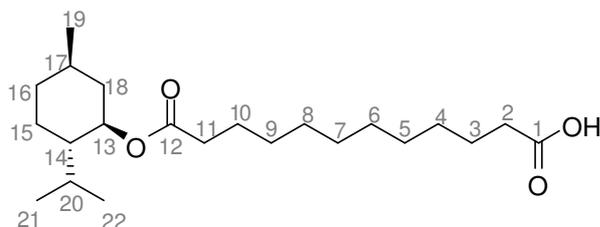
**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3321, 2926, 2854, 1731, 1707, 1641, 1528, 1452, 1386, 1369, 1345, 1226, 1178, 1096, 1044, 1024, 992, 844.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.65 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 3H, H-16), 0.79 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.8$  Hz, 6H, H-18, H-19), 0.9–1.9 (m, 15H,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (m, 4H, H-3, H-7), 2.20 (m, 4H, H-2, H-8), 4.56 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.3$  Hz, 1H, H-10).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 16.1 (C-20), 20.5 (C-19), 21.8 (C-16), 23.2 (C-17), 24.5 (C-7), 26.0, 26.1, 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 (C-14), 33.8 (C-8), 34.1 (C-2), 34.5 (C-13), 40.7 (C-15), 46.8 (C-11), 73.7 (C-10), 173.7 (C-9), 177.6 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 326 (3) [ $\text{M}^+$ ], 225 (5), 199 (14), 171 (68), 152 (100), 98 (24), 88 (74).

### 11-(Menthoxy-carbonyl)undecansäure ( $137\text{a}_{n=10}$ )



$$\text{M} : 368.55 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$\text{R}_f : 0.85 (\text{Ch/Ee } 1:1)$$

Ausbeute: 3.16 g (8.58 mmol, 78 %) farbloses Öl

$137\text{a}_{n=10}$  wird nach AAV1 aus 2.21 g (14 mmol) (-)-Menthol, 2.5 g (11 mmol) Dodecandisäure, 123 mg (1 mmol) DMAP und 2.88 g (14 mmol) DCC erhalten.

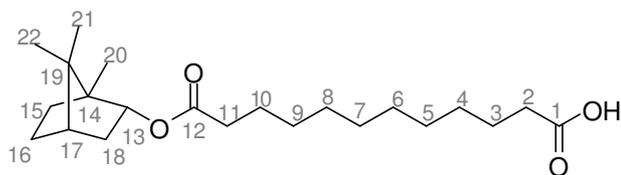
**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3321, 2924, 2854, 1732, 1707, 1641, 1528, 1452, 1386, 1369, 1345, 1226, 1178, 1096, 1044, 1024, 992, 844.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.65 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz, 2H, H-19), 0.65 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.8$  Hz, 6H, H-21, H-22), 0.8–1.7 (m, 25H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.03 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz, 2H, H-11), 2.11 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz, 2H, H-2), 4.41 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.5$  Hz, 1H, H-13).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 15.4 (C-21, C-22), 20.5 (C-19), 21.7 (C-20), 22.7 (C-15), 24.4, 25.1, 25.6, 28.6, 28.7, 28.9 (CH,  $\text{CH}_2$ ), 30.2 (C-11), 31.3 (C-14), 31.9 (C-16), 33.6 (C-18), 34.1 (C-2), 73.3 (C-13), 172.8 (C-12), 176.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 369 (43) [ $\text{M}^++1$ ], 231 (38), 213 (100), 155 (7), 138 (100), 83 (62).

**11-(Borneyloxycarbonyl)undecansäure ( $137\text{b}_{n=10}$ )**



$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4$

M : 366.53  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.73 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 430 mg (1.17 mmol, 61 %) farbloses Öl

$137\text{b}_{n=10}$  wird nach AAV1 aus 300 mg (1.95 mmol) (–)-Borneol, 345 mg (1.49 mmol) Dodecandisäure, 25 mg (0.2 mmol) DMAP und 400 mg (1.94 mmol) DCC erhalten.

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3314, 2926, 2854, 1732, 1706, 1642, 1523, 1454, 1384, 1304, 1231, 1178, 1159, 1113, 723.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.70 (s, 3H, H-20), 0.73 (s, 3H, H-22), 0.77 (s, 3H, H-21), 1.14 (br, 16H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.4–1.8 (m, 7H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.16 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2H, H-2), 2.24 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 2H, H-11), 4.74 (m, 1H, H-13).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 14.0 (C-20), 18.8 (C-22), 20.8 (C-21), 24.7 (C-3), 26.2, 27.9, 28.1, 28.9, 29.1, 29.2, 29.3 (CH,  $\text{CH}_2$ ), 30.7 (C-15), 34.5 (C-11), 35.5 (C-2), 36.7 (C-18), 44.8 (C-17), 47.6 (C-19), 48.6 (C-14), 79.4 (C-13), 170.9 (C-12), 174.0 (C-1).

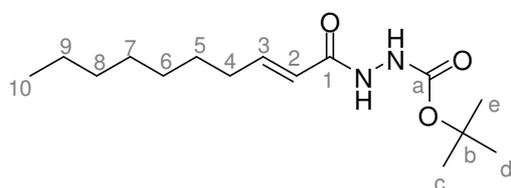
**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 366 (11) [ $\text{M}^+$ ], 315 (6), 287 (27), 224 (26), 213 (32), 137 (100), 81 (62), 56 (74).

### 5.2.1.2 *N*-Boc-geschützte Hydrazide 139

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV2):

3 mmol der entsprechenden Säure werden unter Argon in 30 mL trockenem DMF gelöst und nacheinander mit 474 mg (3.6 mmol) Hydrazinoameisensäure-*tert*-butylester und 1.73 g (9 mmol) EDCI versetzt. Man lässt 18 h bei Raumtemperatur rühren, verdünnt mit  $\text{H}_2\text{O}$  und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

#### *N*-Boc-2-decenoylhydrazin (139a)



$$\text{M} : 284.39 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$\text{R}_f : 0.50 (\text{Ch/Ee } 1:1)$$

Ausbeute: 119 mg (0.42 mmol, 84 %) farbloses Öl

**139a** wird nach AAV2 aus 85 mg (0.49 mmol) 2-Decensäure, 79 mg (0.59 mmol)  $\text{H}_2\text{NNHBoc}$  und 287 mg (1.49 mmol) EDCI erhalten.

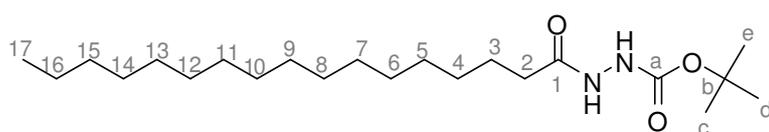
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3254, 2956, 2926, 2858, 1698, 1670, 1643, 1501, 1456, 1393, 1367, 1276, 1243, 1159, 978.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 3H, H-10), 1.20 (br, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, H-c H-d, H-e), 2.10 (m, 2H, H-4), 5.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, 1H, H-2), 6.87 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.4 Hz, 1H, H-3), 7.47 (br, 1H, NH), 8.89 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.9 (C-10), 22.5 (C-9), 27.9 (C-c, C-d, C-e), 28.0 (C-5), 28.9 (C-6, C-8), 31.6 (C-7), 32.2 (C-4), 81.7 (C-b), 120.3 (C-2), 147.1 (C-3), 156.1 (C-a), 169.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 228 (6) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 211 (8), 184 (13), 153 (52), 123 (11), 110 (19), 98 (16), 86 (27), 73 (59), 57 (100), 43 (96), 41 (80).

**N-Boc-Heptadecanoylhydrazin (139b)**



**C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

M : 384.60  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.46 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 270 mg (0.70 mmol, 70 %) farbloser Feststoff

**139b** wird nach AAV2 aus 270 mg (1.0 mmol) Heptadecansäure, 159 mg (1.20 mmol) H<sub>2</sub>NNHBoc und 575 mg (3.0 mmol) EDCl erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3218, 2923, 2853, 1724, 1670, 1466, 1393, 1368, 1245, 1159, 1057, 1016, 907, 729.

## Experimenteller Teil

---

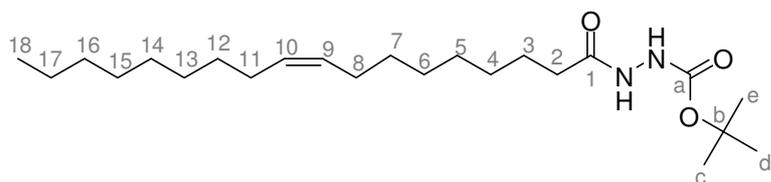
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.76 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-17), 1.0–1.2 (br, 26H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 1.52 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 2H, H-3), 2.12 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, H-2), 7.32 (br, 1H, NH), 8.90 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.9 (C-17), 22.6 (C-16), 25.2, 26.8 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (C-c, C-d, C-e), 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.8 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (C-2), 81.4 (C-b), 155.9 (C-a), 172.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 311 (10) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O], 253 (33), 118 (6), 98 (4), 85 (4), 71 (6), 57 (100).

**Smp.** 47 °C

### N-Boc-Oleylhydrazin (139c)



**C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

M : 396.61  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.55 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 526 mg (1.33 mmol, 75 %) farbloses Öl

139c wird nach AAV2 aus 500 mg (1.77 mmol) Ölsäure, 281 mg (2.13 mmol) H<sub>2</sub>NNHBoc und 1.02 g (5.32 mmol) EDCl erhalten.

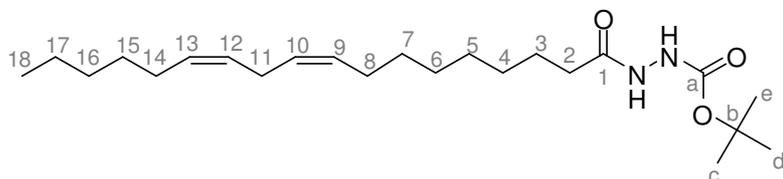
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3269, 2923, 2853, 1723, 1671, 1456, 1392, 1367, 1246, 1157, 1046, 1015, 873, 721.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.79 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-18), 1.1–1.3 (br, 20H, CH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 1.55 (m, 2H, H-3), 1.93 (m, 4H, H-8, H-11), 2.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, H-2), 5.25 (m, 2H, H-9, H-10), 7.15 (br, 1H, NH), 8.61 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.9 (C-18), 22.5 (C-17), 25.2 (C-4), 27.0 (C-c, C-d, C-e), 27.9, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (C-16), 33.7 (C-2), 81.3 (C-b), 129.5 (C-9), 129.9 (C-10), 155.9 (C-a), 172.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 396 (2) [M<sup>+</sup>], 296 (18), 265 (77), 237 (19), 183 (6), 135 (6), 100 (13), 69 (30), 57 (100).

#### N-Boc-Linoleylhydrazin (139d)



**C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

**M** : 394.59  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.52 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 512 mg (1.29 mmol, 73 %) farbloses Öl

**139d** wird nach AAV2 aus 500 mg (1.78 mmol) Linolsäure, 283 mg (2.14 mmol) H<sub>2</sub>NNHBoc und 1.02 g (5.32 mmol) EDCl erhalten.

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3281, 2930, 2854, 1736, 1674, 1452, 1367, 1249, 1163, 721.

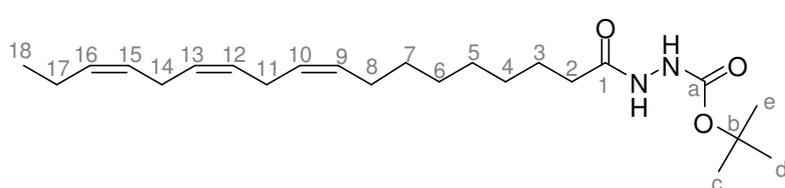
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-18), 1.2–1.4 (br, 14H, CH<sub>2</sub>), 1.41 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 1.59 (m, 2H, H-3), 1.98 (m, 4H, H-8, H-14), 2.17 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H, H-2), 2.71 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz,

$^3J_{\text{HH}} = 5.9$  Hz, 2H, H-11), 5.29 (m, 4H, CH), 6.87 (br, 1H, NH), 8.19 (br, 1H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 13.9 (C-18), 22.4 (C-17), 25.2 (C-4), 25.5 (C-8), 26.7 (C-c, C-d, C-e), 27.1, 28.0, 29.0, 29.1, 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 (C-16), 31.4 (C-2), 33.9 (C-11), 81.5 (C-b), 127.8, 127.9, 129.9, 130.1 (CH), 155.8 (C-a), 172.8 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 338 (10) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$ ], 294 (5), 262 (33), 224 (32), 181 (7), 143 (24), 109 (8), 99 (34), 57 (100).

### N-Boc-linolenylhydrazin (139e)



$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$

M : 392.58  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.52 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 1.88 g (4.79 mmol, 89 %) farbloses Öl

**139e** wird nach AAV2 aus 1.5 g (5.39 mmol) Linolensäure, 590 mg (4.46 mmol)  $\text{H}_2\text{NNHBoc}$  und 2.16 g (11.27 mmol) EDCI erhalten.

**IR** ( $\text{v}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3266, 3010, 2927, 2855, 1725, 1671, 1456, 1392, 1367, 1246, 1161, 1046, 1016, 872, 720.

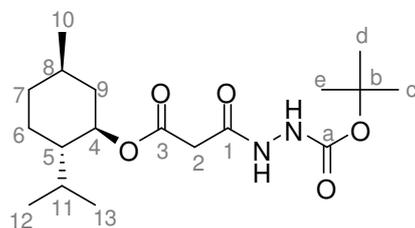
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.81 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz, 3H, H-18), 1.16 (br, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.32 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 1.49 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H, H-3), 1.8–2.0 (m, 4H, H-8, H-17), 2.09 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz, 2H, H-2), 2.64 (t,  $^3J_{\text{HH}}$

= 5.8 Hz, 4H, H-11, H-14), 5.1–5.3 (m, 6H, CH), 7.32 (br, 1H, NH), 8.85 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.9 (C-18), 20.3 (C-17), 25.1, 26.6, 26.9, 27.9, 28.9, 29.0, 29.4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 31.3 (C-8), 33.6 (C-2), 81.0 (C-b), 126.8 (C-15), 127.6 (C-12), 127.9 (C-13), 129.7 (C-10), 129.8 (C-16), 131.6 (C-9), 155.9 (C-a), 172.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 393 (3) [M<sup>+</sup>+1], 337 (10), 293 (80), 263 (32), 221 (7), 163 (24), 113 (100), 95 (51), 57 (92).

**N-Boc-(menthoxyacetyl)hydrazin (139f)**



**C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**

M : 356.47  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.59 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 187 mg (0.52 mmol, 97 %) farbloses Öl

**139f** wird nach AAV2 aus 130 mg (0.54 mmol) **137a<sub>n=1</sub>**, 85 mg (0.64 mmol) H<sub>2</sub>NNHBoc und 310 mg (1.62 mmol) EDCI erhalten.

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3301, 2958, 2931, 1871, 2254, 1727, 1457, 1369, 1242, 1159, 1045, 907.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.54 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-10), 0.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 6H, H-12, H-13), 1.1–1.8 (m, 9H, CH, CH<sub>2</sub>),

## Experimenteller Teil

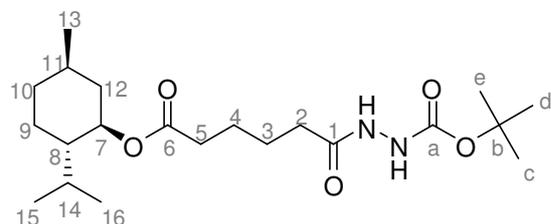
---

1.21 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 3.17 (s, 2H, H-2), 4.51 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.4$  Hz, 1H, H-4), 7.22 (br, 1H, NH), 8.98 (br, 1H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 16.1 (C-12, C-13), 20.6 (C-10), 21.8 (C-11), 23.2 (C-6), 24.8 (C-4), 26.8 (C-6), 27.9 (C-c, C-d, C-e), 31.3 (C-8), 33.9 (C-2), 46.7 (C-5), 75.5 (C-4), 81.6 (C-b), 155.2 (C-a), 164.9 (C-1), 167.8 (C-3).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 299 (4) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ], 242 (25), 210 (100), 158 (87), 141 (100), 95 (57), 64 (92).

### ***N*-Boc-5-(menthoxycarbonyl)pentanoylhydrazin (139g)**



M : 398.54  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.59 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 190 mg (0.48 mmol, 98 %) farbloses Öl

**139g** wird nach AAV2 aus 140 mg (0.49 mmol) **137a<sub>n=4</sub>**, 78 mg (0.59 mmol)  $\text{H}_2\text{NNHBoc}$  und 282 mg (1.47 mmol) EDCI erhalten.

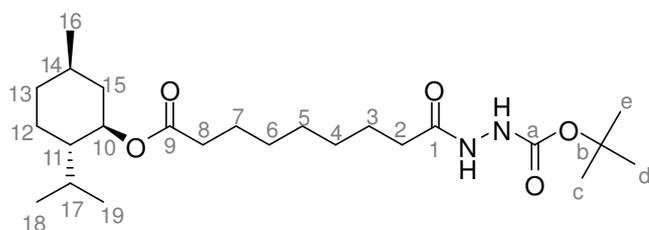
**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3282, 2926, 2855, 1729, 1694, 1525, 1453, 1367, 1246, 1163, 1014, 873.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-13), 0.66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 6H, H-15, H-16), 1.0–1.8 (m, 9H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 1.44 (m, 4H, H-3, H-4), 2.07 (m, 4H, H-2, H-5), 4.43 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, 1H, H-7), 6.41 (br, 1H, NH), 7.77 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.8 (C-15), 20.2 (C-16), 21.5 (C-13), 22.9, 24.2, 24.4 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (C-c, C-d, C-e), 27.8 (C-3), 31.9, 33.7, 34.8, 35.9 (CH, CH<sub>2</sub>), 40.4 (C-12), 46.5 (C-8), 73.5 (C-7), 80.3 (C-b), 153.7 (C-a), 172.1 (C-1), 172.4 (C-6).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 282 (6) [M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>], 157 (3), 129 (100), 111 (56), 88 (48), 55 (63).

**N-Boc-8-(menthoxy-carbonyl)octanoylhydrazin (139h)**



**C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**

**M** : 440.62  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.59 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 150 mg (0.34 mmol, 94 %) farbloses Öl

**139h** wird nach AAV2 aus 120 mg (0.37 mmol) **137a<sub>n=7</sub>**, 58 mg (0.44 mmol) H<sub>2</sub>NNHBoc und 212 mg (1.11 mmol) EDCI erhalten.

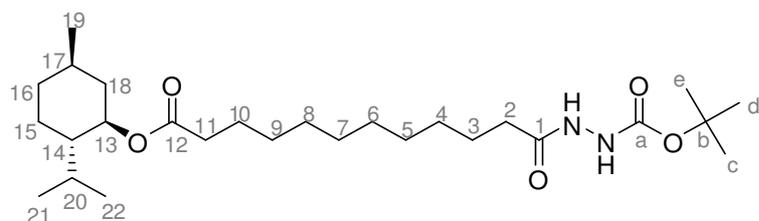
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3303, 2959, 2930, 2873, 2254, 1726, 1457, 1369, 1242, 1159, 1046, 907.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-16), 0.82 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 6H, H-18, H-19), 1.0–1.9 (m, 15H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 1.44 (m, 4H, H-3, H-7), 2.07 (m, 4H, H-2, H-8), 4.59 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, 1H, H-10), 7.23 (br, 1H, NH), 8.46 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.1 (C-18), 20.5 (C-19), 21.8 (C-16), 23.2 (C-12), 24.5 (C-4), 25.0 (C-c, C-d, C-e), 26.0, 28.1, 28.2, 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (C-3), 31.1 (C-14), 33.7 (C-8), 34.0 (C-8), 34.0 (C-13), 40.7 (C-15), 46.8 (C-11), 73.7 (C-10), 80.2 (C-b), 155.7 (C-a), 172.7 (C-1), 173.6 (C-9).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 372 (11), 327 (12), 255 (8), 224 (31), 199 (75), 171 (80), 138 (80), 83 (100).

**N-Boc-11-(menthoxy-carbonyl)undecanoylhydrazin (139i)**



**C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**

**M** : 482.69  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.48 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 759 mg (1.57 mmol, 58 %) farbloses Öl

**139i** wird nach AAV2 aus 1.0 g (2.71 mmol) **137a<sub>n=10</sub>**, 430 mg (3.26 mmol) H<sub>2</sub>NNHBoc und 1.55 g (8.13 mmol) EDCI erhalten.

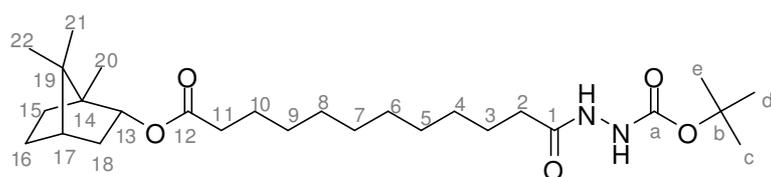
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3302, 2958, 2931, 1872, 1726, 1457, 1369, 1242, 1159, 1046, 907.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-19), 0.86 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 6H, H-21, H-22), 1.0–2.4 (m, 29H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 3.34 (m, 4H, H-2, H-11), 4.49 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H-13), 7.13 (br, 1H, NH), 8.73 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.1 (C-21), 20.9 (C-19, C-22), 22.2 (C-20), 23.1 (C-15), 24.7 (C-4), 25.8 (C-c, C-d, C-e), 26.3, 26.9, 29.0, 29.2, 29.3 (CH, CH<sub>2</sub>), 31.6 (C-17), 32.7 (C-11), 34.2 (C-16), 34.5 (C-18), 34.7 (C-2), 50.0 (C-14), 60.2 (C-b), 71.5 (C-13), 154.1 (C-a), 173.4 (C-1), 173.8 (C-12).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 482 (2) [M<sup>+</sup>], 335 (3), 316 (3), 253 (39), 244 (15), 213 (12), 194 (7), 175 (4), 149 (6), 138 (28), 123 (10), 97 (18), 83 (25), 57 (100).

**N-Boc-11-(bornyloxycarbonyl)undecanoylhydrazin (139j)**



**C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**

M : 480.62  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.74 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 440 mg (0.92 mmol, 78 %) farbloses Öl

**139j** wird nach AAV2 aus 430 mg (1.17 mmol) **137b<sub>n=10</sub>**, 186 mg (1.41 mmol) H<sub>2</sub>NNHBoc und 675 mg (3.52 mmol) EDCl erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3331, 2931, 2857, 1726, 1667, 1437, 1386, 1253, 1092, 910.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.65 (s, 3H, H-20), 0.67 (s, 3H, H-22), 0.69 (s, 3H, H-21), 0.8–1.4 (m, 23H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 2.16 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-2), 2.19 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, H-11), 4.30 (m, 1H, H-13), 6.62 (br, 1H, NH), 7.44 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 12.1 (C-20), 17.5 (C-22), 18.4 (C-21), 23.7 (C-4), 25.9 (C-c, C-d, C-e), 27.1, 26.8, 27.8, 27.9, 28.1 (CH, CH<sub>2</sub>), 29.6 (C-15), 33.7 (C-11), 35.6 (C-2), 37.6 (C-18), 43.7 (C-17), 47.4 (C-19), 48.9 (C-14), 78.1 (C-13), 80.0 (C-b), 153.4 (C-a), 169.9 (C-12), 172.5 (C-11).

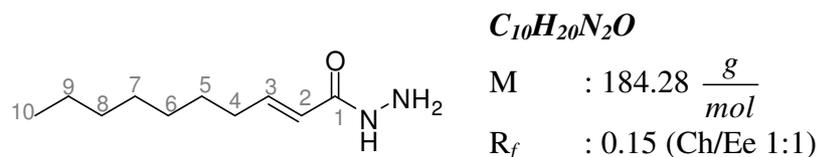
**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 224 (8), 213 (7), 137 (50), 95 (91), 57 (100).

### 5.2.1.3 Hydrazide 140

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV3):

2,65 mmol *N*-Boc-Säurehydrazin (**139**) werden in 30 mL DCM gelöst und mit 6 mL TFA versetzt. Es wird 20–60 min (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Cyclohexan/Essigester 2:1 → 0:1).

#### 2-Decensäurehydrazid (140a)



Ausbeute: 71 mg (0.38 mmol, 85 %) farbloses Öl

**140a** wird nach AAV3 aus 120 mg (0.45 mmol) **139a** und 3 mL TFA erhalten.

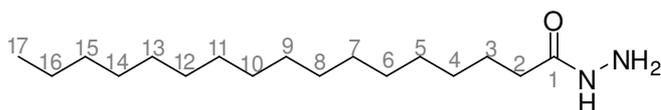
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3259, 2956, 2927, 2858, 1670, 1643, 1505, 1457, 1391, 1367, 1275, 1240, 1156, 978.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.84 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 3H, H-10), 1.24 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 2.21 (m, 2H, H-4), 5.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6 Hz, 1H, H-2), 7.12 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.8 (C-10), 20.9 (C-9), 27.8, 28.9, 31.7 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (C-4), 119.8 (C-2), 150.4 (C-3), 173.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 153 (11) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>], 152 (26), 123 (26), 110 (51), 98 (48), 86 (49), 84 (47), 73 (100), 56 (63), 43 (100), 41 (71).

**Heptadecansäurehydrazid (140b)**



**C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O**

**M** : 284.48  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.29 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 114 mg (0.39 mmol, 57 %) farbloses Öl

**140b** wird nach AAV3 aus 270 mg (0.70 mmol) **139b** und 5 mL TFA erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3319, 3200, 2919, 2849, 1668, 1629, 1537, 1462, 1400, 1376, 719.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.84 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-17), 1.21 (br,

## Experimenteller Teil

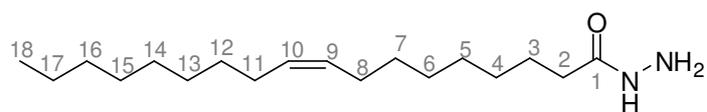
---

26H,  $CH_2$ ), 1.61 (m, 2H, H-3), 2.59 (t,  $^3J_{HH} = 7.7$  Hz, 2H, H-2), 5.04 (br, 2H,  $NH_2$ ), 8.49 (br, 1H,  $NH$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 14.2 (C-17), 22.6 (C-16), 24.7 (C-4), 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9 ( $CH_2$ ), 32.0 (C-15), 32.7 (C-2), 176.2 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 253 (8) [ $M^+ - N_2H_3$ ], 211 (3), 169 (4), 138 (3), 127 (9), 114 (33), 72 (100), 57 (23).

### Ölsäurehydrazid (140c)



**$C_{18}H_{36}N_2O$**

M : 296.49  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.25 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 385 mg (1.29 mmol, 99 %) farbloses Öl

**140c** wird nach AAV3 aus 526 mg (1.33 mmol) **139c** und 5 mL TFA erhalten.

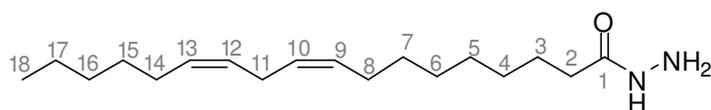
**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )): 3217, 2921, 2851, 1671, 1596, 1488, 1467, 1412, 1181, 1143, 926, 724.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.85 (t,  $^3J_{HH} = 6.8$  Hz, 3H, H-18), 1.2–1.3 (br, 20H,  $CH_2$ ), 1.57 (t,  $^3J_{HH} = 6.8$  Hz, 2H, H-3), 1.98 (m, 4H, H-8, H-11), 2.25 (t,  $^3J_{HH} = 7.7$  Hz, 2H, H-2), 5.31 (m, 2H, H-9, H-10).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 14.0 (C-18), 22.6 (C-17), 24.8 (C-4), 27.2 (C-8), 28.9 (C-11), 29.1, 29.3, 29.5, 29.7, 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 (C-2), 129.5, 129.9 (C-9, C-10), 173.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 296 (27) [ $\text{M}^+$ ], 265 (100), 211 (5), 135 (19), 83 (62), 55 (100).

**Linolsäurehydrazid (140d)**



$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$

$\text{M} : 294.48 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$\text{R}_f : 0.21$  (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 383 mg (1.29 mmol, 99 %) farbloses Öl

**140d** wird nach AAV3 aus 512 mg (1.29 mmol) **139d** und 5 mL TFA erhalten.

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3325, 2927, 2850, 1623, 1571, 1536, 1448, 1436, 1311, 1243, 1087, 892.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.86 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 3H, H-18), 1.0–1.4 (m, 14H,  $\text{CH}_2$ ), 1.67 (m, 2H, H-3), 1.93 (m, 4H, H-8, H-14), 2.29 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz, 2H, H-11), 2.74 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 5.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$  Hz, 2H, H-2), 5.32 (m, 4H, CH).

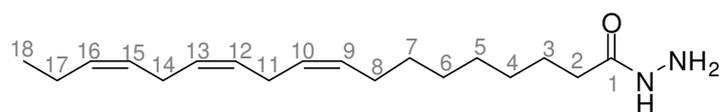
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 14.0 (C-18), 22.5 (C-17), 24.7 (C-8), 25.4, 26.3, 27.2, 28.9, 29.1, 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 (C-11), 31.5 (C-15), 33.4 (C-2), 127.9, 128.0, 130.2 (CH), 173.5 (C-1).

## Experimenteller Teil

---

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 294 [ $M^+$ ], 224 (29), 143 (26), 99 (35), 61 (27), 56 (100).

### Linolensäurehydrazid (140e)



$C_{18}H_{32}N_2O$

M : 292,46  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.23 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 812 mg (2.77 mmol, 58 %) farbloses Öl

**140e** wird nach AAV3 aus 1.88 g (4.79 mmol) **139e** und 5 mL TFA erhalten.

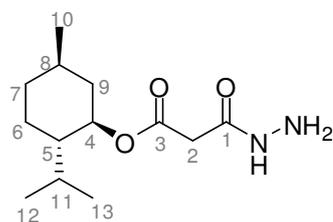
**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )): 3250, 2931, 2858, 1781, 1733, 1664, 1542, 1466, 1374, 1245, 1209, 1164, 1045, 907.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.90 (t,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz, 3H, H-18), 1.24 (br, 8H,  $CH_2$ ), 1.56 (br, 2H, H-3), 1.9–2.1 (m, 4H, H-8, H-17), 2.20 (t,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz, 2H, H-2), 2.74 (t,  $^3J_{HH} = 5.9$  Hz, 4H, H-11, H-14), 4.6–5.2 (br, 2H,  $NH_2$ ), 5.29 (m, 6H,  $CH$ ), 9.07 (br, 1H,  $NH$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 13.9 (C-18), 20.4 (C-17), 24.6, 27.0, 29.0, 29.5 ( $CH_2$ ), 31.4 (C-8), 33.8 (C-2), 126.9 (C-15), 127.6 (C-12), 128.1 (C-13), 130.1 (C-10), 131.8 (C-9, C-16), 174.2 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 261 (3) [ $M^+ - N_2H_3$ ], 149 (7), 135 (12), 121 (14), 107 (16), 95 (47), 79 (83), 67 (90), 55 (88), 41 (100).

**2-Menthoxyessigsäurehydrazid (140f)**



M :  $256.34 \frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.16 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 61 mg (0.24 mmol, 46 %) farbloses Öl

**140f** wird nach AAV3 aus 187 mg (0.52 mmol) **139f** und 2 mL TFA erhalten.

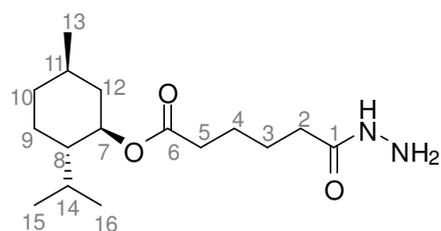
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3230, 2956, 2924, 2869, 1712, 1673, 1457, 1367, 1318, 1201, 1143, 983, 909, 801.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-10), 0.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 6H, H-12, H-13), 1.1–1.8 (m, 9H, CH, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 2H, H-2), 4.77 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.2 (C-13), 20.9 (C-12), 22.6 (C-10), 23.0 (C-6), 25.8 (C-5), 31.3 (C-8), 33.9 (C-7), 40.4 (C-9), 46.9 (C-5), 72.3 (C-2), 75.5 (C-3), 171.6 (C-1), 173.7 (C-3).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 256 (25) [M<sup>+</sup>], 242 (18), 210 (100), 158 (94), 141 (100), 95 (98), 64 (92), 39 (89).

**5-(Menthoxycarbonyl)pentansäurehydrazid (140g)**



M :  $298.42 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.15 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 130 mg (0.44 mmol, 91 %) farbloses Öl

**140g** wird nach AAV3 aus 190 mg (0.48 mmol) **139g** und 4 mL TFA erhalten.

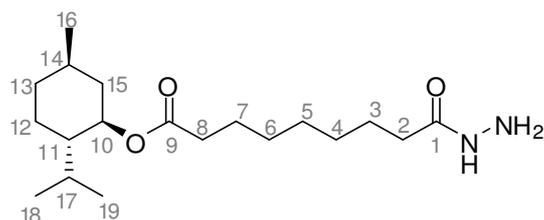
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3214, 2934, 2870, 1672, 1530, 1454, 1371, 1188, 1137, 841, 799.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-13), 0.87 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 6H, H-15, H-16), 1.0–2.0 (m, 13H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.31 (m, 4H, H-2, H-5), 4.66 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.1 (C-16), 20.6 (C-13, C-15), 21.9 (C-4), 23.3 (C-9), 24.3 (C-14), 24.4 (C-3), 26.2 (C-11), 30.7 (C-2), 31.3 (C-5), 34.1 (C-10), 34.4 (C-12), 40.7 (C-8), 46.9 (C-2), 75.3 (C-7), 171.1 (C-1), 173.6 (C-6).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 224 (6), 155 (38), 153 (14), 97 (12), 69 (100).

**8-(Menthoxycarbonyl)octansäurehydrazid (140h)**



$C_{19}H_{36}N_2O_3$

M : 340.50  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.10 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 110 mg (0.32 mmol, 94 %) farbloses Öl

**140h** wird nach AAV3 aus 150 mg (0.34 mmol) **139h** und 3 mL TFA erhalten.

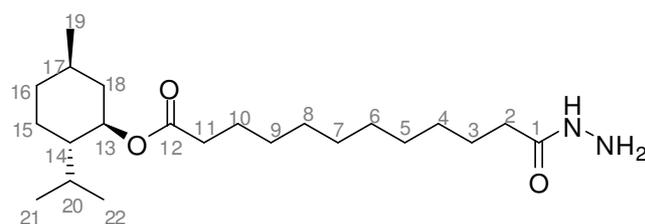
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3229, 2932, 2860, 1678, 1557, 1453, 1372, 1258, 1189, 1137, 799.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-16), 0.88 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 6H, H-18, H-19), 1.0–1.9 (m, 19H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.25 (m, 4H, H-2, H-8), 4.65 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz, 1H, H-10).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.2 (C-19), 20.7 (C-18), 21.9 (C-16), 23.3 (C-12), 24.5 (C-4), 25.1 (C-17), 26.2, 28.4, 28.5, 28.7 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (C-14), 32.9 (C-2), 34.2 (C-8), 34.8 (C-13), 40.8 (C-15), 46.9 (C-11), 74.9 (C-10), 170.0 (C-1), 170.6 (C-9).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 224 (10), 189 (78), 171 (100), 138 (84), 95 (61), 83 (100), 55 (83).

**11-(Menthoxycarbonyl)undecansäurehydrazid (140i)**



$$M : 382.58 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.15 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

Ausbeute: 300 mg (0.79 mmol, 50 %) farbloses Öl

**140i** wird nach AAV3 aus 759 mg (1.57 mmol) **139i** und 5 mL TFA erhalten.

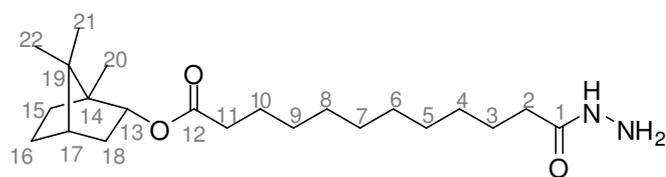
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3318, 2928, 2856, 1727, 1676, 1543, 1449, 1371, 1202, 1185, 1139, 1028, 840, 800, 721.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 3H, H-19), 0.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 6H, H-21, H-22), 1.2–1.9 (m, 29H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.19 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-11), 2.53 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-2), 4.59 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, 1H, H-13), 8.08 (br, 2H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.1 (C-22), 20.8 (C-19, C-21), 21.8 (C-20), 23.3 (C-15), 24.9 (C-3), 28.9 (C-10), 29.0, 34.2, 34.3 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (C-2), 46.9 (C-14), 74.0 (C-13), 171.3 (C-1), 173.7 (C-12).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 304 (8), 293 (5), 227 (81), 213 (26), 149 (21), 138 (100), 83 (62), 45 (57).

**11-(Bornyloxycarbonyl)undecansäurehydrazid (140j)**



M :  $380.56 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.13 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 70 mg (0.18 mmol, 20 %) farbloses Öl

**140j** wird nach AAV3 aus 440 mg (0.92 mmol) **139j** und 3 mL TFA erhalten.

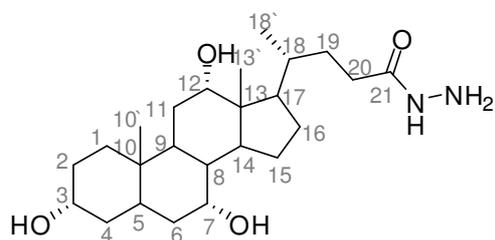
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3320, 2925, 2852, 1729, 1675, 1543, 1449, 1371, 1202, 1185, 1139, 1028, 840, 800, 721.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.78 (s, 3H, H-20), 0.83 (s, 3H, H-22), 0.86 (s, 3H, H-21), 1.0–1.4 (br, 16H, CH<sub>2</sub>), 1.5–2.0 (m, 7H, H-15, H-16, H-17, H-18), 2.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H, H-2), 2.19 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-11), 4.83 (m, 1H, H-13).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.4 (C-20), 18.8 (C-22), 19.6 (C-21), 24.7 (C-4), 25.1 (C-10), 26.3, 27.9, 29.0, 29.2, 29.3 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (C-15), 32.7 (C-2), 34.7 (C-11), 36.8 (C-18), 44.8 (C-17), 47.7 (C-19), 48.7 (C-14), 79.5 (C-13), 172.5 (C-12), 174.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 380 (2) [M<sup>+</sup>], 224 (15), 213 (4), 137 (66), 95 (96), 57 (100).

### Cholsäurehydrazid (140k)



$$M : 422.60 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.19 \text{ (DCM/MeOH 1:1)}$$

Ausbeute: 139 mg (0.33 mmol, 27 %) farbloser Feststoff

**140k** wird nach AAV2 aus 500 mg (1.22 mmol) Cholsäure, 211 mg (1.59 mmol)  $H_2NNHBoc$  und 701 mg (3.66 mmol) EDCI erhalten, wobei die Boc-Schutzgruppe bei der säulenchromatographischen Aufreinigung abgespalten wird.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3378, 2934, 2865, 1692, 1530, 1462, 1377, 1203, 1141, 1077, 1047, 981, 913, 754, 732, 664.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, 3H, H-18'), 1.09 (s, 3H, H-13'), 1.13 (s, 3H, H-10'), 1.2–1.8 (m, 23H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, H-20), 3.25 (m, 3H, H-3, H-7, H-12), 5.19 (br, 3H, C<sub>3</sub>-OH, C<sub>7</sub>-OH, C<sub>12</sub>-OH), 9.31 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 12.5 (C-13'), 17.5 (C-10'), 22.5 (C-18'), 23.3 (C-15), 26.4 (C-9), 27.4 (C-16), 30.5 (C-11), 31.1 (C-2), 33.2 (C-1), 32.5 (C-19), 34.8 (C-10, C-20), 35.2 (C-18), 35.3 (C-4, C-6), 39.5 (C-8), 41.7 (C-5), 45.1 (C-14), 46.5 (C-13), 47.0 (C-17), 68.4 (C-7), 71.8 (C-3), 73.00 (C-12), 177.5 (C-21).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 363 (7), 307 (11), 165 (21), 57 (100), 41 (74).

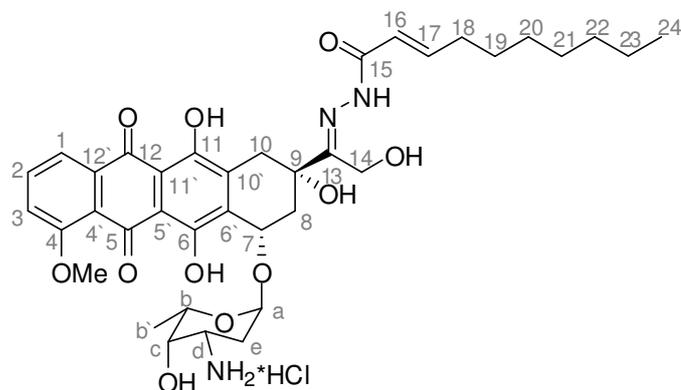
### 5.2.1.4 Doxorubicin-Hydrazone 134

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV4):

100 mg (0.17 mmol) Doxorubicin Hydrochlorid (**30**) und 0.38 mmol (1.29 eq.) des entsprechenden Säurehydrazids **140** werden in 30 mL trockenem MeOH gelöst und mit 9.82  $\mu$ L TFA versetzt. Man lässt unter Lichtausschluss über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt ein. Der Rückstand wird in 5 mL MeOH gelöst und mit 35 mL Diethylether verdünnt. Der erhaltene Feststoff wird durch Zentrifugation abgetrennt und im Vakuum getrocknet.

\* Aufgrund der intensiven Farbigkeit dieser Verbindungen konnten keine Schmelzpunkte oder Drehwerte bestimmt werden.

#### 2-Decensäure-Doxorubicinhydrochlorid-Hydraton (134a)



$$M : 746.24 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.82 \text{ (DCM/MeOH 1:1)}$$

Ausbeute: 177 mg (0.24 mmol, 82 %) roter Feststoff

**134a** wird nach AAV4 aus 170 mg (0.29 mmol) **30**, 70 mg (0.38 mmol) **140a** und 16.7  $\mu$ L TFA erhalten.

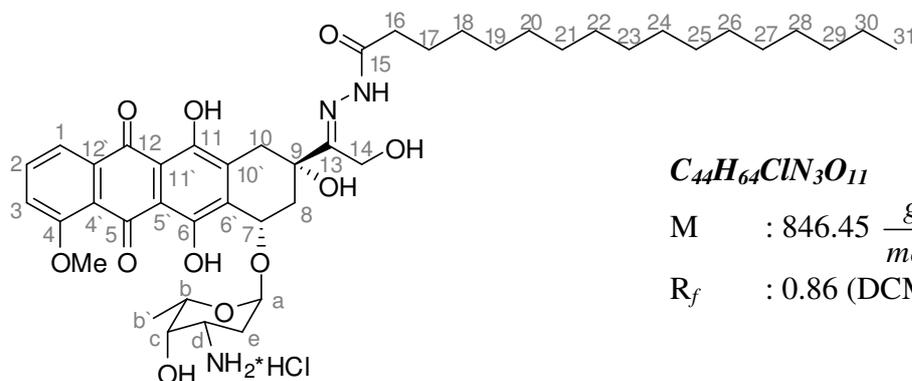
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3333, 2956, 2923, 2853, 1683, 1657, 1582, 1541, 1419, 1281, 1207, 1134, 985.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 0.83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, H-24), 1.1–1.3 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-b`), 1.71 (m, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.87 (m, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.14 (m, 4H, H-8, H-18), 2.82 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.5 Hz, 1H, H-10<sub>a</sub>), 2.98 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.5 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.17 (s, 1H, H-d), 3.62 (m, 1H, H-c), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 1H, H-b), 4.59 (s, 2H, H-14), 4.89 (br, 1H, H-7), 5.27 (br, 1H, H-a), 5.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5 Hz, 1H, H-16), 6.79 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5 Hz, 1H, H-17), 5.59 (br, 1H, H-3), 7.83 (br, 2H, H-1, H-2), 10.35 (s, 1H, NH), 13.30 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 14.12 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO); δ (ppm): 14.4 (C-24), 17.3 (C-b`), 23.5 (C-23), 28.6 (C-19), 28.8 (C-20, C-22), 28.9 (C-e), 29.2 (C-21), 31.2 (C-10), 31.8 (C-18), 34.9 (C-8), 47.1 (C-d), 57.1 (C-14), 57.4 (OCH<sub>3</sub>), 66.4 (C-b), 70.1 (C-c, C-7), 75.2 (C-9), 99.7 (C-a), 110.5 (C-5`), 111.1 (C-11`), 118.5 (C-16), 119.4 (C-3), 121.8 (C-1), 122.5 (C-4`), 134.7 (C-13), 135.1 (C-6`, C-12`), 135.6 (C-10`), 136.7 (C-2), 145.9 (C-17), 156.4 (C-11), 156.7 (C-6), 161.2 (C-4), 175.3 (C-15), 186.9 (C-5, C-12).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 746 [M<sup>+</sup>].

### Heptadecansäure-Doxorubicinhydrochlorid-Hydraton (134b)



Ausbeute: 91 mg (0.11 mmol, 80 %) roter Feststoff

**134b** wird nach AAV4 aus 78 mg (0.13 mmol) **30**, 50 mg (0.18 mmol) **140b** und 7.80  $\mu$ L TFA erhalten.

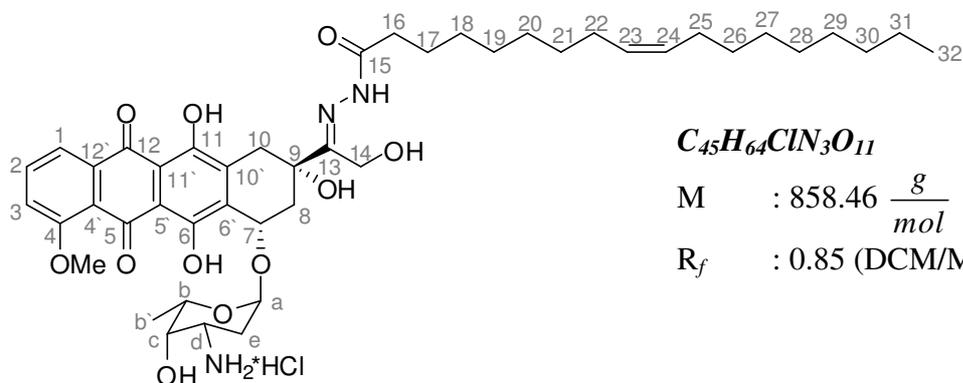
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3373, 3214, 2921, 2851, 1662, 1615, 1578, 1403, 1280, 1112, 1010, 983, 817.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 0.84 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-31), 1.1–1.3 (m, 28H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-b<sup>∘</sup>), 1.72 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.8 Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.89 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.8 Hz, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.15 (m, 2H, H-8), 2.43 (m, 2H, H-16), 2.82 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.5 Hz, 1H, H-10<sub>a</sub>), 2.98 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.5 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.24 (br, 1H, H-d), 3.61 (m, 1H, H-c), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.13 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, H-b), 4.59 (s, 2H, H-14), 4.89 (br, 1H, H-7), 5.28 (br, 1H, H-a), 7.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-3), 7.86 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-2), 7.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-1), 10.32 (s, 1H, NH), 13.33 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 14.11 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 14.6 (C-31), 17.3 (C-b<sup>∘</sup>), 22.7 (C-30), 24.6 (C-18), 28.4 (C-e), 28.7, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (C-16), 31.7 (C-10), 34.3 (C-8), 49.1 (C-d), 56.6 (C-14), 57.1 (OCH<sub>3</sub>), 66.6 (C-b), 70.1 (C-c, C-7), 75.3 (C-9), 99.7 (C-a), 110.9 (C-5<sup>∘</sup>), 111.1 (C-11<sup>∘</sup>), 119.4 (C-3), 120.2 (C-1), 120.4 (C-4<sup>∘</sup>), 134.7 (C-13), 135.7 (C-6<sup>∘</sup>, C-12<sup>∘</sup>), 136.3 (C-10<sup>∘</sup>), 136.7 (C-2), 156.6 (C-11), 157.1 (C-6), 161.3 (C-4), 174.5 (C-15), 186.9 (C-5, C-12).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 846 [M<sup>+</sup>].

Ölsäure-Doxorubicinhydrochlorid-Hydrazon (134c)



$C_{45}H_{64}ClN_3O_{11}$

M : 858.46  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.85 (DCM/MeOH 1:1)

Ausbeute: 57 mg (0.07 mmol, 76 %) roter Feststoff

**134c** wird nach AAV4 aus 50 mg (0.09 mmol) **30**, 31 mg (0.1 mmol) **140c** und 4.90  $\mu$ L TFA erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3369, 3244, 2924, 2853, 1663, 1615, 1578, 1445, 1405, 1284, 1207, 1020, 985, 820, 762.

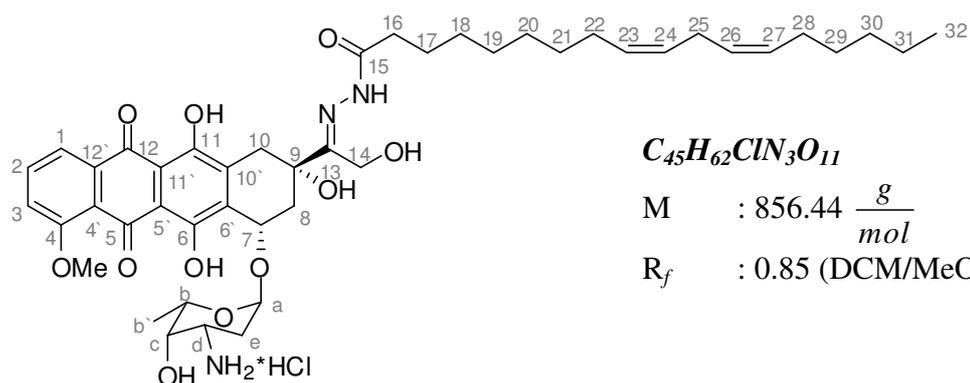
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 0.79 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-32), 0.9–1.0 (br, 20H, CH<sub>2</sub>), 1.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 3H, H-b<sup>⌘</sup>), 1.23 (br, H-17), 1.74 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.91 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.0 (m, 4H, H-22, H-25), 2.16 (m, 2H, H-8, H-16), 2.74 (m, 2 H, H-10), 3.26 (br, 1H, H-d), 3.60 (br, 1H, H-c), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 1H, H-b), 4.40 (s, 2H, H-14), 5.2–5.3 (m, 3H, H-7, H-23, H-24), 5.48 (br, 1H, H-a), 5.65 (br, OH), 5.94 (br, OH), 7.60 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, 1H, H-2), 7.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.6 Hz, 1H, H-3), 8.07 (br, 1H, H-1), 10.31 (s, 1H, NH), 13.29 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 14.08 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 14.0 (C-32), 16.9 (C-b<sup>⌘</sup>), 22.2 (C-31), 24.2 (C-18), 26.7 (C-22, C-25), 28.5 (C-e), 28.6, 28.7, 28.8, 28.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0

(C-21), 29.1 (C-30), 29.2 (C-16), 31.4 (C-10), 34.1 (C-8), 46.8 (C-d), 56.3 (C-14), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 66.1 (C-b), 72.6 (C-c, C-7), 78.5 (C-9), 99.3 (C-a), 110.5 (C-5'), 110.6 (C-11'), 119.1 (C-3), 119.9 (C-1), 120.1 (C-4'), 129.6 (C-23), 129.8 (C-24), 134.8 (C-13), 135.9 (C-6', C-12'), 136.5 (C-10'), 137.1 (C-2), 154.4 (C-11), 156.8 (C-6), 160.9 (C-4), 174.3 (C-15), 186.5 (C-5, C-12).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 858 [M<sup>+</sup>].

### Linolsäure-Doxorubicinhydrochlorid-Hydraton (134d)



Ausbeute: 34 mg (0.04 mmol, 38 %) roter Feststoff

**134d** wird nach AAV4 aus 50 mg (0.09 mmol) **30**, 31 mg (0.1 mmol) **140d** und 4.9  $\mu\text{L}$  TFA erhalten.

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 3382, 1682, 1579, 1416, 1287, 1202, 1131, 1049, 1023, 994, 825, 763.

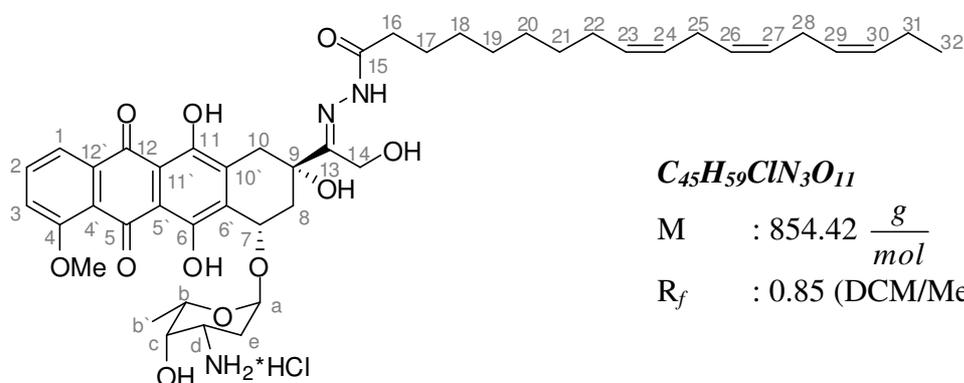
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 0.81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-32), 0.9–1.0 (br, 14H, CH<sub>2</sub>), 1.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 3H, H-b'), 1.21 (br, H-17), 1.74 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.91 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.0 (m, 6H,

H-22, H-25, H-28), 2.16 (m, 2H, H-8, H-16), 2.73 (m, 2 H, H-10), 3.25 (br, 1H, H-d), 3.60 (br, 1H, H-c), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 1H, H-b), 4.40 (s, 2H, H-14), 5.2–5.3 (m, 5H, H-7, H-23, H-24, H-26, H-27), 5.47 (br, 1H, H-a), 5.71 (br, OH), 7.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, 1H, H-2), 7.91 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.6 Hz, 1H, H-3), 8.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, 1H, H-1), 10.16 (s, 1H, NH), 13.25 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 13.95 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, DMSO); δ (ppm): 14.1 (C-32), 16.9 (C-b<sup>∘</sup>), 22.3 (C-31), 24.2 (C-18), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (C-e), 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.1, 29.2 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (C-10), 34.1 (C-8), 46.7 (C-d), 56.3 (C-14), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 66.1 (C-b), 72.5 (C-c, C-7), 78.5 (C-9), 99.5 (C-a), 110.5 (C-5<sup>∘</sup>), 110.6 (C-11<sup>∘</sup>), 119.1 (C-3), 119.9 (C-1), 120.1 (C-4<sup>∘</sup>), 127.9 (C-26), 128.1 (C-24), 130.2 (C-23), 130.6 (C-27), 134.4 (C-13), 135.9 (C-6<sup>∘</sup>, C-12<sup>∘</sup>), 136.5 (C-10<sup>∘</sup>), 137.1 (C-2), 154.4 (C-11), 156.8 (C-6), 160.9 (C-4), 174.4 (C-15), 186.7 (C-5, C-12).

MS (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 856 [M<sup>+</sup>].

### Linolensäure-Doxorubicinhydrochlorid-Hydrazon (134e)



Ausbeute: 130 mg (0.15 mmol, 88 %) roter Feststoff

**134e** wird nach AAV4 aus 100 mg (0.17 mmol) **30**, 66 mg (0.22 mmol) **140e** und 9.9  $\mu$ L TFA erhalten.

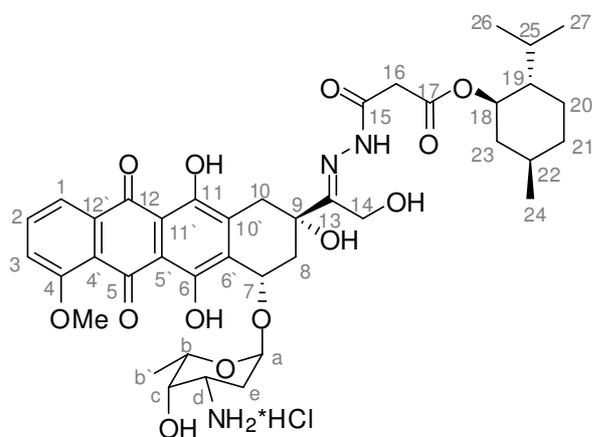
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3369, 3209, 2923, 2852, 1662, 1615, 1578, 1402, 1280, 1205, 1009, 984, 818.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 0.89 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 3H, H-32), 1.0 (br, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 3H, H-b<sup>∘</sup>), 1.24 (br, 2H, H-17), 1.74 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.92 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.0 (m, 4H, H-22, H-31), 2.16 (m, 2H, H-8, H-16), 2.74 (m, 6H, H-10, H-25, H-28), 3.28 (br, 1H, H-d), 3.60 (br, 1H, H-c), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-b), 4.41 (s, 2H, H-14), 5.29 (m, 6H, CH), 5.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-a), 5.54 (br, OH), 7.63 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 1H, H-2), 7.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 1H, H-3), 7.97 (br, 1H, H-1), 10.30 (s, 1H, NH), 13.33 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 14.11 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 14.6 (C-32), 17.3 (C-b<sup>∘</sup>), 20.5 (C-31), 22.4, 24.6, 25.6, 27.0, 28.5, 28.8, 29.2, 29.4, 29.5 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (C-10), 31.7 (C-e), 34.2 (C-8), 47.1 (C-c), 56.4 (C-14), 57.1 (OCH<sub>3</sub>), 66.5 (C-b), 72.5 (C-c), 75.2 (C-9), 99.4 (C-a), 111.0 (C-5<sup>∘</sup>), 111.2 (C-11<sup>∘</sup>), 119.4 (C-3), 120.2 (C-1), 120.5 (C-4<sup>∘</sup>), 127.4 (C-29), 127.9 (C-26), 128.3 (C-27), 130.1 (C-24), 130.2 (C-30), 131.9 (C-23), 134.6 (C-13), 135.0 (C-12<sup>∘</sup>), 135.2 (C-6<sup>∘</sup>), 136.2 (C-10<sup>∘</sup>), 136.7 (C-2), 152.9 (C-11), 154.7 (C-4), 157.1 (C-6), 161.3 (C-15), 174.4 (C-12), 186.9 (C-6).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 854 [M<sup>+</sup>].

2-(Menthoxycarbonyl)essigsäure-doxorubicinhydrochlorid-Hydraton (134h)



M :  $818.31 \frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.85 (DCM/MeOH 1:1)

Ausbeute: 78 mg (0.09 mmol, 87 %) roter Feststoff

**134h** wird nach AAV4 aus 50 mg (0.09 mmol) **30**, 29 mg (0.11 mmol) **140f** und 4.9  $\mu$ L TFA erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3367, 3257, 2924, 1662, 1615, 1578, 1445, 1405, 1283, 1205, 1010, 983, 789.

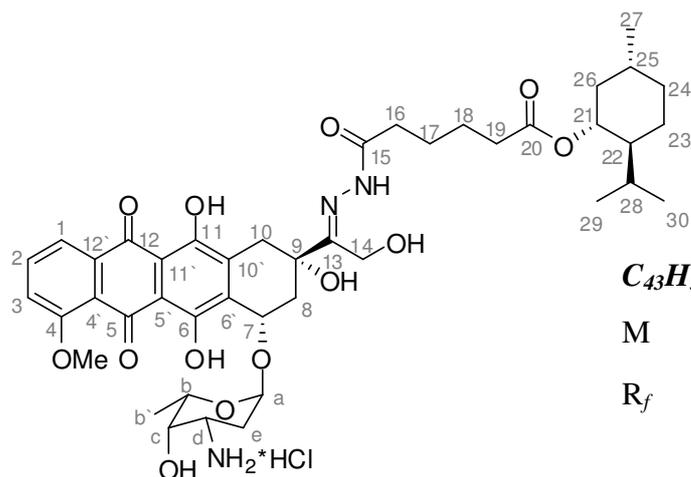
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 0.62 (m, 3H, H-24, H-26, H-27), 1.0–1.5 (m, 9H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 3H, H-b'), 1.54 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.68 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.17 (m, 2H, H-8), 2.79 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.3 Hz, 1H, H-10<sub>a</sub>), 2.96 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.3 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.34 (br, 1H, H-d), 3.39 (s, 2H, H-16), 3.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, 1H, H-c), 3.96 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.15 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 1H, H-b), 4.39 (br, 1H, H-18), 4.59 (s, 2H, H-14), 4.89 (br, 1H, H-7), 5.29 (br, 1H, H-a), 5.49 (br, OH), 7.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-3), 7.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-2), 7.99 (br, 1H, H-1), 10.72 (s, 1H, NH), 13.22 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 14.01 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 16.2 (C-b'), 16.9 (C-26, C-27), 20.6 (C-24), 21.8 (C-25), 23.0 (C-20), 28.2 (C-21, C-23), 32.1 (C-10, C-e), 33.7 (C-8),

36.3 (C-16), 42.9 (C-22), 46.2 (C-19), 46.6 (C-d), 56.5 (C-14), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 66.2 (C-b), 69.7 (C-18), 74.1 (C-c), 74.8 (C-9), 99.3 (C-a), 110.5 (C-5'), 110.6 (C-11'), 118.9 (C-3), 119.8 (C-1), 119.9 (C-4'), 134.6 (C-13), 135.2 (C-12'), 135.5 (C-6'), 135.9 (C-10'), 136.0 (C-2), 154.5 (C-11), 156.0 (C-4), 156.4 (C-6), 160.8 (C-15), 160.9 (C-17), 167.7 (C-12), 186.4 (C-5).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 820 [M<sup>+</sup>+2].

**5-(Menthylloxycarbonyl)pentansäure-Doxorubicin-hydrochlorid-Hydraton (134i)**



**C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>13</sub>**

**M** : 860.39  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.85 (DCM/MeOH 1:1)

Ausbeute: 53 mg (0.06 mmol, 68 %) roter Feststoff

**134i** wird nach AAV4 aus 50 mg (0.09 mmol) **30**, 31 mg (0.10 mmol) **140g** und 4.9  $\mu\text{L}$  TFA erhalten.

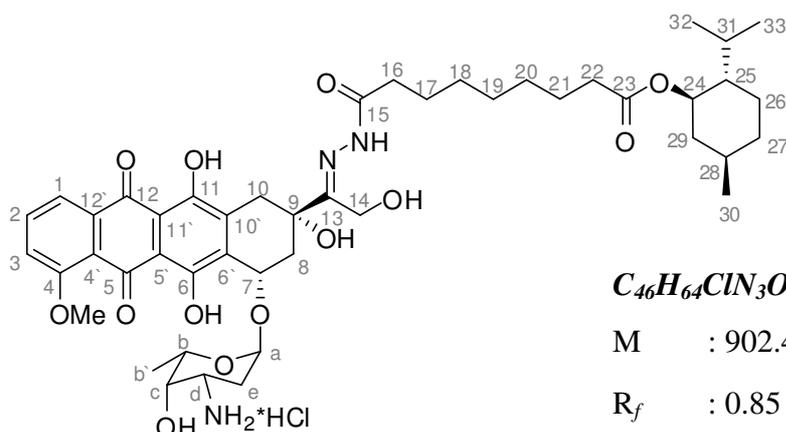
**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 3275, 2940, 1679, 1615, 1578, 1412, 1285, 1204, 1126, 985, 763.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 0.84 (m, 9H, H-27, H-29, H-30), 0.9–1.6 (m, 13H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 3H, H-b<sup>⋆</sup>), 1.71 (br, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.87 (br, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.1–2.3 (m, 6H, H-8, H-16, H-19), 2.9–3.1 (m, 2H, H-10), 3.17 (br, 1H, H-d), 3.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-c), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 1H, H-b), 4.40 (m, 1H, H-21), 4.58 (s, 2H, H-14), 4.94 (br, 1H, H-7), 5.28 (br, 1H, H-a), 5.48 (br, OH), 7.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, 1H, H-3), 7.89 (br, 1H, H-2), 7.97 (br, 1H, H-1, H-1), 10.35 (s, 1H, NH), 13.26 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 13.99 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO); δ (ppm): 16.6 (C-b<sup>⋆</sup>), 17.2 (C-29, C-30), 20.8 (C-27), 22.3 (C-28), 23.4 (C-23), 25.1 (C-18), 25.9 (C-28), 31.3 (C-8, C-25), 32.5 (C-e), 33.7 (C-19), 34.1 (C-23), 35.7 (C-16), 36.9 (C-10), 46.9 (C-d), 49.0 (C-22), 56.3 (C-14), 57.1 (OCH<sub>3</sub>), 66.4 (C-b), 70.2 (C-c), 72.9 (C-21), 75.2 (C-9), 99.7 (C-a), 111.0 (C-5<sup>⋆</sup>), 111.1 (C-11<sup>⋆</sup>), 120.2 (C-3), 120.4 (C-1), 122.5 (C-4<sup>⋆</sup>), 134.7 (C-13), 135.1 (C-12<sup>⋆</sup>), 135.7 (C-10<sup>⋆</sup>), 135.9 (C-6<sup>⋆</sup>), 136.7 (C-2), 154.9 (C-11), 156.5 (C-4), 156.7 (C-6), 161.2 (C-15), 166.1 (C-12), 172.9 (C-20), 186.9 (C-5).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 862 [M<sup>+</sup>+2].

### 8-(Menthylloxycarbonyl)octansäure-Doxorubicin-hydrochlorid-Hydraton (134j)



Ausbeute: 57 mg (0.06 mmol, 73 %) roter Feststoff

**134j** wird nach AAV4 aus 50 mg (0.09 mmol) **30**, 35 mg (0.10 mmol) **140h** und 4.9  $\mu$ L TFA erhalten.

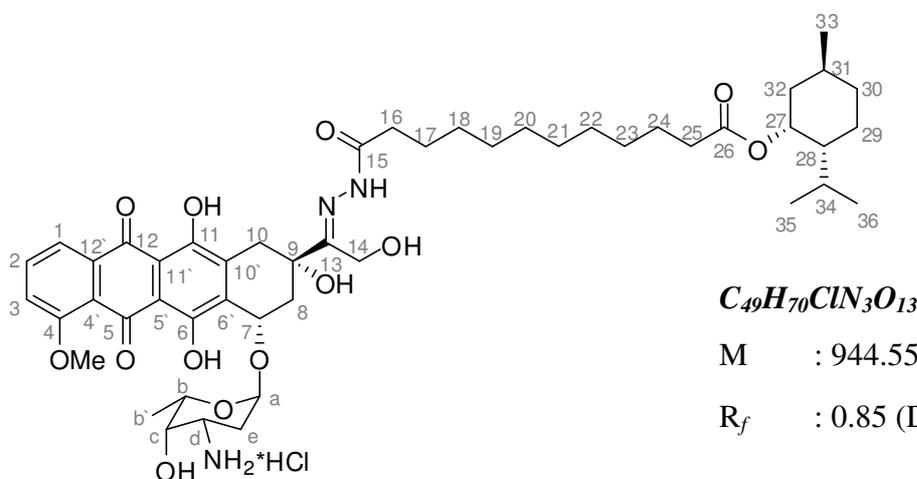
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3273, 2932, 1678, 1617, 1578, 1413, 1285, 1202, 1128, 1024, 990, 763.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 0.85 (m, 9H, H-30, H-32, H-33), 0.9–1.6 (m, 19H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-b<sup>∘</sup>), 1.73 (m, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.88 (m, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.1–2.3 (m, 6H, H-8, H-16, H-22), 2.89 (s, 2H, H-10), 3.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.8 Hz, 1H, H-d), 3.62 (br, 1H, H-c), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-b), 4.39 (br, 1H, H-24), 4.59 (br, 2H, H-14), 4.91 (m, 1H, H-7), 5.29 (br, 1H, H-a), 5.46 (br, OH), 5.61 (br, OH), 7.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7 Hz, 1H, H-3), 7.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7 Hz, 1H, H-2), 8.09 (br, 1H, H-1), 10.31 (s, 1H, NH), 13.32 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 14.03 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 15.6 (C-b<sup>∘</sup>), 17.3 (C-32, C-33), 20.8 (C-30), 23.4 (C-26), 24.8 (C-18), 24.9 (C-31), 26.9 (C-21), 28.6 (C-19), 28.8 (C-20), 29.3 (C-17), 31.3 (C-8, C-28), 31.6 (C-e), 33.9 (C-22), 34.1 (C-27), 35.6 (C-16), 36.9 (C-10), 40.6 (C-29), 47.0 (C-d), 49.0 (C-25), 56.5 (C-14), 57.1 (OCH<sub>3</sub>), 66.5 (C-b), 70.1 (C-c), 73.4 (C-24), 75.2 (C-9), 99.8 (C-a), 111.2 (C-5<sup>∘</sup>), 111.7 (C-11<sup>∘</sup>), 120.2 (C-3), 120.5 (C-1), 122.7 (C-4<sup>∘</sup>), 134.8 (C-13), 135.1 (C-12<sup>∘</sup>), 135.2 (C-6<sup>∘</sup>, C-10<sup>∘</sup>), 136.7 (C-2), 154.9 (C-11), 156.5 (C-4, C-6), 161.3 (C-15), 166.6 (C-12), 173.6 (C-23), 186.9 (C-5).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 904 [M<sup>+</sup>+2].

11-(Menthylloxycarbonyl)undecansäure-Doxorubicinhydrochlorid-Hydraton (134k)



Ausbeute: 57 mg (0.06 mmol, 73 %) roter Feststoff

**134k** wird nach AAV4 aus 50 mg (0.09 mmol) **30**, 35 mg (0.10 mmol) **140i** und 4.9  $\mu\text{L}$  TFA erhalten.

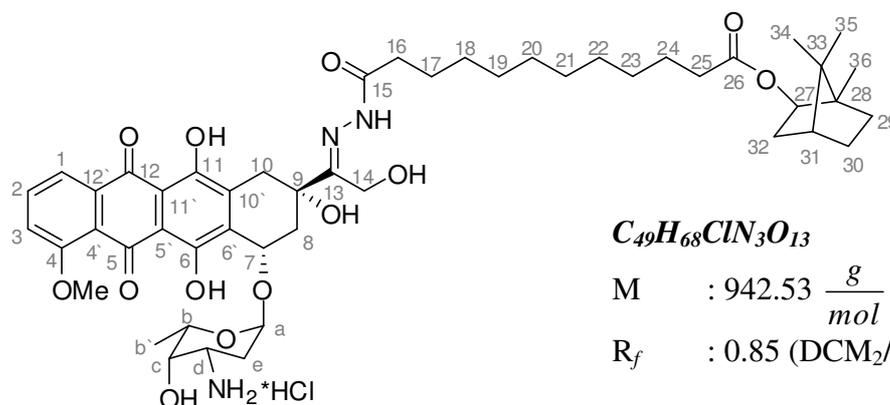
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3356, 3246, 2924, 2857, 1615, 1578, 1442, 1406, 1283, 1205, 1114, 1007, 983, 790.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 0.85 (m, 9H, H-32, H-34, H-35), 0.9–1.6 (m, 27H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 3H, H-b<sup>⋆</sup>), 1.69 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.86 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.16 (m, 6H, H-8, H-16, H-25), 2.88 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.3 Hz, 1H, H-10<sub>a</sub>), 3.00 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.3 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.27 (br, 1H, H-d), 3.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, 1H, H-c), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-b), 4.36 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-26), 4.59 (s, 2H, H-14), 4.94 (br, 1H, H-7), 5.29 (br, 1H, H-a), 5.46 (br, OH), 7.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 1H, H-3), 7.90 (br, 2H, H-1, H-2), 10.30 (s, 1H, NH), 13.24 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 14.01 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 16.7 (C-b'), 17.3 (C-35, C-36), 20.9 (C-33), 22.3 (C-34), 23.4 (C-29), 25.1, 28.6, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4 (CH, CH<sub>2</sub>), 31.3 (C-8), 32.5 (C-e, C-25), 34.1 (C-30), 34.3 (C-32), 35.8 (C-16), 36.9 (C-10), 46.8 (C-31), 46.9 (C-d, C-28), 56.5 (C-14), 57.0 (OCH<sub>3</sub>), 66.4 (C-b), 70.0 (C-c), 72.9 (C-27), 75.2 (C-9), 99.7 (C-a), 111.0 (C-5'), 111.1 (C-11'), 119.4 (C-3), 120.2 (C-1), 120.4 (C-4'), 134.7 (C-13), 135.2 (C-12'), 135.7 (C-6', C-10'), 136.7 (C-2), 154.9 (C-11), 156.5 (C-4), 156.7 (C-6), 161.3 (C-15), 166.0 (C-12), 172.9 (C-26), 186.9 (C-5).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 946 [M<sup>+</sup>+2].

**11-(Bornyloxycarbonyl)undecansäure-Doxorubicinhydrochlorid-Hydraton (134I)**



Ausbeute: 31 mg (0.03 mmol, 33 %) roter Feststoff

**134I** wird nach AAV4 aus 59 mg (0.10 mmol) **30**, 50 mg (0.13 mmol) **140j** und 5.8  $\mu\text{L}$  TFA erhalten.

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 3244, 2927, 2854, 1725, 1615, 1578, 1444, 1409, 1284, 1210, 1115, 1086, 1012, 986, 818, 763.

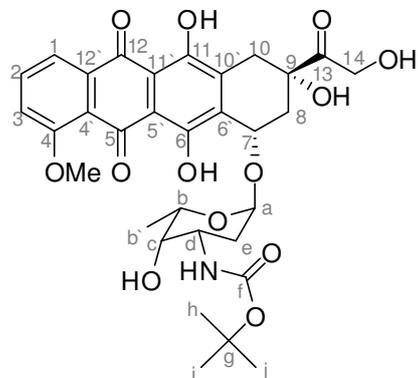
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 0.76 (s, 3H, H-36), 0.82 (s, 3H, H-34), 0.85 (s, 3H, H-35), 1.0–1.4 (m, 23H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 3H, H-b<sup>ˆ</sup>), 1.69 (m, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.87 (m, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.1–2.2 (m, 6H, H-8, H-16, H-25), 2.86 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.5 Hz, 1H, H-10<sub>a</sub>), 2.98 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.5 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.27 (br, 1H, H-d), 3.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-c), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, H-b), 4.57 (s, 2H, H-14), 4.78 (m, 1H, H-27), 4.91 (br, 1H, H-7), 5.27 (br, 1H, H-a), 5.51 (br, OH), 7.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 1H, H-3), 7.98 (m, 2H, H-1, H-2), 10.30 (s, 1H, NH), 13.21 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 13.99 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 13.4 (C-36), 16.8 (C-b<sup>ˆ</sup>), 18.6 (C-34), 19.5 (C-35), 24.4, 24.9, 25.5, 26.7, 27.6, 28.4, 28.5, 28.7 (CH, CH<sub>2</sub>), 30.4 (C-29), 31.7 (C-e), 33.9 (C-25), 34.0 (C-16), 36.2 (C-32), 36.4 (C-10), 44.2 (C-31), 46.5 (C-d), 47.4 (C-33), 48.4 (C-28), 56.5 (C-14), 56.7 (OCH<sub>3</sub>), 65.9 (C-b), 69.7 (C-c), 74.8 (C-27), 78.5 (C-9), 99.2 (C-a), 110.6 (C-5<sup>ˆ</sup>), 110.7 (C-11<sup>ˆ</sup>), 119.1 (C-3), 119.9 (C-1), 120.0 (C-4<sup>ˆ</sup>), 134.2 (C-13), 134.7 (C-12<sup>ˆ</sup>), 135.3 (C-6<sup>ˆ</sup>, C-10<sup>ˆ</sup>), 136.3 (C-2), 153.7 (C-11), 154.9 (C-4), 156.0 (C-6), 160.8 (C-15), 169.7 (C-12), 173.1 (C-26), 186.4 (C-5).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 944 [M<sup>+</sup>+2].

## 5.2.2 Doxorubicinester 156

### 5.2.2.1 N-tert-Butoxycarbonyldoxorubicin (157)



$$M : 643.64 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.93 \text{ (DCM/MeOH 1:1)}$$

100 mg (0.17 mmol) Doxorubicin (**30**) werden in 40 mL Dioxan/H<sub>2</sub>O 1:1 gelöst und nacheinander mit 29 mg (0.35 mmol) NaHCO<sub>3</sub> und 45 mg (0.20 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt. Man lässt unter Lichtausschluss 90 min bei Raumtemperatur rühren und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in 5 mL DCM aufgenommen, mit 30 mL Pentan verdünnt und 15 min bei 4 °C, 1200 U/min, zentrifugiert. Es wird abfiltriert und der erhaltene Feststoff im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 109 mg (0.17 mmol, 99 %) roter Feststoff

\*Aufgrund der intensiven Farbigkeit dieser Verbindung konnte kein Schmelzpunkt oder Drehwert bestimmt werden.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3469, 3325, 2923, 2850, 1739, 1710, 1623, 1575, 1507, 1440, 1411, 1369, 1285, 1208, 1169, 1111, 986, 844.

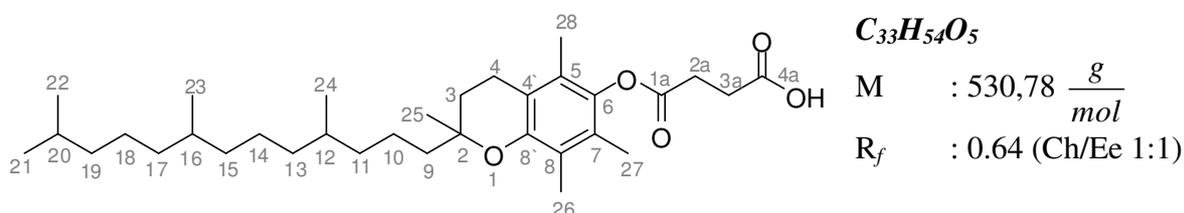
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 3H, H-b'), 1.35 (s, 9H, H-h, H-i, H-j), 1.77 (m, 2H, H-e), 2.13 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-8<sub>a</sub>), 2.30 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.5 Hz, 1H, H-8<sub>b</sub>), 2.94 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.9 Hz, 1H, H-10<sub>a</sub>), 3.21 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.9 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.64 (br, 1H, H-c), 3.78 (br, 1H, H-d), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-b), 4.72 (s, 2H, H-14), 4.89 (br, OH), 5.24 (br, 1H, H-7), 5.47 (br, 1H, H-a), 7.35

(d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz, H-3), 7.74 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz, 1H, H-2), 7.98 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 1H, H-1), 13.17 (s, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 13.91 (s, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 16.8 (C-b'), 28.2 (C-h, C-i, C-j), 30.1 (C-e), 31.9 (C-10), 33.8 (C-8), 50.7 (C-d), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 59.3 (C-14), 67.3 (C-b), 69.6 (C-7, C-c), 77.2 (C-9), 79.6 (C-g), 100.6 (C-a), 111.3 (C-11'), 111.4 (C-5'), 118.4 (C-3), 119.8 (C-1), 120.7 (C-4'), 133.7 (C-6', C-12'), 135.4 (C-10'), 135.7 (C-2), 155.1 (C-6, C-11), 156.2 (C-f), 160.9 (C-4), 186.8 (C-12), 186.9 (C-5), 213.0 (C-13).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 893 [M<sup>+</sup>+DCTB], 643 [M<sup>+</sup>].

### 5.2.2.2 $\alpha$ -Tocopherylsuccinat (148)



500 mg (1.16 mmol) D,L- $\alpha$ -Tocopherol (**136**) werden in 30 mL Dioxan gelöst und nacheinander mit 407 mg (4.06 mmol) Bernsteinsäureanhydrid, 129 mg (1.28 mmol) NEt<sub>3</sub> und 14 mg (0.016 mmol) DMAP versetzt. Anschließend wird 6 h unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Lösung wird eingengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1 → 1:1).

Ausbeute: 603 mg (1.14 mmol, 98 %) farbloses Öl

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 2926, 2851, 1750, 1715, 1450, 1414, 1376, 1254, 1223, 1150, 1109, 1078, 906.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.9–1.0 (m, 12H, H-21, H-22, H-23, H-24), 1.1–1.9 (m, 22H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.31 (s, 3H, H-25), 2.04 (s, 3H, H-28), 2.09 (s, 3H, H-26), 2.17 (s, 3H, H-27), 2.65 (br, 2H, H-3), 2.82 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, H-3a), 2.94 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, H-2a), 11.64 (br, 1H, COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.5 (C-27), 11.7 (C-26), 12.5 (C-28), 19.4 (C-23, C-24), 19.4, 22.4, 23.5, 24.3, 24.7, 27.8 (CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 28.3 (C-3a), 28.7 (C-2a), 32.5 (C-12), 32.6 (C-16), 37.2 (C-9), 37.3 (C-3, C-11, C-13, C-15, C-17), 39.2 (C-19), 74.7 (C-2), 117.0 (C-4'), 122.7 (C-8), 124.7 (C-7), 126.5 (C-5), 140.4 (C-8'), 149.2 (C-6), 170.5 (C-4a), 177.9 (C-1a).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 530 (17) [M<sup>+</sup>], 430 (16), 322 (7), 284 (8), 256 (11), 219 (8), 185 (7), 155 (28), 149 (21), 111 (27), 85 (43), 69 (100), 41 (100).

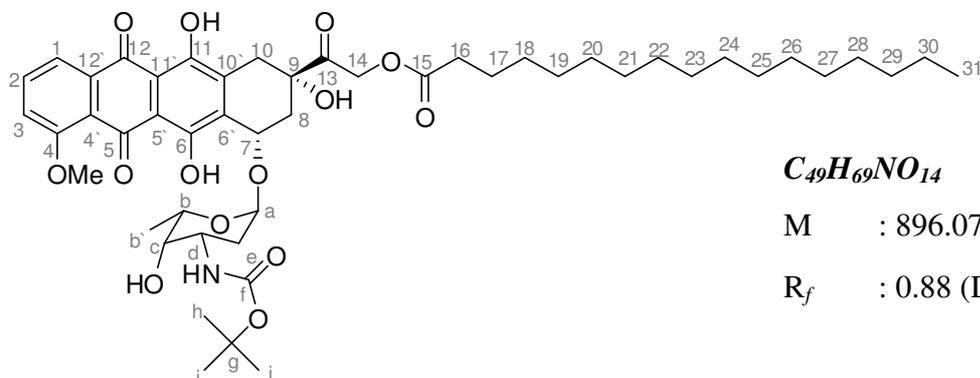
### 5.2.2.3 N-Boc-geschützte Doxorubicinester 158

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV5):

140 mg (0.22 mmol) *N*-Boc-Doxorubicin (**157**) werden in 10 mL trockenem DCM gelöst und nacheinander mit 0.33 mmol der entsprechenden Säure, 32 mg (0.22 mmol) DMAP und 135 mg (0.65 mmol) DCC versetzt. Man lässt 16 h unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur rühren, filtriert ab und engt ein. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbleibende Feststoff wird in 5 mL Diethylether gelöst und mit 30 mL Pentan verdünnt. Es wird für 10 min bei 4 °C, 1200 U/min, zentrifugiert. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

\* Aufgrund der intensiven Farbigkeit dieser Verbindungen konnten keine Schmelzpunkte oder Drehwerte bestimmt werden.

Heptadecansäure-N-*tert*-Butoxycarbonyldoxorubicinester (158a)



Ausbeute: 63 mg (0.07 mmol, 50 %) roter Feststoff

**158a** wird nach AAV5 aus 90 mg (0.14 mmol) **157**, 57 mg (0.20 mmol) Heptadecansäure, 20 mg (0.17 mmol) DMAP und 86 mg (0.42 mmol) DCC erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3468, 3325, 2925, 2852, 1737, 1708, 1623, 1578, 1506, 1444, 1412, 1367, 1286, 1208, 1169, 1115, 986, 844.

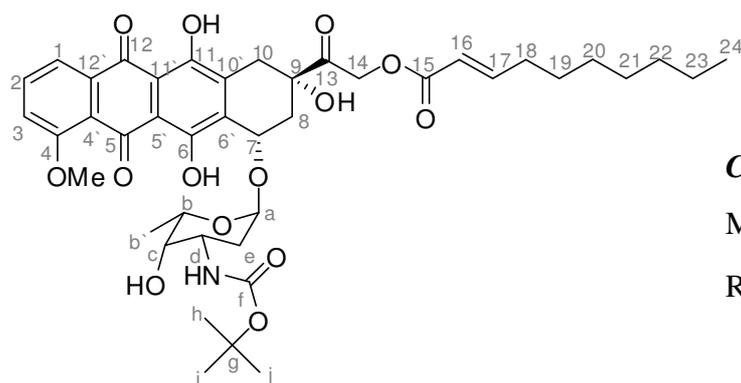
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, MeOD); δ (ppm): 0.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-31), 1.0–1.6 (m, 28H, CH<sub>2</sub>), 1.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, H-b<sup>⋆</sup>), 1.36 (s, 9H, H-h, H-i, H-j), 1.67 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.9 Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.90 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.9 Hz, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.11 (m, 2H, H-8), 2.43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H, H-16), 2.96 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.9 Hz, 1H, H-10<sub>a</sub>), 3.24 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.9 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.43 (m, 1H, H-d), 3.64 (br, 1H, H-c), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (m, 1H, H-b), 4.72 (s, 2H, H-14), 5.18 (br, 1H, H-7), 5.47 (br, 1H, H-a), 7.36 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-3), 7.75 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-2), 8.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-1), 13.19 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 13.93 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, MeOD); δ (ppm): 13.2 (C-31), 20.9 (C-b<sup>⋆</sup>), 22.3 (C-30), 24.2 (C-17), 27.5 (C-h, C-i, C-j), 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5 (CH<sub>2</sub>),

30.6 (C-8), 31.7 (C-16), 31.8 (C-10), 33.4 (C-e), 50.3 (C-d), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 59.9 (C-14), 67.4 (C-b), 67.5 (C-7), 69.0 (C-c), 77.5 (C-g), 78.8 (C-9), 100.9 (C-a), 110.7 (C-11'), 110.9 (C-5'), 118.7 (C-3), 119.7 (C-1), 120.0 (C-4'), 120.1 (C-16), 133.7 (C-6', C-12'), 134.9 (C-10'), 135.7 (C-2), 155.0 (C-6, C-11), 155.9 (C-f), 160.0 (C-4), 171.8 (C-15), 186.2 (C-12), 186.4 (C-5), 212.8 (C-13).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 896 [M<sup>+</sup>].

**2-Decensäure-N-tert-Butoxycarbonyldoxorubicinester (158b)**



**C<sub>42</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>14</sub>**

**M** : 795.87  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.79 (DCM)

Ausbeute: 65 mg (0.81 mmol, 37%) roter Feststoff

**158b** wird nach AAV5 aus 140 mg (0.22 mmol) **157**, 56 mg (0.33 mmol) 2-Decensäure, 32 mg (0.22 mmol) DMAP und 135 mg (0.65 mmol) DCC erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3466, 3328, 2925, 2851, 1737, 1708, 1626, 1579, 1505, 1444, 1412, 1366, 1286, 1208, 1169, 1112, 986, 844.

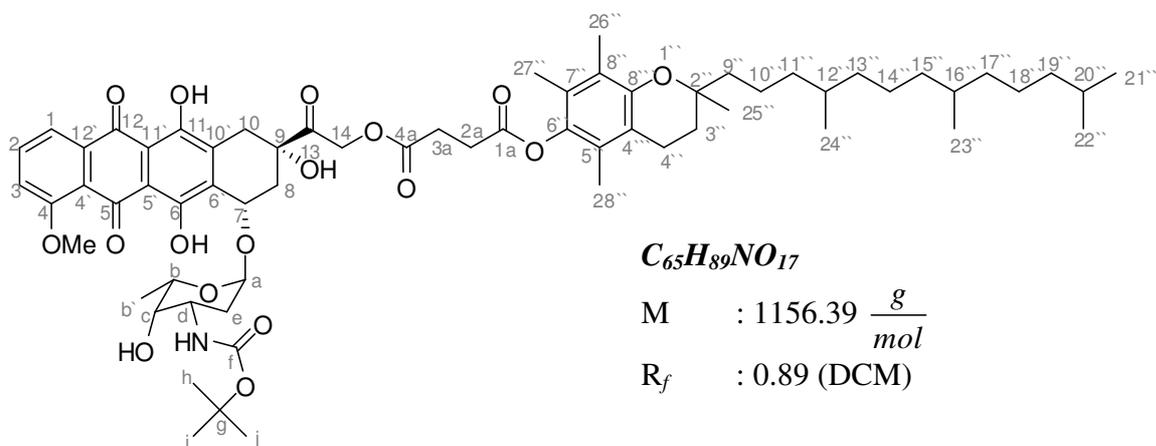
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, H-24), 1.0–1.5 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, H-b'), 1.37 (s, 9H, H-h, H-i, H-j), 2.02 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.2 Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 2.13 (m, 2H, H-8), 2.39 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.2

H<sub>z</sub>, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.88 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.7 Hz, 1H, H-10<sub>a</sub>), 3.18 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.7 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.39 (m, 1H, H-d), 3.61 (br, 1H, H-c), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, H-b), 4.72 (s, 2H, H-14), 5.21 (br, 1H, H-7), 5.44 (br, 1H, H-a), 5.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6 Hz, H-16), 6.97 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.6 Hz, 1H, H-17), 7.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-3), 7.71 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-2), 7.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-1), 13.13 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 13.98 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.1 (C-24), 20.9 (C-b<sup>''</sup>), 22.5 (C-23), 28.2 (C-h, C-i, C-j), 28.9, 29.0, 30.2, 31.6 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (C-8), 33.7 (C-10), 35.4 (C-e), 49.1 (C-d), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 60.3 (C-14), 67.4 (C-b), 67.6 (C-7), 69.7 (C-c), 77.1 (C-9), 79.5 (C-g), 100.1 (C-a), 111.2 (C-11<sup>''</sup>), 111.4 (C-5<sup>''</sup>), 118.5 (C-3), 119.8 (C-1), 120.7 (C-4<sup>''</sup>), 120.8 (C-16), 133.7 (C-6<sup>''</sup>, C-12<sup>''</sup>), 135.4 (C-10<sup>''</sup>), 135.6 (C-2), 151.3 (C-17), 155.8 (C-6, C-11), 156.2 (C-f), 160.9 (C-4), 170.1 (C-15), 186.5 (C-12), 186.9 (C-5), 212.7 (C-13).

MS (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 796 [M<sup>+</sup>+1].

**α-Tocopherylsuccinyl-N-tert-Butoxycarbonyldoxorubicinester (158c)**



Ausbeute: 44 mg (0.04 mmol, 30 %) roter Feststoff

**158c** wird nach AAV5 aus 80 mg (0.12 mmol) **157**, 99 mg (0.19 mmol)  $\alpha$ -Tocopherylsuccinat (**148**), 20 mg (0.16 mmol) DMAP und 78 mg (0.38 mmol) DCC erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3396, 2928, 2849, 1712, 1619, 1578, 1500, 1444, 1412, 1367, 1284, 1233, 1207, 1159, 1116, 1069, 987, 948, 791.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 0.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 3H, H-24''), 0.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-23''), 0.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 6H, H-21'', H-22''), 1.0–1.6 (m, 21H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.19 (s, 3H, H-25''), 1.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, H-b''), 1.35 (s, 9H, H-h, H-i, H-j), 1.52 (m, 2H, H-3''), 1.66 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.78 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1 Hz, 1H, H-e<sub>b</sub>), 1.94 (s, 3H, H-28''), 1.99 (s, 3H, H-26''), 2.01 (s, 3H, H-27''), 2.09 (m, 1H, H-8<sub>a</sub>), 2.14 (m, 1H, H-8<sub>b</sub>), 2.67 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 2H, H-3a), 2.72 (m, 2H, H-4''), 2.74 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 2H, H-2a), 2.99 (m, 2H, H-10<sub>a</sub>, H-d), 3.19 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.9 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.42 (m, 1H, H-c), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 1H, H-b), 4.72 (s, 2H, H-14), 4.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-7), 5.21 (br, 1H, H-a), 5.46 (br, 1H, C<sub>9</sub>-OH), 7.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-3), 7.73 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-2), 7.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-1), 13.14 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 13.89 (C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, MeOD);  $\delta$  (ppm): 12.4 (C-26'', C-27''), 13.3 (C-28''), 17.5 (C-23'', C-24''), 18.3 (C-10''), 20.3 (C-b''), 20.6, 23.2, 26.2, 26.9, 27.2, 28.3 (CH, CH<sub>2</sub>), 28.9 (C-h, C-i, C-j), 29.3 (C-20''), 31.2 (C-8), 32.0 (C-10), 32.6 (C-e), 33.9, 34.0, 36.2, 37.1, 37.3, 37.5, 38.5, 40.7 (CH, CH<sub>2</sub>), 49.9 (C-d), 57.2 (OCH<sub>3</sub>), 60.6 (C-14), 65.9 (C-b), 68.9 (C-7), 70.5 (C-c), 76.3 (C-9), 77.5 (C-g), 80.4 (C-2''), 102.5 (C-a), 112.3 (C-11'), 112.6 (C-5'), 118.9 (C-4''), 120.3 (C-3), 120.6 (C-1), 121.5 (C-4'), 123.9 (C-8''), 127.0 (C-5''), 135.2 (C-6', C-12'), 135.8 (C-10'), 137.2 (C-2), 138.5 (C-

6`), 155.1 (C-6, C-11), 156.4 (C-f), 160.1 (C-4), 173.0 (C-4a), 175.1 (C-1a), 185.9 (C-12), 186.5 (C-5), 212.2 (C-13).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 1406 [M<sup>+</sup>+DCTB], 1156 [M<sup>+</sup>].

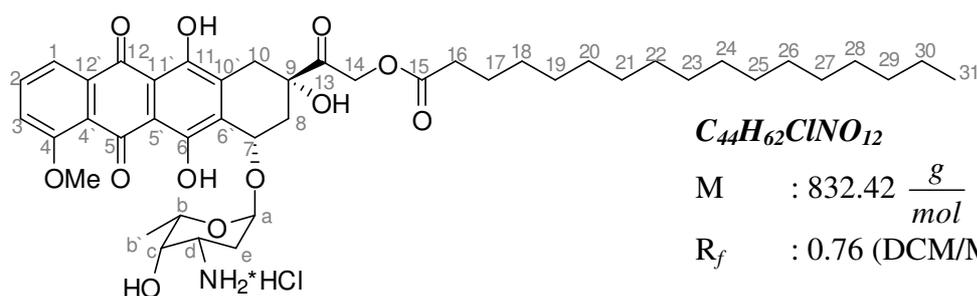
### 5.2.2.4 Doxorubicinester 156

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV6):

0.07 mmol *N*-Boc-Doxorubicinester **158** werden in 2 mL 4 M HCl in Dioxan gelöst und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 5 mL DCM gelöst und mit 30 mL Pentan versetzt. Es wird 10 min bei 4 °C, 1200 U/min, zentrifugiert. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

\* Aufgrund der intensiven Farbigkeit dieser Verbindungen konnten keine Schmelzpunkte oder Drehwerte bestimmt werden.

#### Heptadecansäuredoxorubicinester (156a)



Ausbeute: 52 mg (0.06 mmol, 93 %) roter Feststoff

**156a** wird nach AAV6 aus 60 mg (0.07 mmol) **158a** erhalten.

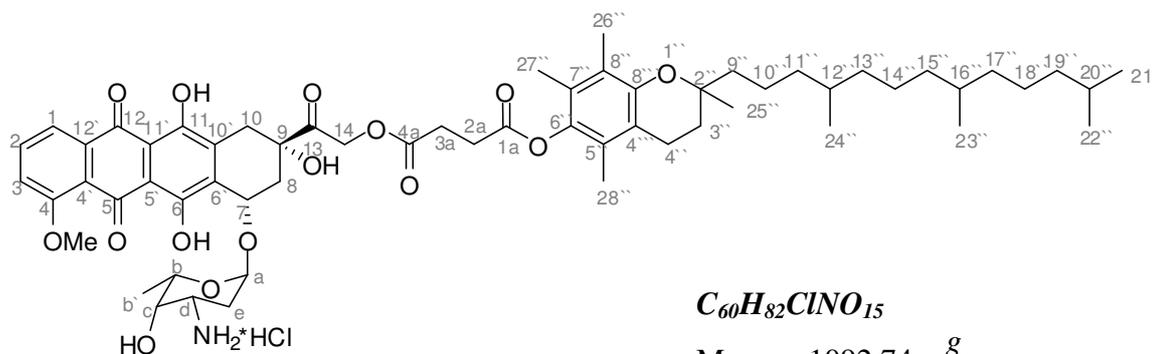
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3357, 2923, 2852, 1733, 1616, 1578, 1437, 1287, 1211, 1070, 1026, 996, 807.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 0.85 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 3H, H-31), 1.0–1.6 (m, 28H, CH<sub>2</sub>), 1.18 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 3H, H-b<sup>∘</sup>), 1.62 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 12.6$  Hz, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.71 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 12.6$  Hz, 1H, H-e<sub>b</sub>), 2.17 (m, 2H, H-8), 2.27 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 2H, H-16), 3.06 (m, 2H, H-10<sub>b</sub>), 3.32 (m, 1H, H-d), 3.73 (br, 1H, H-c), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.26 (m, 1H, H-b), 4.80 (s, 2H, H-14), 5.16 (br, 1H, H-7), 5.33 (br, 1H, H-a), 7.66 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 1H, H-3), 7.91 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 1H, H-2), 7.99 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz, 1H, H-1), 13.27 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 13.98 (br, 1H, C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 14.2 (C-31), 16.6 (C-b<sup>∘</sup>), 22.7 (C-30), 23.7, 24.9, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C-8), 33.7 (C-16), 34.2 (C-10), 37.4 (C-e), 49.5 (C-d), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 58.3 (C-14), 67.8 (C-b), 67.9 (C-7), 69.6 (C-c), 78.5 (C-9), 101.5 (C-a), 111.7 (C-11<sup>∘</sup>), 111.9 (C-5<sup>∘</sup>), 118.7 (C-3), 119.6 (C-1), 120.0 (C-4<sup>∘</sup>), 120.1 (C-16), 133.6 (C-6<sup>∘</sup>, C-12<sup>∘</sup>), 134.5 (C-10<sup>∘</sup>), 135.3 (C-2), 155.0 (C-6, C-11), 158.0 (C-f), 163.1 (C-4), 171.8 (C-15), 186.3 (C-12), 186.4 (C-5), 212.7 (C-13).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 833 [M<sup>+</sup>+1].

**$\alpha$ -Tocopherylsuccinyldoxorubicinester (156c)**



**C<sub>60</sub>H<sub>82</sub>ClNO<sub>15</sub>**

M : 1092.74  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.74 (DCM/MeOH 1:1)

Ausbeute: 28 mg (0.03 mmol, 99 %) roter Feststoff

**156c** wird nach AAV6 aus 29 mg (0.03 mmol) **158c** erhalten.

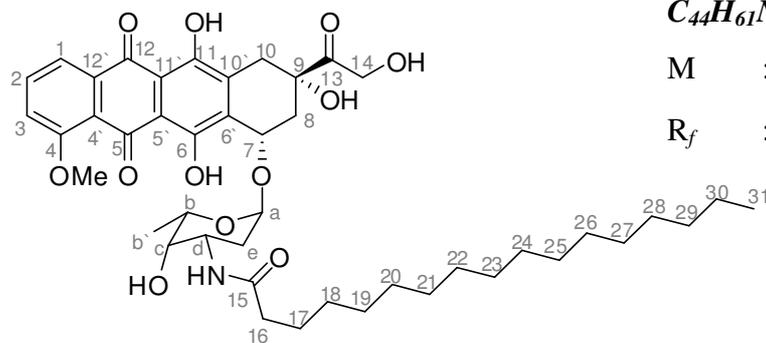
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3337, 2931, 2854, 1732, 1672, 1570, 1450, 1412, 1171, 1149, 1034, 891, 834, 797.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 3H, H-24''), 0.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 3H, H-23''), 0.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 6H, H-21'', H-22''), 1.0–1.6 (m, 21H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.18 (s, 3H, H-25''), 1.26 (br, 3H, H-b''), 1.43 (m, 2H, H-3''), 1.59 (m, 1H, H-e<sub>a</sub>), 1.69 (m, 1H, H-e<sub>b</sub>), 1.93 (s, 3H, H-28''), 1.99 (s, 3H, H-26''), 2.03 (s, 3H, H-27''), 2.09 (m, 1H, H-8<sub>a</sub>), 2.14 (m, 1H, H-8<sub>b</sub>), 2.60 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H, H-3a), 2.72 (m, 2H, H-4''), 2.74 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H, H-2a), 3.00 (m, 2H, H-10<sub>a</sub>, H-d), 3.19 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.9 Hz, 1H, H-10<sub>b</sub>), 3.49 (m, 1H, H-c), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.29 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 1H, H-b), 4.75 (s, 2H, H-14), 4.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-7), 5.22 (br, 1H, H-a), 5.38 (br, 1H, C<sub>9</sub>-OH), 7.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-3), 7.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-2), 8.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-1), 13.21 (br, 1H, C<sub>11</sub>-OH), 13.98 (C<sub>6</sub>-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, DMSO); δ (ppm): 12.9 (C-26'', C-27''), 13.3 (C-28''), 17.5 (C-23'', C-24''), 18.2 (C-10''), 20.2 (C-b''), 20.6 (C-4''), 22.7 (C-25''), 24.2 (C-14''), 24.6 (C-18''), 25.2 (C-3a), 27.9 (C-2a), 29.4 (C-20''), 31.1 (C-8), 31.7 (C-10), 32.7 (C-e), 33.1, 34.4, 35.5, 37.1, 37.3, 37.5, 39.4, 41.0 (CH, CH<sub>2</sub>), 50.4 (C-d), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 59.9 (C-14), 66.4 (C-b), 68.9 (C-7), 70.2 (C-c), 75.1 (C-9), 80.6 (C-2''), 100.1 (C-a), 111.3 (C-11'), 112.1 (C-5'), 117.5 (C-4''), 119.9 (C-3), 120.7 (C-1), 121.7 (C-4'), 123.1 (C-8''), 126.6 (C-5''), 133.7 (C-6', C-12'), 135.2 (C-10'), 137.7 (C-2), 138.2 (C-6''), 155.4 (C-6, C-11), 158.3 (C-f), 171.2 (C-4), 174.6 (C-4a), 183.2 (C-1a), 187.2 (C-5, C-12), 212.2 (C-13).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 1342 [ $M^+$ +DCTB], 1092 [ $M^+$ ].

### 5.2.3 Doxorubicinheptadecansäureamid (159)



$C_{44}H_{61}NO_{12}$

M : 795.95  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.20 (DCM/MeOH 12:1)

23 mg (0.09 mmol) Heptadecansäure und 27 mg (0.14 mmol) EDCI werden in 15 mL trockenem DMF gelöst und 30 min bei 0 °C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und gibt 40 mg (0.07 mmol) Doxorubicin (**30**) und 5 mg 4-Pyrrolidinopyridin zu. Es wird über Nacht unter Lichtausschluss gerührt und mit DCM und H<sub>2</sub>O verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige nochmal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: DCM/MeOH 12:1).

Ausbeute: 49 mg (0.06 mmol, 90 %) roter Feststoff

\* Aufgrund der intensiven Farbigkeit dieser Verbindung konnte kein Schmelzpunkt oder Drehwert bestimmt werden.

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 3285, 2918, 2850, 1703, 1613, 1544, 1460, 1384, 1283, 1209, 1115, 1065, 1016, 985, 805, 719.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 0.83 (m, 7H, H-27, H-30, H-31), 1.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 3H, H-b<sup>⋆</sup>), 1.20 (br, 24H, CH<sub>2</sub>), 1.4–2.3 (m, 6H, H-8, H-16, H-e), 2.90 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.8 Hz, 1H, H-10<sub>a</sub>), 3.19 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.8 Hz, 1H, H-

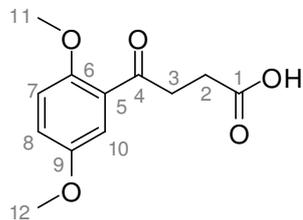
10<sub>b</sub>), 3.59 (br, 1H, H-c), 3.79 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 1H, H-d), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz, 1H, H-b), 4.72 (s, 2H, H-14), 5.17 (br, 1H, H-7), 5.42 (br, 1H, H-a), 7.33 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz, 1H, H-3), 7.57 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz, 1H, H-2), 7.95 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz, 1H, H-1), 13.88 (br, 1H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 14.0 (C-31), 14.3 (C-30), 16.9 (C-b<sup>∘</sup>), 17.6 (C-29), 22.6, 25.1, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (C-e), 31.8 (C-28), 32.8 (C-10), 35.6 (C-8), 36.6 (C-16), 45.2 (C-d), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 65.5 (C-14), 67.4 (C-b), 69.3 (C-7), 69.6 (C-c), 76.4 (C-9), 100.9 (C-a), 111.2 (C-5<sup>∘</sup>), 111.4 (C-11<sup>∘</sup>), 118.4 (C-3), 119.7 (C-1), 120.8 (C-4<sup>∘</sup>), 133.6 (C-6<sup>∘</sup>), 133.8 (C-12<sup>∘</sup>), 135.4 (C-10<sup>∘</sup>), 135.6 (C-2), 155.5 (C-11), 156.3 (C-6), 160.9 (C-4), 175.3 (C-15), 214.1 (C-13).

**MS** (Maldi, DCTB 20:5, 60 % Laser): 795 [M<sup>+</sup>].

### 5.2.4 Testsystem für Doxorubicin

#### 4-(2,5-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-buttersäure (**162**)<sup>150</sup>



$$M : 238.24 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.2 \text{ (Ch/Ee 1: 1)}$$

10 g (76 mmol) Aluminiumchlorid werden in 60 ml DCE gelöst und anschließend 4.7 g (47 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 5 g (36 mmol) *p*-Methoxybenzol (**160**) hinzugegeben. Es wird 15 min bei 0 °C und anschließend 16 h bei 30 °C gerührt. Man gibt Eis hinzu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige nochmals mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, die wässrigen mit HCl auf pH 1 gebracht und wiederum mit DCM extrahiert. Anschließend wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird in wenig CHCl<sub>3</sub> gelöst und Pentan zugegeben, bis die Lösung trüb wird. Es wird bei –20 °C auskristallisiert.

Ausbeute: 6.16 g (25.85 mmol, 55 %) hellgelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2679, 2969, 1690, 1657, 1610, 1498, 1445, 1411, 1350, 1329, 1281, 1222, 1195, 1161, 1117, 1042, 1016, 923, 846, 811, 728, 667.

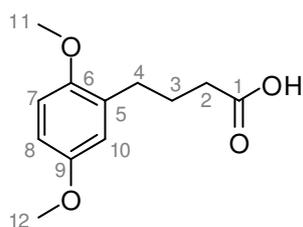
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.71 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-2), 3.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, H-11), 3.85 (s, 3H, H-12), 6.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-7) 7.01 (dd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-8), 7.30 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-10), 11.63 (br, 1H, COOH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 28.6 (C-2), 38.6 (C-3), 55.8 (C-11), 56.0 (C-12), 113.2 (C-7), 113.9 (C-10), 120.8 (C-8), 127.2 (C-5), 153.4 (C-6), 153.6 (C-9), 178.9 (C-1), 199.4 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 238 (82) [ $\text{M}^+$ ], 193 (6), 165 (100), 107 (58), 77 (37), 45 (29).

**Smp.** 99 °C (Lit. 96-107 °C<sup>313</sup>)

### 4-(2,5-Dimethoxyphenyl)-buttersäure (**163**)<sup>54</sup>



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$

M : 224.25  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.42 (Ch/Ee 1:1)

Zu einer Lösung von 9.0 g (38 mmol) **162** in 30 mL TFA gibt man bei 0 °C tropfenweise 16.50 mL (105 mmol) Triethylsilan und lässt 10 min bei 0 °C rühren. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in je 40 mL 10 %iger KOH-Lösung und Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit konzentrierter HCl angesäuert und die freigesetzte Säure mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 5.71 g (25.46 mmol, 67 %) gelbes Öl

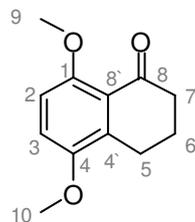
**IR** ( $\text{v}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2938, 2834, 1705, 1590, 1498, 1464, 1427, 1279, 1218, 1179, 1146, 1121, 1040, 933, 872, 801, 734, 709.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.85 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 2H, H-3), 2.78 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, H-2), 3.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 2H, H-4), 3.72 (s, 3H, H-11), 3.77 (s, 3H, H-12), 6.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-7), 7.09 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-8), 7.21 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-10), 11.23 (1H, s, br, COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 24.8 (C-5), 29.3 (C-3), 33.4 (C-2, C-4), 55.7 (C-11), 55.9 (C-12), 111.5 (C-7, C-8), 116.5 (C-10), 151.2 (C-6), 153.2 (C-9), 178.2 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 224 (100) [M<sup>+</sup>], 164 (58), 151 (54), 121 (52), 89 (33), 45 (95).

**5,8-Dimethoxy-1-tetralon (164)**<sup>54</sup>



**C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>**

M : 206.24  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.54 (Ch/Ee 1:1)

Zu 7.3 g (33 mmol) **163** werden 21 mL (31.08 g, 273 mmol) TFA und 21 mL (31.71 g, 151 mmol) TFAA gegeben. Es wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 2.72 g (13.20 mmol, 40 %) dunkelgelbes Öl

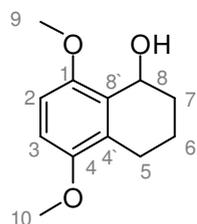
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2938, 2835, 1794, 1733, 1588, 1494, 1464, 1280, 1218, 1179, 1044, 937, 800, 709.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.01 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 2H, H-6), 2.60 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 2H, H-7), 2.84 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 2H, H-5), 3.77 (s, 3H, H-10), 3.79 (s, 3H, H-9), 6.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-2), 6.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 22.0 (C-6), 23.4 (C-5), 40.4 (C-7), 55.9 (C-9, C-10), 109.7 (C-2), 116.6 (C-3), 122.4 (C-8'), 133.4 (C-4'), 150.1 (C-4), 154.0 (C-1), 200.0 (C-8).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 206 (100) [M<sup>+</sup>], 177 (56), 163 (27), 149 (16), 121 (17), 91 (8), 77 (7).

### 1,2,3,4-Tetrahydro-5,8-dimethoxy-1-naphtalenol (165)<sup>153</sup>



**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>**

M : 208.25  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.55 (Ch/Ee 1:1)

Zu einer Suspension von 12.8 g (338 mmol) NaBH<sub>4</sub> in 200 mL Ethanol wird langsam eine Lösung von 9.3 g (45 mmol) **164**, in 150 mL Ethanol, zugetropft und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 2 %ige HCl zu, bis die Lösung farblos wird und engt auf das halbe Volumen ein. Zu der Lösung werden 100 mL H<sub>2</sub>O gegeben und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 8.99 g (43.2 mmol, 96 %) braunes Öl

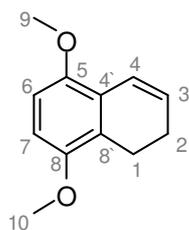
**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3444, 2935, 2833, 1602, 1479, 1436, 1386, 1336, 1248, 1152, 1093, 1075, 1060, 982, 945, 922, 875, 767.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.84 (m, 4H, H-6, H-7), 2.44 (m, 1H, H-5<sub>a</sub>), 2.77 (m, 1H, H-5<sub>b</sub>), 3.76 (s, 1H, H-10), 3.82 (s, 1H, H-9), 5.01 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 4.3$  Hz, 1H, H-8), 6.65 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz, 1H, H-2), 6.69 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 22.3 (C-6), 23.6 (C-5), 40.7 (C-7), 56.0 (C-9, C-10), 56.2 (C-8), 109.9 (C-2, C-3), 115.5 (C-4'), 135.3 (C-8'), 150.1 (C-1, C-4).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 208 (100) [ $\text{M}^+$ ], 190 (41), 177 (32), 165 (30), 137 (38), 115 (24), 77 (21), 51 (8).

### 1,2-Dihydro-5,8-dimethoxynaphtalin (166)<sup>153</sup>



$$M : 190.24 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$R_f : 0.68 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

1.37 g (6.58 mmol) **165** werden in 50 mL Benzol gelöst, mit einer Spatelspitze *p*-Tos-OH $\times$ H<sub>2</sub>O versetzt und 90 min am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wird abgekühlt und mit Diethylether verdünnt. Man wäscht mit H<sub>2</sub>O, trocknet die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:1).

Ausbeute: 976 mg (5.13 mmol, 78 %) gelbes Öl

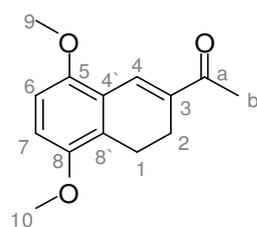
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2924, 2833, 1583, 1480, 1463, 1436, 1390, 1306, 1255, 1082, 1028, 946, 885, 797.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.41 (m, 2H, H-2), 2.96 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 2H, H-4), 3.87 (s, 6H, H-9, H-10), 6.19 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.8 Hz, 1H, H-3), 6.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-6), 6.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-7), 7.05 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 19.7 (C-2), 22.0 (C-1), 55.3 (C-9, C-10), 108.2 (C-7), 109.6 (C-6), 121.4 (C-4), 123.6 (C-8'), 124.3 (C-4'), 127.3 (C-3), 149.0 (C-5), 150.3 (C-8).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 190 (100) [M<sup>+</sup>], 175 (52), 159 (22), 147 (9), 144 (11), 115 (21), 91 (4), 77 (6).

### 1-(1,2-Dihydro-5,8-dimethoxynaphthalin-3-yl)ethanon (167)<sup>154</sup>



**C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>**

M : 232.28  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.62 (Ch/Ee 1:1)

Zu einer Suspension von 5.17 g (38.8 mmol) AlCl<sub>3</sub> in 30 mL trockenem CHCl<sub>3</sub> werden bei 0 °C langsam 4.44 mL (4.88 g, 62.24 mmol) AcCl zugetropft. Man lässt 30 min bei 0 °C rühren und gibt dann 940 mg (3.94 mmol) **166**, gelöst in CHCl<sub>3</sub>, hinzu. Es wird weitere 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend Eis zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 5 %iger HCl-Lösung, H<sub>2</sub>O und gesättigter

NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 339 mg (1.46 mmol, 37 %) gelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2936, 2834, 1709, 1657, 1622, 1597, 1482, 1463, 1437, 1354, 1297, 1256, 1201, 1102, 951, 718.

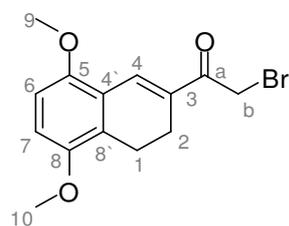
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.39 (s, 3H, H-b), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 2H, H-2), 2.73 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 2H, H-1), 3.73 (s, 3H, H-10), 3.77 (s, 3H, H-9), 6.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-6), 6.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-7), 7.75 (s, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 19.6 (C-1), 20.2 (C-2), 25.1 (C-b), 55.6 (C-10), 55.7 (C-9), 108.2 (C-7), 112.9 (C-6), 122.2 (C-4'), 126.7 (C-8'), 131.3 (C-4), 136.7 (C-3), 150.1 (C-8), 150.7 (C-5), 198.5 (C-a).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 232 (100) [M<sup>+</sup>], 217 (62), 201 (67), 189 (79), 159 (56), 115 (58), 43 (92).

**Smp.** 105 °C (Lit. 104-105 °C<sup>314</sup>)

**2-Bromo-1-(5,8-dimethoxy-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)ethanon (170)**<sup>117</sup>



M :  $311.17 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.80 (Ch/Ee 1:1)

700 mg (3.0 mmol) **167** werden in 20 mL THF gelöst und mit 1.65 g (3.33 mmol) Pyrrolidonhydrotribromid versetzt. Es wird 19 h bei Raumtemperatur gerührt und mit DCM verdünnt. Man wäscht nacheinander mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet die organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

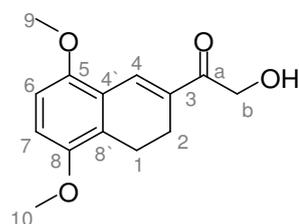
Ausbeute: 350 mg (1.12 mmol, 38 %) dunkelrotes Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2925, 2835, 1712, 1670, 1617, 1596, 1481, 1462, 1448, 1436, 1338, 1323, 1299, 1254, 1189, 1084, 1032, 1006, 957, 795, 717.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, 2H, H-1), 2.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, H-2), 3.74 (s, 3H, H-10), 3.79 (s, 3H, H-9), 4.32 (s, 2H, H-b), 6.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 1H, H-7), 6.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 1H, H-6), 7.84 (s, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 21.5 (C-1), 25.0 (C-2), 30.4 (C-b), 55.8 (C-9), 56.0 (C-10), 108.4 (C-7), 100.7 (C-6), 122.8 (C-4'), 124.7 (C-8'), 133.1 (C-4), 133.8 (C-3), 150.8 (C-8), 151.0 (C-5), 198.2 (C-a).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 310 (31) [M<sup>+</sup>], 231 (20), 217 (96), 189 (38), 159 (32), 131 (33), 115 (53), 103 (34), 77 (34), 43 (100).

**1-(5,8-Dimethoxy-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2-hydroxyethanon (171)<sup>117</sup>** $C_{14}H_{16}O_4$ M : 248.27  $\frac{g}{mol}$  $R_f$  : 0.66 (Ch/Ee 1:1)

350 mg (1.1 mmol) **170** werden in 30 mL Aceton gelöst und mit 0.16 mL (170 mg, 1.1 mmol) DBU versetzt. Die Lösung wird mittels Zugabe von 1 %iger NaOH auf pH 8 eingestellt, 10 min unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in DCM gelöst und mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 30 mg (0.12 mmol, 27 %) gelbes Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3400, 2937, 2835, 1762, 1655, 1621, 1599, 1482, 1463, 1438, 1387, 1318, 1297, 1258, 1201, 1102, 799.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, H-1), 2.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 2H, H-2), 3.78 (s, 3H, H-10), 3.82 (s, 3H, H-9), 5.28 (s, 2H, H-b), 6.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-7), 6.75 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-6), 7.8 (s, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 20.4 (C-1), 25.4 (C-2), 55.9 (C-9), 56.1 (C-10), 66.1 (C-b), 108.5 (C-6), 113.2 (C-7), 122.5 (C-4'), 127.1 (C-8'), 131.6 (C-4), 137.6 (C-3), 150.4 (C-8), 151.0 (C-5), 199.0 (C-a).

## Experimenteller Teil

---

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 248 (3) [M<sup>+</sup>], 232 (84), 217 (48), 201 (30), 189 (44), 159 (28), 131 (22), 115 (27), 83 (84).

### 5.3 Thymochinon (198)

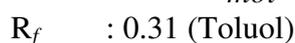
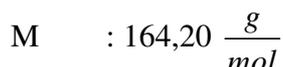
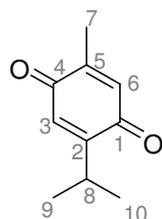
#### Kaliumnitrosodisulfonat (Frèmys Salz) (39)<sup>21,37,38</sup>



Man gibt 15.0 g (0.28 mol)  $\text{NaNO}_2$  und 38.02 g (0.19 mol)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  zu 250 g zerkleinertem Eis und fügt unter Rühren 22.5 mL Eisessig hinzu. Man lässt 90 min bei 0 °C rühren und bringt anschließend die Lösung mit wässrigem  $\text{NH}_3$  (25 %) auf pH 8-9. Es werden unter Rühren bei 0 °C 10.5 g (0.07 mol)  $\text{KMnO}_4$ , gelöst in 300 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , zugegeben. Man lässt 5 min bei 0 °C rühren und filtriert über Celite<sup>®</sup> ab. Zu der Lösung fügt man 150 g  $\text{KCl}$  in 500 mL  $\text{H}_2\text{O}$  zu, rührt kurz um und lässt 30 min bei 0 °C auskristallisieren. Der entstandene, gelbe Feststoff wird abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und sofort weiter verwendet.

Ausbeute: 68% gelber, amorpher Feststoff

#### Thymochinon (198)<sup>38</sup>



1.00 g (6.66 mmol) Thymol (**151**) werden in 17 mL  $\text{H}_2\text{O}$  und 6.7 mL 1 N  $\text{NaOH}$  gelöst und schrittweise mit 3.57 g (13.32 mmol)  $\cdot\text{ON}(\text{SO}_3\text{K})_2$  (**39**), gelöst in 150 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , versetzt. Es wird mit 2 N Essigsäure neutralisiert und weitere 3.57 g (13.32 mmol) **39**, gelöst in 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , zugegeben. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur rühren und extrahiert anschließend mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N  $\text{NaOH}$  und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1). Der ölige Rückstand wird in Pentan aufgenommen und bei -20 °C auskristallisiert.

## Experimenteller Teil

---

Ausbeute: 973 mg (5.93 mmol, 89 %) gelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2967, 2873, 1659, 1611, 1466, 1354, 1241, 1132, 1023, 911.

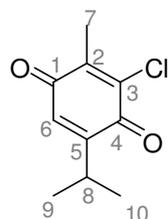
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 2.00 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 3H, H-7), 2.99 (dsept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 6.48 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3), 6.56 (q, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1,2 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.3 (C-7), 21.3 (C-9, C-10), 26.4 (C-8), 130.3 (C-3), 133.7 (C-6), 145.1 (C-5), 154.8 (C-2), 187.3 (C-1), 188.5 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 164 (100) [M<sup>+</sup>], 149 (40), 136 (52), 121 (50), 108 (14), 93 (53), 77 (24), 68 (25), 53 (25), 39 (38).

**Smp.** 45 °C (Lit. 44-45 °C<sup>315</sup>)

### 3-Chlorothymochinon (**205**)<sup>187</sup>



**C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>**

M : 198,65  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.74 (Ch/Ee 1:1)

2.00 g (13.31 mmol) Thymol (**151**) werden in 60 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und mit 19 mL konz. HCl versetzt. Es wird auf 80 °C erhitzt und langsam 38 mL 30 %ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugetropft. Man lässt 2 h bei 80 °C rühren und kühlt anschließend ab. Anschließend wird mit DCM

extrahiert und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 2.35 g (11.85 mmol, 89 %) gelbes Öl

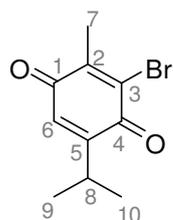
**IR** (v ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2968, 2876, 1714, 1669, 1655, 1602, 1467, 1307, 1224, 1182, 1140, 1043, 890, 791.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.81 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 6H, H-9, H-10), 1.76 (s, 3H, H-7), 2.69 (dsept,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz, 1H, H-8), 6.20 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz, 1H, H-6).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 12.9 (C-7), 19.3 (C-9, C-10), 27.2 (C-8), 129.9 (C-6), 137.8 (C-2), 140.6 (C-3), 154.1 (C-5), 178.4 (C-4), 184.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 198 (8) [ $\text{M}^+$ ], 185 (100), 142 (6), 101 (5), 77 (23), 65 (26), 43 (100).

### 3-Bromothymochinon (206)



$$M : 243.10 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$R_f : 0.72 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

1.00 g (6.66 mmol) Thymol (**151**) wird in 50 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  gelöst und mit 2.4 mL HBr (48 %) versetzt. Es wird auf 80 °C erhitzt und langsam 19 mL 30 %ige  $\text{H}_2\text{O}_2$  zugetropft. Man

## Experimenteller Teil

---

lässt 1 h bei 80 °C rühren und kühlt anschließend ab. Es wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 1.36 g (5.59 mmol, 84 %) gelbes Öl

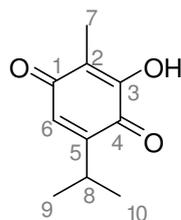
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2965, 2876, 1714, 1669, 1658, 1606, 1467, 1307, 1224, 1182, 1140, 1043, 890, 790.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.91 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.91 (s, 3H, H-7), 2.81 (dsept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-8), 6.30 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.2 (C-7), 20.9 (C-9, C-10), 27.3 (C-8), 129.6 (C-6), 135.9 (C-2), 144.8 (C-3), 153.9 (C-5), 178.2 (C-4), 183.7 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 244 (44) [M<sup>+</sup>+1], 242 (47), 227 (96), 225 (100), 148 (69), 119 (10), 91 (15), 39 (9).

### 3-Hydroxythymochinon (207)



**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>**

M : 180.20  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.67 (Ch/Ee 1:1)

260 mg (1.31 mmol) 3-Chlorothymochinon (**205**) werden in 13 mL MeOH gelöst und mit 13.1 mL 0.5 N NaOH versetzt. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren, gibt H<sub>2</sub>O hinzu, säuert mit 2 N HCl an und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Ch/Ee 4:1) und anschließend aus Diethylether/Pentan 1:5 bei –20 °C auskristallisiert.

Ausbeute: 169 mg (0.94 mmol, 72 %) orange-gelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3337, 2966, 2936, 2873, 1712, 1660, 1638, 1610, 1454, 1374, 1339, 1239, 1206, 1163, 1083, 1042, 955, 897.

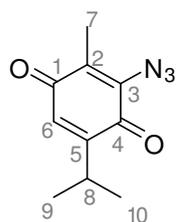
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.90 (s, 3H, H-7), 2.98 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 6.42 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 7.7 (C-7), 21.2 (C-9, C-10), 26.6 (C-8), 116.7 (C-2), 132.3 (C-6), 150.4 (C-5), 151.5 (C-3), 183.2 (C-4), 188.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 180 (100) [M<sup>+</sup>], 152 (49), 137 (44), 109 (66), 91 (48), 55 (49), 41 (64).

**Smp.** 155 °C (Zers.)

**3-Azidothymochinon (208)**<sup>189</sup>



M : 205,21  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.51 (Ch/Ee 1:1)

1.18 g (5.94 mmol) 3-Chlorothymochinon (**205**) werden in 20 mL Ethanol gelöst und mit 463 mg (7.13 mmol) NaN<sub>3</sub>, gelöst in 5 mL H<sub>2</sub>O, versetzt. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur rühren und gibt H<sub>2</sub>O zu. Die milchig-gelbe Lösung wird mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

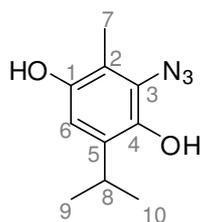
Ausbeute: 1.18 g (5.76 mmol, 97 %) braunes Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2967, 2876, 2107, 1653, 1631, 1597, 1466, 1319, 1284, 1218, 1044, 934, 895, 731.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.87 (s, 3H, H-7), 2.97 (dsept, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 6.42 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 10.5 (C-7), 21.2 (C-9, C-10), 26.8 (C-8), 127.7 (C-3), 131.7 (C-6), 139.9 (C-2), 153.1 (C-5), 182.3 (C-4), 186.2 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 205 (13) [M<sup>+</sup>], 179 (46), 164 (33), 151 (48), 136 (100), 108 (56), 79 (29), 67 (46), 53 (73).

**3-Azidothymohydrochinon (210)**<sup>189</sup>

$$M : 207,23 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.43 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

120 mg (0.58 mmol) 3-Azidothymochinon (**208**) werden unter Argon in 10 mL Ethanol gelöst und langsam  $Na_2S_2O_4$ -Lösung (40 %ige wässrige Lösung) zugetropft, bis die orangefarbene Lösung farblos wird und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt  $H_2O$  hinzu und extrahiert mit  $CHCl_3$ . Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt ( $T_{max}$ : 25°C). Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 110 mg (0.53 mmol, 92 %) braunes Öl

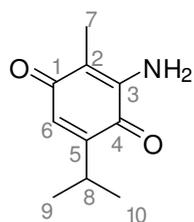
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3339, 2963, 2873, 2111, 1580, 1447, 1424, 1380, 1365, 1337, 1275, 1175, 1032, 841, 688.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.17 (d,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 6H, H-9, H-10), 2.29 (s, 3H, H-7), 3.13 (sept.,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 1H, H-8), 4.1–5.5 (br, OH), 6.48 (s, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 10.2 (C-7), 22.4 (C-9, C-10), 27.1 (C-8), 110.3 (C-6), 115.9 (C-2), 125.6 (C-3), 133.0 (C-4), 140.4 (C-5), 147.2 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 207 (29) [ $M^+$ ], 179 (52), 164 (21), 151 (53), 136 (100), 108 (56), 91 (31), 82 (25), 79 (24), 67 (23), 53 (57), 39 (100).

### 3-Aminothymochinon (**209**)<sup>189</sup>



$$M : 179,22 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.60 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

110 mg (0.53 mmol) 3-Azidothymohydrochinon (**210**) werden unter Argon in 15 mL trockenem  $CHCl_3$  gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Lösung wird eingengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 66 mg (0.37 mmol, 69 %) dunkelrotes Öl

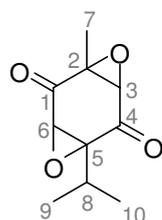
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3353, 2963, 2953, 1645, 1625, 1586, 1447, 1400, 1349, 1216, 1099, 896.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.07 (d,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 6H, H-9, H-10), 1.79 (s, 3H, H-7), 2.94 (dsept,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.3$  Hz, 1H, H-8), 4.5–4.9 (br,  $NH_2$ ), 6.33 (d,  $^4J_{HH} = 1.3$  Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 8.3 (C-7), 21.3 (C-9, C-10), 26.4 (C-8), 109.7 (C-2), 132.2 (C-6), 143.7 (C-3), 150.1 (C-5), 183.4 (C-1), 186.2 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 179 (45) [ $M^+$ ], 151 (100), 95 (30).

**Diepoxythymochinon (215)**



M :  $196,20 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.64 (Ch/Ee 1:1)

100 mg (0.61 mmol) Thymochinon (**198**) werden in DMSO gelöst und mit 0.92 mL  $H_2O_2$  (30 %) versetzt. Man lässt langsam 0.61 mL (0.61 mmol) TBAF (1 M in THF) zutropfen und dann 30 min bei Raumtemperatur rühren. Man gibt  $H_2O$  hinzu und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 89 mg (0.46 mmol, 75 %) weißes Pulver

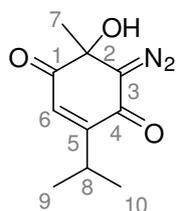
**IR** (v ( $cm^{-1}$ )): 3429, 2960, 2937, 2877, 1717, 1655, 1473, 1394, 1290, 1256, 1141, 1071, 907, 904, 766, 748.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.99 (d,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 6H, H-9, H-10), 1.52 (s, 3H, H-7), 2.54 (sept.,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 1H, H-8), 3.36 (s, 1H, H-6), 3.41 (s, 1H, H-3).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 15.1 (C-7), 18.5 (C-9, C-10), 25.1 (C-8), 53.2 (C-3), 57.9 (C-2), 58.6 (C-6), 63.1 (C-5), 195.0 (C-4), 195.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 196 (12) [ $M^+$ ], 181 (3), 167 (6), 153 (39), 125 (36), 111 (54), 97 (34), 85 (33), 69 (48), 55 (24), 43 (100), 39 (27).

**6-Diazo-5-hydroxy-2-isopropyl-5-methylcyclohex-2-en-1,4-dion (217)**



M : 208,21  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.61 (Ch/Ee 1:1)

50 mg (0.28 mmol) 3-Aminothymoquinon (**209**) werden unter Argon in 3 mL Eisessig gelöst und mit 46 mg (0.67 mmol) NaNO<sub>2</sub> versetzt. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur rühren, wobei sich die Lösung relativ schnell gelb verfärbt. Anschließend wird mit H<sub>2</sub>O verdünnt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in wenig Diethylether aufgeschlämmt und mit Pentan versetzt. Das so erhaltene Pulver wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 49 mg (0.24 mmol, 86 %) gelber, amorpher Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3403, 2969, 2101, 1686, 1632, 1598, 1465, 1381, 1321, 1252, 1150, 1106, 923.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.60 (s, 3H, H-7), 3.15 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 3.3–3.7 (br, OH), 6.48 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-6).

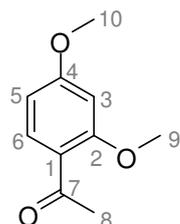
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 21.3 (C-9, C-10), 27.7 (C-8), 27.9 (C-7), 71.4 (C-2), 128.1 (C-6), 142.6 (C-3), 154.8 (C-5), 178.4 (C-4), 198.6 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 207 (33) [M<sup>+</sup>-H], 191 (23), 189 (8), 147 (17), 131

(6), 97 (8), 91 (9), 57 (47), 41 (16).

### 5.3.1 3-Diazo-5-isopropylcyclohex-5-en-1,2,4-trion (219)

### 5.3.2 1-(2,4-Dimethoxyphenyl)ethanon (223a)



$$M : 180,20 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.44 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

2.00 g (14.47 mmol) 1,3-Dimethoxybenzol (**224**) werden unter Argon in 30 mL DCE gelöst und mit 1.68 g (12.60 mmol)  $AlCl_3$  versetzt. Man tropft langsam 0.89 mL (987 mg, 12.58 mmol) Acetylchlorid zu und lässt 3 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird Eis hinzugegeben und mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das farblose Öl wird in wenig DCM aufgenommen, mit Pentan verdünnt und bei  $-20\text{ }^\circ C$  auskristallisiert.

Ausbeute: 1.62 g (8.97 mmol, 62 %) farbloser Feststoff

**IR** (v ( $cm^{-1}$ )): 2925, 2851, 1740, 1608, 1580, 1501, 1451, 1299, 1257, 1207, 1158, 1036, 832.

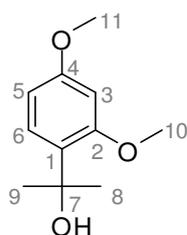
**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 2.53 (s, 3H, H-8), 3.80 (s, 3H, H-10), 3.85 (s, 3H, H-9), 6.41 (d,  $^4J_{HH} = 2.3$  Hz, 1H, H-3), 6.48 (dd,  $^3J_{HH} = 8.8$  Hz,  $^4J_{HH} = 2.3$  Hz, 1H, H-5), 7.79 (d,  $^3J_{HH} = 8.8$  Hz, 1H, H-6).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 31.7 (C-8), 55.4 (C-9, C-10), 98.2 (C-3), 104.9 (C-5), 121.1 (C-1), 132.6 (C-6), 161.0 (C-2), 164.5 (C-4), 197.6 (C-7).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 180 (36)  $[\text{M}^+]$ , 137 (59), 77 (100), 43 (96).

**Smp.** 39 °C (Lit. 40 °C<sup>316</sup>)

### 2-(2,4-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (**225a**)<sup>197</sup>



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$

$M$  : 196,24  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.52 (Ch/Ee 1:1)

133 mg (5.54 mmol) Mg werden in 20 mL trockenem Diethylether suspendiert und langsam mit 0.32 mL (710 mg, 5.00 mmol)  $\text{CH}_3\text{I}$  versetzt. Man lässt ca. 1 h bei Raumtemperatur rühren und gibt anschließend 500 mg (2.77 mmol) **223a**, gelöst in 10 mL trockenem Benzol, hinzu. Es wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt und der Diethylether anschließend im Vakuum entfernt. Die benzolische Lösung wird 4 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether überschichtet, mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 538 mg (2.74 mmol, 99 %) farbloses Öl

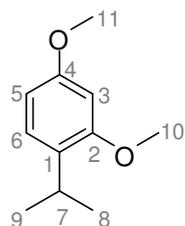
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3340, 2928, 1612, 1581, 1451, 1297, 1250, 1207, 1158, 1033, 830.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.54 (s, 6H, H-8, H-9), 3.74 (s, 3H, H-11), 3.81 (s, 3H, H-10), 6.39 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-3), 6.44 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-5), 7.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 29.6 (C-8, C-9), 55.1 (C-10, C-11), 71.9 (C-7), 99.2 (C-3), 103.8 (C-5), 114.2 (C-1), 125.2 (C-6), 157.6 (C-2), 159.9 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 196 (23) [M<sup>+</sup>], 178 (47), 137 (97), 106 (4), 75 (41), 41 (63).

### 1-Isopropyl-2,4-dimethoxybenzol (226a)



M : 180.24  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.71 (Ch/Ee 1:1)

100 mg (0.51 mmol) **225a** werden unter Argon in trockenem DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Man gibt 0.19 mL (290 mg, 2.55 mmol) TFA zu und tropft langsam 0.12 mL (89 mg, 0.76 mmol) Et<sub>3</sub>SiH zu. Es wird 1 h bei -78 °C gerührt und die Lösung anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether gelöst und nacheinander mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Ch/Ee 2:1).

Ausbeute: 69 mg (0.39 mmol, 76 %) farbloses Öl

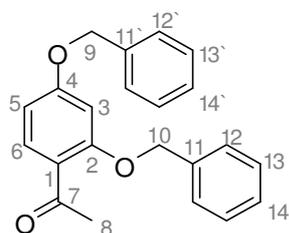
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2969, 2925, 2872, 1601, 1508, 1457, 1373, 1259, 1146, 1082, 972, 799.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-8, H-9), 3.33 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-7), 3.82 (s, 3H, H-10), 3.84 (s, 3H, H-11), 6.44 (m, 2H, H-3, H-5), 6.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 22.7 (C-8, C-9), 26.2 (C-7), 54.8 (C-11), 54.9 (C-10), 98.5 (C-3), 103.7 (C-5), 126.1 (C-6), 129.3 (C-1), 157.6 (C-2), 158.8 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 180 (5) [M<sup>+</sup>], 137 (26), 122 (17), 91 (84), 43 (100).

### 5.3.3 1-(2,4-Dibenzoyloxyphenyl)ethanon (**223b**)



**C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>**

M : 332.29  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.62 (Ch/Ee 1:1)

8.00 g (52.57 mmol) 2,4-Dihydroxyacetophenon (**227**) werden in 150 mL THF gelöst und nacheinander mit 24.98 mL (35.90 g, 210.90 mmol) Benzylbromid, 58.12 g (420.56 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 5 mL DMF versetzt. Es wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und filtriert. Die Lösung wird mit H<sub>2</sub>O verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus DCM/Pentan 1:20 bei -20 °C auskristallisiert.

Ausbeute: 17.12 g (51.52 mmol, 98 %) farbloser Feststoff

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3035, 2938, 1649, 1594, 1571, 1500, 1454, 1432, 1388, 1249, 1186, 1122, 1059, 1009, 960, 831, 735, 697.

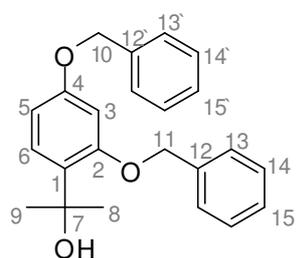
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.59 (s, 3H, H-8), 5.07 (s, 2H, H-9), 5.09 (s, 2H, H-10), 6.61 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 1H, H-5), 6.62 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 1H, H-3), 7.3–7.4 (m, 10H, H-Ar), 7.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.3 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 32.0 (C-8), 70.1 (C-9), 70.6 (C-10), 100.2 (C-3), 106.2 (C-5), 121.6 (C-1), 127.4, 127.5, 128.1, 128.6 (C-Ar), 132.6 (C-6), 135.9 (C-4), 136.0 (C-2), 197.6 (C-7).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 332 (59) [M<sup>+</sup>], 289 (6), 227 (17), 181 (14), 92 (34), 91 (100), 43 (12).

**Smp.** 70 °C

2-(2,4-Dibenzyloxyphenyl)propan-2-ol (**225b**)



M :  $348.43 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.50 (Ch/Ee 1:1)

548 mg (22.56 mmol) Mg werden in 50 mL trockenem Diethylether suspendiert und tropfenweise mit 1.41 mL (3.20 g, 22.56 mmol) Methyliodid versetzt. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren und gibt dann 5.00 g (15.04 mmol) **223b**, gelöst in 50 mL Diethylether, zu. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase nochmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $NaCl$ -Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus DCM/Pentan 1:10 bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  kristallisiert.

Ausbeute: 4.73 g (13.58 mmol, 90 %) farbloser Feststoff

**IR** (v ( $cm^{-1}$ )): 3035, 1608, 1557, 1476, 1358, 1162, 1024, 954, 827, 727, 700.

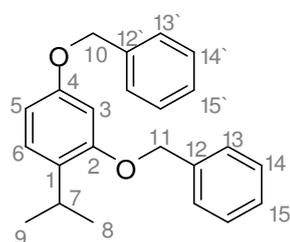
**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm) : 1.59 (s, 6H, H-8, H-9), 4.00 (br, 1H, OH), 5.03 (s, 2H, H-10), 5.09 (s, 2H, H-11), 6.53 (dd,  $^3J_{HH} = 8.5$  Hz,  $^4J_{HH} = 2.4$  Hz, 1H, H-5), 6.66 (d,  $^4J_{HH} = 2.4$  Hz, 1H, H-3), 7.23 (d,  $^3J_{HH} = 8.5$  Hz, 1H, H-6), 7.3-7.4 (m, 10H, H-Ar).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 29.9 (C-9), 70.2 (C-10), 70.6 (C-11), 72.2 (C-7), 101.3 (C-3), 105.3 (C-5), 126.4 (C-6), 127.6, 128.1, 128.4, 128.6, 128.9, 129.0 (C-Ar), 136.1 (C-12), 136.9 (C-12'), 157.0 (C-4), 158.8 (C-2).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 348 (4) [M<sup>+</sup>], 333 (9), 240 (3), 181 (5), 123 (4), 91 (100), 43 (8).

**Smp.** 103 °C

### 1-Isopropyl-2,4-dibenzyloxybenzol (**226b**)



**C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>**

**M** : 332.44  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.74 (Ch/Ee 1:1)

3.00 g (8.61 mmol) **225b** und 3.32 mL (4.91 g, 43.05 mmol) TFA werden in 100 mL trockenem DCM gelöst und auf –78 °C gekühlt. Man gibt tropfenweise 2.06 mL (1.50 g, 12.91 mmol) Et<sub>3</sub>SiH zu, lässt 1 h bei –78 °C rühren und über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt bei –20 °C aus Pentan kristallisiert.

Ausbeute: 2.6 g (7.82 mmol, 91 %) farbloser Feststoff

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2954, 2860, 1611, 1585, 1501, 1450, 1298, 1257, 1166, 1149, 1118, 1094, 1039, 944, 825, 739, 692.

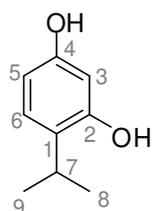
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) : 1.25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-8, H-9), 3.37 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-7), 5.05 (s, 2H, H-10), 5.06 (s, 2H, H-11), 6.58 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-5), 6.63 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-3), 7.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-6), 7.3-7.5 (m, 10H, H-Ar).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 22.8 (C-8, H-9), 26.4 (C-7), 69.9 (C-10), 70.1 (C-11), 100.5 (C-3), 105.3 (C-5), 126.4 (C-6), 127.1, 127.6, 127.7, 127.9, 128.5, 130.1 (C-Ar), 137.2 (C-12), 137.3 (C-12'), 156.7 (C-4), 157.8 (C-2).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 332 (100) [ $\text{M}^+$ ], 241 (6), 181 (100), 137 (10), 91 (100).

**Smp.** 48 °C

### 4-Isopropylbenzol-1,3-diol (**221**)



$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$

M : 152.19  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.34 (Ch/Ee 1:1)

2.50 g (7.52 mmol) **226b** werden in 50 mL DCM gelöst und nacheinander mit 24.13 mL (22.22 g, 150.40 mmol)  $\text{PhNEt}_2$  und 6.01 g (45.12 mmol)  $\text{AlCl}_3$  versetzt. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1 N HCl verdünnt. Man extrahiert mit DCM und trocknet die organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 2:1).

Ausbeute: 720 mg (4.73 mmol, 63 %) farbloses Öl

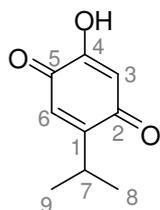
**IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3340, 2969, 2926, 2872, 1601, 1508, 1458, 1370, 1259, 1145, 1082, 972, 709.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, H-8, H-9), 3.29 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-7), 6.53 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-3), 6.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-5), 6.71 (br, 2H, OH), 7.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 22.6 (C-8, C-9), 26.1 (C-7), 103.1 (C-3), 107.7 (C-5), 126.9 (C-6), 127.6 (C-1), 153.5 (C-2), 153.7 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 152 (47) [M<sup>+</sup>], 109 (21), 91 (100), 43 (38).

### 2-Hydroxy-5-isopropyl-1,4-benzochinon (222)



**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>**

M : 166.17  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.21 (Ch/Ee 1:1)

700 mg (4.59 mmol) **221** werden in 6.7 mL 1 N NaOH und 20 mL H<sub>2</sub>O gelöst und langsam mit 7.14 g (26.6 mmol) Frèmys Salz (**39**), gelöst in 50 mL H<sub>2</sub>O, versetzt, wobei nach Zugabe der Hälfte der Lösung mit Essigsäure neutralisiert wird. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren, verdünnt mit H<sub>2</sub>O und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:1).

Ausbeute: 240 mg (1.44 mmol, 32 %) gelber Feststoff

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3343, 2966, 1778, 1675, 1606, 1464, 1386, 1213, 889, 831.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-8, H-9), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-7), 6.02 (s, 1H, H-3), 6.47 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-6).

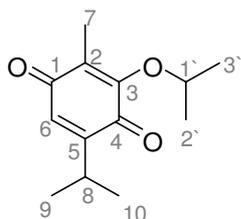
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 21.4 (C-8, C-9), 26.8 (C-7), 108.5 (C-3), 126.1 (C-6), 154.5 (C-1), 158.3 (C-4), 183.9 (C-5), 187.4 (C-2).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 166 (100) [M<sup>+</sup>], 151 (45), 138 (53), 110 (21), 95 (46), 69 (87), 41 (55).

**Smp.** 85 °C (Zers.)

### 5.3.4 Thymochinonether 236

#### 6-Isopropyl-thymochinonether (236a)



**C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>**

M : 222,28  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.85 (Ch/Ee 1:1)

200 mg (1.06 mmol) 3-Chlorothymochinon (**205**) werden in 20 mL Isopropanol gelöst, mit 100 mg (1.21 mmol) Natriumacetat versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 198 mg (0.89 mmol, 84 %) gelbes Öl

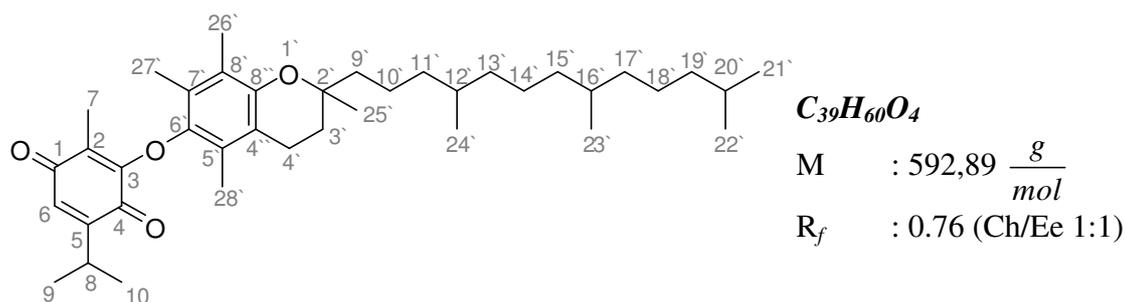
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2965, 2928, 2875, 1716, 1672, 1656, 1601, 1467, 1425, 1311, 1170, 1058, 1025, 867.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 6H, H-2', H-3'), 1.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, 6H, H-9, H-10), 2.01 (s, 3H, H-7), 3.23 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, 1H, H-8), 3.75 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 1H, H-2'), 6.66 (s, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 17.2 (C-7), 21.8 (C-9, C-10), 22.2 (C-2', C-3'), 27.7 (C-8), 72.4 (C-2'), 113.3 (C-6), 117.5 (C-2), 135.9 (C-5), 150.1 (C-3), 179.9 (C-4), 187.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 222 (38) [M<sup>+</sup>], 198 (100), 135 (36), 91 (46), 43 (24).

### 6-α-Tocopheryl-thymochinonether (236b)



100 mg (0.50 mmol) 3-Chlorothymochinon (**205**) werden unter Argon in 20 mL trockenem CHCl<sub>3</sub> gelöst und mit 650 mg (1.51 mmol) D,L-α-Tocopherol (**136**) versetzt. Man gibt 50 mg (0.60 mmol) Natriumacetat hinzu und lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 6:1 → 0:1).

Ausbeute: 234 mg (0.39 mmol, 79 %) gelb-braunes Öl

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2925, 2868, 1670, 1657, 1602, 1460, 1420, 1377, 1339, 1309, 1262, 1225, 1158, 1085, 907.

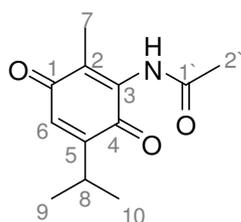
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 3H, H-24'), 0.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 3H, H-23'), 0.99 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 6H, H-21', H-22'), 1.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.1–2.0 (m, 23H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3H, H-25'), 2.12 (s, 3H, H-7), 2.17 (s, 3H, H-28'), 2.19 (s, 3H, H-26'), 2.21 (s, 3H, H-27'), 2.67 (m, 2H, H-4'), 3.15 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-7), 6.61 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.7 (C-7), 12.0 (C-27'), 13.1 (C-26'), 13.2 (C-28'), 19.6 (C-23', C-24'), 20.6 (C-10'), 20.9 (C-4'), 21.2 (C-9, C-10), 22.6 (C-21', C-22'), 22.7 (C-25'), 23.6 (C-8), 24.4, 24.8, 27.3, 32.6, 32.7, 37.1, 37.3, 37.4 (CH, CH<sub>2</sub>), 39.3 (C-19'), 74.2 (C-2'), 116.9 (C-4''), 118.8 (C-5'), 121.3 (C-7'), 122.3 (C-8'), 130.0 (C-6), 140.8 (C-2), 144.4 (C-6'), 145.4 (C-8''), 154.4 (C-3), 162.1 (C-5), 178.8 (C-4), 184.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 592 (3) [M<sup>+</sup>], 430 (100), 239 (9), 185 (71), 165 (100), 91 (79), 41 (84)

### 5.3.5 Thymochinonamide 241

#### 6-Acetamido-thymochinon (241a)



$$M : 221,25 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.38 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

160 mg (0.89 mmol) 3-Aminothymochinon (**209**) werden unter Argon in 20 mL trockenem DCM gelöst und mit 0.63 mL (8.90 mmol) Acetylchlorid versetzt. Man gibt nacheinander 0.15 mL (1.07 mmol) NEt<sub>3</sub> und 10 mg (0.08 mmol) DMAP hinzu erhitzt 3 h unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 2:1).

Ausbeute: 155 mg (0.70 mmol, 79 %) gelbes Öl

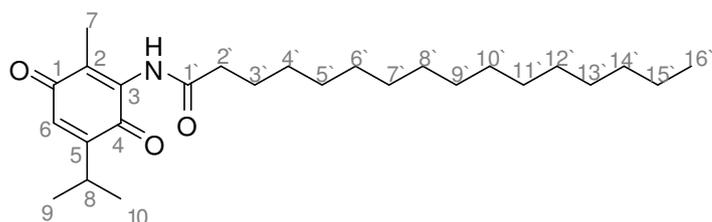
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3278, 2928, 2846, 1685, 1651, 1636, 1620, 1519, 1463, 1220, 1205, 1048, 895, 725.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.89 (s, 3H, H-7), 2.19 (s, 3H, H-2''), 2.96 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 6.49 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-6), 7.62 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.5 (C-7), 21.3 (C-9, C-10), 24.0 (C-2''), 26.8 (C-8), 131.5 (C-6), 132.9 (C-2), 136.1 (C-3), 152.6 (C-5), 167.8 (C-1'), 183.9 (C-1), 187.8 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 221 (37) [M<sup>+</sup>], 206 (19), 179 (100), 151 (11), 136 (4), 95 (7), 85 (13), 57 (37), 43 (48).

### 6-Palmitamido-thymochinon (241b)



**C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>**

M : 417,62  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.76 (Ch/Ee 1:1)

140 mg (0.78 mmol) 3-Aminothymochinon (**209**) werden unter Argon in 20 mL trockenem DCM gelöst und mit 2.39 mL (7.81 mmol) Palmitinsäurechlorid versetzt. Man gibt nacheinander 0.13 mL (0.94 mmol) NEt<sub>3</sub> und 8 mg (0.07 mmol) DMAP hinzu und erhitzt 4 h unter Rückfluss. Man lässt abkühlen, verdünnt mit DCM und wäscht mit gesättigter KHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungs-

mittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 6:1).

Ausbeute: 270 mg (0.65 mmol, 83 %) gelbes Öl

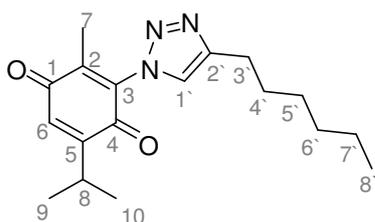
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3281, 2915, 2847, 1688, 1649, 1636, 1620, 1519, 1463, 1222, 1207, 1048, 895, 722.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-10'), 1.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.1–1.8 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.69 (m, 2H, H-3'), 1.90 (s, 3H, H-7), 2.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-2'), 2.98 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-8), 6.51 (s, 1H, H-6), 7.53 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.6 (C-7), 14.1 (C-10'), 21.3 (C-9, C-10), 22.7 (C-9'), 24.7 (C-3'), 25.5 (C-5'), 26.8 (C-8), 29.1 (C-4'), 29.4 (C-7'), 29.6 (C-6'), 31.9 (C-8'), 37.3 (C-2'), 131.6 (C-6), 136.1 (C-2), 152.4 (C-3), 152.5 (C-5), 170.9 (C-1'), 184.1 (C-1), 188.7 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 417 (46) [M<sup>+</sup>], 401 (8), 239 (9), 215 (7), 181 (64), 179 (100), 151 (6), 136 (5), 95 (7), 85 (13), 57 (37), 43 (48).

### 5.3.6 3-(4-Hexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-thymochinon (242)



$$M : 315,41 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.70 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

50 mg (0.29 mmol) 3-Azidothymochinon (**208**) werden unter Luftausschluss in 10 mL Ethanol gelöst und mit 0.03 mL (26.5 mg, 0.24 mmol) 1-Octin versetzt. Man gibt nacheinander 0.3 mL entgaste 1 M CuSO<sub>4</sub>-Lösung und 0.18 mL entgaste 2 M Natriumascorbat-Lösung hinzu und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Es wird eingengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 8:1).

Ausbeute: 38 mg (0.12 mmol, 41 %) gelbes Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3113, 2959, 2927, 2858, 2615, 1658, 1621, 1601, 1550, 1464, 1407, 1349, 1208, 1123, 1034, 862, 732.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.22 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 3H, H-8'), 1.2–1.8 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.90 (s, 3H, H-7), 2.73 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, H-3'), 3.30 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-8), 6.82 (s, 1H, H-6), 7.42 (s, 1H, H-1').

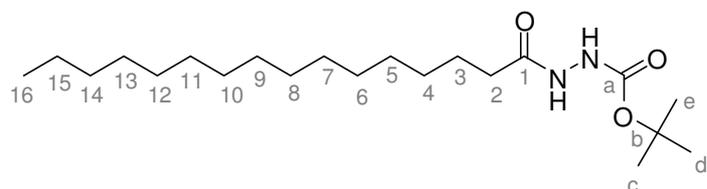
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.2 (C-7), 14.1 (C-8'), 22.7 (C-9, C-10), 23.8 (C-7'), 25.6 (C-4'), 26.8 (C-3'), 27.1 (C-8), 31.5 (C-5'), 31.7 (C-6'), 114.5 (C-1'), 117.6 (C-2), 123.6 (C-6), 135.5 (C-3), 141.9 (C-2'), 148.5 (C-5), 171.2 (C-1), 184.2 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 317 (7) [M<sup>+</sup>+2], 289 (13), 277 (17), 246 (16), 232 (6), 218 (100), 192 (22), 185 (17), 121 (6), 111 (5), 85 (13), 71 (17), 57 (22), 43 (14).

### 5.3.7 Thymochinonhydrazone 244

#### 5.3.7.1 geschützte Hydrazide 139

##### *N*-Boc-Palmitinsäurehydrazin (139k)



$$M : 370,57 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.46 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

Ausbeute: 363 mg (0.98 mmol, 98 %) farbloser Feststoff

**139k** wird nach AAV2 aus 256 mg (1.00 mmol) Palmitinsäure, 159 mg (1.20 mmol)  $H_2NNHBoc$  und 575 mg (2.99 mmol)  $EDCl$  erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3218, 2923, 2853, 1724, 1670, 1466, 1393, 1368, 1245, 1159, 1057, 1016, 907, 729.

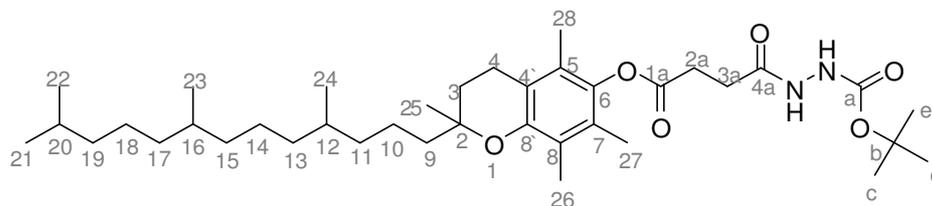
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.76 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-16), 1.0–1.2 (br, 24H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 1.52 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 2H, H-3), 2.12 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, H-2), 7.32 (br, 1H, NH), 8.9 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.9 (C-16), 22.6 (C-15), 25.3 (C-4), 26.8 (C-5), 28.0 (C-c, C-d, C-e), 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (C-14), 33.6 (C-2), 81.1 (C-b), 156.1 (C-a), 173.2 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 297 (18), 270 (11), 239 (63), 112 (16), 100 (33), 83 (14), 69 (24), 57 (100), 41 (78).

*Smp.* 45 °C

***N*-Boc- $\alpha$ -tocopherylsuccinylhydrazin (139I)**



**$C_{38}H_{64}N_2O_6$**

M : 644,92  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.59 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 310 mg (0.48 mmol, 80 %) hellgelbes Öl

**139I** wird nach AAV2 aus 320 mg (0.60 mmol) **148**, 143 mg (1.09 mmol)  $H_2NNHBoc$  und 346 mg (1.81 mmol) EDCI erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3297, 2952, 2928, 2873, 1739, 1457, 1369, 1240, 1154, 1109, 1045, 916, 848, 734.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 0.82 (d, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 6.3 Hz, 3H, H-24), 0.83 (d, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 6.4 Hz, 3H, H-23), 0.85 (d, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 6.6 Hz, 6H, H-21, H-22), 1.0–1.8 (m, 23H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.20 (s, 3H, H-25), 1.43 (s, 9H, H-c, H-d, H-e), 1.93 (s, 3H, H-28), 1.97 (s, 3H, H-26), 2.05 (s, 3H, H-27), 2.55 (t, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 6.54 Hz, 2H, H-4), 2.62 (t, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 6.97 Hz, 2H, H-3a), 2.95 (t, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 6.97 Hz, 2H, H-2a), 6.85 (br, 1H, NH), 8.26 (br, 1H, NH).

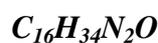
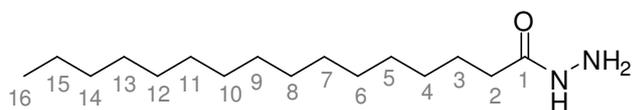
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 11.8 (C-27), 12.1 (C-26), 12.9 (C-28), 19.7 (C-23, C-24), 20.6 (C-10), 21.0 (C-4), 22.7, 22.8, 24.4, 24.8, 28.0 (CH, CH<sub>2</sub>), 28.2 (C-c, C-d, C-e), 28.4 (C-2a), 28.7 (C-3a), 32.7 (C-12), 32.8 (C-16), 37.3 (C-9), 37.4 (C-3), 37.5 (C-11, C-17), 37.6 (C-13, C-15), 39.4 (C-

19), 75.1 (C-2), 81.6 (C-b), 117.4 (C-4'), 123.0 (C-8), 124.9 (C-7), 126.8 (C-5), 140.5 (C-8'), 149.5 (C-6), 155.8 (C-a), 171.3 (C-4a), 171.6 (C-1a).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 511 (4), 430 (100), 316 (5), 205 (10), 165 (67), 141 (7), 114 (11), 71 (14), 57 (47).

### 5.3.7.2 Hydrazide 140

#### Palmitinsäurehydrazid (140l)



$$M : 270,45 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.30 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

Ausbeute: 240 mg (0.89 mmol, 99 %) farbloses Öl

**140l** wird nach AAV3 aus 330 mg (0.9 mmol) **139k** und 5 mL TFA erhalten.

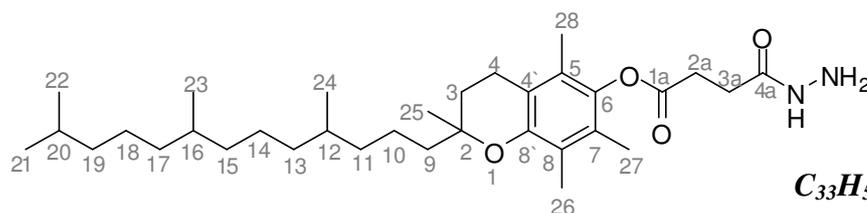
**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 3320, 2921, 2849, 1630, 1537, 1462, 932.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 0.86 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-16), 1.2–1.3 (br, 24H, CH<sub>2</sub>), 1.61 (m, 2H, H-3), 2.13 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H, H-2), 6.74 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 14.1 (C-16), 22.7 (C-15), 24.5 (C-4), 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (C-2), 174.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 256 (23), 239 (100), 213 (7), 171 (14), 129 (15), 97 (28), 74 (68), 57 (100).

**$\alpha$ -Tocopherylsuccinylhydrazid (140m)**



M : 544,81  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.33 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 109 mg (0.2 mmol, 42 %) hellgelbes Öl

**140m** wird nach AAV3 aus 310 mg (0.48 mmol) **139l** und 4 mL TFA erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3243, 2925, 2867, 1749, 1673, 1461, 1414, 1377, 1365, 1200, 1145, 1108, 1077, 908, 733.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 0.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-24), 0.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 3H, H-23), 0.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 6H, H-21, H-22), 1.0–1.9 (m, 23H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 3H, H-25), 1.93 (s, 3H, H-28), 1.97 (s, 3H, H-26), 2.06 (s, 3H, H-27), 2.55 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 2H, H-4), 2.66 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 2H, H-3a), 2.96 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 2H, H-2a).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 11.8 (C-27), 12.1 (C-26), 12.8 (C-28), 19.7 (C-23, C-24), 20.5 (C-10), 21.0 (C-4), 22.6 (C-21, C-22), 22.7 (C-25), 24.4 (C-14), 24.8 (C-18), 27.9 (C-20), 28.4 (C-2a), 28.6 (C-3a), 32.7, 32.8, 37.3, 37.4, 37.5 (CH, CH<sub>2</sub>), 39.4 (C-19), 75.1 (C-2), 117.5 (C-4'), 123.1 (C-8), 124.8 (C-7), 126.6 (C-5), 140.4 (C-8'), 149.5 (C-6), 169.8 (C-4a), 171.7 (C-1a).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 430 (16), 322 (7), 284 (8), 256 (11), 219 (8), 185 (7), 155 (28), 149 (21), 111 (27), 85 (43), 69 (100), 41 (100).

### 5.3.7.3 Thymochinonhydrazone 244

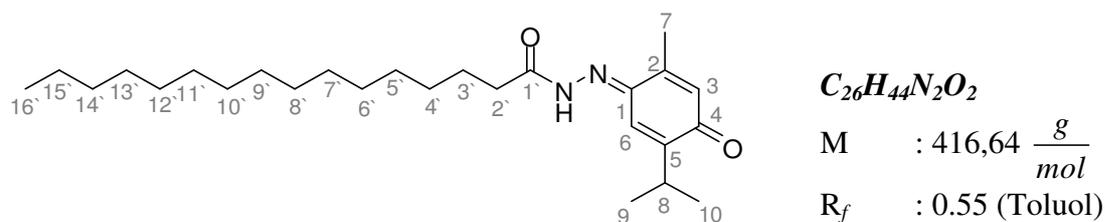
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV7):

1.14 mmol Thymochinon (**198**) und 1.47 mmol Säurehydrazid **140** werden unter Argon in 15 mL trockenem Methanol gelöst und mit 66.44  $\mu$ L TFA versetzt. Man lässt 20 h unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel oder präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (LM: Toluol).

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AAV8):

1.00 mmol Thymochinon (**198**) und ein 1.00 mmol Säurehydrazid (**140**) werden in Ethanol gelöst und mit 2 Tropfen konzentrierter  $H_2SO_4$  versetzt. Es wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel oder präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (LM: Toluol).

#### Thymochinon-palmitinsäure-hydrason (244b)



Ausbeute: 71 mg (0.17 mmol, 28 %) gelbes Öl

**244b** wird nach AAV7 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 165 mg (0.61 mmol) **140m** und 35.3  $\mu$ L TFA erhalten.

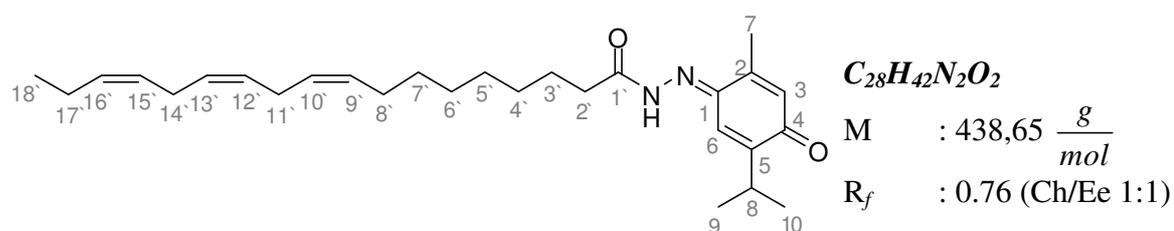
**IR** (v ( $cm^{-1}$ )): 3169, 3107, 2914, 2850, 1676, 1644, 1618, 1590, 1539, 1470, 1393, 1314, 1268, 1225, 1205, 1154, 1026, 907, 860.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-16'), 1.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.23 (br, 24H, CH<sub>2</sub>), 1.71 (m, 2H, H-3'), 2.19 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 3H, H-7), 2.77 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H, H-2'), 3.14 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-8), 6.37 (q, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3), 7.37 (br, 1H, H-6), 10.86 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.1 (C-16'), 17.5 (C-7), 21.9 (C-9, C-10), 22.6 (C-15'), 24.8 (C-4'), 26.9 (C-8), 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C-14'), 32.9 (C-2'), 117.1 (C-6), 129.4 (C-3), 139.7 (C-2), 142.1 (C-5), 152.5 (C-1), 181.5 (C-1'), 189.7 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 416 (32) [M<sup>+</sup>], 239 (13), 178 (100), 163 (26), 149 (27), 135 (4), 105 (7), 85 (9), 71 (14), 57 (36), 43 (58).

### Thymochinon-linolensäure-hydrazon (244c)



Ausbeute: 163 mg (0.37 mmol, 47 %) gelbes Öl

**244c** wird nach AAV7 aus 130 mg (0.79 mmol) **198**, 298 mg (1.02 mmol) **140e** und 46.2 µL TFA erhalten.

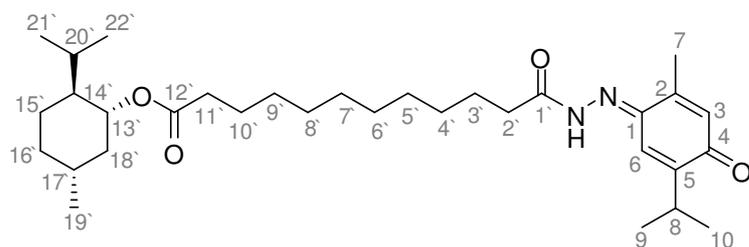
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3169, 3108, 3011, 2926, 2855, 1741, 1673, 1639, 1623, 1532, 1464, 1397, 1264, 1156, 1024, 908.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.94 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 3H, H-18'), 1.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.24 (br, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.71 (br, 2H, H-3'), 1.9–2.1 (m, 4H, H-8', H-17'), 2.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H, H-2'), 2.19 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 3H, H-7), 2.77 (m, 4H, H-11', H-14'), 3.14 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-8), 5.33 (m, 6H, CH), 6.37 (q, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.36 (s, 1H, H-6), 10.85 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.3 (C-18'), 17.5 (C-7), 20.5 (C-17), 21.9 (C-9, C-10), 24.8 (C-4'), 26.9 (C-8), 27.1 (C-5'), 29.0 (C-6'), 29.1 (C-7'), 29.3 (C-3'), 29.4 (C-14'), 29.6 (C-11'), 32.9 (C-8'), 34.1 (C-2'), 117.2 (C-6), 127.1 (C-3), 127.8 (C-15'), 128.3 (C-12'), 129.4 (C-13'), 130.2 (C-10'), 131.9 (C-9', C-16'), 141.2 (C-2), 147.6 (C-5), 150.2 (C-1), 178.2 (C-1'), 186.4 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 438 (41) [M<sup>+</sup>], 274 (38), 257 (11), 164 (93), 149 (51), 121 (24), 81 (62), 67 (100), 41 (77).

### Thymochinon-11-(menthoxy-carbonyl)undecansäurehydrazon (**244e**)



**C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**

M : 528.77  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

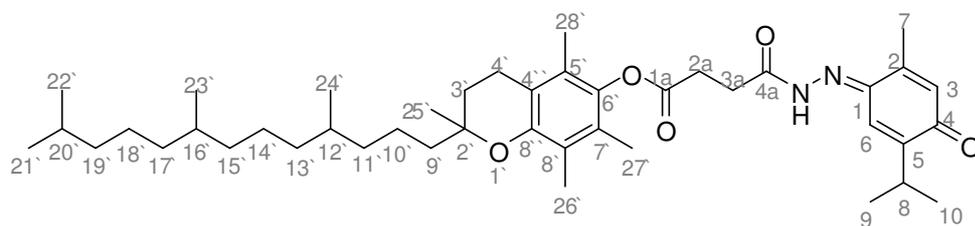
R<sub>f</sub> : 0.71 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 100 mg (0.19 mmol, 63 %) gelbes Öl

**244e** wird nach AAV8 aus 50 mg (0.30 mmol) **198**, 116 mg (0.30 mmol) **140i** erhalten.

- IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3453, 2956, 2926, 2856, 1735, 1704, 1456, 1373, 1197, 1180, 1102, 1036.
- <sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-21', H-22'), 0.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-14'), 1.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, H-19'), 1.2–1.7 (m, 16H, CH<sub>2</sub>), 1.83 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-20'), 2.01 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 3H, H-7), 2.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, 2H, H-2'), 2.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.7 Hz, 2H, H-11'), 3.00 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.65 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.1 Hz, 1H, H-13'), 6.49 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-6), 6.56 (q, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-3).
- <sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.2 (C-7), 16.3 (C-21', C-22'), 20.8 (C-9, C-10), 22.0 (C-19'), 22.7 (C-15'), 23.4 (C-14'), 24.9 (C-20'), 25.1 (C-10'), 26.3 (C-8), 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.7 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (C-17'), 34.1 (C-11'), 34.4 (C-16'), 34.8 (C-2'), 41.1 (C-18'), 47.2 (C-14'), 73.9 (C-13'), 117.7 (C-6), 122.9 (C-3), 128.3 (C-5), 138.2 (C-2), 148.6 (C-1), 173.5 (C-1'), 173.9 (C-12'), 189.5 (C-4).
- MS** (EI, 70eV), m/z (%): 528 (3), [M<sup>+</sup>], 414 (41), 372 (6), 304 (19), 241 (85), 199 (34), 166 (100), 83 (86), 55 (100).
- [α]<sub>24</sub><sup>D</sup>** -12.5 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**Thymochinon- $\alpha$ -tocopherylsuccinyl-hydrazon (244f)**



M : 690,99  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.76 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 524 mg (0.76 mmol, 69 %) gelbes Öl

**244f** wird nach AAV8 aus 200 mg (1.10 mmol) **198**, 400 mg (0.73 mmol) **140n** und 32  $\mu$ L TFA erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3452, 3230, 2954, 2925, 2869, 1745, 1708, 1683, 1658, 1640, 1531, 1462, 1399, 1377, 1361, 1240, 1145, 1108, 1024, 911, 732.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 0.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 3H, H-24'), 0.80 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, 3H, H-23'), 0.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 6H, H-21', H-22'), 0.9–1.8 (m, 23H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.15 (s, 3H, H-25'), 1.91 (s, 3H, H-28'), 1.95 (s, 3H, H-26'), 2.02 (s, 3H, H-27'), 2.17 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 3H, H-7), 2.51 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 2H, H-4'), 2.71 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, H-3a), 2.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, H-2a), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 6.34 (q, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.31 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-6), 10.73 (br, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 11.6 (C-27'), 11.9 (C-26'), 12.7 (C-28'), 14.0 (C-7), 20.4 (C-10'), 20.8 (C-4'), 20.9 (C-23', C-24'), 21.2 (C-9, C-10), 21.8 (C-21', C-22'), 22.5 (C-25'), 24.3 (C-14'), 24.7 (C-18'), 26.5 (C-8), 26.7 (C-20'), 28.1 (C-2a), 28.8 (C-3a), 32.5, 32.7, 37.1, 37.2, 37.3 (CH, CH<sub>2</sub>), 39.3 (C-19'), 75.0 (C-2'), 117.3 (C-4''), 123.1 (C-8'), 124.7 (C-7'),

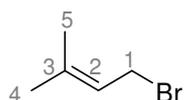
126.5 (C-5'), 129.4 (C-6), 130.2 (C-3), 140.4 (C-2), 141.4 (C-5), 147.6 (C-8''), 149.4 (C-6'), 150.1 (C-1), 170.9 (C-4a), 175.7 (C-1a), 186.3 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 558 (57), 513 (49), 430 (100), 342 (21), 293 (58), 205 (64), 165 (100), 101 (75), 43 (76).

### 5.3.8 Alkylthymochinon 245

#### 5.3.8.1 4-Methylpent-3-ensäure (249)

#### 1-Bromo-3-methylbut-2-en (251)



**C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>Br**

M : 149.03  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.93 (Ch/Ee 1:1)

2.0 g (23.0 mmol) Prenylalkohol (**250**) werden in 70 mL DCM gelöst und bei 0 °C unter Lichtausschluss mit 30 mL 48 %iger HBr versetzt. Man lässt 90 min bei 0 °C rühren und gibt dann weitere 50 mL DCM und 10.0 g MgSO<sub>4</sub> hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 2.54 g (17.02 mmol, 74 %) farbloses Öl

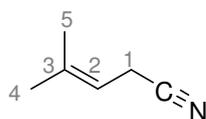
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2960, 2918, 2860, 2184, 2026, 1715, 1654, 1456, 1145.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.73 (s, 3H, H-5), 1.77 (s, 3H, H-4), 4.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 2H, H-1), 5.57 (m, 1H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 16.9 (C-5), 25.2 (C-4), 29.1 (C-1), 120.2 (C-2), 139.4 (C-3).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 149 (78) [ $\text{M}^+$ ], 107 (8), 69 (100), 53 (16), 41 (76), 39 (16).

### 4-Methylpent-3-enitril (252)



$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}$

MW :  $95.14 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.90 (Ch/Ee 1:1)

658 mg (13.42 mmol) NaCN werden in 30 mL trockenem DMF gelöst und bei 0 °C langsam 2.00 g (13.42 mmol) **251** zugetropft. Man lässt 16 h bei Raumtemperatur rühren, gibt anschließend Eiswasser zu und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 840 mg (8.83 mmol, 66 %) farbloses Öl

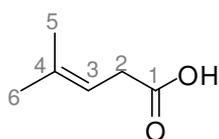
**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2974, 2917, 2249, 1736, 1675, 1448, 1419, 1378, 1181, 1101, 981, 915, 821, 770.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.31 (br, 3H, H-6), 1.38 (s, 3H, H-5), 2.69 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 2H, H-2), 4.78 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 15.0 (C-2), 24.2 (C-5), 30.0 (C-6), 111.3 (C-3), 117.6 (C-1), 137.3 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 95 (52) [ $\text{M}^+$ ], 83 (33), 69 (100), 55 (29), 41 (100).

#### 4-Methylpent-3-ensäure (249)



$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$

MW :  $114.14 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.50 (Ch/Ee 1:1)

840 mg (8.83 mmol) **252** werden in 20 mL Methanol gelöst und mit 1.91 g (28.87 mmol) KOH, gelöst in 2.6 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , versetzt. Es wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt, anschließend abgekühlt und eingengt. Der Rückstand wird in gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gelöst und mit Diethylether gewaschen. Die Wasserphase wird mit 2 N HCl auf pH 1 gebracht und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 690 mg (6.05 mmol, 68 %) farbloses Öl

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2967, 2916, 1702, 1411, 1377, 1290, 1219, 1095, 938, 829.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.49 (br, 3H, H-6), 1.59 (s, 3H, H-5), 2.91 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2H, H-2), 5.16 (m, 1H, H-3), 8.54 (br, 1H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 17.3 (C-5), 25.2 (C-6), 33.2 (C-2), 115.3 (C-3), 135.5 (C-4), 177.5 (C-1).

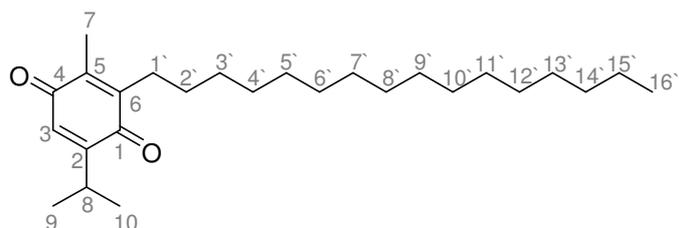
**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 114 (51) [M<sup>+</sup>], 96 (16), 81 (14), 69 (100), 53 (92), 41 (100).

### 5.3.8.2 Alkylthymochinon (245)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 9 (AAV9):

100 mg Thymochinon (**198**) werden in 15 mL CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 1:1 gelöst und mit 0.8 Äquivalenten der entsprechenden Säure und 0.1 Äquivalent AgNO<sub>3</sub> versetzt. Man erhitzt auf 100 °C und tropft langsam 1 Äquivalent einer 1 M Lösung von (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> in H<sub>2</sub>O, zu. Anschließend wird über Nacht bei 100 °C gerührt, abgekühlt und mit H<sub>2</sub>O verdünnt. Es wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel oder präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (LM: Toluol).

#### 6-Hexadecyl-thymochinon (245a)



**C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>**

**M** : 388.63  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.83 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 190 mg (0.49 mmol, 80 %) gelbes Öl

**245a** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 132 mg (0.49 mmol) Heptadecan-säure, 13 mg (0.06 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

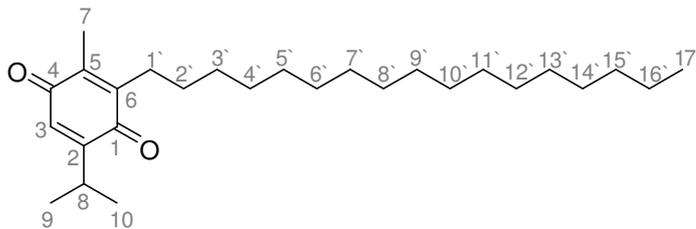
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2919, 2849, 1648, 1612, 1463, 1372, 1306, 1245, 893.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.82 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-16'), 1.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.1–1.3 (br, 28H, CH<sub>2</sub>), 1.96 (s, 3H, H-7), 2.42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 2H, H-1'), 3.00 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 6.42 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.5 (C-7), 21.0 (C-16'), 21.4 (C-9, C-10), 22.7 (C-15'), 26.1 (C-2'), 26.7 (C-8), 26.9 (C-3'), 28.7 (C-14'), 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C-4'), 129.9 (C-3), 139.8 (C-5), 145.4 (C-6), 154.5 (C-2), 186.8 (C-4), 188.4 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 388 (100) [M<sup>+</sup>], 346 (8), 232 (6), 179 (43), 151 (28), 91 (26), 43 (69).

### 6-Heptadecyl-thymochinon (245b)



**C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>**

M : 402.65  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.79 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 106 mg (0.25 mmol, 51 %) gelbes Öl

**245b** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 139 mg (0.38 mmol) Stearinsäure, 13 mg (0.06 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2912, 1849, 1647, 1612, 1470, 1379, 1308, 1257, 1078, 1012, 793.

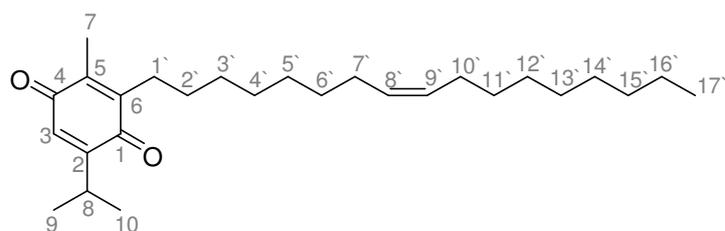
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.89 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-17'), 1.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.27 (br, 30H, CH<sub>2</sub>), 2.03 (s, 3H, H-8), 2.49 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-1'), 3.07 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 6.48 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.1 (C-7), 21.1 (C-17'), 21.4 (C-9, C-10), 22.7 (C-16'), 26.1 (C-2'), 26.7 (C-8), 26.8 (C-1'), 28.7 (C-3'), 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C-15'), 129.9 (C-3), 139.8 (C-5), 145.4 (C-6), 154.6 (C-2), 187.0 (C-4), 188.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 402 (100) [M<sup>+</sup>], 360 (12), 177 (27), 137 (9), 43 (6).

**HRMS EI** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>: 402.3498; gefunden: 402.3502.

### (Z)-6-(Heptadec-8-enyl)-thymochinon (245c)



**C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>**

M : 400.64  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.82 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 57 mg (0.14 mmol, 29 %) gelbes Öl

**245c** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 138 mg (0.49 mmol) Ölsäure, 13 mg (0.06 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2924, 2853, 1647, 1613, 1463, 1306, 1247, 893, 708.

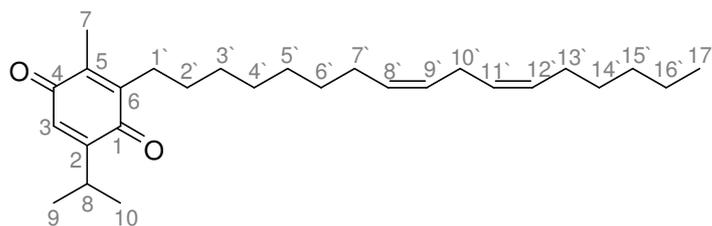
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-17'), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–1.4 (m, 24H, CH<sub>2</sub>), 1.96 (m, 4H, H-7', H-10'), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, H-1'), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 5.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, 2H, H-8', H-9'), 6.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.8 (C-17'), 14.1 (C-7), 21.4 (C-9, C-10), 22.7 (C-16'), 24.0 (C-2'), 26.1 (C-7'), 26.6 (C-8), 26.7 (C-1'), 27.2 (C-10'), 28.7 (C-4'), 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 29.9 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C-15'), 129.7 (C-3), 129.9 (C-8'), 130.0 (C-9'), 139.8 (C-5), 145.4 (C-6), 154.6 (C-2), 186.9 (C-4), 188.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 401 (100) [M<sup>+</sup>+1], 277 (8), 227 (25), 191 (5), 179 (57), 137 (27), 81 (23), 41 (37).

**HRMS EI** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>: 400.33413; gefunden: 400.33346.

**6-((8Z,11Z)-Heptadeca-8,11-dienyl)-thymochinon (245d)**



**C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>**

M : 398.62  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.74 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 40 mg, (0.1 mmol, 20 %) gelbes Öl

**245d** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 137 mg (0.49 mmol) Linolsäure, 13 mg AgNO<sub>3</sub> und 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3010, 2952, 2925, 2855, 1738, 1649, 1613, 1463, 1378, 1305, 1247, 893, 708.

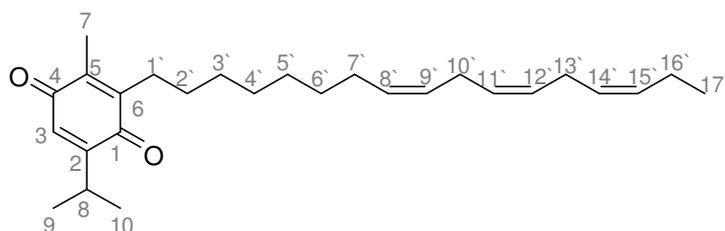
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.86 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-17'), 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–1.4 (m, 16H, CH<sub>2</sub>), 1.9–2.1 (m, 4H, H-7', H-13'), 1.99 (s, 3H, H-7), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-2'), 2.75 t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 2H, H-10'), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 5.33 (m, 4H, CH), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.0 (C-7), 21.1 (C-17'), 21.5 (C-9, C-10), 22.6 (C-16'), 25.6 (C-2'), 26.1 (C-10'), 26.7 (C-8, C-1'), 27.2 (C-7'), 28.7 (C-13'), 29.2, 29.3, 29.6, 29.8, 29.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (C-15'), 127.9 (C-11'), 128.0 (C-9'), 129.9 (C-3), 130.0 (C-8'), 130.2 (C-12'), 139.5 (C-5), 145.4 (C-6), 154.6 (C-2), 187.0 (C-4), 188.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 398 (100) [M<sup>+</sup>], 355 (7), 262 (10), 203 (17), 179 (100), 137 (69), 81 (50), 67 (60).

**HRMS EI** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>: 398.3185; gefunden: 398.3206.

**6-((8Z,11Z,14Z)-Heptadeca-8,11,14-trienyl)-thymochinon (245e)**



**C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>**

M : 396.61  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.67 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 57 mg, (0.14 mmol, 30 %) gelbes Öl

**245e** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 136 mg (0.49 mmol) Linolensäure, 13 mg AgNO<sub>3</sub> und 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3010, 2961, 2926, 2854, 1741, 1647, 1613, 1463, 1378, 1306, 1247, 1190, 1146, 1106, 894, 707.

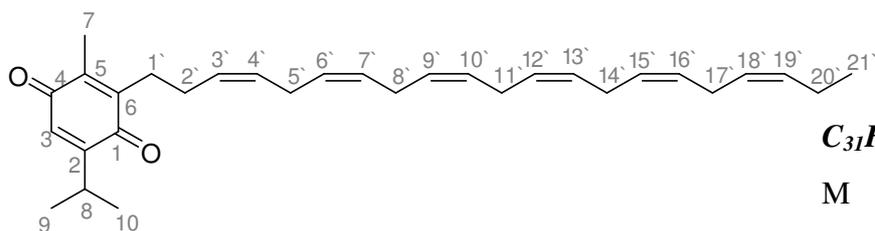
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 3H, H-17'), 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–1.4 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.27 (m, 4H, H-7', H-16'), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 2H, H-1'), 2.78 (m, 4H, H-10', H-13'), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 5.2–5.4 (m, 6H, CH), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.7 (C-7), 14.3 (C-17'), 20.5 (C-16'), 21.4 (C-9, C-10), 22.6 (C-2'), 25.6 (C-3'), 26.2 (C-5'), 26.6 (C-8), 26.7, 27.2, 28.7 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (C-1'), 29.6 (C-7'), 29.9 (C-4'), 127.1 (C-14'), 127.7 (C-11'), 128.3 (C-12'), 129.9 (C-9'), 130.3 (C-3), 131.9 (C-15'), 134.2 (C-8'), 139.9 (C-5), 145.4 (C-6), 154.6 (C-2), 187.0 (C-1), 188.5 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 397 (13) [M<sup>+</sup>+1], 294 (10), 264 (14), 179 (16), 135 (19), 79 (79), 43 (100).

**HRMS EI** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>: 396.3028; gefunden: 396.3032.

**6-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,18Z)-Henicosa-3,6,9,12,15,18-hexaenyl)-thymochinon (245f)**



$C_{31}H_{42}O_2$

M : 446.66  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.82 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 80 mg (0.18 mmol, 36 %) gelbes Öl

**245f** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 160 mg (0.18 mL, 0.49 mmol) Docosahexaensäure, 13 mg (0.06 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3012, 2961, 2928, 2871, 1647, 1613, 1462, 1377, 1305, 1249, 1188, 1147, 1075, 894, 708.

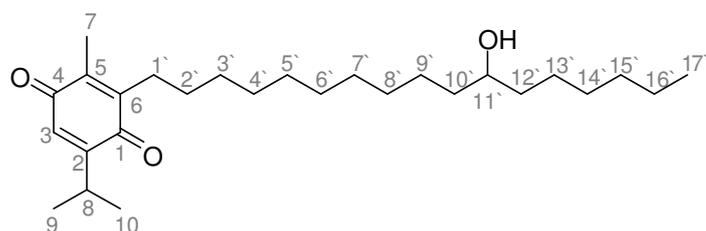
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.91 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 3H, H-21'), 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 2.01 (s, 3H, H-7), 2.06 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-20'), 2.46 (m, 2H, H-2'), 2.56 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, H-1'), 2.7–2.9 (m, 10H, H-5', H-8', H-11', H-14', H-17'), 3.04 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-8), 5.2–5.5 (m, 12H, CH), 6.46 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.6 (C-7), 14.3 (C-21'), 17.6 (C-20'), 21.5 (C-9, C-10), 25.5 (C-8', C-11', C-14'), 25.6 (C-5', C-17'), 26.7 (C-8), 26.8 (C-1'), 27.8 (C-2'), 127.0 (C-18'), 127.9 (C-4'), 128.1 (C-3'), 128.3 (CH), 129.1 (C-16'), 129.9 (C-3), 132.1 (C-19'), 139.5 (C-5), 144.4 (C-6), 154.6 (C-2), 187.3 (C-4), 188.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 448 (3) [ $M^{+}+2$ ], 400 (9), 346 (33), 312 (22), 298 (15), 231 (31), 203 (46), 179 (85), 119 (47), 79 (100), 67 (84).

**HRMS EI** berechnet für  $C_{31}H_{42}O_2$ : 446.3185; gefunden: 446.3191.

**6-(11-Hydroxyheptadecyl)-thymochinon (245g)**



$C_{27}H_{46}O_3$

M : 418.65  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.67 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 13 mg (0.03 mmol, 8 %) gelbes Öl

**245g** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 114 mg (0.38 mmol) 12-Hydroxystearinsäure, 13 mg (0.06 mmol)  $AgNO_3$  und 139 mg (0.61 mmol)  $(NH_4)_2S_2O_8$  erhalten.

**IR** (v ( $cm^{-1}$ )): 3404, 2924, 2853, 1694, 1651, 1465, 1377, 1262, 890.

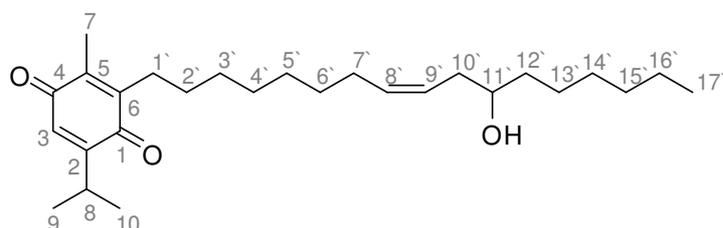
**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.86 (t,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 3H, H-17'), 1.09 (d,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2 -1.9 (m, 28 H,  $CH_2$ ), 1.99 (s, 3H, H-7), 2.40 (m, 2H, H-1'), 3.02 (dsept.,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.1$  Hz, 1H, H-8), 3.46 (m, 1H, H-11'), 6.45 (d,  $^4J_{HH} = 1.1$  Hz, 1H, H-3).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 12.8 (C-17'), 14.1 (C-7), 21.4 (C-9, C-10), 26.7 (C-8), 22.2 (C-16'), 22.7 (C-2'), 25.8 (C-13'), 26.2 (C-9'), 26.8 (C-1'), 28.8 (C-3'), 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.9 ( $CH_2$ ), 31.9 (C-15'), 40.4 (C-

10', C-12'), 56.6 (C-11'), 129.9 (C-3), 139.8 (C-5), 145.4 (C-6), 154.6 (C-2), 187.1 (C-4), 188.6 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 418 (15) [M<sup>+</sup>], 402 (100), 375 (21), 302 (8), 261 (7), 203 (15), 179 (54), 137 (20), 81 (32), 43 (68).

### (Z)-6-(11-Hydroxyheptadec-8-enyl)-thymochinon (245h)



**C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>**

**M** : 416.64  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.71 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 17 mg (0.04 mmol, 7 %) gelbes Öl

**245h** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 145 mg (0.49 mmol) Ricinolsäure, 13 mg (0.06 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3403, 2925, 2855, 1647, 1613, 1463, 1306, 1247, 891, 703.

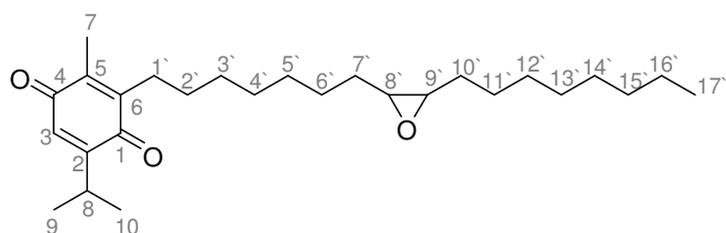
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-17'), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.1–1.7 (br, 20H, CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.02 (m, 2H, H-7'), 2.18 (m, 2H, H-10'), 2.44 (m, 2H, H-1'), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 3.58 (m, 1H, H-11'), 5.39 (m, 2H, H-8', H-9'), 6.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.7 (C-17'), 14.1 (C-7), 21.1 (C-9, C-10), 21.4 (C-16'), 22.6 (C-2'), 25.7 (C-8), 26.7 (C-1', 7'), 27.4 (C-13'), 29.2,

29.3, 29.6, 29.8 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (C-15'), 35.4 (C-10'), 36.8 (C-12'), 71.5 (C-11'), 125.4 (C-8'), 129.9 (C-3), 133.4 (C-9'), 139.9 (C-5), 145.4 (C-6), 154.6 (C-2), 187.1 (C-4), 188.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 416 (3) [M<sup>+</sup>], 398 (10), 300 (8), 203 (9), 179 (14), 111 (41), 71 (72), 57 (100).

**6-(7-(3-octyloxiran-2-yl)heptyl)-thymochinon (245i)**



**C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>**

**M** : 416.64  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.77 (Ch/Ee 1:1)

62 mg (0.15 mmol) **245c** werden in 10 mL CHCl<sub>3</sub> gelöst und bei 0 °C mit 43 mg (0.19 mmol) MCPBA versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird nacheinander mit H<sub>2</sub>O, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (LM: Ch/Ee 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 28 mg (0.07 mmol, 44 %) gelbes Öl

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2926, 2854, 1721, 1650, 1464, 1377, 1254, 1073, 894, 748.

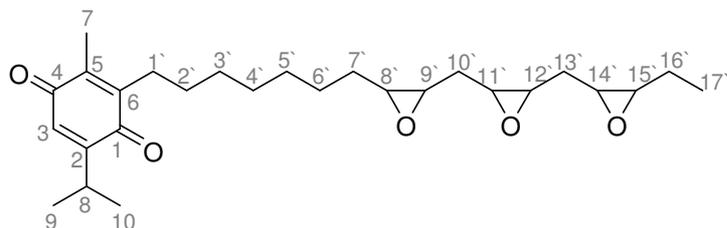
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.85 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-17'), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2-1.5 (m, 22H, CH<sub>2</sub>), 1.9-2.0 (m, 4H, H-7', H-10'), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, H-1'), 2.63 (m,

2H, H-8', H-9'), 3.02 (dsept.,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H, H-8), 6.45 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H, H-6).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 11.4 (C-17'), 14.1 (C-7), 21.4 (C-9, C-10), 22.6 (C-16'), 26.1 (C-2'), 26.8 (C-8), 26.7, 27.8, 28.7, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 57.2 (C-8', C-9'), 129.9 (C-3), 139.8 (C-5), 145.3 (C-6), 154.5 (C-2), 187.0 (C-4), 188.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 416 (7) [ $\text{M}^+$ ], 346 (22), 203 (11), 179 (35), 137 (13), 69 (42), 55 (74), 43 (100).

### 6-(7-(3-((3-((3-Ethyloxiran-2-yl)methyl)oxiran-2-yl)methyl)oxiran-2-yl)heptyl)-thymochinon (245j)



**$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5$**

M : 444.60  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.62 (Ch/Ee 1:1)

350 mg (0.88 mmol) **245e** werden bei 0 °C in 50 mL  $\text{CHCl}_3$  gelöst und mit 761 mg (4.41 mmol) MCPBA versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, verdünnt mit Pentan und filtriert ab. Das Filtrat wird mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (LM: Ch/Ee 8:1 → 4:1).

Ausbeute: 187 mg (0.42 mmol, 48 %) gelbes Öl

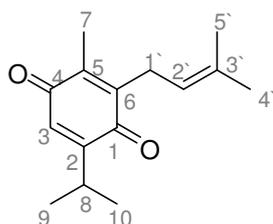
**IR** ( $\text{v}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3432, 2926, 2855, 1648, 1613, 1463, 1387, 1308, 1250, 1147, 892, 819.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.01 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 3H, H-17'), 1.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.3–1.6 (m, H, CH<sub>2</sub>), 1.7–1.8 (m, 4H, H-10', H-13'), 1.96 (s, 3H, H-7), 2.43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, H-1'), 2.8–3.2 (m, 6H, CH), 2.99 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-7), 6.42 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 10.4 (C-17'), 11.6 (C-7), 21.4 (C-9, C-10), 26.4 (C-2'), 26.6 (C-8), 26.8 (C-16'), 26.9, 27.3, 27.8, 28.6, 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (C-13'), 29.7 (C-10'), 53.9 (C-12'), 54.1 (C-9'), 56.7 (C-8'), 56.9 (C-11'), 57.8 (C-14'), 58.1 (C-15'), 129.9 (C-3), 139.8 (C-5), 145.2 (C-6), 154.5 (C-2), 186.9 (C-1), 188.4 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 444 (9) [M<sup>+</sup>], 330 (12), 292 (30), 229 (10), 203 (41), 179 (100), 137 (37), 81 (26), 41 (49).

### 6-(3-Methylbut-2-enyl)-thymochinon (245k)



**C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>**

**M** : 232.32  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.74 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 54 mg (0.23 mmol, 47 %) gelbes Öl

**245k** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 104 mg (0.91 mmol) **249**, 13 mg (0.06 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 208 mg (0.91 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2964, 2928, 2874, 1648, 1612, 1449, 1376, 1304, 1253, 1146, 1044, 945, 912, 893.

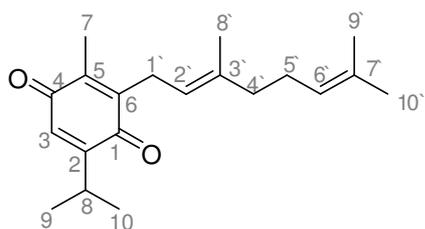
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.65 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 3H, H-4'), 1.72 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 3H, H-5'), 1.99 (s, 3H, H-7), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 3.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, H-1'), 4.92 (tsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-2'), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.7 (C-7), 17.9 (C-4'), 21.5 (C-9, C-10), 25.7 (C-1'), 26.7 (C-5'), 29.4 (C-8), 119.3 (C-2'), 129.9 (C-3), 134.2 (C-3'), 140.1 (C-5), 143.9 (C-6), 154.5 (C-2), 186.8 (C-4), 188.6 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 232 (100) [M<sup>+</sup>], 189 (100), 175 (46), 147 (22), 105 (35), 91 (38), 41 (84).

**HRMS EI** berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: 232.1463; gefunden: 232.1470.

**(E)-6-(3,7-Dimethylocta-2,6-dienyl)-thymochinon (245q)**



**C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>**

M : 300.44  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.73 (Ch/Ee 1:1)

100 mg (0.61 mmol) Thymochinon (**198**) werden in 20 mL trockenem DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Man gibt 0.23 mL (262 mg, 1.85 mmol) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O zu und lässt 10 min bei -78 °C rühren. Es wird langsam eine Lösung von 291 mg (0.68 mmol) Tri-*n*-butyl(geranyl)zinn (**100**)<sup>51</sup>, in DCM, zugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2.5 h werden 6.5 mL 10 %ige HCl zugegeben, weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel

im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 1:1 gelöst und mit 835 mg (1.52 mmol) CAN versetzt. Man lässt 15 min bei Raumtemperatur rühren, gibt anschließend H<sub>2</sub>O zu und extrahiert mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 46 mg (0.15 mmol, 25 %) gelbes Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2962, 2930, 2872, 1762, 1643, 1460, 1377, 1308, 1249, 1189, 1148, 1101, 1030, 924, 892.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.4–1.6 (m, 4H, H-14, H-15), 1.61 (br, 9H, H-8', H-9', H-10'), 2.00 (s, 3H, H-7), 2.54 (m, 2H, H-1'), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 4.67 (m, 1H, H-2'), 5.12 (tsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-6'), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 17.7 (C-7), 20.9 (C-8'), 21.4 (C-9'), 25.8 (C-9, C-10), 26.5 (C-10'), 26.8 (C-8), 35.9 (C-5'), 40.2 (C-1'), 41.5 (C-4'), 124.3 (C-2'), 129.7 (C-6'), 130.1 (C-3), 132.0 (C-7'), 138.0 (C-3'), 140.1 (C-5), 145.3 (C-6), 154.6 (C-2), 187.2 (C-4), 188.4 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 300 (31) [M<sup>+</sup>], 236 (54), 219 (100), 179 (92), 109 (19), 107 (14), 36 (85).

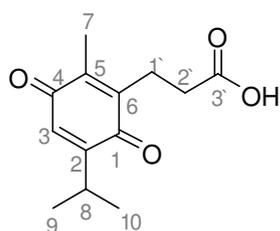
**HRMS EI** berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>: 300.2089; gefunden: 300.2094.

### 5.3.8.3 Funktionalisiertes Alkyl-Thymochinon

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 10 (AAV10):

500 mg (3.05 mmol) Thymochinon (**198**), 2.44 mmol der entsprechenden Carbonsäure und 70 mg (0.41 mmol) AgNO<sub>3</sub> werden in 30 mL CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O gelöst und auf 100 °C erhitzt. Es werden langsam 695 mg (3.05 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, als 1 M Lösung in H<sub>2</sub>O zugetropft und 16 h bei 100 °C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt H<sub>2</sub>O zu und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, mit HCl auf pH 1 gebracht und wiederum mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

#### 3-(6-Thymochinon)propansäure (**245I**)



$$M : 236.26 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.39 \text{ (Ch/Ee 2:1)}$$

Ausbeute: 302 mg (1.28 mmol, 52 %) gelbes Öl

**245I** wird nach AAV10 aus 500 mg (3.05 mmol) **198**, 288 mg (2.44 mmol) Bernsteinsäure, 70 mg (0.41 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 695 mg (3.05 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2965, 1707, 1643, 1417, 1381, 1248, 1177, 1039, 892, 816, 709.

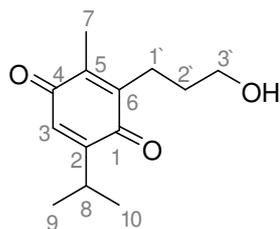
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.97 (s, 3H, H-7), 2.44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-12), 2.75 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H,

H-11), 2.95 (dsept.,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz, 1H, H-8), 6.42 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz, 1H, H-3), 9.8–10.8 (br, 1H, COOH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 21.2 (C-7), 21.9 (C-11), 26.6 (C-9, C-10), 29.0 (C-8), 32.4 (C-12), 129.9 (C-3), 141.1 (C-5), 142.6 (C-6), 154.6 (C-2), 178.2 (C-13), 186.5 (C-4), 187.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 236 (4) [ $\text{M}^+$ ], 155 (7), 138 (100), 101 (47), 95 (100), 55 (34), 41 (26).

#### 6-(3-Hydroxypropyl)-thymochinon (274)



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$

M : 222.28  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.44 (Ch/Ee 1:1)

200 mg (0.85 mmol) **2451** und 77 mg (2.04 mmol)  $\text{NaBH}_4$  werden unter Argon in 20 mL THF gelöst und langsam mit 107 mg (0.85 mmol)  $\text{I}_2$ , gelöst in 5 mL THF, versetzt. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur rühren und erhitzt über Nacht unter Rückfluss. Es wird abgekühlt, anschließend vorsichtig MeOH zugegeben und eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 %iger KOH aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 3:1).

Ausbeute: 110 mg (0.49 mmol, 58 %) gelbes Öl

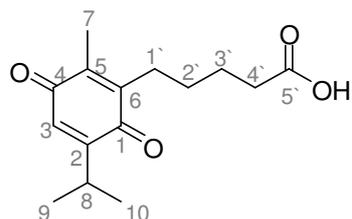
**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3384, 2963, 2874, 1644, 1612, 1456, 1384, 1307, 1248, 1191, 1147, 1058, 945, 892, 708.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.05 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 6H, H-9, H-10), 1.63 (tt,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2H, H-2'), 1.97 (s, 3H, H-7), 2.54 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2H, H-1'), 2.98 (dsept.,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H, H-8), 3.55 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz, 2H, H-3'), 6.43 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 21.3 (C-7), 22.7 (C-1'), 26.7 (C-9, H-10), 29.2 (C-8), 31.2 (C-2'), 61.6 (C-3'), 130.1 (C-3), 140.6 (C-5), 144.5 (C-6), 154.5 (C-2), 187.4 (C-4), 188.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 222 (100) [ $\text{M}^+$ ], 204 (33), 189 (74), 179 (80), 161 (84), 151 (65), 135 (42), 121 (18), 105 (36), 91 (39), 67 (23), 53 (29), 41 (34).

### 5-(6-Thymochinon)pentansäure (245m)



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$

M : 264.32  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.41 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 80 mg (0.31 mmol, 64 %) gelbes Öl

**245m** wird nach AAV10 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 72 mg (0.49 mmol) Adipinsäure, 13 mg (0.06 mmol)  $\text{AgNO}_3$  und 139 mg (0.61 mmol)  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  erhalten.

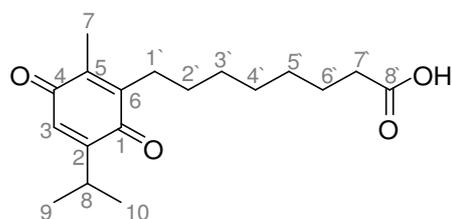
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2963, 2873, 1706, 1645, 1613, 1459, 1413, 1379, 1305, 1246, 1191, 1146, 911, 730.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.4–1.8 (m, 4H, H-2', H-3'), 1.99 (s, 3H, H-7), 2.37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, H-4'), 2.49 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-1'), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 6.46 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.7 (C-7), 21.4 (C-9, C-10), 24.7 (C-3'), 25.6 (C-8), 26.3 (C-2'), 26.7 (C-1'), 33.6 (C-4'), 129.9 (C-3), 134.2 (C-5), 144.6 (C-6), 154.6 (C-2), 179.2 (C-5'), 186.9 (C-4), 188.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 264 (86) [M<sup>+</sup>], 231 (31), 203 (52), 175 (47), 150 (35), 105 (23), 83 (71), 42 (100).

### 8-(6-Thymochinon)octansäure (245n)



**C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>**

M : 306.40  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.43 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 35 mg (0.11 mmol, 24 %) gelbes Öl

**245n** wird nach AAV10 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 92 mg (0.48 mmol) Azelainsäure, 13 mg (0.06 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

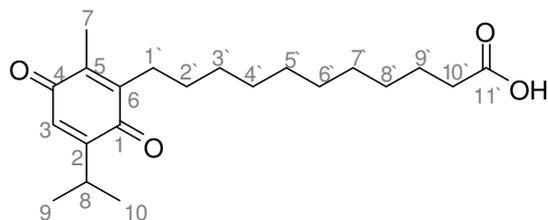
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2928, 2856, 1706, 1641, 1612, 1460, 1284, 1244, 911, 731.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–1.7 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 2H, H-7'), 2.44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, H-1'), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.4 (C-7), 21.1 (C-9, C-10), 24.5 (C-2'), 26.1 (C-6'), 26.6 (C-8), 28.5 (C-1'), 28.7 (C-3'), 28.9 (C-4'), 29.6 (C-5'), 33.9 (C-7'), 129.9 (C-3), 136.9 (C-5), 145.6 (C-6), 154.5 (C-2), 179.8 (C-8'), 186.0 (C-4), 188.2 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 306 (72) [M<sup>+</sup>], 288 (11), 245 (16), 179 (48), 135 (29), 91 (38), 42 (100).

### 11-(6-Thymochinon)undecansäure (245o)



**C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>**

M : 348.48  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.52 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 290 mg (0.83 mmol, 23 %) gelbes Öl

**245o** wird nach AAV10 aus 600 mg (3.65 mmol) **198**, 673 mg (2.92 mmol) Dodecandisäure, 78 mg (0.46 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 833 mg (3.65 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

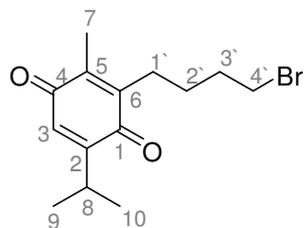
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2925, 2853, 1706, 1643, 1459, 1411, 1283, 1230, 1103, 927, 736.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.1–1.3 (br, 16H, CH<sub>2</sub>), 1.95 (s, 3H, H-7), 2.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H, H-10'), 2.30 (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 2H, H-1'), 3.01 (dsept. <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 6.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 12.0 (C-7), 21.2 (C-9, C-10), 24.6 (C-2', C-9'), 26.7 (C-8), 28.8, 29.0, 29.2, 29.3, 29.8, 29.9 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (C-10'), 130.0 (C-3), 139.3 (C-5), 145.3 (C-6), 154.7 (C-2), 180.1 (C-11'), 187.6 (C-1), 188.2 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 348 (21) [M<sup>+</sup>], 330 (7), 203 (8), 179 (21), 135 (26), 98 (65), 41 (100).

### 3-(4-Bromobutyl)-thymochinon (245r)



M : 299.20  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.41 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 47 mg (0.16 mmol, 13 %) gelbes Öl

**245r** wird nach AAV9 aus 200 mg (1.22 mmol) **198**, 180 mg (0.97 mmol) 5-Bromvaleriansäure, 20 mg AgNO<sub>3</sub> und 280 mg (1.22 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

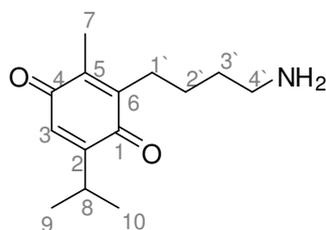
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2958, 2934, 2870, 1707, 1645, 1614, 1459, 1377, 1308, 1246, 1060, 1025, 892, 799, 709.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.46 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, 2H, H-2'), 1.59 (m, 2H, H-3'), 1.99 (s, 3H, H-7), 2.49 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-1'), 3.00 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 3.65 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, H-4'), 6.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 21.1 (C-7), 21.4 (C-9, H-10), 24.8 (C-2'), 25.8 (C-3'), 26.3 (C-1'), 26.7 (C-8), 32.5 (C-4'), 130.0 (C-3), 140.1 (C-5), 144.9 (C-6), 154.6 (C-2), 187.1 (C-4), 188.4 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 236 (100), 203 (68), 175 (100), 147 (68), 105 (47), 91 (66), 41 (80).

### 3-(4-Aminobutyl)-thymochinon (245s)



$$M : 235.32 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.38 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

40 mg (0.13 mmol) **145r** werden in 20 mL trockenem CHCl<sub>3</sub> gelöst und mit 19 mg (0.13 mmol) Urotropin versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt ein. Der Rückstand wird in 25 mL Ethanol gelöst und mit 2 mL konzentrierter HCl versetzt. Die Lösung wird 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, gibt H<sub>2</sub>O zu und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:1).

Ausbeute: 30 mg (0.13 mmol, quant.) gelbes Öl

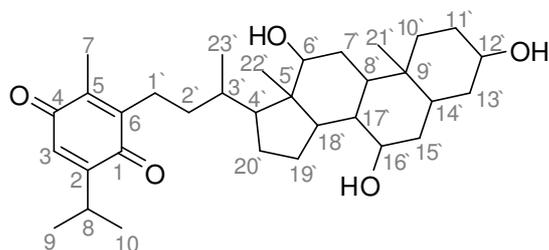
**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 3378, 2961, 2935, 2873, 1709, 1647, 1612, 1459, 1378, 1308, 1246, 1060, 1025, 892, 799, 708.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.61 (m, 4H, H-2', H-3'), 1.99 (s, 3H, H-7), 2.49 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-1'), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 3.66 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, H-4'), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 21.0 (C-7), 21.4 (C-9, H-10), 24.9 (C-2'), 25.8 (C-3'), 26.3 (C-1'), 26.7 (C-8), 32.5 (C-4'), 130.0 (C-3), 140.2 (C-5), 144.9 (C-6), 154.6 (C-2), 187.3 (C-4), 188.4 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 236 (100) [M<sup>+</sup>+1], 221 (24), 203 (67), 175 (85), 147 (52), 135 (30), 105 (35), 91 (46), 53 (43), 41 (36).

**3-(3-(3,7,12-Trihydroxy-13-methylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)butyl)-thymoquinon (245p)**



**C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>**

M : 526.74  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.16 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 45 mg (0.085 mmol, 14 %) gelbes Öl

**245p** wird nach AAV9 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 199 mg (0.49 mmol) **135**, 13 mg (0.06 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> erhalten.

## Experimenteller Teil

---

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3427, 2928, 2865, 1704, 1646, 1446, 1380, 1259, 1188, 1072, 1019, 799, 690.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.67 (s, 3H, H-21'), 0.72 (s, 3H, H-22'), 0.98 (br, 3H, H-23'), 1.08 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 6H, H-9, H-10), 1.1–1.9 (m, 21 H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.34 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 10.2$  Hz, 2H, H-1'), 2.53 (m, 1H, H-3'), 2.81 (m, 1H, H-6'), 3.02 (dsept.,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H, H-8), 3.39 (m, 1H, H-12'), 3.57 (m, 1H, H-16'), 6.45 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H, H-3).

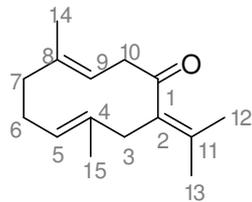
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 12.6 (C-22'), 14.3 (C-7), 19.2 (C-23'), 21.5 (C-9, C-10), 22.9 (C-21'), 23.6 (C-19'), 24.4 (C-20'), 26.7 (C-8), 28.7 (C-7'), 29.2 (C-1'), 29.3 (C-8'), 29.8 (C-11'), 34.7 (C-10'), 34.9 (C-2'), 35.8 (C-9'), 35.9 (C-3'), 36.8 (C-15'), 37.4 (C-13'), 39.6 (C-17'), 40.7 (C-14'), 46.2 (C-18'), 47.6 (C-5'), 49.5 (C-4'), 68.3 (C-16'), 70.9 (C-12'), 72.7 (C-6'), 129.9 (C-3), 139.9 (C-5), 145.4 (C-6), 154.6 (C-2), 187.0 (C-4), 188.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 525 (32) [ $\text{M}^+-1$ ], 523 (61), 459 (7), 398 (16), 314 (74), 269 (44), 217 (76), 121 (43), 81 (63), 43 (100).

### 5.3.9 Thymochinonester 260

#### 5.3.9.1 Alkohole

#### Germacron (265)<sup>218,219</sup>



$$M : 218.33 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.77 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

**265** wird aus 5 g Zdravetsöl durch Kristallisation mit EtOH erhalten.

Ausbeute: 970 mg (4.44 mmol) farbloser Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2982, 2917, 2855, 1671, 1441, 1383, 1287, 1254, 1130, 854.

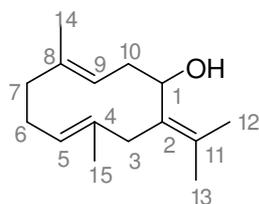
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.39 (s, 3H, H-14), 1.58 (s, 3H, H-15), 1.68 (s, 3H, H-12), 1.73 (s, 3H, H-13), 2.07 (m, 2H, H-6), 2.33 (m, 2H, H-3), 2.90 (m, 2H, H-7), 3.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.5 Hz, 2H, H-10), 4.67 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.2 Hz, 1H, H-5), 4.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, 1H, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.5 (C-15), 19.8 (C-14), 22.2 (C-13), 22.3 (C-12), 24.0 (C-6), 29.2 (C-8), 38.0 (C-10), 55.8 (C-3), 125.3 (C-9), 126.6 (C-4), 129.4 (C-2), 132.6 (C-5), 134.9 (C-8), 137.2 (C-11), 207.8 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 218 (25) [M<sup>+</sup>], 203 (6), 175 (23), 147 (12), 135 (100), 107 (100), 91 (38), 67 (44), 41 (51).

**Smp.** 55 °C (Lit. 55-58 °C<sup>218,219</sup>)

### Germacrol (268)



$$M : 220.35 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.63 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

500 mg (2.29 mmol) **265** werden bei 0 °C in 10 mL trockenem THF gelöst und mit 72 mg (1.88 mmol) LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Man lässt 5 min bei 0 °C rühren und gibt anschließend tropfenweise H<sub>2</sub>O und 6 N NaOH zu, verdünnt mit Diethylether und filtriert über Kieselgel. Es wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 10:1).

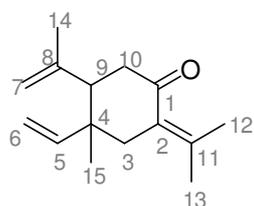
Ausbeute: 499 mg (2.27 mmol, 99 %) farbloses Öl

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3402, 2919, 2857, 1709, 1661, 1440, 1375, 1180, 1008, 960, 930, 892, 852, 738.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.37 (s, 3H, H-14), 1.44 (s, 3H, H-15), 1.68 (s, 3H, H-13), 1.69 (s, 3H, H-12), 1.6–2.7 (m, 6H, H-6, H-7, H-10), 3.02 (m, 2H, H-3), 3.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-1), 4.41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-5), 4.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.1 Hz, 1H, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.9 (C-15), 16.4 (C-14), 21.3 (C-12, C-13), 25.3 (C-6), 33.7 (C-10), 38.6 (C-7), 48.9 (C-3), 65.6 (C-1), 126.8 (C-9), 128.5 (C-5), 130.2 (C-11), 132.3 (C-2), 133.7 (C-8), 136.4 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 220 (11) [M<sup>+</sup>], 153 (71), 109 (61), 81 (7), 57 (100), 41 (29).

**$\beta$ -Elemenon (266)** **$C_{15}H_{22}O$** M : 218.33  $\frac{g}{mol}$  $R_f$  : 0.73 (Ch/Ee 1:1)

300 mg (1.37 mmol) **265** und 105 mg (0.27 mmol)  $PdCl_2(PhCN)_2$  werden in 30 mL Toluol gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird abgekühlt, filtriert und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 6:1).

Ausbeute: 250 mg (1.15 mmol, 83 %) farbloses Öl

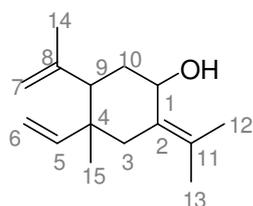
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3083, 2969, 2931, 1644, 1454, 1440, 1374, 1004, 909.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 0.92 (s, 3H, H-15), 1.29 (s, 3H, H-14), 1.67 (s, 3H, H-12) 1.91 (s, 3H, H-13), 2.1-2.5 (m, 5H, H-3, H-9, H-10), 4.64 (s, 1H, H-7a), 4.79 (s, 1H, H-7b), 4.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, 1H, H-6a), 4.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.3 Hz, 1H, H-6b), 5.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.3 Hz, 1H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 18.9 (C-14), 22.2 (C-15), 23.0 (C-13), 24.5 (C-12), 31.7 (C-3), 41.5 (C-4), 50.3 (C-9), 53.7 (C-10), 110.9 (C-6), 112.7 (C-7), 130.5 (C-2), 143.5 (C-11), 145.9 (C-8), 146.4 (C-5), 201.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 218 (24) [M<sup>+</sup>], 203 (13), 175 (16), 135 (74), 107 (100), 91 (55), 41 (54).

**$\beta$ -Elemenol (269)**



M :  $220.35 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.64 (Ch/Ee 1:1)

250 mg (1.14 mmol) **266** werden in 10 mL trockenem THF gelöst und bei 0 °C mit 36 mg (0.94 mmol) LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Man lässt 5 min bei 0 °C rühren und gibt anschließend tropfenweise H<sub>2</sub>O und 6 N NaOH zu, verdünnt mit Diethylether und filtriert über Kieselgel. Es wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 10:1).

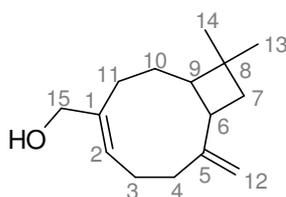
Ausbeute: 200 mg (0.91 mmol, 80 %) farbloses Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3343, 2969, 2931, 1644, 1454, 1440, 1374, 1004, 909.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 0.87 (s, 3H, H-15), 0.89 (s, 3H, H-14), 1.63 (s, 3H, H-12) 1.71 (s, 3H, H-13), 1.6-2.5 (m, 5H, H-3, H-9, H-10), 4.06 (m, 1H, H-1), 4.80 (br, 1H, H-7a), 4.87 (br, 1H, H-7b), 5.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.6 Hz, 1H, H-6a), 5.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.3 Hz, 1H, H-6b), 6.22 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.5 Hz, 1H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 18.4 (C-14), 20.9 (C-15), 23.4 (C-13), 24.8 (C-12), 30.0 (C-3), 43.9 (C-4), 51.9 (C-9), 54.3 (C-10), 67.2 (C-1), 109.7 (C-6), 112.0 (C-7), 128.3 (C-2), 131.2 (C-11), 145.7 (C-8), 147.8 (C-5).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 220 (11) [M<sup>+</sup>], 202 (13), 187 (14), 159 (19), 121 (42), 107 (58), 83 (60), 55 (47), 41 (100).

**14-Hydroxyisocaryophyllen (272)**

$$M : 220.35 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.62 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

300 mg (1.47 mmol) Caryophyllen (**267**) werden in 15 mL Ethanol gelöst mit 165 mg (1.48 mmol)  $SeO_2$  versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, wobei sich die Lösung gelb verfärbt. Man gibt  $H_2O$  zu und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung und  $NaCl$ -Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 119 mg (0.54 mmol, 37 %) farbloses Öl

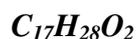
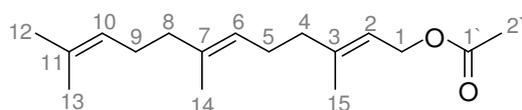
**IR** (v ( $cm^{-1}$ )): 3336, 3069, 1628, 1377, 1365, 1010, 884.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.94 (s, 3H, H-13), 0.97 (s, 3H, H-14), 1.4 - 1.8 (m, 5H, H-7, H-9, H-10), 2.1 - 2.5 (m, 7H, H-3, H-4, H-6, H-11), 3.98 (d,  $^4J_{HH} = 0.94$  Hz, 2H, H-15), 4.72 (d,  $^4J_{HH} = 1.42$  Hz, 1H, H-12a), 4.79 (d,  $^4J_{HH} = 1.81$  Hz, 1H, H-12b), 5.48 (t,  $^3J_{HH} = 7.79$  Hz, 1H, H-2).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 22.8 (C-13), 25.1 (C-10), 26.5 (C-3), 27.1 (C-11), 29.9 (C-14), 33.2 (C-4), 35.0 (C-8), 39.9 (C-7), 40.5 (C-6), 51.9 (C-9), 67.0 (C-15), 110.5 (C-12), 126.5 (C-2), 139.5 (C-1), 155.4 (C-5).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 220 (24) [ $M^+$ ], 203 (9), 189 (23), 176 (9), 107 (58), 83 (35), 55 (68), 41 (100).

### Farnesylacetat (**279**)<sup>234</sup>



$$M : 264.40 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.74 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

2.00 g (8.99 mmol) Farnesol (**237**) werden in 3.38 mL (3.67 g, 35.97 mmol) Essigsäureanhydrid gelöst und mit 1.2 mL Pyridin sowie einer Spatelspitze DMAP versetzt. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren, gibt anschließend Eis hinzu und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, gesättigter  $\text{CuSO}_4$ -Lösung und  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

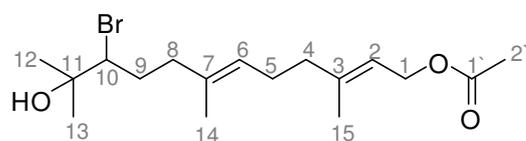
Ausbeute: 2.35 g (8.90 mmol, 99 %) farbloses Öl

**IR** (v ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2922, 1738, 1617, 1444, 1377, 1365, 1228, 1021, 953, 833.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.49 (br, 6H, H-12, H-13), 1.58 (br, 3H, H-14), 1.60 (br, 3H, H-15), 1.8–2.1 (m, 8H, H-4, H-5, H-8, H-9), 1.92 (s, 3H, H-2'), 4.48 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 2H, H-1), 4.99 (m, 2H, H-6, H-10), 5.25 (tq,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 15.7 (C-14), 16.1 (C-15), 17.3 (C-13), 23.0 (C-2'), 25.4 (C-12), 25.9 (C-5), 26.4 (C-9), 39.3 (C-4), 39.6 (C-8), 60.9 (C-1), 118.2 (C-2), 123.4 (C-6), 124.1 (C-10), 130.8 (C-11), 135.1 (C-7), 141.7 (C-3), 170.5 (C-1').

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 264 (4) [ $\text{M}^+$ ], 189 (6), 161 (11), 136 (30), 107 (27), 81 (58), 69 (100), 43 (96).

**10-Bromo-11-hydroxy-3,7,11-trimethyldodeca-2,6-dienylacetat (280)**<sup>234</sup>


$$M : 361.31 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.59 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

500 mg (1.9 mmol) Farnesylacetat (**279**) werden in 17 mL *tert*-Butanol gelöst und bei 12 °C ~ 20 mL H<sub>2</sub>O zugegeben, so dass sich die Phasen gerade noch mischen. Es werden 369 mg (2.07 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und man lässt langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether extrahiert. Man trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 3:1).

Ausbeute: 360 mg (0.99 mmol, 52 %) farbloses Öl

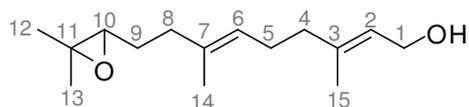
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3450, 2924, 2853, 1736, 1445, 1366, 1228, 1118, 1023, 955, 909.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.26 (s, 6H, H-12, H-13), 1.52 (s, 3H, H-14), 1.63 (s, 3H, H-15), 1.9 -2.4 (m, 8H, H-4, H-5, H-8, H-9), 1.97 (s, 3H, H-2'), 3.88 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-10), 4.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, H-1), 5.11 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 2H, H-6, H-10), 5.26 (tq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.8 (C-14), 16.4 (C-15), 23.1 (C-2'), 26.0 (C-5, C-13), 26.4 (C-12), 31.9 (C-9), 38.1 (C-8), 39.3 (C-4), 61.4 (C-1), 70.3 (C-10), 72.4 (C-11), 118.4 (C-2), 125.3 (C-6), 133.5 (C-7), 141.9 (C-3), 171.1 (C-1').

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 300 (2) [ $M^+$ -CH<sub>3</sub>COOH], 203 (21), 135 (43), 107 (16), 81 (100), 43 (78).

### 9-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3,7-dimethylnona-2,6-dien-1-ol (281a)<sup>234</sup>



$C_{15}H_{26}O_2$

M : 238.37  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.41 (Ch/Ee 1:1)

360 mg (0.99 mmol) **280** werden in 50 mL trockenem MeOH gelöst, mit 413 mg (2.98 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingeeengt, H<sub>2</sub>O zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 220 mg (0.92 mmol, 93 %) farbloses Öl

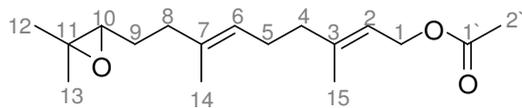
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3376, 2961, 2924, 2853, 1669, 1448, 1378, 1249, 1121, 1005, 868, 793, 679.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.18 (s, 3H, H-13), 1.22 (s, 3H, H-12), 1.54 (s, 3H, H-14), 1.58 (s, 3H, H-15), 1.6–2.3 (m, 8H, H-4, H-5, H-8, H-9), 2.63 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 1H, H-10), 4.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 2H, H-1), 5.08 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-6), 5.31 (tq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.9 (C-15), 16.2 (C-14), 23.3 (C-13), 24.8 (C-12), 26.1 (C-5), 27.2 (C-9), 36.3 (C-8), 39.4 (C-4), 58.5 (C-11), 59.1 (C-1), 64.2 (C-10), 123.8 (C-2), 124.5 (C-6), 134.2 (C-7), 138.8 (C-3).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 143 (4), 121 (12), 107 (18), 81 (84), 71 (69), 43 (100).

**9-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3,7-dimethylnona-2,6-dienylacetat (281b)**<sup>234</sup>



$C_{17}H_{28}O_3$

M : 280.40  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.59 (Ch/Ee 1:1)

220 mg (0.92 mmol) **281a** werden in 50 mL CHCl<sub>3</sub> gelöst und mit 0.35 mL (377 mg, 3.69 mmol) Essigsäureanhydrid, 0.12 mL (121 mg, 1.53 mmol) Pyridin und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren, gibt Eis hinzu und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, gesättigter CuSO<sub>4</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 260 mg (9.2 mmol, quant.) farbloses Öl

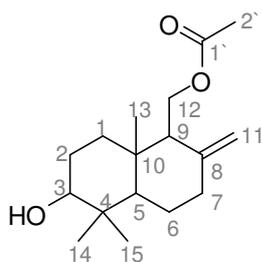
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2960, 2922, 2853, 1665, 1448, 1379, 1251, 1120, 1007, 868, 792, 679.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.17 (s, 3H, H-13), 1.21 (s, 3H, H-12), 1.53 (s, 3H, H-14), 1.62 (s, 3H, H-15), 1.96 (s, 3H, H-2'), 2.0–2.2 (m, 8H, H-4, H-5, H-8, H-9), 2.61 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 1H, H-10), 4.49 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 2H, H-1), 5.06 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-6), 5.26 (tq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 15.9 (C-15), 16.4 (C-14), 18.7 (C-13), 23.2 (C-2'), 24.8 (C-12), 26.1 (C-5), 27.3 (C-9), 36.2 (C-8), 39.4 (C-4), 58.2 (C-11), 61.3 (C-1), 64.0 (C-10), 118.4 (C-2), 124.2 (C-6), 134.5 (C-7), 141.9 (C-3), 170.9 (C-1').

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 280 (2) [ $\text{M}^+$ ], 143 (9), 121 (25), 81 (97), 71 (69), 43 (100).

**(6-Hydroxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylenedecahydronaphthalen-1-yl)methyl-acetat**  
**(287)**<sup>232,233</sup>



$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$

$M$  : 280.40  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.47 (Ch/Ee 1:1)

46 mg (0.18 mmol)  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  und 406 mg (7.38 mmol) Mn werden unter Argon in 15 mL trockenem THF suspendiert und ca. 10-15 min bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die Lösung grünlich färbt. Es werden langsam 260 mg (0.92 mmol) **281b**, gelöst in 5 mL THF, zugegeben. Die Lösung wird nacheinander mit 0.98 mL (895 mg, 7.38 mmol) 2,4,6-Collidin und 0.47 mL (401 mg, 3.69 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt, wobei sich die Lösung hellgrün verfärbt und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Es wird 2 N HCl zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 mL THF gelöst, mit 3.7 mL TBAF (1 M in THF) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Diethylether verdünnt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:0  $\rightarrow$  0:1).

Ausbeute: 50 mg (0.18 mmol) 20 % farbloses Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3405, 2924, 2854, 1739, 1457, 1367, 1234, 1031, 890.

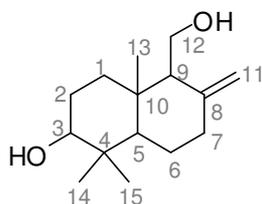
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.73 (s, 3H, H-13), 0.76 (s, 3H, H-15), 0.97 (s, 3H, H-14), 1.0–1.8 (m, 9H, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7), 1.99 (s, 3H, H-2'), 2.37 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-9), 3.23 (m, 1H, H-3), 4.1–4.3 (m, 2H, H-12), 4.51 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-11a), 4.84 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-11b), 5.47 (br, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.1 (C-13), 15.5 (C-15), 21.6 (C-2'), 23.4 (C-6), 27.7 (C-2), 28.3 (C-14), 36.9 (C-7), 37.4 (C-1), 38.7 (C-4), 39.1 (C-10), 53.2 (C-9), 54.2 (C-5), 61.5 (C-12), 78.5 (C-3), 107.7 (C-11), 146.2 (C-8), 171.4 (C-1').

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 280 (4) [M<sup>+</sup>], 264 (6), 220 (35), 202 (31), 187 (30), 159 (26), 135 (86), 93 (43), 81 (36), 43 (100).

**5-(Hydroxymethyl)-1,1,4a-trimethyl-6-methylendecahydronaphthalen-2-ol**

(278)<sup>232,233</sup>



**C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>**

M : 238.37  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.20 (Ch/Ee 1:1)

50 mg (0.18 mmol) **287** werden in 10 mL Methanol gelöst und mit 691 mg (5 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als 0.5 M wässrige Lösung versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gibt Diethylether zu und wäscht mit 2 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum ent-

## Experimenteller Teil

---

fernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:1).

Ausbeute: 43 mg (0.17 mmol, 99 %) farbloses Öl

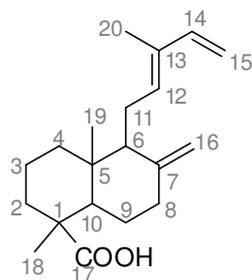
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3376, 2928, 2853, 1667, 1456, 1383, 1183, 1098, 1023, 967, 889.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.69 (s, 3H, H-13), 0.75 (s, 3H, H-15), 0.82 (s, 3H, H-14), 1.0–1.8 (m, 9H, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7), 2.39 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 1H, H-9), 3.24 (m, 1H, H-3), 3.7–3.8 (m, 2H, H-12), 4.63 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-11a), 4.92 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-11b), 5.47 51 (br, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.3 (C-13), 15.5 (C-15), 23.7 (C-6), 27.7 (C-2), 28.3 (C-14), 36.9 (C-7), 37.7 (C-1), 38.7 (C-4), 39.1 (C-10), 54.3 (C-5, C-9), 60.7 (C-12), 78.6 (C-3), 106.7 (C-11), 147.2 (C-8).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 238 (5) [M<sup>+</sup>], 220 (13), 202 (8), 187 (11), 152 (23), 135 (100), 107 (53), 93 (46), 55 (52), 41 (89).

**1,4a-Dimethyl-6-methylen-5-(3-methylpenta-2,4-dienyl)decahydronaphthalen-1-carbonsäure (292a)**<sup>235</sup>



$C_{20}H_{30}O_2$

M :  $302.45 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.64 (Ch/Ee 1:1)

180 g getrocknete Wacholderbeeren (*Fa. Ostmann*) werden zerkleinert und 30 h mit *n*-Hexan soxhlettiert. Es wird eingeeengt, der Rückstand in heißem MeOH gelöst und auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Die Wachse werden abfiltriert und der Rückstand wieder eingeeengt, in Diethylether gelöst und nacheinander mit jeweils 500 mL 6 %  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 5 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und 4 % NaOH extrahiert. Die erhaltenen Wasserphasen werden jeweils mit HCl angesäuert, mit DCM extrahiert, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Fraktion wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/De 100:0  $\rightarrow$  90:10).

Ausbeute: 6.14 g (20 mmol) hellgrünes Öl

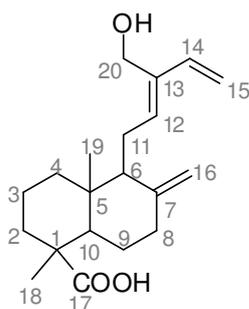
**IR** (v ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2932, 2845, 1690, 1646, 1447, 1384, 1262, 1177, 1030, 888, 795.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 0.65 (s, 3H, H-19), 1.24 (s, 3H, H-18), 0.9–2.2 (m, 12H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.77 (s, 3H, H-20), 2.41 (m, 2H, H-11), 4.50 (s, 1H, H-16a), 4.85 (s, 1H, H-16b), 5.0–5.3 (m, 2H, H-15), 6.35 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 10.9\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 17.6\text{ Hz}$ , 1H, H-12), 6.79 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 10.8\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 17.2\text{ Hz}$ , 1H, H-14), 11.99 (br, 1H, COOH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 12.7 (C-19), 19.6 (C-20), 19.8 (C-3), 22.1 (C-11), 26.8 (C-9), 28.9 (C-18), 37.8 (C-2), 38.4 (C-8), 39.1 (C-4), 40.3 (C-5), 44.7 (C-1), 56.2 (C-10), 56.6 (C-6), 107.8 (C-16), 113.1 (C-15), 131.3 (C-12), 131.5 (C-13), 138.9 (C-14), 146.8 (C-7), 184.6 (C-17).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 302 (26) [ $\text{M}^+$ ], 257 (11), 241 (14), 187 (11), 175 (31), 134 (42), 121 (100), 84 (76), 41 (79).

### 5-(3-(Hydroxymethyl)penta-2,4-dienyl)-1,4a-dimethyl-6-methylen-decahydro-naphthalen-1-carbonsäure (**295**)



$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$

M : 318.45  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.50 (Ch/Ee 1:1)

2.00 g (6.61 mmol) **292a** werden in 60 mL Ethanol gelöst und mit 741 mg (6.68 mmol)  $\text{SeO}_2$  versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gibt  $\text{H}_2\text{O}$  zu und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 70 mg (0.22 mmol, 3 %) farbloses Öl; 1.9 g (5.97 mmol) **292a** können zurückgewonnen werden

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3420, 2933, 1738, 1693, 1466, 1446, 1373, 1240, 1160, 1095, 1045, 901.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.61 (s, 3H, H-19), 1.23 (s, 3H, H-18), 0.8–2.2 (m, 12H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.41 (m, 2H, H-11), 4.37 (s, 2H, H-20), 4.59 (s, 1H, H-16a), 5.03 (s, 1H, H-16b), 5.0–5.3 (m, 2H, H-15), 6.33 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.4 Hz, 1H, H-12), 6.77 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.2 Hz, 1H, H-14).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.9 (C-19), 19.7 (C-18), 19.9 (C-3), 21.8 (C-11), 26.9 (C-9), 37.8 (C-2), 38.9 (C-8), 40.4 (C-4, C-5), 43.8 (C-1), 48.4 (C-10), 50.3 (C-6), 60.5 (C-20), 111.0 (C-16), 113.5 (C-15), 131.0 (C-12), 131.9 (C-13), 133.8 (C-14), 148.8 (C-7), 183.7 (C-17).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 318 (15) [M<sup>+</sup>], 300 (8), 262 (19), 199 (10), 173 (40), 121 (52), 81 (87), 41 (100).

### 5.3.9.2 Thymchinon-Ester 260

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 11 (AAV11):

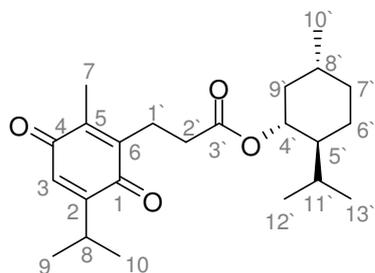
100 mg **2451-o**, 0.9 Äquivalente des entsprechenden Alkohols, 1 Äquivalent Pivalinsäureanhydrid und 0.2 Äquivalente DMAP werden in 25 mL trockenem CHCl<sub>3</sub> gelöst und über Nacht auf 50 °C erhitzt. Man gibt H<sub>2</sub>O zu, lässt ca. 1 h bei Raumtemperatur rühren und engt ein. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und mit H<sub>2</sub>O, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 10:1).

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 12 (AAV12):

100 mg **2451-o**, 1 Äquivalent Pivalinsäureanhydrid und 0.2 Äquivalente DMAP werden in 25 mL trockenem CHCl<sub>3</sub> gelöst und 2 h auf 50 °C erhitzt. Man tropft 0.9 Äquivalente des

entsprechenden Alkohols zu und lässt über Nacht bei 50 °C rühren. Man gibt H<sub>2</sub>O zu, lässt ca. 1 h bei Raumtemperatur rühren und engt ein. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und mit H<sub>2</sub>O, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 10:1).

### 2-(–)-Menthoxy-3-(thymochinon)propanoat (260a<sub>n=1</sub>)



$$M : 374.51 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.83 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

Ausbeute: 110 mg (0.29 mmol, 60 %) gelbes Öl

**260a<sub>n=1</sub>** wird nach AAV11 aus 130 mg (0.55 mmol) **2451**, 77 mg (0.49 mmol) (–)-Menthol, 0.11 mL (102 mg, 0.55 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2956, 2928, 2871, 1729, 1702, 1647, 1456, 1369, 1248, 1173, 1149, 982.

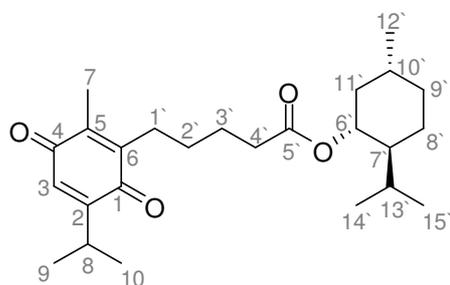
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-10`), 0.82 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 6H, H-12`, H-13`), 1.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–1.9 (m, 9H, H-5`, H-6`, H-7`, H-8`, H-9`, H-11`), 2.00 (s, 3H, H-8), 2.38 (m, 2H, H-2`), 2.38 (m, 2H, H-1`), 2.99 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.62 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, 1H, H-4`), 6.43 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 16.3 (C-7), 20.7 (C-9, C-10), 21.4 (C-12', C-13'), 21.9 (C-10'), 22.6 (C-1'), 23.5 (C-6', C-11'), 26.3 (C-8), 31.3 (8'), 33.1 (C-2'), 33.8 (C-7'), 34.2 (C-9'), 46.9 (C-5'), 74.4 (C-4'), 130.0 (C-3), 141.1 (C-5), 143.1 (C-6), 154.6 (C-2), 171.9 (C-3'), 186.7 (C-4), 188.0 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 376 (4) [ $\text{M}^+ + 2$ ], 374 (3) [ $\text{M}^+$ ], 238 (100), 238 (100), 236 (46), 220 (59), 175 (19), 138 (100), 83 (100), 57 (44).

$[\alpha]_D^{24}$   $-39.9$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl-5-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)pentanoat (260a<sub>n=3</sub>)**



$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$

$M$  :  $402.57 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.69 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 23 mg (0.06 mmol, 29 %) gelbes Öl

**260a<sub>n=3</sub>** wird nach AAV11 aus 60 mg (0.23 mmol) **245m**, 32 mg (0.20 mmol) (–)-Menthol, 0.05 mL (43 mg, 0.23 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 7 mg (0.06 mmol) DMAP erhalten.

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2955, 2930, 2870, 1728, 1649, 1456, 1370, 1241, 1176, 1147, 1040, 1009, 984, 732.

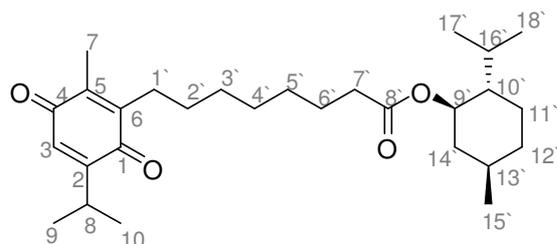
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-12'), 0.86 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.8 Hz, 6H, H-14', H-15'), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.3–1.9 (m, 13H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, H-4'), 2.48 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, H-1'), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 4.64 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.9 Hz, 1H, H-6'), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.3 (C-7), 20.7 (C-14', C-15'), 21.4 (C-9, C-10), 21.9 (C-12', C-13'), 23.4 (C-8'), 25.2 (C-3'), 26.3 (C-8), 26.4 (C-4'), 28.1 (C-2'), 29.1 (C-1'), 31.3 (C-4'), 34.3 (C-9'), 34.4 (C-11'), 46.9 (C-7'), 74.0 (C-6'), 129.9 (C-3), 140.1 (C-5), 144.7 (C-6), 154.5 (C-2), 172.9 (C-5'), 186.8 (C-4), 188.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 402 (4) [M<sup>+</sup>], 265 (14), 264 (100), 203 (6), 177 (4), 138 (10), 83 (18), 57 (9).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** –35.8 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl-8-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)octanoat (260a<sub>n=6</sub>)**



**C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>**

M : 444.65  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.81 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 15 mg (0.03 mmol, 33 %) gelbes Öl

**260a<sub>n=6</sub>** wird nach AAV11 aus 35 mg (0.11 mmol) **245n**, 16 mg (0.10 mmol) (–)-Menthol, 0.02 mL (22 mg, 0.11 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 7 mg (0.06 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2952, 2931, 2870, 1811, 1734, 1645, 1458, 1369, 1217, 1042, 1006.

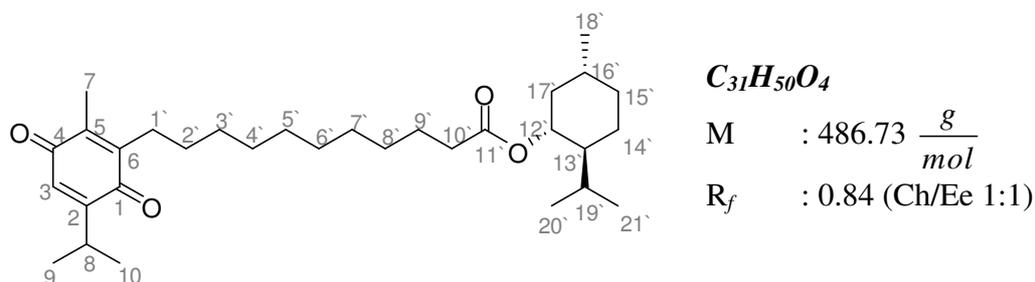
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-15'), 0.87 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 6H, H-17', H-18'), 1.0–1.9 (m, 19H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.94 (s, 3H, H-7), 1.95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H, H-7'), 2.24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H, H-1'), 2.99 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.64 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, 1H, H-9'), 6.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.0 (C-7), 16.3 (C-17', C-18'), 20.7 (C-9, C-10), 21.9 (C-15'), 23.4 (C-2'), 25.0 (C-11'), 26.2 (C-8), 26.5, 26.6, 28.8, 28.9, 29.0 (CH, CH<sub>2</sub>), 31.3 (C-13'), 34.3 (C-7'), 34.7 (C-12'), 40.9 (C-14'), 46.9 (C-10'), 73.9 (C-9'), 129.7 (C-3), 140.0 (C-5), 144.6 (C-6), 154.5 (C-2), 172.8 (C-8'), 186.8 (C-4), 187.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 444 (2) [M<sup>+</sup>], 306 (4), 264 (7), 199 (66), 171 (64), 138 (100), 83 (72), 55 (48).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** –41.3 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl-11-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclo-hexa-1,4-dienyl)undecanoat (260a<sub>n=9</sub>)**



Ausbeute: 124 mg (0.26 mmol, 88 %) gelbes Öl

**260a<sub>n=9</sub>** wird nach AAV11 aus 100 mg (0.29 mmol) **245o**, 40 mg (0.26 mmol) (-)-Menthol, 0.06 mL (53 mg, 0.29 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 7 mg (0.06 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2925, 2854, 1732, 1645, 1612, 1457, 1370, 1283, 1247, 1174, 1096, 1038, 984.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.86 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 3H, H-18<sup>′</sup>), 0.87 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 6H, H-20<sup>′</sup>, H-21<sup>′</sup>), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–1.9 (m, 25H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.24 (<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H, H-10<sup>′</sup>), 2.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 2H, H-1<sup>′</sup>), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.64 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, 1H, H-12<sup>′</sup>), 6.43 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

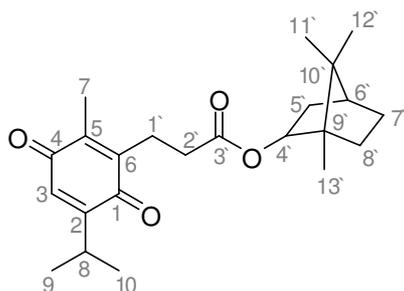
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.2 (C-7), 16.1 (C-21<sup>′</sup>), 16.3 (C-20<sup>′</sup>), 20.7 (C-9, C-10), 21.9 (C-18<sup>′</sup>), 23.3 (C-2<sup>′</sup>), 23.4 (C-14<sup>′</sup>), 26.2 (C-8), 26.5 (C-9<sup>′</sup>), 26.7 (C-1<sup>′</sup>), 27.1 (C-19<sup>′</sup>), 29.1, 29.2, 29.3, 29.4 (CH, CH<sub>2</sub>), 31.4 (C-16<sup>′</sup>), 34.3 (C-10<sup>′</sup>), 34.7 (C-15<sup>′</sup>), 40.9 (C-17<sup>′</sup>), 47.0 (C-13<sup>′</sup>), 73.8 (C-12<sup>′</sup>),

129.9 (C-3), 139.2 (C-5), 143.8 (C-6), 152.2 (C-2), 173.4 (C-11'), 187.0 (C-4), 188.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 486 (41) [M<sup>+</sup>], 415 (12), 348 (100), 95 (5), 83 (9), 55 (5).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -23.1 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl-3-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoat (260b<sub>n=1</sub>)**



**C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>**

M : 372.50  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.72 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 38 mg (0.10 mmol, 54 %) gelbes Öl

**260b<sub>n=1</sub>** wird nach AAV11 aus 50 mg (0.21 mmol) **245I**, 30 mg (0.19 mmol) (-)-Borneol, 0.04 mL (40 mg, 0.21 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2955, 2926, 2871, 1729, 1702, 1647, 1456, 1369, 1248, 1173, 1149, 982.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.78 (s, 3H, H-13'), 0.84 (s, 3H, H-12'), 0.87 (s, 3H, H-11'), 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–1.4 (m, 7H, H-

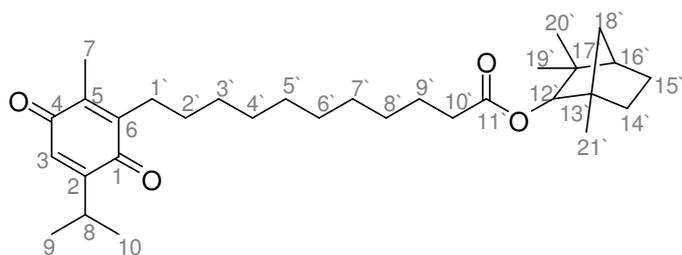
5', H-6', H-7', H-8'), 2.04 (s, 3H, H-7), 2.45 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2H, H-2'), 2.81 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2H, H-1'), 3.03 (dsept.,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H, H-8), 4.84 (m, 1H, H-4'), 6.47 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 13.5 (C-7, C-13'), 18.8 (C-12'), 19.7 (C-11'), 21.4 (C-9, C-10), 22.6 (C-1'), 26.7 (C-8), 27.1 (C-7'), 28.0 (C-8'), 33.1 (C-2'), 36.8 (C-5'), 44.8 (C-6'), 47.8 (C-10'), 48.7 (C-9'), 80.2 (C-4'), 130.2 (C-3), 141.1 (C-5), 143.2 (C-6), 154.7 (C-2), 172.9 (C-3'), 186.7 (C-4), 188.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 372 (11) [ $\text{M}^+$ ], 238 (10), 220 (73), 153 (17), 137 (100), 81 (59), 41 (23).

$[\alpha]_D^{24}$   $-11.2$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl-11-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)undecanoat (**260b<sub>n=9</sub>**)



**$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4$**

$M$  :  $484.71 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.74 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 60 mg (0.12 mmol, 43 %) gelbes Öl

**260b<sub>n=9</sub>** wird nach AAV11 aus 100 mg (0.29 mmol) **245o**, 40 mg (0.26 mmol) (+)-Fenchol, 0.06 mL (53 mg, 0.29 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 7 mg (0.06 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2926, 2856, 1731, 1646, 1458, 1372, 1285, 1250, 1172, 1098, 1033.

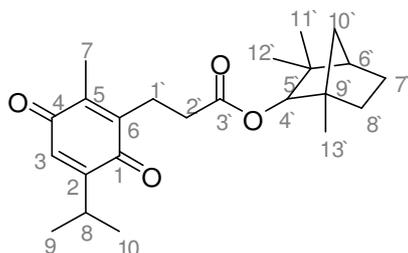
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.23 (s, 6H, H-19', H-20'), 1.24 (s, 3H, H-21'), 1.2–1.8 (m, 23H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.99 (s, 3H, H-7), 2.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 2H, H-10'), 2.44 (m, 2H, H-1'), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.33 (br, 1H, H-12'), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.3 (C-7), 17.1 (C-21'), 22.9 (C-2'), 25.7 (C-9, C-10), 25.0 (C-8, C-15'), 27.1 (C-19', C-20'), 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.8, 29.9 (CH, CH<sub>2</sub>), 30.0 (C-10'), 34.4 (C-18'), 35.2 (C-17'), 43.1 (C-16'), 47.9 (C-13'), 91.6 (C-12'), 130.0 (C-3), 139.5 (C-5), 143.8 (C-6), 154.5 (C-2), 173.9 (C-11'), 187.4 (C-4), 188.2 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 484 (3) [M<sup>+</sup>], 448 (5), 376 (31), 330 (18), 300 (6), 241 (63), 203 (86), 149 (28), 81 (53), 57 (100).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** +1.5 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl-3-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoat (260c<sub>n=1</sub>)**



**C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>**

**M** : 372.50  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.77 (Ch/Ee 1:1)

## Experimenteller Teil

---

Ausbeute: 20 mg (0.05 mmol, 28 %) gelbes Öl

**260c<sub>n=1</sub>** wird nach AAV11 aus 50 mg (0.21 mmol) **245I**, 30 mg (0.19 mmol) (+)-Fenchol, 0.04 mL (40 mg, 0.21 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2958, 2924, 2870, 1729, 1702, 1647, 1456, 1369, 1248, 1173, 1149, 982.

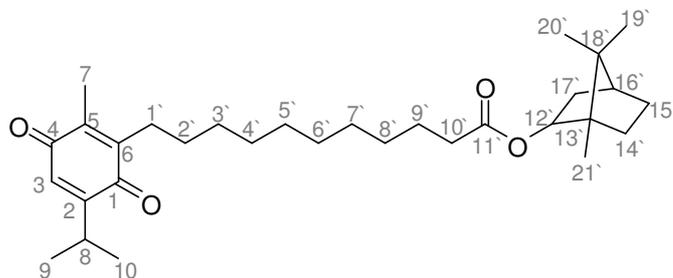
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.73 (s, 3H, H-11'), 0.99 (s, 3H, H-13'), 1.07 (s, 3H, H-12'), 1.0–1.7 (m, 7H, H-6', H-7', H-8', H-10'), 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 2.04 (s, 3H, H-7), 2.46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-2'), 2.81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-1'), 3.03 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.34 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-4'), 6.47 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.8 (C-7), 15.2 (C-11'), 15.6 (C-12'), 19.4 (C-13'), 20.1 (C-9, C-10), 22.6 (C-1'), 26.6 (C-7'), 29.7 (C-8), 32.8 (C-2'), 33.7 (C-8'), 39.4 (C-5'), 41.3 (C-9', C-10'), 48.3 (C-5'), 86.5 (C-4'), 130.1 (C-3), 134.5 (C-5), 143.2 (C-6), 154.7 (C-2), 172.8 (C-3'), 186.7 (C-4), 188.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 372 (2) [M<sup>+</sup>], 276 (3), 236 (9), 220 (100), 153 (24), 137 (64), 81 (76), 41 (13).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** +13.5 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl-11-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)undecanoat (260c<sub>n=9</sub>)**



$C_{31}H_{48}O_4$

M : 484.71  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.77 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 80 mg (0.17 mmol, 58 %) gelbes Öl

**260c<sub>n=9</sub>** wird nach AAV11 aus 100 mg (0.29 mmol) **245o**, 40 mg (0.26 mmol) (–)-Borneol, 0.06 mL (53 mg, 0.29 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 7 mg (0.06 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2926, 2855, 1732, 1646, 1458, 1372, 1285, 1250, 1172, 1098, 1033.

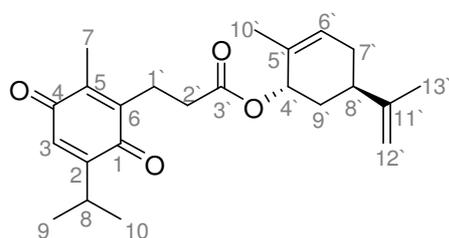
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.79 (s, 6H, H-19', H-20'), 0.87 (s, 3H, H-21'), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–2.0 (m, 20H, CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.3–2.5 (m, 3H, H-10', H-16'), 2.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H, H-1'), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 4.83 (tq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-12'), 6.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.5 (C-21'), 14.3 (C-7), 21.2 (C-19', C-20'), 21.4 (C-9, C-10), 24.9 (C-2'), 26.5 (C-8), 26.6 (C-9'), 26.7 (C-3'), 28.1, 28.7, 29.1, 29.3, 29.7, 29.8, 30.0 (CH, CH<sub>2</sub>), 34.4 (C-17'), 44.9 (C-16'), 48.7 (C-18'), 50.5 (C-13'), 78.9 (C-12'), 130.0 (C-3), 139.5 (C-5), 143.8 (C-6), 154.5 (C-2), 173.9 (C-11'), 187.4 (C-4), 188.2 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 430 (5), 376 (73), 330 (24), 203 (79), 179 (49), 69 (46), 43 (100).

$[\alpha]_D^{24}$  -4.4 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**3-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-enyl-3-(thymochinon)propanoat (260d)**



$C_{23}H_{30}O_4$

M : 370.48  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.79 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 70 mg (0.19 mmol, 36 %) gelbes Öl

**260d** wird nach AAV11 aus 140 mg (0.59 mmol) **2451**, 81 mg (0.53 mmol) (-)-Carveol, 0.12 mL (110 mg, 0.59 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 2964, 2927, 2857, 1730, 1649, 1615, 1450, 1366, 1229, 1217, 1167, 892.

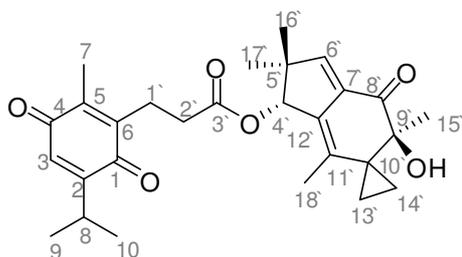
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 1.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.4–2.4 (m, 5H, H-7', H-8', H-9'), 1.58 (m, 3H, H-13'), 1.66 (br, 3H, H-10'), 2.00 (s, 3H, H-7), 2.43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, H-2'), 2.78 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, H-1'), 2.98 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.64 (m, 1H, H-4'), 4.67 (m, 1H, H-12'a), 4.68 (m, 1H, H-12'b), 5.54 (m, 1H, H-6'), 6.43 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 18.7 (C-7), 20.3 (C-13'), 20.7 (C-10'), 21.3 (C-9, C-10), 22.5 (C-1'), 26.4 (C-8), 32.9 (C-7'), 33.0 (C-9'), 33.5 (C-2'), 35.7 (C-8'), 70.9 (C-4'), 109.2 (C-12'), 125.9 (C-6'), 129.9 (C-3), 130.7 (C-5'), 132.6 (C-5), 140.9 (C-11'), 143.0 (C-6), 154.5 (C-2), 172.1 (C-3'), 186.6 (C-4), 187.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 370 (3) [ $\text{M}^+$ ], 220 (100), 191 (23), 178 (12), 134 (27), 119 (28), 91 (19), 41 (4).

$[\alpha]_D^{24}$   $-46.1$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Illudin-M-3-(Methyl-5-(1-methylethyl)-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoat (260e)**



$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_6$

$M$  :  $466.57 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.64 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 51 mg (0.11 mmol, 57 %) gelbes Öl

**260e** wird nach AAV11 aus 50 mg (0.21 mmol) **245I**, 50 mg (0.19 mmol) Illudin M (**229**), 0.04 mL (40 mg, 0.21 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten (Reaktionstemperatur  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 50\text{ }^\circ\text{C}$ ).

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3485, 2964, 2923, 2854, 1731, 1698, 1649, 1459, 1364, 1255, 1230, 1166, 1107, 945.

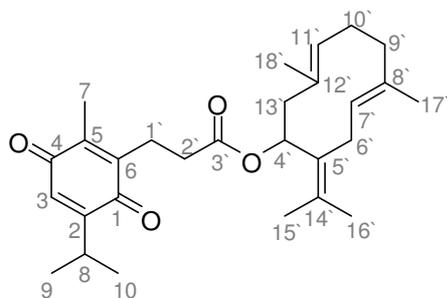
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.4–0.5 (m, 1H, H-13`a), 0.8–1.0 (m, 3H, H-13`b, H-14`), 1.01 (s, 3H, H-16`), 1.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.21 (s, 3H, H-17`), 1.37 (s, 3H, H-15`), 1.52 (s, 3H, H-18`), 2.08 (s, 3H, H-7), 2.51 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, H-2`), 2.86 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, H-1`), 3.06 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 3.56 (s, 1H, OH), 5.68 (s, 1H, H-4`), 6.51 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3), 6.53 (s, 1H, H-6`).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.5 (C-7), 21.0 (C-18`), 21.4 (C-15`), 21.7 (C-13`), 22.5 (C-14`), 24.7 (C-17`), 26.7 (C-9, C-10, C16`), 29.0 (C-8), 31.5 (C-10`), 32.6 (C-1`), 33.5 (C-2`), 48.8 (C-5`), 76.0 (C-9`), 79.2 (C-4`), 130.2 (C-3), 135.6 (C-12`), 135.6 (C-11`), 141.2 (C-5), 142.9 (C-7`), 144.5 (C-6), 146.1 (C-6`), 154.7 (C-2), 172.1 (C-3`), 186.7 (C-4), 187.9 (C-1), 200.0 (C-8`).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 466 (25) [M<sup>+</sup>], 394 (6), 386 (9), 323 (26), 230 (78), 219 (100), 187 (79), 118 (32), 91 (43), 43 (46).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** –41.4 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**Germacrol-3-(5-iso-propyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoat (260f)**



**C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>**

**M** : 438.59  $\frac{g}{mol}$

**R<sub>f</sub>** : 0.78 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 44 mg (0.10 mmol, 48 %) gelbes Öl

**260f** wird nach AAV11 aus 50 mg (0.21 mmol) **245I**, 42 mg (0.19 mmol) **268**, 0.04 mL (39 mg, 0.21 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2962, 2926, 1730, 1649, 1447, 1372, 1259, 1166, 1088, 1015, 863, 794.

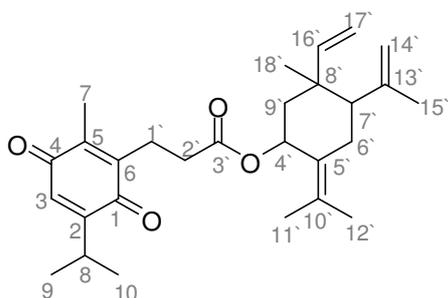
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.09 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 6H, H-9, H-10), 1.26 (s, 3H, H-17'), 1.36 (br, 3H, H-18'), 1.40 (s, 6H, H-15', H-16'), 1.4–2.0 (m, 4H, H-9', H-10'), 2.02 (s, 3H, H-7), 2.40 (br, 2H, H-2'), 2.61 (br, 2H, H-13'), 2.79 (br, 4H, H-1', H-6'), 3.02 (dsept.,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz, 1H, H-8), 4.47 (m, 1H, H-11'), 4.71 (m, 2H, H-4', H-7'), 6.47 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 11.8 (C-7), 15.6 (C-18'), 19.1 (C-17'), 21.1 (C-15', C-16'), 21.3 (C-6'), 21.4 (C-9, C-10), 22.6 (C-1'), 26.7 (C-8), 32.9 (C-10'), 33.7 (C-2'), 38.7 (C-9'), 47.0 (C-13'), 68.1 (C-4'), 127.0 (C-7'), 130.1 (C-3, C-14'), 130.4 (C-11'), 130.6 (C-5'), 133.1 (C-8'), 134.3 (C-12'), 137.8 (C-5), 143.1 (C-6), 154.7 (C-2), 171.6 (C-3'), 186.7 (C-4), 188.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 438 (2) [ $\text{M}^+$ ], 281 (3), 238 (6), 202 (100), 159 (39), 121 (26), 81 (34), 57 (42).

**$[\alpha]_D^{24}$**  +8.7 ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Elemenol-3-(5-iso-propyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoat (260g)**



$C_{28}H_{38}O_4$

M :  $438.60 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.77 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 44 mg (0.10 mmol, 48 %) gelbes Öl

**260g** wird nach AAV11 aus 50 mg (0.21 mmol) **2451**, 42 mg (0.19 mmol) **269**, 0.04 mL (39 mg, 0.21 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2962, 2926, 1730, 1649, 1447, 1372, 1259, 1166, 1088, 1015, 863, 794.

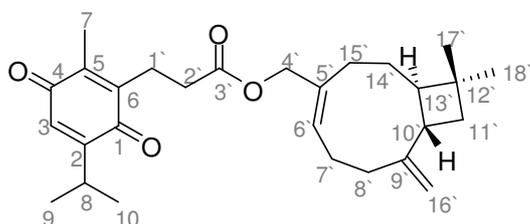
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.87 (m, 3H, H-18'), 1.0-2.0 (m, 5H, H-6', H-7', H-9'), 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.66 (br, 3H, H-15'), 1.73 (s, 6H, H-11', H-12'), 2.04 (s, 3H, H-7), 2.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-2'), 2.78 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-1'), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 4.64 (br, 1H, H-14'a), 4.83 (br, 1H, H-17'a), 4.89 (br, 1H, H-14'b), 4.93 (br, 1H, H-17'b), 5.36 (m, 1H, H-4'), 5.81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.4 Hz, 1H, H-16'), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.1 (C-7), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (C-6'), 19.2 (C-1'), 21.1 (C-9, C-10), 24.9 (C-18'), 25.9 (C-8), 30.4 (C-1'), 41.9 (C-8'), 44.7 (C-9'), 51.1 (C-7'), 56.0 (C-4'), 110.9 (C-17'), 113.2 (C-14'), 120.6 (C-10'), 130.4 (C-3), 136.7 (C-5), 145.9 (C-6), 146.2 (C-13'), 154.7 (C-2), 168.7 (C-3'), 186.7 (C-4), 188.0 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 438 (2) [M<sup>+</sup>], 241 (3), 202 (6), 119 (19), 91 (100), 57 (42).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** +0.6 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**14-Hydroxycaryophyllen-3-(5-iso-propyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)-propanoat (260h)**



**C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>**

**M** : 438.59  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.77 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 70 mg (0.16 mmol, 59 %) gelbes Öl

**260h** wird nach AAV11 aus 70 mg (0.29 mmol) **2451**, 59 mg (0.27 mmol) **272**, 0.06 mL (55 mg, 0.29 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2928, 2860, 1734, 1651, 1456, 1367, 1249, 1164, 882.

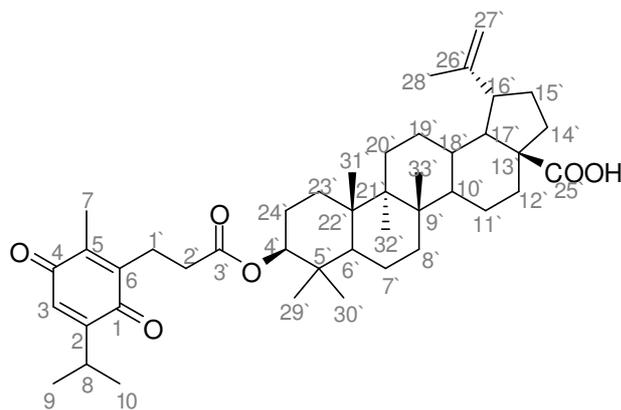
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.95 (s, 3H, H-18'), 0.98 (s, 3H, H-17'), 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.4–2.3 (m, 10H, H-7', H-8', H-11', H-14', H-15'), 2.03 (s, 3H, H-7), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-2'), 2.81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-1'), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.46 (br, 1H, H-4'), 4.73 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-16'a), 4.81 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-16'b), 5.54 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-6'), 6.47 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 11.8 (C-7), 21.4 (C-9, C-10), 22.9 (C-1'), 25.2 (C-18'), 26.2 (C-8), 26.7 (C-14'), 27.4 (C-17'), 29.2 (C-7'), 29.9 (C-15'), 32.9 (C-8'), 33.2 (C-2'), 34.7 (C-12'), 40.1 (C-11'), 40.3 (C-10'), 51.6 (C-13'), 68.7 (C-4'), 110.8 (C-15'), 129.0 (C-3), 130.6 (C-6'), 137.9 (C-5), 141.1 (C-5'), 143.0 (C-6), 154.7 (C-9'), 155.2 (C-2), 172.3 (C-3'), 186.7 (C-4), 187.9 (C-1).

$MS$  (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 438 (3) [ $M^+$ ], 322 (6), 287 (2), 238 (28), 220 (79), 159 (51), 133 (65), 91 (87), 57 (100).

$[\alpha]_D^{24}$   $-8.0$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**9-(3-(5-Isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoyloxy)-5b,8,8,11a,11b-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-1H-cyclopenta[a]chrysen-3a-carbonsäure (260i)**



$C_{43}H_{62}O_6$

$M$  :  $674.95 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.77 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 21 mg (0.03 mmol, 26 %) gelbes Öl

**260i** wird nach AAV12 aus 30 mg (0.12 mmol) **245I**, 50 mg (0.11 mmol) Betulinsäure (**273**), 0.02 mL (22 mg, 0.12 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3407, 2962, 2929, 2855, 1719, 1649, 1455, 1379, 1285, 1262, 1160, 1107, 1057, 951, 739.

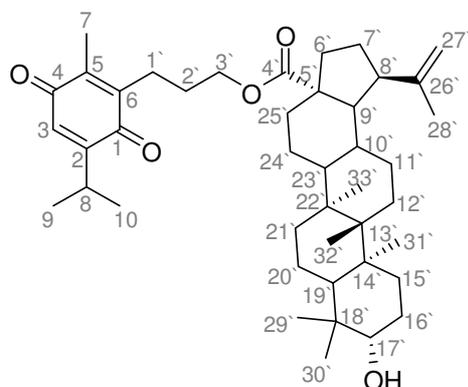
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.77 (m, 3H, H-32'), 0.81 (m, 3H, H-33'), 0.94 (m, 6H, H-30', H-31'), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.21 (s, 3H, H-29'), 1.1–2.0 (m, 22H, CH, CH<sub>2</sub>, H-7), 2.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, 2H, H-2'), 2.79 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, 2H, H-1'), 2.81 (m, 1H, H-16'), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 4.43 (m, 1H, H-4'), 4.49 (s, 1H, H-27'a), 4.71 (s, 1H, H-27'b), 6.46 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3), 9.64 (br, 1H, COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.6 (C-7), 15.9 (C-31', C-33'), 16.2 (C-32'), 16.5 (C-28'), 18.2 (C-7'), 19.3 (C-9, C-10, C-30'), 20.9, 21.4, 22.6 (CH, CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (C-8), 26.9, 29.7, 30.2, 31.7, 33.2, 33.9, 34.2, 37.0, 37.8, 37.9, 38.4 (CH, CH<sub>2</sub>), 40.7 (C-9'), 42.4 (C-21'), 46.5 (C-17'), 49.2 (C-16'), 50.3 (C-10'), 55.4 (C-6'), 56.3 (C-13'), 81.4 (C-4'), 109.9 (C-27'), 130.1 (C-3), 141.1 (C-5), 143.2 (C-6), 149.9 (C-26'), 154.7 (C-2), 172.3 (C-3'), 181.3 (C-25'), 186.7 (C-4), 188.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 674 (2) [M<sup>+</sup>], 628 (3), 439 (27), 395 (11), 274 (19), 238 (100), 189 (63), 121 (26), 57 (48).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** +8.7 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**3-(5-Isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propyl-9-hydroxy-5b,8,8,11a,11b-pentamethyl-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-1H-cyclopenta[a]chrysen-3a-carboxylat (275)**



M :  $660.97 \frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.47 (Ch/Ee 1:1)

50 mg (0.11 mmol) Betulinsäure (**273**), 0.05 mL (42 mg, 0.23 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP werden in 30 mL trockenem CHCl<sub>3</sub> gelöst und 2 h auf 50 °C erhitzt. Man tropft langsam 100 mg (0.45 mmol) **274**, gelöst in 5 mL CHCl<sub>3</sub>, zu und es wird über Nacht bei 50 °C gerührt. Man gibt H<sub>2</sub>O zu, lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren und engt ein. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und die wässrige Phase nochmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 19 mg (0.03 mmol, 27 %) gelbes Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3376, 2960, 2925, 2854, 1710, 1646, 1456, 1378, 1284, 1259, 1161, 1107, 1057, 952, 738.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.73 (s, 3H, H-32'), 0.79 (s, 3H, H-30'), 0.91 (s, 3H, H-31'), 0.94 (s, 3H, H-29'), 0.95 (s, 3H, H-33'), 1.0–2.3 (m, 24H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.67 (br, 5H, H-15', H-28'), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.59 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 2H, H-1'), 2.7–2.9 (m, 1H,

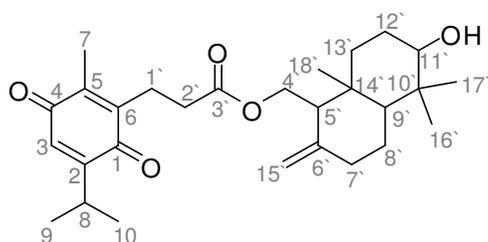
H-8`), 3.00 (dsept.,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz, 1H, H-8), 3.1–3.3 (m, 1H, H-17`), 4.06 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$  Hz, 2H, H-3`), 4.59 (br, 1H, H-27`a), 4.72 (br, 1H, H-27`b), 6.39 (br, 1H, OH), 6.44 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 14.7 (C-8), 15.3 (C-33`), 16.0 (C-31`), 16.1 (C-20`, C-32`), 18.3 (C-28`), 19.4 (C-29`, C-30`), 20.8 (C-9, C-10), 21.8 (C-24`), 24.8 (C-1`), 25.5 (C-8), 27.4, 27.9, 29.7, 30.5, 32.1, 34.3, 37.0, 37.2, 38.4, 38.8 (CH,  $\text{CH}_2$ ), 40.7 (C-22`), 42.4 (C-13`), 46.9 (C-9`), 49.2 (C-8`), 50.5 (C-23`), 55.3 (C-19`), 56.3 (C-5`), 65.9 (C-3`), 78.9 (C-17`), 109.7 (C-27`), 130.0 (C-3), 140.5 (C-5), 144.6 (C-6), 154.5 (C-2), 174.1 (C-4`), 187.5 (C-4), 188.0 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 660 (2) [ $\text{M}^+$ ], 410 (13), 395 (5), 233 (17), 189 (28), 135 (18), 69 (31), 57 (100).

**$[\alpha]_D^{24}$**  +2.1 ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(6-Hydroxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylendecahydronaphthalen-1-yl)methyl-3-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoat (260j)**



$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_5$

M : 456.61  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.57 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 40 mg (0.09 mmol, 42 %) gelbes Öl

**260j** wird nach AAV11 aus 55 mg (0.23 mmol) **245I**, 50 mg (0.21 mmol) **278**, 0.04 mL (43 mg, 0.23 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten (Reaktionstemperatur RT → 50 °C).

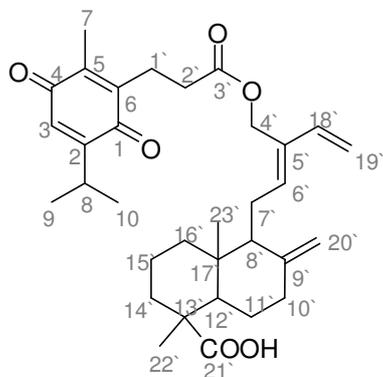
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3503, 2967, 2933, 2872, 1731, 1647, 1614, 1456, 1383, 1249, 1146, 1030, 891, 708.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.76 (m, 3H, H-18'), 0.8–2.0 (m, 10H, CH, CH<sub>2</sub>), 0.98 (br, 3H, H-17'), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.13 (br, 3H, H-16'), 2.01 (s, 3H, H-7), 2.40 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, H-2'), 2.76 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 2H, H-1'), 2.91 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-5'), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 3.24 (m, 1H, H-11'), 3.9–4.3 (m, 2H, H-4'), 4.49 (dd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-15'a), 4.82 (dd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-15'b), 5.47 (br, 1H, OH), 6.46 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.8 (C-18'), 15.5 (C-7), 21.1 (C-17'), 21.4 (C-9, C-10), 21.6 (C-16'), 23.2 (C-8'), 23.4 (C-1'), 26.7 (C-8), 26.9 (C-12'), 35.8 (C-2'), 38.7 (C-7', C-13'), 39.2 (C-10', C-14'), 54.2 (C-5'), 54.5 (C-9'), 61.7 (C-4'), 78.6 (C-11'), 107.7 (C-15'), 130.2 (C-3), 138.4 (C-5), 143.1 (C-6), 151.0 (C-6'), 154.7 (C-2), 172.6 (C-3'), 186.7 (C-4), 187.8 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 458 (14) [M<sup>+</sup>+2], 456 (7) [M<sup>+</sup>], 220 (100), 219 (36), 135 (13), 81 (15), 57 (18).

**5-(3-((3-(5-Isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoyloxy)-methyl)penta-2,4-dienyl)-1,4a-dimethyl-6-methylendecahydronaphthalen-1-carbonsäure (260k)**



$C_{33}H_{44}O_6$

M :  $536.69 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.72 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 70 mg (0.16 mmol, 34 %) gelbes Öl

**260k** wird nach AAV12 aus 50 mg (0.21 mmol) **245I**, 61 mg (0.19 mmol) **295**, 0.04 mL (39 mg, 0.21 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2929, 2855, 1728, 1694, 1649, 1448, 1375, 1248, 1150, 1031, 894.

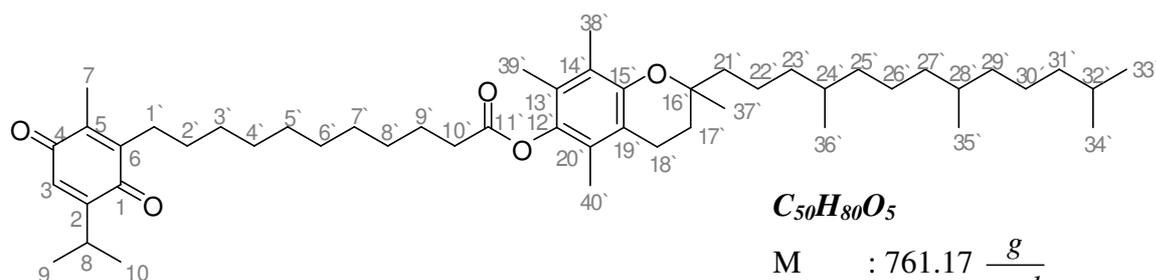
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.63 (s, 3H, H-23'), 0.87 (s, 3H, H-22'), 1.0–2.2 (m, 12H, CH, CH<sub>2</sub>) 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 2.02 (s, 3H, H-7), 2.42 (m, 4H, H-11, H-2'), 2.78 (m, 2H, H-1'), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 4.70 (s, 2H, H-4'), 5.04 (s, 1H, H-20'a), 5.17 (s, 1H, H-20'b), 5.34 (m, 2H, H-19'), 6.47 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3), 6.72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.1 Hz, 1H, H-6'), 6.82 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.1 Hz, 1H, H-18').

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 12.1 (C-23'), 14.2 (C-7), 19.6 (C-22'), 19.8 (C-15'), 21.4 (C-9, C-10), 22.4 (C-1'), 24.8 (C-7'), 26.7 (C-8), 27.0 (C-

11`), 32.6 (C-2`), 37.7 (C-14`), 38.5 (C-10`), 39.9 (C-16`), 43.7 (C-17`), 44.1 (C-13`), 52.8 (C-12`), 56.4 (C-8`), 60.2 (C-4`), 107.6 (C-20`), 113.6 (C-19`), 130.1 (C-3), 130.5 (C-6`), 135.4 (C-5`), 140.9 (C-5), 143.2 (C-6), 144.2 (C-18`), 149.8 (C-9`), 154.6 (C-2), 171.4 (C-3`), 183.6 (C-21`), 186.7 (C-4), 188.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), , m/z (%): 535 (11) [M<sup>+</sup>-H], 476 (6), 436 (3), 380 (6), 318 (7), 300 (43), 220 (100), 219 (58), 133 (57), 91 (77), 55 (67).

**2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl-11-(5-iso-propyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)undecanoat (260I)**



**C<sub>50</sub>H<sub>80</sub>O<sub>5</sub>**

M : 761.17  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.83 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 60 mg (0.12 mmol, 43 %) gelbes Öl

**260I** wird nach AAV11 aus 100 mg (0.29 mmol) **245o**, 111 mg (0.26 mmol) **136**, 0.06 mL (53 mg, 0.29 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 7 mg (0.06 mmol) DMAP erhalten.

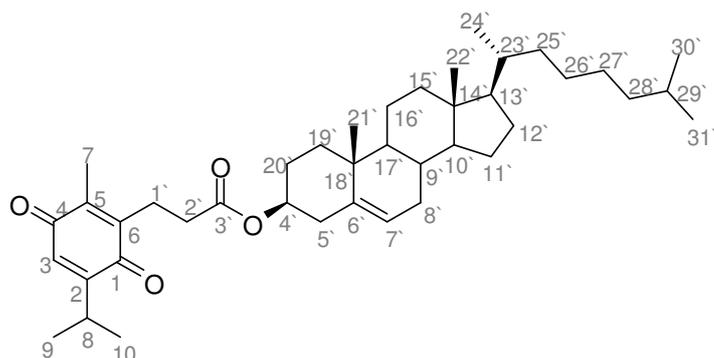
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2921, 2851, 1811, 1743, 1647, 1450, 1376, 1246, 1154, 1090, 1041, 1001, 940, 861.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-36`), 0.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 3H, H-35`), 0.86 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 6H, H-33`, H-34`), 0.9–1.9 (m, 23H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.96 (s, 3H, H-37`), 2.00 (s, 3H, H-40`), 2.08 (s, 3H, H-38`), 2.10 (s, 3H, H-7), 2.15 (s, 3H, H-39`), 2.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H, H-1`), 2.4–2.6 (m, 4H, H-10`, H-18`), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.2 (C-39`), 11.7 (C-38`), 12.2 (C-40`), 13.9 (C-7), 19.6, 20.6 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (C-9, C-10), 21.0, 22.6, 22.7 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (C-37`), 24.4 24.8, 24.9 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (C-8), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 29.2, 29.4, 29.5, 31.5, 31.6 (CH<sub>2</sub>), 32.7, 32.8 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (C-10`), 37.3, 37.4, 37.5, 39.9, 74.9, 117.3, 121.0, 122.9, 124.9 (C-Ar), 126.7 (C-3), 140.5 (C-Ar), 144.6 (C-5), 145.6 (C-6, C-12`), 149.3 (C-2), 172.4 (C-11`), 187.0 (C-4), 187.6 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 430 (100), 376 (26), 288 (28), 205 (83), 165 (100), 71 (81), 57 (100).

**10,13-Dimethyl-17-(7-methyloctan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-3-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoat (260m)**



**C<sub>41</sub>H<sub>62</sub>O<sub>4</sub>**

M : 604.90  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.78 (Ch/Ee 1:1)

## Experimenteller Teil

---

Ausbeute: 100 mg (0.16 mmol, 53 %) gelbes Öl

**260m** wird nach AAV11 aus 80 mg (0.34 mmol) **245I**, 118 mg (0.31 mmol) Cholesterol, 0.07 mL (63 mg, 0.34 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

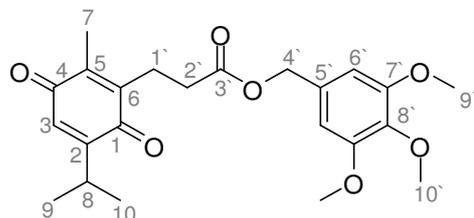
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2926, 2868, 1811, 1733, 1647, 1615, 1466, 1373, 1247, 1170, 1042, 1003, 893.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.63 (s, 3H, H-22'), 0.82 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 6H, H-30', H-31'), 0.96 (s, 3H, H-21'), 1.0–2.0 (m, 31H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 2.01 (s, 3H, H-7), 2.26 (m, 2H, H-5'), 2.39 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-2'), 2.78 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-1'), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.56 (m, 1H, H-4'), 5.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.8 Hz, 1H, H-7'), 6.45 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.8 (C-7, C-22'), 18.7 (C-24'), 19.2 (C-21'), 20.9 (C-16'), 21.4 (C-9, C-10), 22.4 (C-1'), 22.5 (C-30', C-31'), 23.8 (C-26'), 24.2 (C-11'), 26.4 (C-8), 27.7, 27.9, 28.2, 31.7, 31.8, 33.1, 35.7, 36.1, 36.5, 36.9, 38.1, 39.5, 39.7 (CH, CH<sub>2</sub>), 42.3 (C-14'), 49.9 (C-17'), 56.1 (C-13'), 56.6 (C-10'), 74.2 (C-4'), 122.7 (C-7'), 130.0 (C-3), 134.9 (C-5), 139.5 (C-6'), 143.1 (C-6), 154.6 (C-2), 171.7 (C-3'), 186.6 (C-4), 187.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 604 (7) [M<sup>+</sup>], 368 (100), 260 (12), 213 (8), 147 (16), 81 (15), 57 (24).

**3,4,5-Trimethoxybenzyl-3-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoat (260n)**



$C_{23}H_{28}O_7$

M : 416.46  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.61 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 84 mg (0.20 mmol, 48 %) gelbes Öl

**260n** wird nach AAV11 aus 111 mg (0.45 mmol) **245I**, 84 mg (0.42 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzylalkohol, 0.09 mL (88 mg, 0.47 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg (0.08 mmol) DMAP erhalten.

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2962, 1734, 1648, 1592, 1507, 1459, 1421, 1330, 1236, 1152, 1122, 1005, 825.

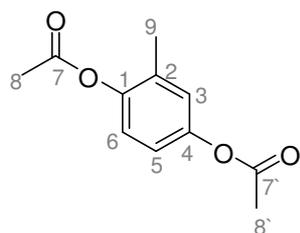
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.99 (s, 3H, H-7), 2.47 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, H-2'), 2.79 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 2H, H-1'), 2.98 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 3.79 (s, 3H, H-10'), 3.82 (s, 6H, H-9'), 4.99 (s, 2H, H-4'), 6.43 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 12.3 (C-7), 21.3 (C-9, C-10), 22.3 (C-1'), 26.6 (C-8), 32.7 (C-2'), 56.0 (C-9'), 60.7 (C-10'), 66.7 (C-4'), 105.5 (C-6'), 130.0 (C-3), 131.2 (C-5'), 137.9 (C-5), 141.0 (C-8'), 142.8 (C-6), 153.2 (C-7'), 154.5 (C-2), 172.1 (C-3'), 186.6 (C-4), 187.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 416 (25) [M<sup>+</sup>], 220 (20), 181 (100), 121 (5), 91 (9), 41 (15).

### 5.3.10 <sup>13</sup>C-Thymochinon (298)

#### 2,5-Diacetoxytoluol (308)<sup>242</sup>



$$M : 208.21 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.48 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

10 g (80.0 mmol) Toluolhydrochinon (**304**) werden unter Argon in 50 mL trockenem Pyridin gelöst und mit 50 mL Essigsäureanhydrid versetzt. Man lässt 18 h bei Raumtemperatur rühren, gibt Eis und Essigester hinzu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige nochmals mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter CuSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wird aus Diethylether/Pentan 1:30 bei -20 °C kristallisiert.

Ausbeute: 14.57 g (70.0 mmol, 90 %) farbloser Feststoff

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 1751, 1493, 1432, 1369, 1210, 1163, 1103, 1051, 1016, 917, 837.

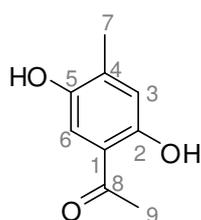
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.11 (s, 3H, H-9), 2.19 (s, 3H, H-8'), 2.23 (s, 3H, H-8), 6.87 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-5), 6.92 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-3), 6.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-6).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 15.9 (C-9), 20.4 (C-8 $^{\wedge}$ ), 20.7 (C-8), 119.6 (C-5), 122.4 (C-6), 123.6 (C-3), 131.2 (C-2), 146.5 (C-4), 147.8 (C-1), 168.8 (C-7 $^{\wedge}$ ), 169.1 (C-7).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 208 (12) [ $\text{M}^+$ ], 166 (42), 145 (13), 124 (90), 95 (32), 77 (53), 43 (100).

**Smp.** 51 °C (Lit. 49-50 °C<sup>317</sup>)

**1-(2,5-Dihydroxy-4-methylphenyl)ethanon (309)<sup>242</sup>**



**$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$**

**M** : 166.17  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.50 (Ch/Ee 1:1)

2.00 g (9.61 mmol) **308** werden unter Argon in 8.40 mL  $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  gelöst und 4 h auf 130 °C erhitzt. Man lässt abkühlen, gibt Eis hinzu und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1) und aus Essigester/Pentan 1:20 umkristallisiert.

Ausbeute: 718 mg (4.32 mmol, 45 %) gelber Feststoff

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3311, 2991, 1632, 1609, 1581, 1527, 1455, 1389, 1368, 1325, 1228, 1217, 1200, 1022, 954, 871, 845, 737.

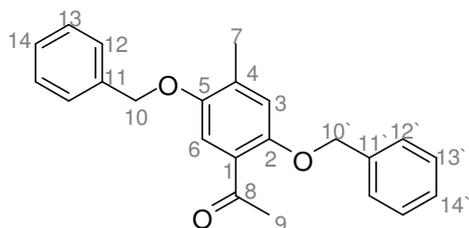
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.25 (s, 3H, H-7), 2.54 (s, 3H, H-9), 4.60 (br, 2H, OH), 6.75 (s, 1H, H-3), 7.07 (s, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.9 (C-7), 26.5 (C-9), 112.8 (C-6), 120.1 (C-3), 117.7 (C-1), 128.8 (C-4), 146.7 (C-5), 156.5 (C-2), 203.7 (C-8).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 166 (85) [M<sup>+</sup>], 151 (100), 95 (11), 65 (12), 43 (45).

**Smp.** 144 °C (Lit. 147 °C<sup>318</sup>)

### 1-(2,5-Bis(benzyloxy)-4-methylphenyl)ethanon (307)



**C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>**

M : 346.42  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.77 (Ch/Ee 1:1)

200 mg (1.2 mmol) **309** werden unter Argon in 10 mL trockenem THF gelöst und mit 630 mg (4.56 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Es wird auf 80 °C erwärmt und 0.31 mL (451 mg, 2.64 mmol) Benzylbromid sowie 12.5 µL trockenes DMF zugegeben. Nach 15 h wird abgekühlt und H<sub>2</sub>O zugegeben. Es wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 350 mg (1.01 mmol, 84 %) hellgelber, amorpher Feststoff

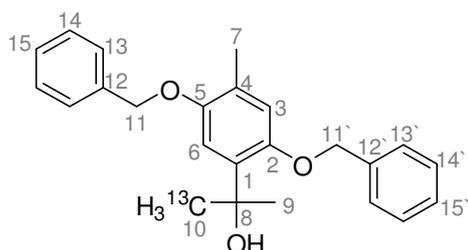
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3033, 2925, 1738, 1641, 1621, 1493, 1453, 1405, 1368, 1325, 1255, 1214, 1198, 1018, 868.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.29 (s, 3H, H-7), 2.58 (s, 3H, H-9), 5.06 (s, 2H, H-10), 5.11 (s, 2H, H-10'), 6.87 (s, 1H, H-3), 7.24 (s, 1H, H-6), 7.3–7.5 (m, 10H, H-Ar).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.9 (C-7), 32.3 (C-9), 70.4 (C-10), 71.4 (C-10'), 112.6 (C-6), 116.1 (C-3), 125.9 (C-1), 127.3 (C-12), 127.6 (C-12'), 127.8 (C-14), 128.2 (C-14'), 128.5 (C-13), 128.6 (C-13'), 134.2 (C-4), 136.5 (C-11), 137.2 (C-11'), 150.9 (C-5), 152.9 (C-2), 198.7 (C-8).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 346 (67) [M<sup>+</sup>], 304 (47), 255 (46), 213 (37), 181 (12), 122 (15), 91 (100), 65 (86).

### 2-(2,5-Bis(benzyloxy)-4-methylphenyl)propan-2-ol (306)



$$M : 363.45 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.65 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

277 mg (9.35 mmol) Mg werden in 50 mL trockenem Diethylether suspendiert und langsam mit 0.44 mL (1.00 g, 6.99 mmol) <sup>13</sup>CH<sub>3</sub>I versetzt. Man lässt ca. 1 h bei Raumtemperatur rühren und gibt anschließend 1.62 g (4.66 mmol) **307**, gelöst in 30 mL trockenem Benzol hinzu. Man lässt 10 min bei Raumtemperatur rühren und entfernt anschließend den Diethylether im Vakuum. Die benzolische Lösung wird 7 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether überschichtet und mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Es wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 8:1).

Ausbeute: 1.20 g (3.31 mmol, 71 %) hellgelber, amorpher Feststoff

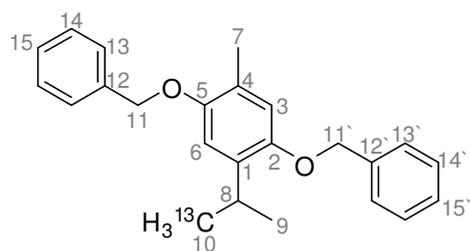
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3433, 3031, 2926, 1499, 1453, 1400, 1381, 1367, 1212, 1191, 1025, 945, 873, 733, 695.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.58 (d, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 126.6 Hz, 3H, H-10), 1.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.9 Hz, 3H, H-9), 2.26 (s, 3H, H-7), 4.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 3.6 Hz, 1H, OH), 5.03 (s, 2H, H-11'), 5.09 (s, 2H, H-11), 6.83 (s, 1H, H-3), 6.93 (s, 1H, H-6), 7.3–7.5 (m, 10H, H-Ar).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.4 (C-7), 29.9 (C-9, C-10), 71.1 (C-11'), 71.2 (C-11), 72.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>CC</sub> = 40.9 Hz, C-8), 111.3 (C-6), 115.5 (C-3), 126.6 (C-1), 127.4, 127.6, 127.8, 128.2, 128.5, 128.8 (C-Ar), 134.2 (C-12'), 136.7 (C-12), 137.7 (C-4), 150.1 (C-2), 150.9 (C-5).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 363 (13) [M<sup>+</sup>], 255 (10), 164 (11), 91 (100), 65 (12).

### (2-Isopropyl-5-methyl-1,4-phenylen)bis(oxy)bis(methylen)dibenzol (311)



$$M : 347.45 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.78 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

1.2 g (3.3 mmol) **306** werden in 60 mL trockenem DCM gelöst und bei –78 °C mit TFA (1.27 mL, 1.88 g, 16.5 mmol) versetzt. Man tropft langsam 0.79 mL (576 mg, 4.95 mmol) Et<sub>3</sub>SiH zu. Es wird ca. 1 h bei –78 °C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 h wird eingengt, der Rückstand in Diethylether gelöst und mit

gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Ausbeute: 1.0 g (2.9 mmol, 87 %) farbloser, amorpher Feststoff

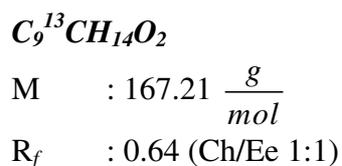
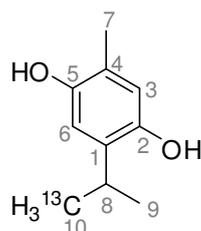
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2957, 2921, 2873, 1656, 1607, 1514, 1452, 1403, 1387, 1261, 1218, 1197, 1043, 1025, 846, 730, 697.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.24 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 125.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 3H, H-10), 1.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-9), 2.29 (s, 3H, H-7), 3.42 (sept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-8), 5.05 (s, 2H, H-11'), 5.07 (s, 2H, H-11), 6.81 (s, 1H, H-6), 6.84 (s, 1H, H-3), 7.3–7.5 (m, 10H, H-Ar).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.3 (C-7), 23.0 (C-9, C-10), 26.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>CC</sub> = 34.2 Hz, C-8), 71.1 (C-11, C-11'), 111.3 (C-6), 115.6 (C-3), 125.0 (C-4), 127.2, 127.4, 127.7, 127.8, 128.5 (C-Ar), 135.7 (C-12, C-12'), 137.9 (C-1), 150.0 (C-2), 151.3 (C-5).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 347 (73) [M<sup>+</sup>], 256 (14), 91 (100), 65 (47).

### 2-Isopropyl-5-methylbenzol-1,4-diol (305)



## Experimenteller Teil

---

1.00 g (2.88 mmol) **311** werden in 20 mL Methanol gelöst (Wärme, Ultraschall) und mit 30 mg Pd/C (5 %) versetzt. Man lässt unter H<sub>2</sub>-Überdruck ca. 1.5 h bei Raumtemperatur rühren (DC-Kontrolle). Anschließend wird über Celite<sup>®</sup> filtriert, mit MeOH und Essigester gewaschen und eingengt. Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 410 mg (2.45 mmol, 85 %) farbloser Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3412, 2959, 2869, 1611, 1514, 1460, 1417, 1377, 1356, 1243, 1194, 1171, 1133, 1021, 911, 872, 820.

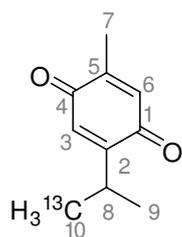
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.19 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 125.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-10), 1.19 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-9), 2.14 (s, 3H, H-7), 3.11 (m, 1H, H-8), 4.50 (br, 2H, OH), 6.52 (s, 1H, H-3), 6.61 (s, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.4 (C-7), 22.6 (C-9, C-10), 26.4 (C-8), 113.2 (C-6), 117.7 (C-3), 121.6 (C-4), 133.1 (C-1), 146.3 (C-5), 147.8 (C-2).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 167 (100) [M<sup>+</sup>], 151 (100), 124 (49), 107 (26), 77 (45), 53 (23), 39 (47).

**Smp.** 142 °C (Lit. 143 °C<sup>319</sup>)

<sup>13</sup>C-Thymochinon (298)



M :  $165.19 \frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.73 (Ch/Ee 1:1)

410 mg (2.45 mmol) **305** werden in 60 mL CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 1:1 gelöst und mit 3.36 g (6.13 mmol) CAN versetzt. Man lässt 10 min bei Raumtemperatur rühren und gibt anschließend H<sub>2</sub>O und DCM zu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase nochmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wird aus Pentan auskristallisiert.

Ausbeute: 390 mg (2.36 mmol, 96 %) gelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2967, 2873, 1659, 1611, 1466, 1354, 1241, 1132, 1023, 911.

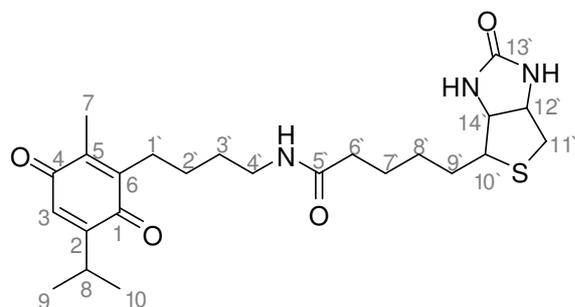
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.88 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 126.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 3H, H-10), 0.88 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH</sub> = 4.9 Hz, 3H, H-9), 1.78 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 3H, H-7), 2.76 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-8), 6.26 (s, 1H, H-3), 6.35 (q, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.0 (C-7), 21.1 (C-9, C-10), 26.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>CC</sub> = 35.5 Hz, C-8), 130.3 (C-3), 133.7 (C-6), 145.0 (C-5), 154.6 (C-2), 186.9 (C-1), 188.1 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 165 (12) [M<sup>+</sup>], 163 (31), 141 (10), 136 (17), 121 (11), 110 (14), 95 (18), 85 (28), 73 (100), 57 (48), 45 (97), 41 (69).

*Smp.* 45 °C

### 5.3.11 *N*-(4-(Thymochinon)butyl)-5-(biotin)pentanamid (314)



$C_{24}H_{35}N_3O_4S$

M : 461.62  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.31 (DCM/MeOH 12:1)

52 mg (0.21 mmol) Biotin (**312**) und 10 mg (0.06 mmol) HOBt werden in 20 mL trockenem DMF gelöst und 50 mg (0.23 mmol) DCC zugegeben. Man lässt 3 h bei Raumtemperatur rühren und gibt anschließend 50 mg (0.21 mmol) **245s** sowie eine Spatelspitze DMAP zu. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der verbleibende Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: DCM/MeOH 12:1).

Ausbeute: 40 mg (0.09 mmol, 41 %) gelbes Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3326, 2927, 2851, 2111, 1719, 1626, 1571, 1511, 1448, 1344, 1310, 1185, 1045, 891, 759.

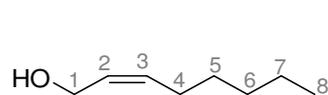
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.85 (m, 2H, H-3'), 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.1–1.7 (m, 8H, H-2', H-7', H-8', H-9'), 2.00 (s, 3H, H-7), 2.02 (m, 2H, H-6'), 2.2–2.4 (m, 4H, H-1', H-11'), 2.91 (m, 1H, H-10'), 3.13 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.07 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H, H-4'), 4.32 (m, 2H, H-12', H-14'), 6.46 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.8 (C-7), 21.4 (C-9, C-10), 24.9 (C-2'), 25.6 (C-7'), 26.7 (C-8), 27.9 (C-1'), 28.2 (C-9'), 28.8 (C-8'), 30.9 (C-3'), 32.5 (C-6'), 33.9 (C-4'), 40.5 (C-11'), 55.3 (C-10'), 60.1 (C-12'), 61.7 (C-14'), 130.0 (C-3), 137.6 (C-5), 144.7 (C-6), 154.6 (C-2), 163.4 (C-13'), 172.4 (C-5'), 187.0 (C-4), 188.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 464 (43) [M<sup>+</sup>+3], 227 (100), 218 (47), 166 (17), 97 (38), 67 (9).

### 5.3.12 “in vivo click chemistry”

**(Z)-Oct-2-en-1-ol (328)**<sup>250</sup>



**C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O**

M : 128.21  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.24 (Ch/Ee 4:1)

2.20 mL (2.50 g, 19.81 mmol) 2-Octin-1-ol (**327**) und 0.02 mL Chinolin werden in 30 mL Petrolether gelöst und mit 230 mg Lindlar-Katalysator versetzt. Die Lösung wird mit H<sub>2</sub> begast und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat mit 1 M HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 6:1).

Ausbeute: 2.54 g (19.81 mmol, quant.) farbloses Öl

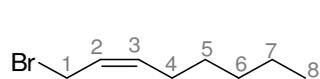
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3337, 2927, 2858, 1446, 1378, 1323, 1124, 1089, 1046, 948, 844.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 3H, H-8), 1.1–1.4 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.98 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-4), 2.63 (br, 1H, OH), 4.09 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 2H, H-1), 5.47 (m, 2H, H-2, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.8 (C-8), 22.4 (C-7), 27.2, 29.1, 31.3 (CH<sub>2</sub>), 58.2 (C-1), 128.4 (C-2), 132.5 (C-3).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 110 (24) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 95 (11), 81 (36), 68 (37), 57 (100), 53 (14).

**(Z)-1-Bromooct-2-en (329)**<sup>250</sup>



**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>Br**

M : 191.11  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.83 (Ch/Ee 1:1)

2.5 g (19.5 mmol) **328** werden bei 0 °C in 30 mL trockenem Diethylether gelöst und tropfenweise mit 8.75 mL (25.2 g, 93.1 mmol) PBr<sub>3</sub> versetzt. Man lässt 3 h bei Raumtemperatur und Lichtausschluss rühren und gibt anschließend Eis hinzu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 8:1).

Ausbeute: 3.58 g (18.72 mmol, 96 %) farbloses Öl

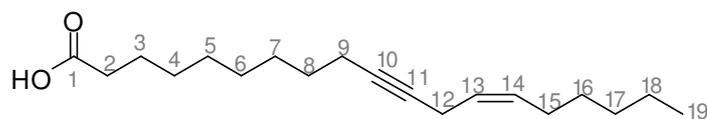
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2957, 2926, 2858, 1647, 1456, 1378, 1204, 1128, 1088, 951, 843, 750.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.84 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 3H, H-8), 1.2–1.4 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2.08 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H, H-4), 3.94 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, 2H, H-1), 5.61 (m, 2H, H-2, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.8 (C-8), 22.4 (C-), 26.8, 27.0, 28.7 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (C-1), 125.1 (C-2), 135.8 (C-3).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 191 (17) [M<sup>+</sup>], 189 (15), 133 (5), 109 (100), 67 (69), 55 (33).

**(Z)-Nonadec-13-en-10-insäure (330)**



**C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>**

M : 292.46  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.56 (Ch/Ee 1:1)

200 mg (1.09 mmol) 1-Undecinsäure (**319**) werden in 40 mL trockenem THF und 10 mL DMPU gelöst und auf –78 °C gekühlt. Es werden langsam 1.09 mL *n*-BuLi (2.1 M Lösung in Hexan) zugegeben und 1 h bei derselben Temperatur gerührt. Man tropft langsam 273 mg (1.43 mmol) **329**, gelöst in 5 mL THF, zu. Es wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, anschließend 1 M HCl zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 257 mg (0.88 mmol, 81 %) farbloses Öl

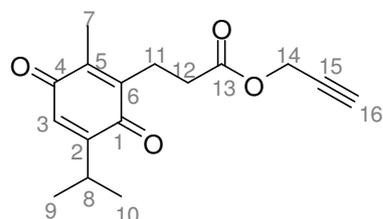
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2923, 2853, 2118, 1761, 1456, 1392, 1367, 1246, 1157, 1046, 1015, 873, 721.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 0.81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-19), 1.2–1.6 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 2H, H-2), 2.10 (m, 4H, H-9, H-15), 2.26 (m, 2H, H-12), 5.49 (m, 2H, H-13, H-14).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.9 (C-19), 18.2 (C-9, C-12), 22.4 (C-18), 24.5 (C-3), 28.3, 28.5, 28.7, 28.8, 28.9 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (C-2), 78.3 (C-11), 84.5 (C-10), 127.9 (C-14), 132.9 (C-13), 179.7 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 292 (7) [M<sup>+</sup>], 122 (14), 109 (13), 81 (100), 56 (74), 42 (59).

### Prop-2-ynyl-3-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoat (260o)



**C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>**

M : 274.31  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.71 (Ch/Ee 1:1)

Ausbeute: 30 mg (0.11 mmol, 58 %) gelbes Öl

**260o** wird nach AAV11 aus 50 mg (0.21 mmol) **245I**, 11 mg (0.19 mmol) Propargylalkohol, 0.04 mL (39 mg, 0.21 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg DMAP erhalten.

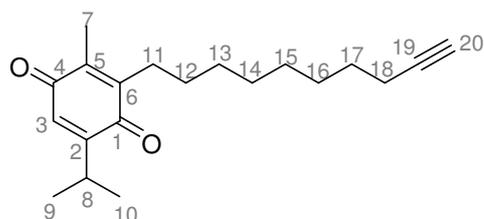
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3278, 2965, 1740, 1648, 1614, 1436, 1378, 1249, 1153, 1026, 893.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 2.02 (s, 3H, H-7), 2.44 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-16), 2.49 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, H-12), 2.81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H, H-11), 3.01 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 4.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H, H-14), 6.47 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.3 (C-7), 21.4 (C-9, C-10), 22.3 (C-11), 26.7 (C-8), 32.5 (C-12), 52.1 (C-14), 74.9 (C-16), 82.7 (C-15), 130.2 (C-3), 134.3 (C-5), 142.6 (C-6), 154.6 (C-2), 171.5 (C-13), 186.7 (C-4), 188.0 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 274 (77) [M<sup>+</sup>], 235 (29), 219 (14), 218 (100), 190 (100), 175 (75), 161 (29), 148 (36), 133 (14), 119 (16), 105 (18), 91 (31).

**3-(Dec-9-ynyl)-5-isopropyl-2-methylcyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (245t)**



**C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>**

M : 300.44  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.59 (Ch/Toluol 1:1)

Ausbeute: 39 mg (0.13 mmol, 26 %) gelbes Öl

**245t** wird nach AAV8 aus 100 mg (0.61 mmol) **198**, 89 mg (0.49 mmol) 1-Undecinsäure (**319**), 139 mg (0.61 mmol) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> und 13 mg (0.06 mmol) AgNO<sub>3</sub> erhalten.

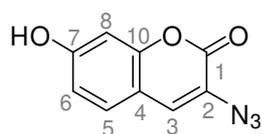
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3290, 2928, 2856, 1641, 1612, 1463, 1377, 1306, 1244, 893.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–1.4 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.49 (m, 2H, H-12), 1.91 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-20), 1.98 (s, 3H, H-7), 2.15 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 2H, H-18), 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 2H, H-11), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 6.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.2 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 11.7 (C-7), 18.3 (C-18), 21.4 (C-9, C-10), 26.7 (C-8), 28.4, 28.6, 28.9, 29.2, 29.8 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (C-20), 84.7 (C-19), 129.9 (C-3), 134.2 (C-5), 145.3 (C-6), 154.6 (C-2), 187.0 (C-4), 188.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 300 (37) [M<sup>+</sup>], 257 (10), 180 (19), 150 (100), 121 (53), 67 (52).

### 3-Azido-7-hydroxy-2H-chromen-2-on (316a)<sup>248</sup>



$$M : 203.15 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.58 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

5.52 g (40.00 mmol) 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**331**), 4.68 g (40.00 mmol) *N*-Acetylglycin (**332**) und 9.84 g (120.00 mmol) Natriumacetat werden in 200 mL Essigsäureanhydrid gelöst und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, gibt Eis hinzu und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL konz. HCl und 10 mL EtOH gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, verdünnt mit 40 mL Eiswasser und gibt bei 0 °C 2.75 g (40.00 mmol) NaNO<sub>2</sub> zu. Man lässt 15 min bei 0 °C rühren und gibt portionsweise 3.9 g (60.00 mmol) NaN<sub>3</sub> zu. Nach weiteren 30 min wird mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewa-

schen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 2:1) und anschließend nacheinander aus DCM/Pentan 1:10 und MeOH bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  kristallisiert.

Ausbeute: 894 mg (4.4 mmol, 11 %) gelber Feststoff

**IR** (v ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3299, 3051, 2116, 1678, 1622, 1509, 1457, 1343, 1319, 1259, 1225, 1121, 1070, 926, 837.

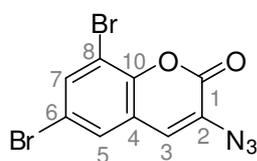
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, MeOD);  $\delta$  (ppm): 6.71 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz, 1H, H-8), 6.78 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz, 1H, H-6), 7.34 (s, 1H, H-3), 7.36 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz, 1H, H-5).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz, MeOD);  $\delta$  (ppm): 103.4 (C-8), 113.3 (C-4), 115.1 (C-6), 123.5 (C-2), 128.9 (C-5), 130.1 (C-3), 154.7 (C-7), 162.1 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 203 (24) [ $\text{M}^+$ ], 176 (35), 148 (100), 120 (76), 119 (37), 91 (45), 63 (22), 49 (26).

**Smp.** 120  $^\circ\text{C}$  (Zers.)

**3-Azido-6,7-dibromo-2H-chromen-2-on (316d)**



M :  $344.95 \frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.76 (Ch/Ee 1:1)

2.93 g (25.00 mmol) *N*-Acetylglycin (**332**) und 8.63 mL (6.30 g, 62.50 mmol) NEt<sub>3</sub> werden in 100 mL Benzol gelöst und mit 4.40 g (25.00 mmol) Benzolsulfonsäurechlorid versetzt. Man lässt 4 h bei Raumtemperatur rühren und gibt 5.00 g (17.86 mmol) 3,5-Dibromosalicylaldehyd (**335**) zu. Man erhitzt 2 h unter Rückfluss, kühlt ab und engt ein. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene, gelbe Öl wird in konz. HCl (30 mL) und EtOH (15 mL) gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 20 mL Eiswasser verdünnt. Es werden langsam 1.55 g (22.46 mmol) NaNO<sub>2</sub> zugegeben, 30 min bei 0 °C gerührt und portionsweise 1.80 g (27.69 mmol) NaN<sub>3</sub> zugefügt. Man lässt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1) und anschließend aus DCM/Pentan 1:10, Aceton und MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 862 mg (2.5 mmol, 14 %) gelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3336, 2164, 2137, 1716, 1684, 1526, 1446, 1336, 1240, 1134, 902, 849, 770, 700.

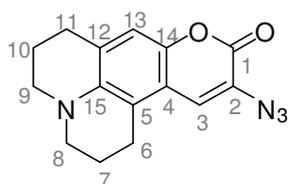
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 7.05 (s, 1H, H-3), 7.47 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-5), 7.76 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 110.9 (C-8), 117.7 (C-4), 121.7 (C-6), 123.4 (C-7), 128.4 (C-2), 128.6 (C-5), 135.8 (C-3), 147.0 (C-10), 155.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 345 (21) [ $\text{M}^+$ ], 317 (40), 289 (21), 273 (43), 192 (100), 182 (19), 130 (4), 100 (44), 75 (29), 51 (37).

**Smp.** 127 °C (Zers.)

**9-Azido-2,3,5,6-tetrahydro-1H,4H-oxa-3a-aza-benzo[de]anthracen-10-on (316c)**<sup>248</sup>



$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$

$M$  : 282.30  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.55 (Ch/Ee 1:1)

2.90 g (11.31 mmol) 10-Amino-2,3,6,7-tetrahydro-11-oxo-1H-benzo[b]pyrano-[6,7,8-i,j]isoquinolizin (**340**) werden in 29 mL 17 %iger HCl gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt tropfenweise 928 mg (13.45 mmol)  $\text{NaNO}_2$ , gelöst in 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$  zu und lässt 1 h bei 0 °C rühren. Es wird mit 100 mL Eiswasser verdünnt und man gibt langsam 1.89 g (29.07 mmol)  $\text{NaN}_3$  zu. Man lässt weitere 30 min bei 0 °C rühren und stellt den pH-Wert durch Zugabe von gesättigter Kaliumacetatlösung auf 4 ein. Es wird über Nacht bei 0 °C gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei ist darauf zu achten, dass die Lösung nicht über 30 °C erwärmt wird. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 2:1).

Ausbeute: 37 mg (0.13 mmol, 1 %) gelb-grünes Öl

## Experimenteller Teil

---

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3240, 2929, 2146, 1709, 1610, 1555, 1520, 1445, 1365, 1310, 1168, 1021.

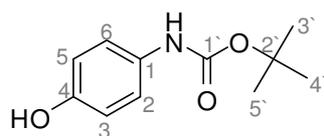
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.8–2.0 (m, 4H, H-7, H-10), 3.1–3.3 (m, 6H, H-6, H-8, H-9, H-11), 6.78 (s, 1H, H-3), 6.83 (s, 1H, H-13).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) : 20.6 (C-10), 21.3 (C-7), 27.1 (C-6), 29.7 (C-11), 49.3 (C-8, C-9), 114.5 (C-4), 124.3 (C-13), 128.4 (C-2), 128.8 (C-12), 135.8 (C-3), 138.8 (C-5), 155.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 282 (6) [M<sup>+</sup>], 275 (43), 254 (15), 213 (100), 185 (21), 72 (38), 60 (66), 44 (78), 42 (34).

### 5.3.13 HDAC-Inhibitoren

#### *tert*-Butyl-4-hydroxyphenylcarbammat (**345**)



$$M : 209.24 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.46 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

500 mg (4.58 mmol) *p*-Aminophenol (**343**) und 770 mg (9.16 mmol) NaHCO<sub>3</sub> werden in 40 mL THF/H<sub>2</sub>O 1:1 gelöst und mit 1.18 g (5.40 mmol) Di-*tert*-butoxydicarbonat versetzt. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren, verdünnt mit H<sub>2</sub>O und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 925 mg (4.42 mmol, 96 %) farbloser Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3359, 2979, 1743, 1696, 1609, 1522, 1436, 1367, 1310, 1227, 1157, 1107, 1056, 1015, 828, 733.

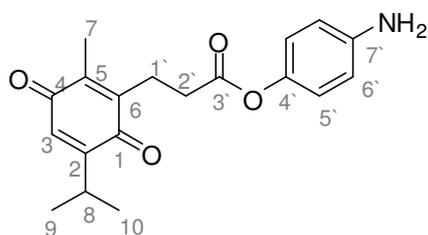
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.50 (s, 9H, H-3', H-4', H-5'), 6.34 (br, 1H, NH), 6.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 2H, H-2, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 28.3 (C-3', C-4', C-5'), 80.9 (C-2'), 115.7 (C-3, C-5), 121.4 (C-2, C-6), 130.9 (C-1), 152.1 (C-1').

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 209 (11) [M<sup>+</sup>], 153 (72), 109 (62), 81 (6), 57 (100), 41 (29).

**Smp.** 141 °C (Lit. 142-143 °C<sup>320</sup>)

**4-Aminophenyl-3-(5-isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)-propanoat (346)**



**C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>**

**M** : 327.37  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.38 (Ch/Ee 1:1)

220 mg (0.93 mmol) **2451**, 175 mg (0.84 mmol) **345**, 0.19 mL (173 mg, 0.93 mmol) Pivalinsäureanhydrid und 10 mg DMAP werden in 25 mL trockenem CHCl<sub>3</sub> gelöst und über Nacht auf 50 °C erhitzt. Man lässt abkühlen und engt ein. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst, mit H<sub>2</sub>O, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 20 mL DCM gelöst, mit 5

## Experimenteller Teil

---

mL TFA versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt H<sub>2</sub>O zu, wäscht die organische Phase mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:1).

Ausbeute: 100 mg (0.31 mmol, 33 %) oranges Öl

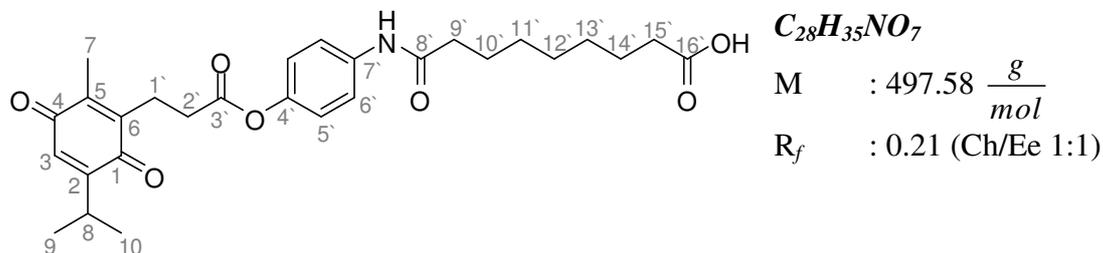
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3340, 2970, 1733, 1651, 1609, 1592, 1459, 1420, 1337, 1310, 1226, 1152, 830, 733.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.09 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 6H, H-9, H-10), 2.06 (s, 3H, H-7), 2.65 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-2<sup>^</sup>), 2.89 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-1<sup>^</sup>), 3.02 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 3.47 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.48 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3), 6.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 2H, H-6<sup>^</sup>), 6.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 2H, H-5<sup>^</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 15.5 (C-7), 21.3 (C-9, C-10), 22.4 (C-1<sup>^</sup>), 26.7 (C-8), 32.8 (C-2<sup>^</sup>), 115.5 (C-6<sup>^</sup>), 121.9 (C-5<sup>^</sup>), 130.1 (C-3), 141.3 (C-5), 141.8 (C-7<sup>^</sup>), 142.6 (C-4<sup>^</sup>), 144.3 (C-6), 154.6 (C-2), 171.4 (C-3<sup>^</sup>), 186.7 (C-4), 187.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 328 (21) [M<sup>+</sup>+1], 235 (7), 164 (72), 92 (74), 57 (100), 43 (58).

**9-(4-(3-(5-Isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl)propanoyloxy)-phenyl-amino)-9-oxononansäure (344)**



100 mg (0.31 mmol) **346**, 57 mg (0.31 mmol) Azelainsäure und 4 mg DMAP (0.03 mmol) werden in 15 mL trockenem CHCl<sub>3</sub> gelöst und langsam 63 mg (0.31 mmol) DCC, gelöst in 10 mL CHCl<sub>3</sub>, zutropft. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gibt H<sub>2</sub>O zu und extrahiert mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/EE 1:1 → 0:1).

Ausbeute: 70 mg (0.14 mmol, 46 %) gelbes Öl

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3298, 2929, 2855, 1754, 1645, 1506, 1450, 1194, 1134, 892, 838.

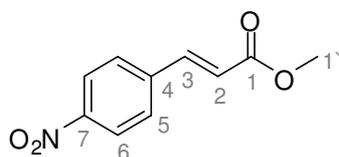
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 6H, H-9, H-10), 1.2–1.9 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, H-7), 2.2–2.4 (m, 4H, H-9', H-15'), 2.72 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-2'), 2.95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 2H, H-1'), 3.07 (dsept., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-8), 6.53 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 2H, H-5'), 7.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 2H, H-6').

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.0 (C-7), 21.4 (C-9, C-10), 22.3 (C-1'), 24.9 (C-14'), 25.3 (C-10'), 25.5 (C-8), 26.7, 26.8, 28.7 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (C-2'), 33.8 (C-15'), 34.1 (C-9'), 120.8 (C-6'), 121.8 (C-5'), 130.2 (C-3), 135.9

(C-7'), 141.4 (C-5), 142.6 (C-6), 146.6 (C-4'), 154.7 (C-2), 171.1 (C-3'), 171.8 (C-8'), 180.1 (C-16'), 186.8 (C-4), 187.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 497 (3) [M<sup>+</sup>], 326 (9), 235 (2), 172 (41), 92 (39), 57 (79), 41 (100).

### *p*-Nitrozimtsäuremethylester (**349**)



$C_{10}H_9NO_4$

M : 207.18  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.49 (Ch/Ee 1:1)

5 g (25.9 mmol) *p*-Nitrozimtsäure (**348**) werden in 42 mL MeOH und 50 mL CHCl<sub>3</sub> gelöst und mit 3.3 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Es wird 48 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend abgekühlt und mit DCM verdünnt. Es wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeignet. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Essigester bei -20 °C kristallisiert.

Ausbeute: 3.84 g (18.53 mmol, 71 %) gelber Feststoff

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3109, 3041, 1718, 1637, 1593, 1508, 1425, 1334, 1310, 1169, 1110, 993, 845, 758.

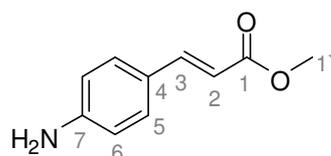
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm): 4.80 (s, 3H, H-1'), 6.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16.1 Hz, 1H, H-2), 7.65 (m, 2H, H-5), 7.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16.1 Hz, 1H, H-3), 8.25 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 2H, H-6).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm): 52.0 (C-1'), 122.0 (C-2), 124.1 (C-6), 128.6 (C-5), 140.4 (C-4), 141.8 (C-3), 148.5 (C-7), 171.8 (C-1).

**MS** (EI, 70 eV), m/z (%): 207 (55) [ $\text{M}^+$ ], 176 (100), 160 (28), 130 (27), 125 (47), 102 (23), 89 (25).

**Smp.** 159 °C (Lit. 161 °C<sup>321</sup>)

***p*-Aminozimtsäuremethylester (350)**



$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

M : 177.20  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.23 (Ch/Ee 1:1)

1 g (4.8 mmol) **349** werden in 50 mL THF gelöst und mit 1.58 g (24 mmol) Zink versetzt. Man tropft langsam 5 mL konz. HCl, gelöst in 20 mL THF zu, so dass die Innentemperatur ~ 35 °C beträgt. Man lässt 30 min rühren, neutralisiert mit 1 N NaOH und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 920 mg (4.44 mmol, 93 %) oranger Feststoff

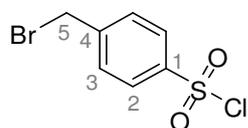
**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3341, 1720, 1638, 1598, 1425, 1330, 1169, 1110, 845, 750.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, MeOD);  $\delta$  (ppm): 3.73 (s, 3H, H-1'), 6.21 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 15.8$  Hz, 1H, H-2), 6.65 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz, 2H, H-6), 7.32 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz, 2H, H-5), 7.56 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 15.8$  Hz, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz, MeOD);  $\delta$  (ppm): 51.9 (C-1'), 112.5 (C-2), 115.7 (C-6), 124.5 (C-4), 131.2 (C-5), 147.4 (C-3), 152.5 (C-7), 170.3 (C-1).

**MS** (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 178 (100) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 162 (17), 118 (4), 92 (38), 85 (100).

### 4-(Bromomethyl)benzyl-1-sulfonylchlorid (352)



**$\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClO}_2\text{S}$**

M : 269.54  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

3 g (15.7 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid, 2.81 g (15.78 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 200 mg (0.82 mmol) Dibenzoylperoxid werden in 60 mL  $\text{CCl}_4$  gelöst und langsam 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird mehrmals mit Heptan überschichtet, unter Rückfluss erhitzt und abdekantiert. Es wird eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Hexan überschichtet und bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  auskristallisiert.

Ausbeute: 2.11 g (7.83 mmol, 49 %) farbloser Feststoff

**IR** ( $\text{v}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3174, 1774, 1702, 1490, 1407, 1369, 1295, 1165, 1122, 1033, 1009, 840, 688.

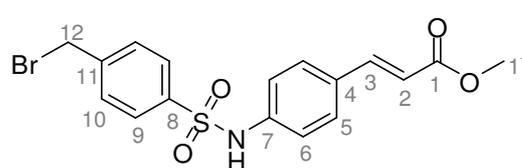
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Aceton);  $\delta$  (ppm): 4.73 (s, 2H, H-5), 7.39 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 2H, H-3), 7.61 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 2H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz, Aceton);  $\delta$  (ppm): 45.9 (C-5), 126.0 (C-2), 128.6 (C-3), 130.5 (C-4), 138.5 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 270 (8) [ $M^+ + 1$ ], 233 (8), 189 (100), 169 (14), 125 (69), 106 (12), 90 (87), 63 (45), 39 (22).

**Smp.** 71 °C (Lit. 72-73 °C<sup>322</sup>)

**(E)-Methyl 3-(4-(4-(bromomethyl)phenylsulfonamido)phenyl)acrylat (351)**



$C_{17}H_{16}BrNO_4S$

M : 410.28  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.46 (Ch/Ee 1:1)

1.17 g (6.6 mmol) **350**, 2.94 g (10.91 mmol) **352** und 1.59 mL (1.57 g, 19.8 mmol) Pyridin werden in 150 mL DCM gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1 → 2:1 → 0:1).

Ausbeute: 115 mg (0.28 mmol, 4 %) hellgelber, amorpher Feststoff

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 3243, 1705, 1634, 1606, 1511, 1436, 1406, 1326, 1161, 1091, 920, 833, 666.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Aceton);  $\delta$  (ppm): 3.71 (s, 3H, H-1'), 4.73 (s, 2H, H-12), 6.42 (d, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 16.1 Hz, 1H, H-2), 7.32 (d, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 7.9 Hz, 2H, H-5), 7.57 (m, 3H, H-3, H-6), 7.75 (d, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 8.4 Hz, 2H, H-10), 7.86 (d, <sup>3</sup> $J_{HH}$  = 8.4 Hz, 2H, H-9).

## Experimenteller Teil

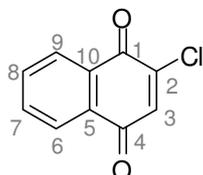
---

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 39.6 (C-12), 50.9 (C-1'), 116.7 (C-2), 119.9 (C-6), 127.1 (C-5), 127.5 (C-9), 129.3 (C-4), 129.4 (C-10), 129.7 (C-7), 143.5 (C-11), 143.6 (C-6), 143.7 (C-3), 166.7 (C-1).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 411 (20) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 409 (19), 346 (21), 266 (10), 176 (100), 147 (15), 89 (47), 63 (12).

## 5.4 Lapachol (247)

### 5.4.1 2-Chloronaphtochinon (356)



$$M : 192.59 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.62 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

5.00 g (34.55 mmol) 1-Naphtol (**357**) werden in 150 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und mit 25 mL konz. HCl versetzt. Es wird auf 80 °C erwärmt, langsam 100 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %) zugetropft und 1.5 h bei 80 °C gerührt. Man lässt abkühlen und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N NaOH und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Der erhaltene Feststoff wird aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 4.54 g (23.57 mmol, 67 %) gelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 1678, 1668, 1587, 1559, 1455, 1295, 1273, 1248, 1137, 1065, 885, 858, 822, 779, 700.

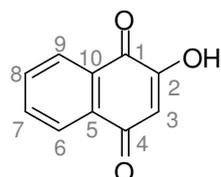
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 7.16 (s, 1H, H-3), 7.75 (m, 2H, H-7, H-8), 8.02 (m, 1H, H-6), 8.11 (m, 1H, H-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 126.7 (C-9), 127.4 (C-6), 127.7 (C-3), 130.8 (C-5), 131.2 (C-10), 134.6 (C-8), 135.8 (C-7), 146.2 (C-2), 177.8 (C-1), 182.5 (C-4).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 192 (93) [M<sup>+</sup>+1], 157 (49), 129 (100), 76 (50), 50 (44).

*Smp.* 110 °C (Lit. 112 °C<sup>323</sup>)

### 5.4.2 2-Hydroxynaphthochinon (17)



$C_{10}H_6O_3$

M : 174.15  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.35 (Ch/Ee 1:1)

2.00 g (10.38 mmol) **356** werden in 100 mL MeOH gelöst und mit 100 mL 0.5 N NaOH versetzt. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren, neutralisiert mit HCl und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:2  $\rightarrow$  0:1) und aus  $CHCl_3$  umkristallisiert.

Ausbeute: 1.41 g (8.09 mmol, 78 %) roter Feststoff

**IR** (v ( $cm^{-1}$ )): 3360, 1645, 1585, 1537, 1477, 1369, 1325, 1271, 1229, 1146, 1044, 1015, 886, 841, 731.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 6.14 (s, 1H, H-3), 7.7–7.9 (m, 4H, H-6, H-7, H-8, H-9).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 111.0 (C-3), 125.9 (C-9), 126.3 (C-6), 129.8 (C-5), 138.4 (C-10), 133.6 (C-7), 134.7 (C-8), 156.2 (C-2), 179.3 (C-1), 181.2 (C-4).

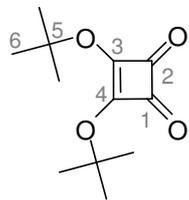
**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 174 (3) [ $M^+$ ], 127 (8), 99 (15), 69 (11), 38 (100).

*Smp.* 192 °C (Lit. 192 °C<sup>324</sup>)



## 5.5 Thespeson (366)

### 3,4-Di-*tert*-butoxycyclobut-3-en-1,2-dion (383)<sup>278</sup>



$$M : 226.27 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.64 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

1.00 g (8.76 mmol) Quadratsäure (**382**) werden in 35 mL *tert*-Butanol gelöst und auf 75 °C erhitzt. Man tropft innerhalb von 2 h 19.53 mL (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH zu und destilliert kontinuierlich entstehendes MeOH ab. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 9:1 → 0:1).

Ausbeute: 1.0 g (4.42 mmol, 50 %) farbloser Feststoff

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 2977, 1803, 1722, 1571, 1475, 1367, 1276, 1067, 1005, 816, 726.

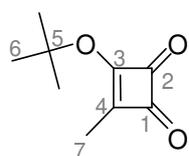
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.57 (s, 18H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 28.6 (C-6), 86.9 (C-5), 186.2 (C-3, C-4), 188.6 (C-1, C-2).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 226 (87) [M<sup>+</sup>], 171 (100), 155 (47), 141 (4), 115 (43), 84 (8), 57 (100), 41 (100).

**Smp.** 96 °C (Lit. 103-104 °C<sup>278</sup>)

### 3-*tert*-Butoxy-4-methylcyclobut-3-en-1,2-dion (377)<sup>279</sup>



$$M : 168.19 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.55 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

200 mg (0.88 mmol) **383** werden in 20 mL trockenem THF gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Man tropft langsam 0.62 mL (0.92 mmol) MeLi (1.5 M Lösung in Hexan) zu und lässt 30 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  rühren. Es werden 0.13 mL TFAA zugegeben und weitere 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Es wird  $H_2O$  zugegeben und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

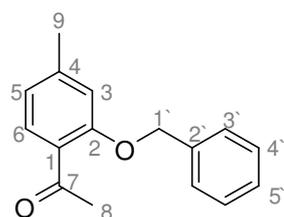
Ausbeute: 136 mg (0.81 mmol, 92 %) farbloses Öl

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )): 2980, 1799, 1745, 1575, 1387, 1370, 1342, 1153, 1056, 841, 723.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.39 (s, 9H, H-6), 1.49 (s, 3H, H-7).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 26.9 (C-7), 28.7 (C-6), 87.5 (C-5), 182.7 (C-4), 192.7 (C-3), 195.9 (C-1), 199.9 (C-2).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 168 (9) [ $M^+$ ], 153 (2), 140 (6), 126 (10), 113 (4), 83 (41), 67 (21), 57 (100), 41 (100).

**1-(2-(Benzyloxy)-4-methylphenyl)ethanon (387)**


$$M : 240.29 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.72 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

10.0 g (66.6 mmol) 4-Methyl-2-hydroxyacetophenon (**381**) werden in 200 mL THF gelöst und nacheinander mit 15.8 mL (133.2 mmol) Benzylbromid, 36.8 g (266.4 mmol)  $K_2CO_3$  und 20 mL DMF versetzt. Es wird 20 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, filtriert, mit  $H_2O$  versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 6:1) und anschließend aus Diethylether/Pentan 1:20 bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  auskristallisiert.

Ausbeute: 15.84 g (65.9 mmol, 99 %) farbloser Feststoff

**IR** (v ( $cm^{-1}$ )): 1660, 1504, 1567, 1493, 1453, 1408, 1380, 1356, 1301, 1287, 1253, 1240, 1170, 1137, 1019, 997, 916, 821, 763, 699.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 2.28 (s, 3H, H-9), 2.53 (s, 3H, H-8), 4.99 (s, 2H, H-1'), 6.74 (d,  $^3J_{HH} = 7.9$  Hz, 1H, H-5), 6.79 (s, 1H, H-3), 7.1–7.4 (m, 5H, H-3', H-4', H-5'), 7.75 (d,  $^3J_{HH} = 7.9$  Hz, 1H, H-6).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 21.1 (C-9), 31.5 (C-8), 69.9 (C-1'), 112.9 (C-3), 121.0 (C-5), 125.1 (C-1), 127.0 (C-3'), 127.5 (C-5'), 127.9 (C-4'), 129.9 (C-6), 135.7 (C-2'), 144.1 (C-4), 157.7 (C-2), 197.7 (C-7).

## Experimenteller Teil

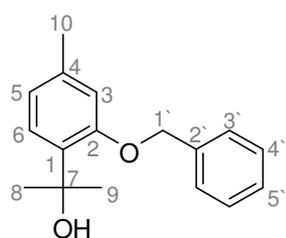
---

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 240 (71) [M<sup>+</sup>], 225 (18), 197 (23), 149 (8), 135 (73), 105 (10), 91 (100), 65 (68), 44 (24).

**Smp.** 55.3 °C

**EA (CHN)** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: C: 79.97, H: 6.71; gefunden: C: 79.92, H: 6.65.

### 2-(2-Benzoyloxy-4-methylphenyl)-propan-2-ol (386)



**C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>**

**M** : 256.34  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.58 (Ch/Ee 1:1)

2.88 g (93.90 mmol) Mg-Pulver werden in 100 mL trockenem Diethylether suspendiert und langsam bei 0 °C 5.87 mL (93.90 mmol) CH<sub>3</sub>I zugetropft. Es wird 1 h unter Rückfluss erhitzt, auf 0 °C abgekühlt und 14.11 g (58.70 mmol) **387**, gelöst in 50 mL Ether, zugetropft. Es wird weitere 4 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequenchet. Es wird mit Diethylether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene Öl wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 14.21 g (55.39 mmol, 94 %) farbloses Öl

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3551, 3031, 2977, 2925, 1612, 1574, 1502, 1453, 1410, 1382, 1366, 1290, 1245, 1174, 1132, 1074, 1021, 942, 812, 731, 695.

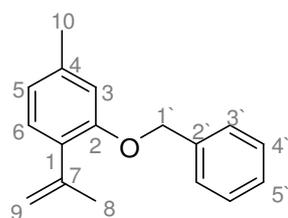
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.82 (s, 6H, H-8, H-9), 2.44 (s, 3H, H-10), 4.47 (br, 1H, OH), 5.08 (s, 2H, H-1'), 6.90 (br, 1H, H-5), 6.92 (br, 1H, H-3), 7.2–7.6 (m, 6H, H-6, H-3', H-4', H-5').

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 20.6 (C-10), 29.9 (C-8, C-9), 69.6 (C-7), 71.6 (C-1'), 112.6 (C-3), 121.0 (C-5), 125.3 (C-3'), 126.9 (C-5'), 127.5 (C-4'), 128.1 (C-6), 132.9 (C-2'), 135.9 (C-1), 137.1 (C-4), 155.2 (C-2).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 256 (29) [M<sup>+</sup>], 241 (63), 223 (4), 199 (6), 147 (100), 133 (24), 105 (9), 91 (100), 65 (31), 44 (26).

**EA (CHN)** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: C: 79.65, H: 7.86; gefunden: C: 79.43, H: 7.83.

**2-(Benzyloxy)-4-methyl-1-(prop-1-en-2-yl)benzol (380b)**



**C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O**

M : 238.32  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.72 (Ch/Ee 1:1)

14.21 g (55.43 mmol) **386** werden in 100 mL DMF gelöst, mit 7.55 g (55.43 mmol) KHSO<sub>4</sub> versetzt und 1 h auf 80 °C erhitzt. Man lässt abkühlen, extrahiert mit Essigester, wäscht mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 6:1).

Ausbeute: 12.68 g (53.21 mmol, 96 %) farbloses Öl

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3029, 2921, 2862, 1607, 1571, 1501, 1453, 1409, 1380, 1289, 1254, 1170, 1079, 1026, 809, 731, 694.

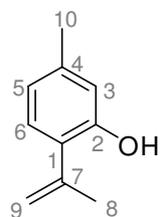
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 2.47 (s, 3H, H-10), 2.59 (s, 3H, H-8), 5.29 (s, 2H, H-1'), 5.44 (m, 2H, H-9), 7.03 (s, 1H, H-3), 7.04 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz, 1H, H-5), 7.44 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz, 1H, H-6), 7.5–7.7 (m, 5H, H-3', H-4', H-5').

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 21.9 (C-10), 24.0 (C-8), 70.7 (C-1'), 113.9 (C-3), 115.5 (C-9), 122.1 (C-5), 127.7 (C-3'), 128.9 (C-5'), 129.6 (C-4'), 129.9 (C-6), 130.9 (C-1), 137.9 (C-2'), 138.7 (C-4), 144.6 (C-7), 156.4 (C-2).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 238 (14) [ $\text{M}^+$ ], 223 (31), 147 (40), 119 (8), 91 (100), 65 (11).

**EA (CHN)** berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$ : C: 85.67, H: 7.61; gefunden: C: 85.30, H: 7.58.

### 5-Methyl-2-(prop-1-en-2-yl)phenol (**380a**)



**$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$**

**M** : 148.20  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.63 (Ch/Ee 1:1)

1.00 g (4.19 mmol) **380b** werden in 15 mL DCM gelöst und nacheinander mit 6.80 mL (6.27 g, 41.95 mmol)  $\text{PhNEt}_2$  und 1.67 g (12.58 mmol)  $\text{AlCl}_3$  versetzt. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und mit 1 M HCl gequenchet. Es wird mit Essigester ex-

trahiert und die organische Phase mit 1 M NaOH gewaschen. Die vereinigten NaOH-Phasen werden mit konz. HCl angesäuert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 280 mg (1.89 mmol, 45 %) farbloses Öl

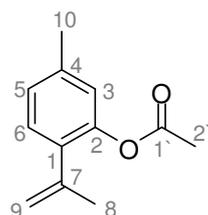
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3392, 2960, 2923, 1611, 1572, 1503, 1453, 1410, 1254, 1026, 809, 733, 696.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.13 (dd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 3H, H-8), 2.32 (s, 3H, H-10), 5.16 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-9a), 5.37 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-9b), 5.96 (br, 1H, OH), 6.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.78 (s, 1H, H-3), 7.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 24.3 (C-10), 30.3 (C-8), 115.3 (C-9), 116.3 (C-3), 121.1 (C-5), 127.8 (C-6), 131.7 (C-1), 142.4 (C-7), 143.7 (C-4), 151.9 (C-2).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 148 (100) [M<sup>+</sup>], 105 (64), 91 (10), 65 (9).

### 5-Methyl-2-(prop-1-en-2-yl)phenylacetat (380c)



**C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>**

M : 190.24  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.71 (Ch/Ee 1:1)

## Experimenteller Teil

---

280 mg (1.89 mmol) **380a** werden in 20 mL Pyridin gelöst und mit 20 mL Essigsäureanhydrid versetzt. Man lässt 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren und gibt anschließend Eis zu. Es wird mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen nacheinander mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, gesättigter CuSO<sub>4</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

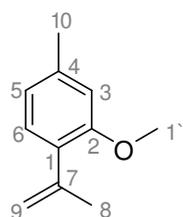
Ausbeute: 342 mg (1.79 mmol, 95 %) farbloses Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2924, 1764, 1619, 1503, 1452, 1368, 1016, 819.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.14 (dd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 3H, H-8), 2.31 (s, 3H, H-10), 2.41 (s, 3H, H-2'), 5.11 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, 1H, H-9a), 5.24 (dq, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-9b), 6.93 (s, 1H, H-3), 7.24 (s, 1H, H-5), 7.27 (s, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 20.9 (C-2'), 21.0 (C-10), 23.4 (C-8), 115.6 (C-9), 123.2 (C-3), 126.9 (C-5), 128.9 (C-6), 133.4 (C-1), 138.2 (C-7), 141.6 (C-4), 153.6 (C-2), 169.6 (C-1').

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 190 (51) [M<sup>+</sup>], 165 (13), 149 (64), 105 (14), 91 (26), 43 (38).

**2-Methoxy-4-methyl-1-(prop-1-en-2-yl)benzol (380d)**

 $C_{11}H_{14}O$ 
 $M : 162.23 \frac{g}{mol}$ 
 $R_f : 0.70 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$ 

280 mg (1.89 mmol) **380a**, 0.24 mL (536 mg, 3.78 mmol)  $CH_3I$  und 1.05 g  $K_2CO_3$  (7.56 mmol) werden in 20 mL Aceton gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 130 mg (0.08 mmol, 42 %) farbloses Öl

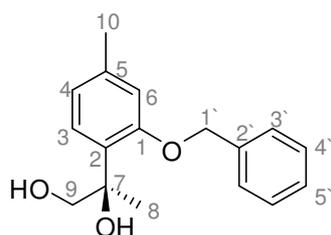
**IR** ( $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$ ): 2925, 1610, 1503, 1411, 1259, 1089, 1019, 799.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 2.19 (dd,  $^4J_{HH} = 0.9$  Hz,  $^4J_{HH} = 0.9$  Hz, 3H, H-8), 2.42 (s, 3H, H-10), 3.87 (s, 3H, H-1'), 5.13 (dq,  $^2J_{HH} = 1.5$  Hz,  $^4J_{HH} = 0.9$  Hz, 1H, H-9a), 5.19 (dd,  $^2J_{HH} = 1.5$  Hz,  $^4J_{HH} = 0.9$  Hz, 1H, H-9b), 6.77 (s, 1H, H-3), 6.80 (d,  $^3J_{HH} = 7.6$  Hz, 1H, H-5), 7.15 (d,  $^3J_{HH} = 7.6$  Hz, 1H, H-6).

**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 23.2 (C-8), 26.8 (C-10), 55.2 (C-1'), 111.7 (C-9), 114.6 (C-3), 120.9 (C-5), 129.1 (C-6), 129.8 (C-1), 138.2 (C-4), 114.0 (C-7), 156.4 (C-2).

**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 162 (100) [ $M^+$ ], 149 (52), 105 (28), 91 (70), 57 (64).

**(R)-2-(2-(Benzyloxy)-4-methylphenyl)propan-1,2-diol (388b)**



M :  $272.34 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.40 (Ch/Ee 1:1)

10.20 g AD-mix  $\beta$  werden in 80 mL *tert*-Butanol/H<sub>2</sub>O 1:1 gelöst und bei Raumtemperatur gerührt, bis zwei klare Phasen erhalten werden. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 1.74 g (7.30 mmol) **380b** versetzt. Man lässt 48 h bei 0 °C rühren, verdünnt mit H<sub>2</sub>O und gibt 6 g Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> zu. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 2:1).

Ausbeute: 1.68 g (6.17 mmol, 85 %) farbloses Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3404, 2924, 2870, 1612, 1574, 1502, 1454, 1408, 1382, 1288, 1250, 1171, 1139, 1026, 815.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 1.54 (s, 3H, H-8), 22.32 (s, 3H, H-10), 3.65 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, 1H, H-9a), 3.99 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, 1H, H-9b), 5.13 (s, 2H, H-1'), 6.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-4), 6.86 (s, 1H, H-6), 7.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.4 Hz, 1H, H-3), 7.4–7.5 (m, 5H, H-3', H-4', H-5').

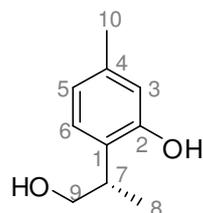
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm): 21.3 (C-8), 24.4 (C-10), 69.2 (C-1'), 70.5 (C-9), 75.2 (C-7), 113.3 (C-6), 121.9 (C-4), 127.5 (C-3), 127.7 (C-3'), 128.3 (C-5'), 128.9 (C-4'), 129.5 (C-2), 136.4 (C-2'), 138.7 (C-5), 155.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 254 (10) [ $M^+ - H_2O$ ], 224 (13), 163 (47), 135 (12), 91 (100), 65 (15).

$[\alpha]_D^{24}$  +0.9 (c = 1,  $CHCl_3$ ).

**EA (CHN)** berechnet für  $C_{17}H_{20}O_3$ : C: 74.97, H: 7.40; gefunden: C: 74.83; H: 7.41.

**(S)-2-(1-Hydroxypropan-2-yl)-5-methylphenol (385a)**



$C_{10}H_{14}O_2$

M : 166.22  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.4 (Ch/Ee 1:1)

880 mg (3.23 mmol) **388b** und 4.00 g frisch hergestelltes Raney-Nickel werden in 100 mL Ethanol gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abfiltriert und die Lösung bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:1).

Ausbeute: 338 mg (2.03 mmol, 63%) farbloses Öl; ee: 7 % (bestimmt über GC)

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )): 3308, 2926, 1712, 1618, 1421, 1287, 1261, 1011, 946, 806.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.27 (d,  $^3J_{HH} = 7.2$  Hz, 3H, H-8), 2.26 (s, 3H, H-10), 2.96 (br, 1H, OH), 3.19 (ddq,  $^3J_{HH} = 7.2$  Hz,  $^3J_{HH} = 9.8$  Hz,  $^3J_{HH} = 9.8$  Hz, 1H, H-7), 3.67 (dd,  $^2J_{HH} = 17.6$  Hz,  $^3J_{HH} = 9.8$  Hz, 1H, H-9a), 3.86 (dd,  $^2J_{HH} = 17.6$  Hz,  $^3J_{HH} = 9.8$  Hz, 1H, H-9b), 6.68 (s, 1H, H-3), 6.70 (d,  $^3J_{HH} = 7.6$  Hz, 1H, H-5), 6.98 (d,  $^3J_{HH} = 7.6$  Hz, 1H, H-6), 7.77 (br, 1H, OH).

## Experimenteller Teil

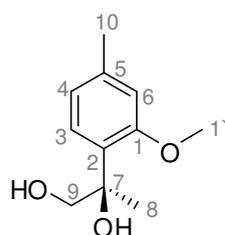
---

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 15.8 (C-8), 20.9 (C-10), 36.5 (C-7), 69.3 (C-9), 117.7 (C-3), 121.5 (C-5), 127.6 (C-1), 127.7 (C-6), 137.8 (C-4), 154.5 (C-2).

$MS$  (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 166 (23) [ $\text{M}^+$ ], 135 (100), 115 (13), 91 (18), 77 (6).

$[\alpha]_D^{24}$  +1.3 ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### (*R*)-2-(2-Methoxy-4-methylphenyl)propan-1,2-diol (**388d**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$

$M$  : 196.24  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.20 (Ch/Ee 1:1)

1.12 g AD-mix  $\beta$  werden in 20 mL *tert*-Butanol/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 gelöst und bei Raumtemperatur gerührt, bis man zwei klare Phasen erhält. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 130 mg (0.80 mmol) **380d** versetzt. Man lässt 24 h bei 0 °C rühren, verdünnt mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gibt 1 g  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  zu. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:1).

Ausbeute: 90 mg (0.45 mmol, 57 %) farbloses Öl

$IR$  ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3401, 2932, 1612, 1576, 1502, 1463, 1405, 1284, 1252, 1167, 1064, 814.

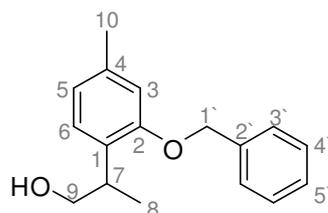
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.51 (s, 3H, H-8), 2.24 (br, 1H, OH), 2.31 (s, 3H, H-10), 3.59 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, 1H, H-9a), 3.84 (s, 3H, H-1'), 3.90 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, 1H, H-9b), 6.71 (s, 1H, H-6), 6.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-4), 7.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 21.2 (C-8), 24.2 (C-10), 55.2 (C-1'), 69.2 (C-9), 75.1 (C-7), 112.2 (C-4), 121.6 (C-3), 127.2 (C-3), 128.9 (C-2), 138.7 (C-5), 156.6 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 178 (12) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 149 (100), 134 (6), 119 (17), 91 (22), 77 (6).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** -3.0 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**2-(2-(Benzyloxy)-4-methylphenyl)propan-1-ol (385b)**



**C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>**

M : 256.33  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.57 (Ch/Ee 1:1)

6.7 g (28.1 mmol) **380b** werden in 100 mL trockenem THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man tropft langsam 28.7 mL BH<sub>3</sub> (28.7 mmol, 1 M Lösung in THF) zu und lässt 2 h bei 0 °C rühren. Man gibt 36.8 mL 10 %ige NaOH und 19.2 mL 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zu und es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt NaCl zu und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

## Experimenteller Teil

---

Ausbeute: 6.27 g (24.46 mmol, 87%) farbloses Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3389, 3031, 2922, 2870, 1610, 1578, 1505, 1453, 1412, 1381, 1288, 1255, 1162, 1134, 1016, 809, 732, 695.

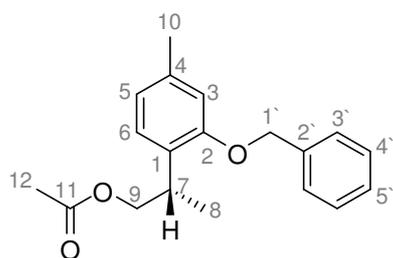
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, H-8), 2.51 (s, 3H, H-10), 2.76 (br, 1H, OH), 3.47 (ddq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 1H, H-7), 3.79 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-9a), 3.91 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 1H, H-9b), 5.18 (s, 2H, H-1'), 6.96 (s, 1H, H-3), 6.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.4–7.6 (m, 5H, H-3', H-4', H-5').

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.5 (C-8), 21.0 (C-10), 34.7 (C-7), 67.0 (C-9), 69.7 (C-1'), 112.5 (C-3), 121.3 (C-5), 126.9 (C-3'), 127.4 (C-5'), 128.2 (C-4'), 129.0 (C-1), 136.6 (C-2'), 136.9 (C-4), 155.9 (C-2).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 256 (13) [M<sup>+</sup>], 225 (11), 148 (14), 135 (26), 91 (100), 65 (9).

**EA (CHN)** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: C: 79.65, H: 7.86; gefunden: C: 79.59, H: 8.06.

**(S)-2-(2-(Benzyloxy)-4-methylphenyl)propylacetat (389)**



$C_{19}H_{22}O_3$

M : 298.38  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.80 (Ch/Ee 1:1)

5.75 g (22.43 mmol) **385b** werden in 100 mL Methyl-*tert*-butylether gelöst und mit 3.05 mL (2.84 g, 33.00 mmol) Vinylacetat und 1.23 g PPL versetzt. Man lässt 6 Tage bei Raumtemperatur rühren, filtriert ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 8:1).

Ausbeute: 1.5 g (5.0 mmol, 45 %) farbloses Öl; ee: 85 % (bestimmt über GC von **391a**)

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3032, 2968, 1735, 1612, 1579, 1506, 1454, 1370, 1226, 1164, 1023, 810, 735.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 3H, H-8), 2.06 (s, 3H, H-12), 2.43 (s, 3H, H-10), 3.72 (ddq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-7), 4.30 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-9a), 4.38 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3 Hz, 1H, H-9b), 5.14 (s, 2H, H-1'), 6.87 (s, 1H, H-3), 6.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-5), 7.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.4–7.6 (m, 5H, H-3', H-4', H-5').

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 16.9 (C-8), 20.6 (C-12), 21.1 (C-10), 31.7 (C-7), 68.3 (C-1'), 69.7 (C-9), 112.6 (C-3), 121.3 (C-5), 126.9 (C-3'), 127.0 (C-5'), 127.5 (C-6), 128.3 (C-4'), 137.1 (C-1, C-2'), 155.9 (C-2), 170.7 (C-11).

## Experimenteller Teil

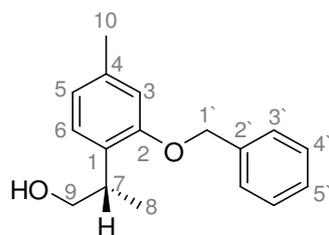
---

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 298 (3) [M<sup>+</sup>], 238 (11), 133 (21), 92 (12), 91 (100), 43 (12).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>** +13.7 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**EA (CHN)** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: C: 76.48, H: 7.43; gefunden: C: 76.28, H: 7.51.

### (S)-2-(2-(Benzyloxy)-4-methylphenyl)propan-1-ol (**385b**)



**C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>**

**M** : 256.33  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

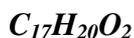
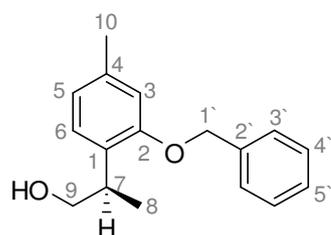
**R<sub>f</sub>** : 0.57 (Ch/Ee 1:1)

1.5 g (5.0 mmol, 85 % ee) **389** werden in 42 mL MeOH und 126 mL Phosphatpuffer (pH 7) gelöst und bei 35 °C mit 1.5 g PPL versetzt. Man lässt 24 h bei 35 °C rühren, verdünnt mit H<sub>2</sub>O und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 6:1).

Ausbeute: 356 mg (1.39 mmol, 30%) farbloses Öl; ee: 96 % (bestimmt über GC von **391a**)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>** -3.3 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**(R)-2-(2-(Benzyloxy)-4-methylphenyl)propan-1-ol (385b)**



M :  $256.33 \frac{g}{mol}$

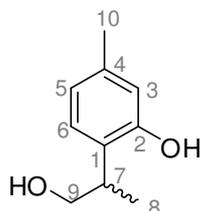
$R_f$  : 0.57 (Ch/Ee 1:1)

Der als Edukt zurückgebliebene Alkohol **385b** bei der Synthese von **389** kann durch zwei weitere Reaktionszyklen angereichert werden.

Ausbeute: 1.99 g (7.76 mmol, 35%) farbloses Öl; ee: 77 % (bestimmt über GC von **385a**)

$[\alpha]_D^{24}$  +1.6 (c = 1,  $CHCl_3$ ).

**2-(1-Hydroxypropan-2-yl)-5-methylphenol (385a)**



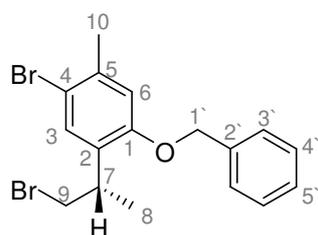
M :  $166.22 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.4 (Ch/Ee 1:1)

Eine Lösung von 50 mg (0.19 mmol) **385b** in 10 mL DCM wird mit 0.31 mL (230 mg, 1.95 mmol)  $PhNEt_2$  und 78 mg (0.58 mmol)  $AlCl_3$  versetzt und man lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird 1 M HCl zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 26 mg (0.16 mmol, 84 %) farbloses Öl

**(S)-1-(Benzyloxy)-4-bromo-2-(1-bromopropan-2-yl)-5-methylbenzol (379b)**



M :  $398.13 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.81 (Ch/Ee 1:1)

320 mg (1.25 mmol) **385b** werden in 20 mL trockenem DCM gelöst und bei 0 °C nacheinander mit 712 mg (4.00 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 391 mg (1.49 mmol) Triphenylphosphan versetzt. Man lässt 16 h bei Raumtemperatur rühren und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 524 mg (1.31 mmol, 95 %) farbloses Öl

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2924, 2954, 1726, 1602, 1492, 1454, 1385, 1249, 1174, 1091, 1024, 799, 733, 696.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, 3H, H-8), 2.38 (s, 3H, H-10), 3.49 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.77 Hz, 1H, H-9a), 3.57 (ddq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-7), 3.66 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-9b), 5.07 (s, 2H, H-1'), 6.84 (s, 1H, H-6), 7.36 (s, 1H, H-3), 7.4–7.5 (m, 5H, H-3', H-4', H-5').

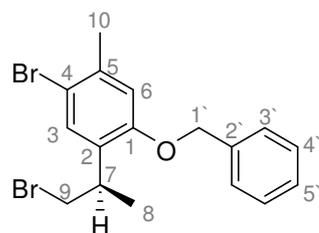
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 18.5 (C-8), 23.1 (C-10), 35.3 (C-7), 39.1 (C-9), 70.4 (C-1'), 114.6 (C-6), 115.8 (C-4), 127.2 (C-3'), 128.1 (C-5'), 128.7 (C-4'), 131.1 (C-3), 131.5 (C-2), 136.7 (C-2'), 137.2 (C-5), 155.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 397 (3) [M<sup>+</sup>-1], 395 (4), 227 (8), 225 (8), 147 (4), 132 (3), 91 (100), 65 (5).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** -3.8 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**EA (CHN)** berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>O: C: 51.28, H: 4.56; gefunden: C: 51.31, H: 4.63.

**(R)-1-(Benzyloxy)-4-bromo-2-(1-bromopropan-2-yl)-5-methylbenzol (379b)**



**C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>O**

M : 398.13  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.81 (Ch/Ee 1:1)

**(R)-379b** wird analog zu **(S)-379b** aus **(R)-385b** erhalten.

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** +2.9 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-5-Bromo-3,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran (378)**



**C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO**

M : 227.10  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.70 (Ch/Ee 1:1)

190 mg (0.48 mmol) **(S)-379b** werden in 15 mL DCM gelöst und nacheinander mit 0.77 mL (712 mg, 4.77 mmol) PhNEt<sub>2</sub> und 191 mg (1.43 mmol) AlCl<sub>3</sub> versetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 N HCl verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die ver-

## Experimenteller Teil

---

einigten organischen Phasen werden mit 1 M HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 50 mL Aceton gelöst, mit 144 mg (1.04 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Es wird filtriert und das Filtrat zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 10:1).

Ausbeute: 90 mg (0.39 mmol, 83 %) farbloses Öl

**IR** (v ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2921, 2852, 1737, 1659, 1633, 1463, 1377, 1260, 1092, 804, 721.

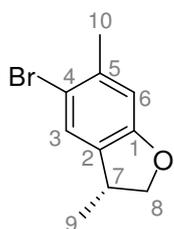
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 1.28 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz, 3H, H-9), 2.31 (s, 3H, H-10), 3.49 (ddq,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz, 1H, H-7), 4.05 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz, 1H, H-8a), 4.65 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz, 1H, H-8b), 6.66 (s, 1H, H-6), 7.24 (s, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 19.3 (C-9), 23.1 (C-10), 36.3 (C-7), 79.0 (C-8), 111.7 (C-6), 114.6 (C-4), 127.3 (C-3), 132.0 (C-2), 137.2 (C-5), 159.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 228 (44) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 226 (42), 147 (15), 132 (100), 115 (8), 91 (16), 63 (8), 51 (16).

**$[\alpha]_D^{24}$**   $-12.2$  (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS (EI)** berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}$ : 225.9993; gefunden: 225.9980.

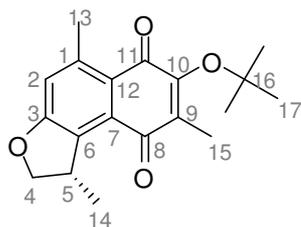
**(R)-5-Bromo-3,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran (378)**


$$M : 227.10 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.7 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

(R)-378 wird erhalten analog zu (S)-378 aus (R)-379b erhalten.

$$[\alpha]_D^{24} +9.2 \text{ (c = 1, CHCl}_3\text{)}.$$

**(S)-7-tert-Butoxy-1,5,8-trimethyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan-6,9-dion (392)**


$$M : 314.38 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.70 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

Eine Lösung von 63 mg (0.28 mmol) (S)-378 in 15 mL trockenem THF wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und 0.14 mL (0.29 mmol) *n*-BuLi (2.1 M in Hexan) zugetropft. Man lässt 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren und gibt 69 mg (0.42 mmol) 377, gelöst in 10 mL THF, zu. Es wird weitere 90 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequench. Es wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 50 mL Toluol gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird eingengt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei das entstandene Hydrochinon (391) zu 392 oxidiert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 50 mg (0.16 mmol, 57 %) gelbes Öl

## Experimenteller Teil

---

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2962, 2929, 1659, 1600, 1566, 1457, 1365, 1259, 1105, 1016, 799.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 3H, H-14), 1.42 (s, 9H, H-17), 2.04 (s, 3H, H-15), 2.66 (s, 3H, H-13), 4.06 (ddq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-5), 4.37 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-4a), 4.57 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-4b), 6.82 (s, 1H, H-2).

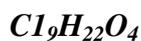
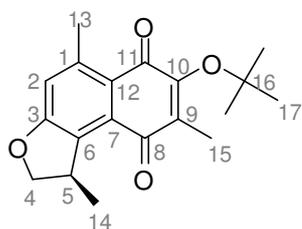
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 10.6 (C-15), 19.8 (C-14), 23.6 (C-13), 29.6 (C-17), 37.1 (C-5), 62.3 (C-16), 80.2 (C-4), 116.9 (C-2), 123.5 (C-12), 130.2 (C-6), 132.9 (C-7), 134.4 (C-1, C-9), 157.9 (C-10), 163.9 (C-3), 183.6 (C-8), 187.6 (C-11).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 314 (3) [M<sup>+</sup>], 258 (56), 216 (37), 159 (8), 111 (20), 91 (59), 57 (100).

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** -128.4 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**EA (CHN)** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: C: 72.59, H: 7.05; gefunden: C: 72.61, H: 7.06.

**(R)-7-tert-Butoxy-1,5,8-trimethyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan-6,9-dion (392)**



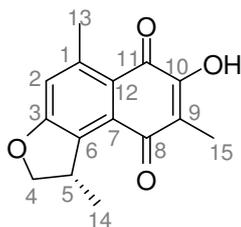
M :  $314.38 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.70 (Ch/Ee 1:1)

(R)-392 wird analog zu (S)-392 aus (R)-378 erhalten.

$[\alpha]_D^{24}$  +113.3 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**(-)-7-Hydroxy-1,5,8-trimethyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan-6,9-dion (366)**



M :  $258.27 \frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.60 (Ch/Ee 1:1)

40 mg (0.13 mmol) (S)-392 werden in 10 mL DCM gelöst und bei 0 °C mit 0.5 mL TFA versetzt. Man lässt 1 h bei 0 °C rühren und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 26 mg (0.1 mmol, 77 %) gelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3318, 2956, 2923, 2840, 1640, 1598, 1560, 1464, 1385, 1351, 1259, 1094, 1020, 796.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 3H, H-14), 2.01 (s, 3H, H-15), 2.69 (s, 3H, H-13), 4.12 (ddq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-5), 4.39 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-

## Experimenteller Teil

---

4a), 4.59 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 1H, H-4b), 6.79 (s, 1H, H-2), 7.71 (br, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 8.3 (C-15), 19.7 (C-14), 23.8 (C-13), 37.1 (C-5), 80.4 (C-4), 116.2 (C-2), 117.7 (C-12), 120.7 (C-6), 128.8 (C-7), 131.2 (C-9), 134.2 (C-1), 153.8 (C-3), 165.6 (C-10), 180.5 (C-8), 186.3 (C-11).

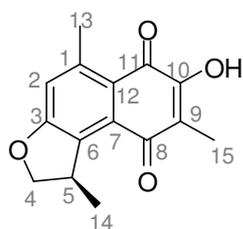
**MS** (EI, 70eV),  $m/z$  (%): 258 (67) [ $\text{M}^+$ ], 216 (42), 159 (12), 111 (16), 91 (43), 57 (100).

**Smp.** 155-156 °C (Lit. 156-157 °C<sup>273</sup>)

$[\alpha]_D^{29}$  -151.5 (c = 0.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS (EI)** berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4$ : 259.0970, gefunden 259.0965.

### (+)-7-Hydroxy-1,5,8-trimethyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan-6,9-dion (366)



$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$

M : 258.27  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

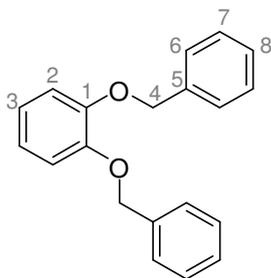
$R_f$  : 0.6 (Ch/Ee 1:1)

(+)-**366** wird analog zu (-)-**366** aus (*R*)-**392** erhalten.

$[\alpha]_D^{24}$  +145.5 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

## 5.6 7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-c]-furan-4,9-dion (394)

### 1,2-Bis(benzyloxy)benzol (401b)



$$M : 290.36 \frac{g}{mol}$$

$$R_f : 0.68 \text{ (Ch/Ee 1:1)}$$

1.00 g (9.10 mmol) Pyrocatechol (**401a**) werden in 100 mL THF gelöst und nacheinander mit 4.31 mL (6.21 g, 36.3 mmol) Benzylbromid, 10.04 g (72.6 mmol)  $K_2CO_3$  und 3 mL DMF versetzt. Man erhitzt über Nacht unter Rückfluss, kühlt ab, filtriert und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Diethylether/Pentan 1:20 bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  umkristallisiert.

Ausbeute: 1.39 g (4.8 mmol, 53 %) farbloser Feststoff

**IR** (v ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3063, 1589, 1503, 1453, 1380, 1246, 1208, 1123, 1001, 747, 696.

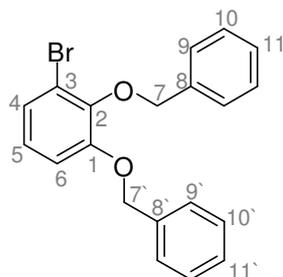
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 5.23 (s, 4H, H-4), 6.9–7.1 (m, 4H, H-2, H-3), 7.3–7.6 (m, 10H, H-6, H-7, H-8).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 71.1 (C-4), 115.1 (C-2), 121.5 (C-3), 127.1 (C-6), 127.6 (C-8), 128.3 (C-7), 137.2 (C-5), 148.9 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 290 (14) [ $M^+$ ], 181 (7), 91 (100), 65 (10).

*Smp.* 60 °C (Lit. 60-61 °C<sup>325</sup>)

**(3-Bromo-1,2-phenylen)bis(oxy)bis(methylen)dibenzol (401c)**



$C_{20}H_{17}BrO_2$

M : 369.25  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.71 (Ch/Ee 1:1)

1.39 g (4.79 mmol) **401b** werden in 50 mL CCl<sub>4</sub> gelöst und langsam 0.25 mL (0.77 g, 4.79 mmol) Br<sub>2</sub>, gelöst in 10 mL CCl<sub>4</sub>, bei 0 °C zugetropft. Es wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend gesättigte Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung zugegeben. Man extrahiert mit DCM, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt ein. Der Rückstand wird aus Diethylether/Pentan 1:20 bei -20 °C umkristallisiert.

Ausbeute: 880 mg (2.38 mmol, 50 %) hellgelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2922, 2852, 1644, 1499, 1382, 1243, 1205, 989, 880, 796, 695.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 5.16 (s, 3H, H-7), 5.17 (s, 3H, H-7'), 6.86 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-4), 7.07 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-5), 7.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 1H, H-6), 7.3–7.6 (m, 10H, H-9, H-10, H-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 71.2 (C-7), 71.4 (C-7'), 116.3 (C-3), 117.9 (C-6), 124.0 (C-4), 127.2 (C-9), 127.8 (C-11, C-9'), 127.9 (C-10', C-11'), 128.0 (C-5), 128.4 (C-10), 136.5 (C-8'), 136.7 (C-8), 148.0 (C-2), 149.7 (C-1).

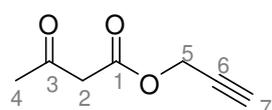
## Experimenteller Teil

---

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 370 (6) [M<sup>+</sup>+1], 368 (7), 181 (8), 92 (8), 91 (100), 51 (4).

**Smp.** 64 °C

### Prop-2-ynyl-3-oxobutanoat (**403**)<sup>305</sup>



**C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>**

M : 140.14  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.47 (Ch/Ee 1:1)

5.81 g (50.00 mmol) Methylacetacetat (**404**) werden in 250 mL Toluol gelöst und mit 14.45 mL (14.02 g, 250.00 mmol) Propargylalkohol versetzt. Es wird eine Claisenbrücke aufgesetzt und 24 h auf 110 °C erhitzt, wobei entstehendes Methanol kontinuierlich abdestilliert wird. Es wird abgekühlt, eingengt und der Rückstand unter Vakuum destilliert (Sdp. 85 °C, 5 mbar).

Ausbeute: 6.15 g (43.9 mmol, 88 %) farblose Flüssigkeit

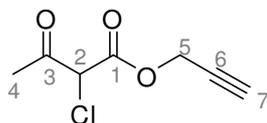
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3279, 1745, 1713, 1436, 1409, 1361, 1314, 1267, 1144, 1029, 989.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.12 (s, 3H, H-4), 2.48 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-7), 3.39 (s, 2H, H-2), 4.59 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 29.6 (C-4), 49.1 (C-5), 52.1 (C-2), 75.2 (C-7), 88.6 (C-6), 165.9 (C-1), 199.7 (C-3).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 140 (6) [M<sup>+</sup>], 121 (11), 98 (19), 43 (100).

**Prop-2-ynyl-2-chloro-3-oxobutanoat (406)**<sup>306</sup>



**C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>3</sub>**

**M** : 174.58  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.64 (Ch/Ee 1:1)

6.15 g (43.88 mmol) **403** werden in 150 mL CHCl<sub>3</sub> gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man tropft langsam 3.91 mL (6.52 g, 48.27 mmol) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu und lässt 7 h bei 0 °C rühren. Man verdünnt mit CHCl<sub>3</sub>, wäscht mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt ein. Der Rückstand wird unter Vakuum destilliert.

Ausbeute: 3.32 g (19.02 mmol, 43.3 %) farblose Flüssigkeit

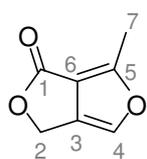
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 32933, 2132, 1732, 1437, 1360, 1223, 1160, 983, 829, 692.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.27 (s, 3H, H-4), 2.51 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-7), 4.69 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 2H, H-5), 4.78 (s, 1H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 29.8 (C-4), 53.9 (C-5), 60.7 (C-2), 76.1 (C-7), 81.3 (C-6), 163.9 (C-1), 199.8 (C-3).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 174 (3) [M<sup>+</sup>], 152 (6), 77 (12), 43 (100).

### 6-Methylfuro[3,4-c]furan-1(3H)-on (**402**)<sup>306</sup>



**C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>**

M : 138.12  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

R<sub>f</sub> : 0.53 (Ch/Ee 1:1)

3.32 g (19.23 mmol) **406** werden in 50 mL trockenem Acetonitril gelöst und nacheinander mit 3.43 g (20.19 mmol) AgNO<sub>3</sub> und 1.66 g (20.19 mmol) Natriumacetat versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, verdünnt mit 20 mL gesättigter NaCl-Lösung und filtriert ab. Das Filtrat wird mit Essigester extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 2:1) und anschließend aus Essigester/Diethylether/Pentan 1:1:10 bei -20 °C auskristallisiert.

Ausbeute: 2.15 g (15.57 mmol, 81 %) farbloser Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 3141, 1649, 1587, 1462, 1450, 1384, 1346, 1274, 1247, 1178, 1069, 1052, 1016, 965, 767, 710.

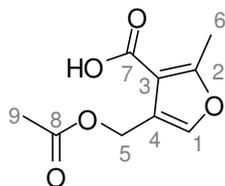
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.31 (s, 3H, H-7), 5.01 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 2H, H-2), 7.05 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 12.3 (C-7), 64.4 (C-2), 114.2 (C-6), 130.2 (C-3), 130.7 (C-4), 151.5 (C-5), 164.3 (C-1).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 138 (100) [M<sup>+</sup>], 109 (81), 81 (18), 65 (17), 45 (32), 41 (26).

*Smp.* 98 °C (Lit. 98-99 °C<sup>306</sup>)

**4-Acetoxymethyl-2-methylfuran-3-carbonsäure (414)**



$C_9H_{10}O_5$

M : 198.17  $\frac{g}{mol}$

$R_f$  : 0.64 (Ch/Ee 1:4)

80 mg (0.58 mmol) **402** werden in 10 mL trockenem MeOH gelöst und mit 28 mg (0.69 mmol) NaOH versetzt. Es wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt, anschließend eingengt und mit 5 mL Essigsäureanhydrid versetzt. Es wird 7 h bei Raumtemperatur gerührt, langsam Eis zugegeben, mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:4).

Ausbeute: 110 mg (0.55 mmol, 96 %) farbloses Öl

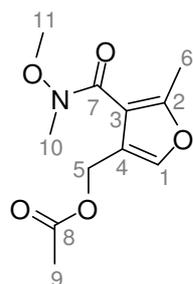
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2954, 1740, 1712, 1613, 1568, 1442, 1301, 1227, 1100, 1025, 806.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.05 (s, 3H, H-9), 2.54 (s, 3H, H-6), 5.12 (s, 2H, H-5), 7.25 (s, 1H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.1 (C-6), 20.9 (C-9), 57.8 (C-5), 111.9 (C-3), 120.9 (C-4), 139.7 (C-1), 160.9 (C-2), 164.2 (C-7), 170.7 (C-8).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 198 (3) [M<sup>+</sup>], 169 (65), 153 (8), 137 (100), 109 (16), 82 (11), 65 (17), 43 (100).

### Essigsäure-4-(methoxymethylcarbamoyl)-5-methylfuran-3-ylmethylester (413)



**C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>**

M : 241.24  $\frac{g}{mol}$

R<sub>f</sub> : 0.17 (Ch/Ee 1:1)

110 mg (0.55 mmol) **414**, 108 mg (1.11 mmol) *N,O*-Dimethylamin Hydrochlorid, 213 mg (1.11 mmol) EDCI und 5 mg DMAP werden in 10 mL trockenem DMF gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit gesättigter NaCl-Lösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 1:1).

Ausbeute: 70 mg (0.29 mmol, 53 %) farbloses Öl

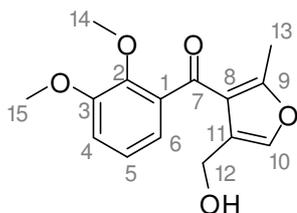
**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2934, 1739, 1712, 1567, 1442, 1221, 1101, 1023, 934, 767.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.98 (s, 3H, H-6), 2.28 (s, 3H, H-9), 3.27 (s, 3H, H-10), 3.49 (s, 3H, H-11), 4.97 (s, 2H, H-5), 7.25 (s, 1H, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.2 (C-6), 20.8 (C-9), 32.9 (C-10), 57.1 (C-5), 61.0 (C-11), 114.7 (C-3), 120.6 (C-4), 139.6 (C-1), 153.6 (C-2), 164.7 (C-7), 170.5 (C-8).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 241 (26) [M<sup>+</sup>], 181 (100), 150 (5), 139 (100), 109 (37), 93 (24), 65 (68), 43 (100).

**(2,3-Dimethoxyphenyl)(4-(hydroxymethyl)-2-methylfuran-3-yl)methanon (411b)**



**C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>**

**M** : 276.28  $\frac{g}{mol}$

**R<sub>f</sub>** : 0.35 (Ch/Ee 1:1)

1.00 g (7.24 mmol) Veratrol (**401d**) wird in 50 mL trockenem Diethylether gelöst und mit 1.09 mL (841 mg, 7.24 mmol) TMEDA versetzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt und langsam 2.89 mL (7.24 mmol) *n*-BuLi (2.5 M in Hexan) zugegeben. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren und kühlt anschließend wieder auf 0 °C ab. Es wird 1.00 g (7.24 mmol) **412** zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird vorsichtig mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1 M HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 6:1).

Ausbeute: 1.1 g (3.98 mmol, 55 %) farbloses Öl

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3442, 2938, 1634, 1578, 1475, 1425, 1266, 1001, 754.

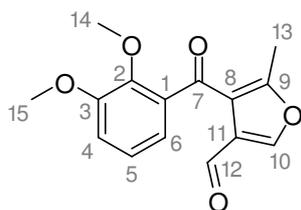
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.91 (s, 3H, H-13), 3.77 (s, 3H, H-15), 3.89 (s, 3H, H-14), 4.54 (s, 2H, H-12), 6.84 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-4), 7.02 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-5), 7.26 (s, 1H, H-10).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm): 14.2 (C-13), 55.5 (C-15), 55.9 (C-14), 61.9 (C-12), 114.5 (C-4), 119.4 (C-5), 122.8 (C-8), 124.5 (C-6), 125.9 (C-1), 135.6 (C-11), 138.6 (C-10), 146.3 (C-3), 152.9 (C-2), 161.9 (C-9), 193.0 (C-7).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 276 (46) [ $\text{M}^+$ ], 245 (100), 215 (15), 165 (52), 137 (65), 77 (18), 43 (29).

**EA (CHN)** berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ : C: 65.2, H: 5.8; gefunden: C: 65.1, H: 5.6.

### 4-(2,3-Dimethoxybenzoyl)-5-methylfuran-3-carbaldehyd (417)



$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$

M : 274.27  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

$R_f$  : 0.52 (Ch/Ee 1:1)

1.27 g (4.59 mmol) **411b** werden in 30 mL DCM gelöst und mit 3.46 g (9.19 mmol) PDC versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, verdünnt mit Diethylether, filtriert über Floresil<sup>®</sup> und Kieselgel und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Ch/Ee 4:1).

Ausbeute: 530 mg (1.93 mmol, 42 %) farbloses Öl

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 2939, 1683, 1649, 1547, 1475, 1424, 1311, 1264, 1078, 999, 751.

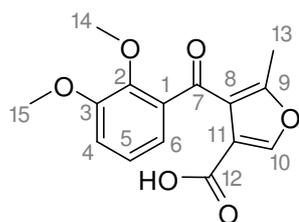
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 2.07 (s, 3H, H-13), 3.67 (s, 3H, H-15), 3.79 (s, 3H, H-14), 6.87 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-4), 6.97 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.02 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, 1H, H-5), 7.82 (s, 1H, H-10), 9.90 (s, 1H, H-12).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 13.3 (C-13), 55.7 (C-15), 61.5 (C-14), 115.0 (C-4), 119.7 (C-5), 120.9 (C-8), 124.2 (C-6), 126.9 (C-1), 134.8 (C-11), 140.2 (C-3), 145.9 (C-10), 152.7 (C-2), 160.1 (C-9), 186.1 (C-12), 190.2 (C-7).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 274 (96) [M<sup>+</sup>], 243 (100), 199 (17), 165 (58), 137 (34), 107 (38), 77 (50), 43 (62).

**EA (CHN)** berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: C: 65.7, H: 5.2; gefunden: C: 65.6, H: 5.2.

#### 4-(2,3-Dimethoxybenzoyl)-5-methylfuran-3-carbonsäure (419)



**C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>**

**M** : 290.27  $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$

**R<sub>f</sub>** : 0.1 (Ch/Ee 1:1)

530 mg (1.93 mmol) **417** und 7 mL 2-Methyl-2-buten werden in 50 mL *tert*-Butanol und 10 mL H<sub>2</sub>O gelöst und nacheinander mit 1.64 g (18.16 mmol) NaOCl<sub>2</sub> und 2.10 g (13.51 mmol) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>×2H<sub>2</sub>O versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt ein. Anschließend wird der Rückstand in Essigester gelöst und mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Essigester/Pentan 1:9 bei -20 °C auskristallisiert.

## Experimenteller Teil

---

Ausbeute: 521 mg (1.79 mmol, 93 %) hellgelber Feststoff

**IR** (v (cm<sup>-1</sup>)): 2583, 1719, 1598, 1578, 1447, 1320, 1265, 1230, 1127, 998, 842, 752.

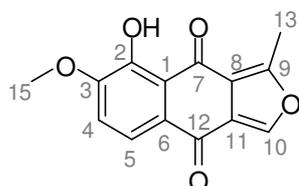
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 1.94 (s, 3H, H-13), 3.79 (s, 3H, H-15), 3.89 (s, 3H, H-14), 6.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-4), 7.07 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.15 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-5), 8.10 (s, 1H, H-10).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 14.6 (C-13), 55.9 (C-15), 61.8 (C-14), 115.3 (C-4), 118.7 (C-5), 119.5 (C-8), 119.8 (C-1), 124.9 (C-6), 133.5 (C-11), 145.9 (C-3), 150.1 (C-10), 152.9 (C-2), 162.1 (C-9), 165.3 (C-12), 195.4 (C-7).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 289 (86) [M<sup>+</sup>-1], 240 (41), 187 (17), 165 (100), 122 (34), 107 (44), 43 (32).

**Smp.** 133 °C

**EA (CHN)** berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>: C: 62.1, H: 4.9; gefunden: C: 61.8, H: 4.6.

**8-Hydroxy-7-methoxy-1-methylnaphtho[2,3-c]furan-4,9-dion (421)** $C_{14}H_{10}O_5$ M :  $258.23 \frac{g}{mol}$  $R_f$  : 0.52 (Ch/Ee 1:1)

139 mg (0.45 mmol) **419** werden in 3.84 mL (5.68 g, 44.8 mmol) Oxalylchlorid gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingeeengt, der Rückstand in trockenem DCM gelöst und mit 300 mg (2.25 mmol)  $AlCl_3$  versetzt. Es wird wiederum über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig Eis hinzugegeben. Es wird 1 M HCl verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (LM: Ch/Ee 4:1 → 0:1) und anschließend mit 0.05 M  $Na_2EDTA$ -Lösung gewaschen.

Ausbeute: 97 mg (0.37 mmol, 83 %) gelber Feststoff

**IR** (v ( $cm^{-1}$ )): 3443, 2924, 2850, 1670, 1560, 1456, 1309, 1274, 1254, 1223, 1051, 786.

**$^1H$ -NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 2.74 (s, 3H, H-13), 3.98 (s, 3H, H-15), 7.10 (d,  $^3J_{HH} = 8.5$  Hz, 1H, H-4), 7.78 (d,  $^3J_{HH} = 8.5$  Hz, 1H, H-5), 7.97 (s, 1H, H-10), 13.22 (s, 1H, OH).

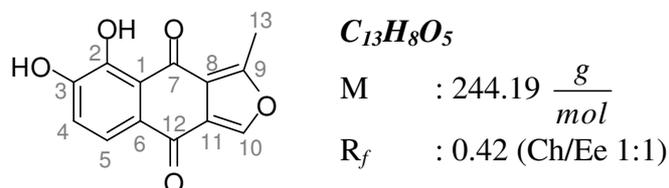
**$^{13}C$ -NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 14.0 (C-13), 56.4 (C-15), 115.3 (C-4), 117.0 (C-8), 117.9 (C-11), 120.7 (C-5), 123.6 (C-6), 127.6 (C-1), 143.3 (C-10), 153.3 (C-3), 153.9 (C-9), 160.5 (C-2), 178.3 (C-12), 187.0 (C-7).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 258 (100) [M<sup>+</sup>], 229 (51), 212 (13), 184 (5), 131 (6), 103 (6), 79 (11), 43 (23).

**Smp.** 192 °C (Zers.)

**EA (CHN)** berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>: C: 65.1, H: 3.9; gefunden: C: 64.9, H: 3.8.

### 7,8-Dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-c]furan-4,9-dion (394)



40 mg (0.16 mmol) **421** werden in 15 mL trockenem DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es werden langsam 0.46 mL (116 mg, 0.46 mmol) BBr<sub>3</sub> (1 M in DCM) zugetropft und über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird vorsichtig H<sub>2</sub>O zugegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert und anschließend die wässrigen Phasen mit konz. HCl angesäuert. Es wird wiederum mit DCM extrahiert, mit 0.05 M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 35 mg (0.14 mmol, 89 %) gelber, amorpher Feststoff

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)): 3392, 2926, 2855, 1737, 1668, 1633, 1603, 1567, 1453, 1302, 1255, 1107, 1067, 1014, 805.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO); δ (ppm): 2.73 (s, 3H, H-13), 7.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-4), 7.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-5), 8.54 (s, 1H, H-10), 10.78 (s, 1H, OH), 12.92 (s, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.75 MHz, DMSO);  $\delta$  (ppm): 13.8 (C-13), 116.4 (C-8), 118.1 (C-1), 120.4 (C-4), 120.7 (C-5), 122.9 (C-11), 126.2 (C-6), 144.7 (C-10), 151.4 (C-2), 152.6 (C-3), 160.4 (C-9), 177.5 (C-12), 186.9 (C-7).

**MS** (EI, 70eV), m/z (%): 244 (100) [M<sup>+</sup>], 215 (34), 187 (10), 160 (18), 131 (14), 108 (100), 103 (100), 77 (22), 63 (11), 51 (20), 43 (32).



## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Web-link: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/> (Juni 2010)
- (2) Bilder entnommen von Web-link: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org) (Juni 2010)
- (3) Aggerwal, B. B., Kunnumakkara, A. B., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Sung, B., Anand, P., *Planta Med.* **2008**, 74, 1560-1569
- (4) Cragg, G. M., Grothaus, P. G., Newman, D. J., *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3012-3043
- (5) Lafont, O., *Rev. Hist. Pharm. (Paris)* **2007**, 55, 209-216
- (6) Kaczmarek, F., Ostrova, B., Zurawaski, P., *Herba Polonica* **1966**, 12, 260-265
- (7) Pettit, G. R., Kamano, Y., Drašar, P., Inoue, M., Knight, J. C., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3573-3578
- (8) Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., Guo, Z., *Bull WHO* **1985**, 63, 965-981
- (9) Hazra, B., Das Sarma, M., Sanyal, U., *J. Chromatogr. B* **2004**, 812, 259-275
- (10) De Smet, P. A. G. M., *Drugs* **1997**, 54, 801-840
- (11) Vuorela, P., Leinonen, M., Saikku, P., Tammela, P., Rauha, J.-P., Wennberg, T., Vuorela, H., *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1375-1389
- (12) O'Brian, P. J., *Chem. Biol. Interact.* **1991**, 80, 1-41
- (13) Steglich, W., *Chem. Unserer Zeit* **1975**, 9, 117-123
- (14) Knackmussn, H.-J., *Angew. Chem.* **1973**, 85, 163-169
- (15) Römpp, H., Falbe, J., Regitz, M., *Römpp Chemie Lexikon*, 10. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1996**, A
- (16) Becker, H. G. O., Berger, W., Domschke, G., Fanghänel, E., Faust, J., Fischer, M., Gentz, F., Gewalt, K., Gluch, R., Mayer, R., Müller, K., Pavel, D., Schmidt, H.,

- Schollberg, K., Schwetlick, K., Seiler, E., Zeppenfeld, G., Bergert, R., Habicher, W. D., Metz, P., *Organikum*, 21. Auflage, Wiley-VCH, **2000**
- (17) Beyer, H., Francke, W., Walter, W., *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 24. Auflage, Hirzel Verlag **1991**
- (18) Papageorgiu, V. P., Assimopoulou, A. N., Couladores, E. A., Hepworth, D., Nicolaou, K. C., *Angew. Chem.* **1999**, 111, 280-311
- (19) Bayer, E., *Angew. Chem.* **1966**, 78, 834-841
- (20) Herrmann, K., *Ernährungs-Umschau* **1986**, 33, 275-278
- (21) Müller, E., Bayer, O., Meerwein, H., Ziegler, K., *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie; Chinone I*, 1. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1977**, 7, 3a
- (22) Rys, P., Zollinger, H., *Farbstoffchemie. Ein Leitfaden*, 3. Auflage, Wiley-VCH, **1982**
- (23) Michaelis, L., Schubert, M. P., *Chem. Rev.* **1938**, 22, 437-470
- (24) Gewirtz, D. A., *Biochem. Pharmacol.* **1999**, 57, 727-741
- (25) Powis, G., *Free Radical Biol. Med.* **1989**, 6, 63-101
- (26) Iarussi, D., Indolfi, P., Casale, F., Coppolino, P., Tedesco, M. A., Di Tullio, M. T., *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1649-1660
- (27) Malpica, R., Franco, B., Rodriguez, C., Kwon, O., Georgellis, D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2004**, 101, 13318-13323
- (28) Chip, G. K., Grossert, J. S., *J. Chem. Soc. Perkin I* **1972**, 1629-1631
- (29) Law, H. D., Perkin, F. M., *Trans. Faraday Soc.* **1904**, 1, 1-11
- (30) Rasch, C. H., Lowy, A., *Trans. Electrochem. Soc.* **1932**, 62, 8
- (31) Asakawa, Y., Matsuda, R., Tori, M., Sono, M., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5443-5457

- (32) Omura, K., *Synthesis* **1998**, 1145-1148
- (33) Bacon, R. G. R., Munro, D. J., *J. Chem Soc.* **1960**, 1339-1344
- (34) Dean, F. M., Hindley, K. B., Houghton, L. E.; Robinson, Malcolm L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 6, 600-605
- (35) Booth, H.; Saunders, B. C., *J. Chem. Soc.* **1956**, 940-948
- (36) Bradley, W., Sanders, J. D., *J. Chem. Soc.* **1962**, 480-486
- (37) Teuber, H.-J., Jellinek, G., *Chem. Ber.* **1952**, 85, 95-192
- (38) Teuber, H.-J., Rau, W., *Chem. Ber.* **1953**, 86, 1036-1047
- (39) Zimmer, H., Lankin, D. C., Horgan, S. W., *Chem. Rev.* **1971**, 71, 229-246
- (40) McKillop, A., Swann, B. P., Taylor, E. C., *Tetrahedron* **1970**, 26, 4031-4039
- (41) McKillop, A., Swann, B. P., Zelesko, M. J., Taylor, E. C., *Angew. Chem.* **1970**, 82, 84
- (42) Forman, L. E., Sears, W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4977-4979
- (43) Fieser, L. F., Ardao, M. I., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 774-781
- (44) Allen, G. R., Pidacks, C., Weiss, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2536-2544
- (45) Fieser, L. F., Campell, W. P., Fry, E. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2206-2218
- (46) Fischer, A., Henderson, G. N., *Synth. Commun.* **1985**, 641-643
- (47) Fieser, L. F., Tishler, M., Sampson, W. L., *J. Biolog. Chem.* **1941**, 137, 659-692
- (48) Isler, O., Rüegg, R., Studer, A., Jürgens, R., *Hoppe-Seyler* **1953**, 295, 290-309
- (49) Weichet, J., Blaha, L., Kvita, V. *Chem. Ind.* **1958**, 227-228
- (50) Ángel Alonso, M., López-Alvarado, P., Avendaño, C., Carlos, Menéndez, J., *Tetrahedron* **2003**, 59, 2821-2830

- (51) van der Klei, A., de Jong, R. L. P., Lugtenburg, J., Tielens, A. G. M., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3015-3023
- (52) Wallenfels, K., Gauhe, A., *Chem. Ber.* **1943**, 76, 325-327
- (53) Dhananjeyan, M. R., Milev, Y. P., Kron, M. A., Nair, M. G., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2822-2830
- (54) Chen, C.-P., Swenton, J. S., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4569-4576
- (55) Hauser, F. M., Rhee, R. P., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 178-180
- (56) Mal, D., Pahari, P., *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1892-1918
- (57) Couladouros, E. A., Strongilos, A. T., Papageorgiou, V. P., Plyta, Z. F., *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1795-1803
- (58) Matsumoto, T., Yamaguchi, H., Tanabe, M., Yasui, Y., Suzuki, K., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8393-8396
- (59) Cui, J.-R., Jian, Y.-J., Wu, Y.-K., Wang, S.-M., *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 1163-1169
- (60) McVey, S., Maitlis, P. M., *J. Organomet. Chem.* **1969**, 19, 169-179
- (61) Liebeskind, L. S., Iyer, S., Jewell, Jr., C. F., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3065-3067
- (62) Perri, S. T., Foland, L. D., Decker, O. H. W., Moore, H. W., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3067-3068
- (63) Enhsen, A., Karabelas, K., Heerding, J. M., Moore, H. W., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1177-1185
- (64) Trost, B. M., Thiel, O. R., Tsui, H.-C., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13155-13164
- (65) Miguel del Corral, J. M., Angeles Castro, M., Gordaliza, M., Luz Martin, M., Gamito, A. M., Cuevas, C., San Feliciano, A., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2816-2827

- (66) Keegstra, E. M. D., van der Mieden, V., Zwikker, J. W., Jenneskens, L. W., *Chem. Mater.*, **1996**, 8, 5, 1092-1105
- (67) Fürstner, A., Kattinig, E., Lepage, O., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9194-9204
- (68) Bakare, O., Ashendel, C. L., Peng, H., Zalkow, L. H., Burgess, E. M., *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 3165-3170
- (69) Montalbetti, C. A. G. N., Falque, V., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827-10852
- (70) Bouchain, G., Leit, S., Frechette, S., Khalil, E. A., Lavoie, R., Moradei, O., Woo, S. H., Fournel, M., Yan, P. T., Kalita, A., Trachy-Bourget, M.-C., Beaulieu, C., Li, Z., Robert, M.-F., MacLeod, A. R., Bestermann, J. M., Delorme, D., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 820-830
- (71) Valderrama, J. A., Leiva, H., Rodríguez, J. A., Theoduloz, C., Schmeda-Hirshmann, G., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3687-3693
- (72) Sarhan, A. E.-W. A. O., El-Dean, A. M., K., Abdel-Monem, M. I., *Monatsh. Chem.* **1998**, 129, 205-212
- (73) Maes, D., Vervisch, S., Debenedetti, S., Giubellina, N., De Kimpe, N., *Tetrahedron* **2005**, 61, 2505-2511
- (74) Jacobsen, N., Torsell, K., *Angew. Chem.* **1972**, 763, 135-147
- (75) Fieser, L. F., Oxford, A. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2060-2065
- (76) Kraus, G. A., Kim, I., *Tetrahedron* **2003**, 59, 7935-7937
- (77) Citterio, A., Arnoldi, A., Minisci, F., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2674-2682
- (78) Jockers, R., Schmid, R. D., Rieger, H., Krohn, K., *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 315-321
- (79) Eipert, M., Maichle-Mössmer, C., Maier, M. E., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8692-8695
- (80) Ling, T., Poupon, E., Rueden, E. J., Kim, S. H., Theodorakis, E. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12261-12267

- (81) Barton, D. H. R., *Tetrahedron* **1992**, 48, 2529-2544
- (82) Barton, D. H. R., Sas, W., *Tetrahedron* **1990**, 46, 3419-3430
- (83) Maruyama, K., Naruta, Y., *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3796-3798
- (84) Mori, K., Waku, M., Sakakibara, M., *Tetrahedron* **1985**, 41, 2825-2830
- (85) Davies, M. W., Johnson, C. N., Harrity, J. P. A., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3525-3532
- (86) Bellus, D., Ley, S. V., Noyori, R., Regitz, M., Schaumann, E., Shinkai, I., Thomas, E. J., Trost, B. M., Reider, P. J., *Science of Synthesis: Quinones and Heteroatom Analogues*, Thieme Verlag, **2007**, 28
- (87) Harvey R. G., Dal, Q., Ran, C., Penning, T. M., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2024-2032
- (88) Buggle, K., Donnelly, J. A., Maher, L. J., *J. Chem. Soc. D* **1971**, 955
- (89) Buggle, K., Donnelly, J. A., Maher, L. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 1006-1008
- (90) Potts, K. T., Walsh, E. B., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1199-1202
- (91) Bittner, S., Temtsin, G., Sasson, Y., *Synthesis* **2000**, 1084-1086
- (92) Eistert, B., Fink, H., Riedinger, J., Hahn, H. G., Dürr, H., *Chem. Ber.* **1969**, 102, 3111-3121
- (93) Dean, F. M., Houghthon, L. E., Morton, R. B., *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1980-1984
- (94) Ley, K., Nast, R., *Angew. Chem.* **1967**, 79, 150-151
- (95) Allen, Jr., G. R., *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3346-3347
- (96) Ambroggi, V., Atrini, D., De Carneri, I., Castellino, S., Dradi, E., Logemann, W., Meinardi, G., Di Somma, M., Tosolini, G., Vecchi, E., *Brit. J. Pharmacol.* **1970**, 40, 871-880
- (97) Thomson, R. H., *J. Chem. Soc.* **1953**, 1196-1199

- (98) Manecke, G., Storck, W., *Chem. Ber.* **1961**, 94, 300-302
- (99) Moore, H. W., Shelden, H. R., *Tetrahedron Lett.* **1968**, 52, 5431-5434
- (100) Moore, H. W., Shelden, H. R., Deters, D. W., Wikholm, R. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1970** 92, 1675-1681
- (101) Mittal, O. P., Seshardi, T. R., *Current Sci. (India)* **1957**, 26, 4-5
- (102) Dandawate, P. R., Vyas, A. C., Padhye, S. B., Singh, M. W., Baruah, J. B., *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 436-454
- (103) Moore, H. W., *Science* **1977**, 197, 527-532
- (104) Kleyer, D. L., Koch, T. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2380-2387
- (105) Wang, P., Song, Y., Zhang, L., He, H., Zhou, X., *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2893-2913
- (106) Bachur, N. R., Gee, M. V., Friedman, R. D., *Cancer Res.* **1982**, 42, 1078-1081
- (107) Arcamone, F., Cassinelli, G., Faktini, G., Grein, A., Orezzi, P., Spalla, C., *Biotechnol. Bioeng.* **1969**, 11, 1101-1110
- (108) Di Marco, A., Gaetani, M., Scarpinato, B., *Cancer Chemother. Rep.* **1969**, 53, 33-37
- (109) Hutchinson, C. R., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2525-2535
- (110) Kalet, B. T., McBryde, M. B., Espinosa, J. M., Koch, T. H., *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4493-4500
- (111) Fendick, D. J., Taatjes, D. J., Koch, T. H., *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2452-2461
- (112) Florent, J.-C., Monneret, C., *Top. Curr. Chem.* **2008**, 283, 99-140
- (113) Wang, Y., Li, L., Jiang, W., Yang, Z., Zhang, Z., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2974-2977
- (114) Lee, C. C., Cramer, A. T., Szoka Jr., F. C., Fréchet, M. J., *Bioconjugate Chem.*, **2006**, 17, 1364-1368

- (115) Kaneko, T., Willner, D., Monković, I., Knipe, J. O., Braslawsky, G. R., Greenfield, R. S., Vyas, D. M., *Bioconjugate Chem.*, **1991**, 2, 133-141
- (116) Klemer, A., Wilbers, H., *Ann. Chem.* **1987**, 10, 815-823
- (117) Rho, Y. S., Ko, H. K., Kim, W.-J., Yoo, D. J., Kang, H. S., *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2000**, 21, 774-778
- (118) de Jonge, M. J. A., Verweij, J., van der Gaast, A., Valota, O., Mora, O., Planting, A. S. Th., Mantel, M. A., Van Den Bosch, S., Lechuga, M. J., Fiorentini, F., Hess, D., Sessa, C., *Eur. J. Canc.* **2002**, 38, 2407-2415
- (119) Animati, F., Arcamone, F., Berettoni, M., Cipollone, A., Franciotti, M., Lombardi, P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1327-1329
- (120) Godwin, A., Hartenstein, M., Müller, A. H. E., Brocchini, S., *Angew. Chem.* **2001**, 113, 614-617
- (121) Veronese, F. M., Schiavon, O., Pasut, G., Mendichi, R., Andersson, L., Tsirk, A., Ford, J., Wu, G., Kneller, S., Davies, J., Duncan, R., *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16, 775-784
- (122) Kalia, J., Raines, R. T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7523-7526
- (123) Binaschi, M., Bigioni, M., Cipollone, A., Rossi, C., Goso, A., Maggi, C. A., Capranico, G., Animati, F., *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents* **2001**, 1, 113-130
- (124) Sauer, L. A., Dauchy, R. T., Blask, D. E., *Cancer Res.* **2000**, 60, 5289-5295
- (125) Yvon, A. M., Wadsworth, P., Jordan, M. A., *Mol. Biol. Cell* **1999**, 10, 947-959
- (126) Jordan, M. A., Toso, R. J., Thrower, D., Wilson, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, 90, 9552-9556
- (127) Anderson, G. J., Connor, W. E., Corliss, J. D., *Pediatr. Res.* **1990**, 27, 89-97
- (128) Weisenberg, R. C., *Science* **1972**, 177, 1104-1105
- (129) Schiff, P. B., Horwitz, S. B., *Biochemistry* **1981**, 20, 3247-3252

- (130) Bradley, M. O., Webb, N. L., Anthony, F. H., Devanesan, P., Witman, P. A., Hemamalini, S., Chander, M. C., Baker, S. D., He, L., Horwitz, S. B., Swindell, C. S., *Clin. Cancer Res.* **2001**, 7, 3229-3238
- (131) Wang, Y., Li, L., Jiang, W. Larrick, J. W., *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5592-5599
- (132) van Aswegen, C. H., Du Plessis, D. J., *Medical Hypotheses* **1994**, 43, 415-417
- (133) Escrich, E., Solanas, M., Moral, R., Costa, I., Grau, L., *Clin. Transl. Oncol.* **2006**, 8, 868-883
- (134) Munnier, E., Tewes, F., Cohen-Jonathan, S., Linassier, C., Douziech-Eyrolles, L., Marchais, H., Soucé, M., Hervé, K., Dubois, P., Chourpa, I., *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1006-1010
- (135) Effenberger, K., Breyer, S., Schobert, R., *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1947-1954
- (136) Effenberger, K., *Diplomarbeit* **2007**, Universität Bayreuth
- (137) Kishutripathi, P. S. N., Kulshreshtha, S. *Orient. J. Chem.* **2006**, 22, 253-258
- (138) Savage, P. B., Li, C., *Expert Opin. Invest. Drugs* **2000**, 9, 263-272
- (139) Kogure, K., Fukuzawa, K., *J. Clin. Biodiv. Nutr.* **2004**, 35, 29-34
- (140) Prasad, K. N., *Int. Canc. Ther.* **2004**, 3, 310-322
- (141) Neuzil, J., *Brit. J. Canc.* **2003**, 89, 1822-1826
- (142) Schobert, R., Biersack, B., Dietrich, A., Grotemeier, A., Müller, T., Kalinowski, B., Knauer, S., Voigt, W., Paschke, R., *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1288-1293
- (143) Wang, G., Tang, W., Bidigare, R. R., *Nat. Prod.* **2005**, 197-227
- (144) Kitagawa, S., Hosokai, A., Kaseda, Y., Yamamoto, N., Kaneko, Y., Matsuoka, E., *Int. J. Pharm.* **1998**, 161, 115-122
- (145) Zunino, M. P., Zygadlo, J. A., *J. Chem. Ecol.* **2005**, 31, 1269-1283

- (146) Trombetta, D., Castelli, F., Sarpietro, M. G., Venuti, V., Cristani, M., Daniele, C., Saija, A., Mazzanti, G., Bisignano, G., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2005**, 49, 2474-2478
- (147) Lu, H.-F., Hsueh, S.-C., Yu, F.-S., Yang, J.-S., Tang, N.-Y., Chen, S.-C., Chung, J.-G., *in vivo* **2006**, 20, 69-76
- (148) Zhang, L., Barritt, G. J., *Cancer Res.* **2004**, 64, 8365-8373
- (149) Neises, B., Steglich, W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 522-524
- (150) Wipf, P., Jung, J.-K., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6319-6337
- (151) Kishner, N. J., *Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, 43, 582-595
- (152) Wolff, L. *Ann. Chem.* **1912**, 394, 86-108
- (153) Braun, M., *Tetrahedron* **1984**, 40, 4585-4591
- (154) Baldalassi, F., Crotti, P., Di Bugno, C., D-Arda, F., Favero, L., Ramacciotti, A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3155-3161
- (155) Christensen, J. G., LeBlanc, G. A., *Cancer Res.* **1996**, 56, 574-581
- (156) Kunz, A., *Bachelorarbeit* **2008**, Universität Bayreuth
- (157) Maguire, J. J., Davenport, A. P., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1999**, 8, 71-78
- (158) Bestmann, H. J., Sandmeier, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 634
- (159) Schobert, R., Müller, S., Bestmann, H. J., *Synlett* **1995**, 425-427
- (160) Kaldun, J., *Bachelorarbeit* **2008**, Universität Bayreuth
- (161) Abdeen, Z., Bruce, J. M., Guyan, P. M., Land, E. J., Mukherjee, T., Swallow, A. J., *J. Chem. Res.* **1985**, 2882-2889
- (162) Beijnen, J. H., Wiese, G., Underberg, W. J. M., *Pharm. Weekbl.* **1985**, 7, 109-116
- (163) Smith, T. H., Fuijwara, A. N., Henry, D. W., *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 40-44
- (164) Heinze, J., *Angew. Chem.* **1984**, 11, 823-916

- (165) Rao, G. M., Lown, J. W., Plambeck, J. A., *J. Electrochem. Soc.* **1978**, 125, 534-539
- (166) Baldwin, R. P., Packett, D., Woodcock, T. M., *Ann. Chem.* **1981**, 53, 540-542
- (167) Oliveira-Brett, A. M., Vivan, M., Fernandes, I. R., Piedade, J. A. P., *Talanta* **2002**, 56, 959-970
- (168) Ali, B. H., Blunden, G., *Phytother. Res.* **2003**, 17, 299-305
- (169) Pagola, S., Benavente, A., Raschi, A., Romano, E., Molina, M. A. A., Stephens, P. W., *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **2003**, 5, 28, 1-8
- (170) Burtis, M., Bucar, F., *Phytother. Res.* **2000**, 14, 323-328
- (171) Edris, A. E., *Curr. Clin. Pharm.* **2009**, 4, 43-46
- (172) El-Dakhakhany, M., *Planta Medica* **1963**, 11, 465-470
- (173) El-Dakhakhany, M., Madi, N. J., Lember, N., Ammon, H. P., *J. Ethnopharmacol.* **2002**, 81, 161-164
- (174) Kruk, I., Michalska, T., Lichszeld, K., Kaldna, A., boule-Enein, H. Y., *Chemosphere* **2000**, 41, 1059-1064
- (175) Mansour, M. A., Nagi, M. N., El-Khatib, A. S., Al-Bekairi, A. M., *Cell. Biochem. Funct.* **2002**, 20, 143-151
- (176) Badery, O. A., Taha, R. A., Gamal el-Din, A. M., bdel-Wahab, M. H., *Drug Chem. Toxicol.* **2003**, 26, 87-98
- (177) Badery, O. A., bdel-Naim, A. B., bdel-Wahab, M. H., Hamada, F. M., *Toxicology* **2000**, 143, 219-226
- (178) Mohamed, A., Shoker, A., Bendjelloul, F., Mare, A., Alzrigh, M., Benghuzzi, H., Desin, T., *Biomed. Sci. Instrum.* **2003**, 39, 440-445
- (179) Padhye, S., Banerjee, S., Ahmad, A., Mohammed, R., Sarkar, F. H., *Cancer Therapy* **2008**, 6, 495-510

- (180) Gali-Muhtasib, H., Diab-Assaf, M., Boltze, C., Al-Hmaira, J., Hartig, R. Roessner, A., *Int. J. Oncology* **2004**, 25, 857-866
- (181) El-Madhy, M., Zhu, Q., Wang, Q. E., Wani, G., Wani, A. A., *Int. J. Cancer* **2005**, 117, 409-417
- (182) Gali-Muhtasib, H., Roessner, A., Schneider-Stock, R., *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2006**, 38, 1249-1253
- (183) Reindl, W., Yuan, J., Kramer, A., Strebhardt, K., Berg, T., *Chem. Biol.* **2008**, 15, 459-466
- (184) Badary, O. A., *J. Ethnopharmacol.* **1999**, 67, 135-142
- (185) Badary, O. A., Nagi, M. N., al-Shabanah, O. A., al-Sawaf, H. A., al-Sohaibani, M. O., al-Bekairi, A. M., *Can. J. Physiol. Pharm.* **1997**, 75, 1356-1361
- (186) Nagi, M. N., Mansour, M. A., *Pharmacol. Res.* **2000**, 106, 72-81
- (187) Perumal, P. T., Bhatt, M. V., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3099-3100
- (188) Miguel del Corral, J. M., Castro, M. A., Oliveira, A. B., Gualberto, S. A., Cuevas, C., San Felicians, A., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7231-7240
- (189) Moore, H. W., Shelden, H. R., *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4019-4024
- (190) Couladouros, E. A., Plyta, Z. F., Haroutounian, S. A., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6-10
- (191) Contelles, J.-M., Molina, M. T., Anjum, S., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2857-2899
- (192) Miyashita, M., Suzuki, T., Yoshikoshi, A., *Chem. Lett.* **1987**, 285-288
- (193) Hosokawa, S., Kuroda, S., Imamura, K., Tatsuta, K., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6183-6186
- (194) Oliveira, C. G. T., Miranda, F. F., Ferreira, V. F., Freitas, C. C., Rabello, R. F., Carballido, J. M., Corrêa, L. C. D., *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 339-345

- (195) Cajipe, G. J. B., Landen, G., Semler, B., Moore, H. W., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3874-3878
- (196) Al-Maharik, N., Botting, N. P., *Tetrahedron* **2004**, 60, 1637-1642
- (197) Brown, J. P., Johnson, D. H., Robertson, A., Whalley, W. B., *J. Chem. Soc.* **1951**, 2019-2020
- (198) Doyle, M. P., McKervey, M. A., Ye, T., *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, **1998**, Wiley VCH
- (199) Becker, H.-D., *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1203-1210
- (200) Wallenfels, K., Bachmann, G., Hoffmann, D., Kern, R., *Tetrahedron* **1965**, 21, 2239-2256
- (201) Huisman, H. O., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1950**, 69, 1133-1156
- (202) Amantini, D., Fringuelli, F., Piermatti, O., Pizzo, F., Zunino, E., Vaccaro, L., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6526-6529
- (203) Ritschel, J., Sasse, F., Maier, M. E., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 78-87
- (204) Avetissian, A. A., Tokmajian, G. G., Karapetian, V. V., *Chemistry of Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 7, 835-840
- (205) Breyer, S., Effenberger, K., Schobert, R., *Chem. Med. Chem.* **2009**, 4, 761-768
- (206) Effenberger-Neidnicht, K., Persönliche Mitteilung
- (207) da Consolação, M., Linardi, F., de Oliveira, M. M., Sampaio, M. R. P., *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 1159-1161
- (208) Mori, K., Funaki, Y., *Tetrahedron* **1985**, 41, 2369-2377
- (209) Zhang, J., Wang, X., Wang, W., Quan, W., She, X., Pan, X., *Tetrahedron* **2007**, 63, 6990-6995

- (210) Kogan, N. M., Blázquez, C., Álvarez, L., Gallily, R., Schlesinger, M., Guzmán, M., Mechoulam, R., *Mol. Pharmacol.* **2006**, 70, 51-58
- (211) Kogan, N. M., Schlesinger, M., Peters, M., Marincheva, G., Beeri, R., Mechoulam, R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 322, 646-653
- (212) Kidwei, M., Dave, B., Misra, P., Saxena, R. K., Singh, M., *Inorg. Chem. Commun.* **2000**, 3, 465-468
- (213) Sakakura, A., Kawajiri, K., Ohkubo, T., Kosugi, Y., Ishihara, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14775-14779
- (214) Gershenzon, J., Dudareva, N., *Nat. Chem. Biolog.* **2007**, 3, 408-414
- (215) Effenberger, K., Breyer, S., Schobert, R., *Chem. Biodiversity* **2010**, 7, 129-139
- (216) Schobert, R., Biersack, B., Knauer, S., Ocker, M., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8592-8597
- (217) Cope, A. C., Hardy, E. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 441-444
- (218) Ognyanov, I., Ivanov, D., *Pefumery Essent. Oil Record* **1958**, 49, 617-623
- (219) Piet, D. P., Schrijvers, R., Franssen, C. R., de Groot, A., *Tetrahedron* **1995**, 22, 6303-6314
- (220) Legault, J., Pichette, A., *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, 59, 1643-1647
- (221) Amor, I. L.-B., Neffati, A., Sgaier, M. B., Bhourri, W., Boubaker, J., *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2008**, 85, 845-849
- (222) Barrero, A. F., Molina, J., Oltra, J. E., Altarejos, J., Barragán, A., Lara, A., Segura, M., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3813-3822
- (223) Costantini, P., Jacotot, E., Decaudin, D., Kroemer, G., *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92, 1042-1053
- (224) Zuco, V., Supino, R., Righetti, S. C., Cleris, L., Marchesi, E., Gambacorti-Passerini, C., Formelli, F., *Cancer Lett.* **2002**, 175, 17-25

- (225) McKennon, M. J., Meyers, A. I., Drauz, K., Schwarm, M., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568-3571
- (226) Wijeratne, E. M. K., Paranagama, P. A., Marron, M. T., Gunatilaka, M. K., Arnold, E., Gunatilaka, A. L., *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 218-222
- (227) Miguel del Corral, J. M., Angeles Castro, M., Rodríguez, M. L., Chamorro, P., Cuevas, C., San Feliciano, A., *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5760-5774
- (228) Yong, K. W. L., Jankam, A., Hooper, J. N. A., Suksamrarn, A., Garson, M. J., *Tetrahedron* **2008**, 64, 6341-6348
- (229) Li, Y., Zhang, Y., Shen, X., Guo, Y.-W., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 390-392
- (230) An, J., Wiemer, D. F., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8775-8779
- (231) Bernet, A., Schröder, J., Seifert, K., *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 2009-2020
- (232) Barrero, A. F., Cuerva, J. M., Herrador, M. M., Valdivia, M. V., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074-4078
- (233) Justica, J., Rosales, A., Buñuel, E., Oller-López, J. L., Valdivia, M., Haïdour, A., Oltra, J. E., Barrero, A. F., Cárdenas, D. J., Cuerva, J. M., *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1778-1788
- (234) Hanzlik, R. P., *Org. Synth.* **1977**, 56, 112-117
- (235) De Pascual Teresa, J., San Feliciano, A., Miguel del Corral, J., *Anales de Quimica*, **1974**, 1015-1019
- (236) Chalchat, J. C., Garry, R. Ph., Michet, A., *Flavour and Fragrance Journal* **1988**, 3, 19-22
- (237) Samoylenko, V., Dunbar, D. C., Gafur, M. A., Khan, S. I., Ross, S. A., Mossa, J. S., El-Feraly, Tekwani, B. L., Bosselaers, J., Muhammad, I., *Phytother. Res.* **2008**, 22, 1570-1576
- (238) Sala, T., Sargent, M. V., *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 2593-2598

- (239) Fries, K., Finck, G., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 4271-4284
- (240) Fries, K., Finck, G., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 4284-4294
- (241) Fries, K., Pfaffendorf, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 212-219
- (242) Macías, F. A., Chinchilla, D., Molinillo, J. M. G., Marín, D., Varela, R. M., Torres, A., *Tetrahedron* **2003**, 59, 1679-1683
- (243) Gabriel, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2221-2236
- (244) Delépine, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1895**, 13, 352-361
- (245) Blazevik, N., Kolbah, D., Belin, B., Sunjic, V., Kafjez, F., *Synthesis* **1979**, 1979, 161-176
- (246) Huisgen, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633-645
- (247) Husigen, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565-598
- (248) Sivakumar, K., Xie, F., Cash, B. M., Long, S., Barnhill, H. N., Wang, Q., *Org. Lett.* **2004**, 6, 4603-4606
- (249) Chaurasia, C. S., Kauffman, J. M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 727-733
- (250) Osbond, J. M., *J. Chem. Soc.* **1961**, 5270-5275
- (251) Sun, W.-C., Presewich, G. D., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 801-804
- (252) Falck, J. R., Kodela, R., Manne, R., Atcha, K. R., Puli, N., Dubasi, N., Manthati, V. L., Capdevila, J. H., Yi, X.-Y., Goldmann, D. H., Morissau, C., Hammock, B. D., Campbell, W. B., *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5069-5075
- (253) Oliver, J. E., Lusby, W. R., *Tetrahedron* **1988**, 44, 1591-1596
- (254) Lindlar, H., Dubuis, R., *Org. Synth.* **1973**, 5, 880-883
- (255) Lindlar, H., *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446-450
- (256) Mukhopadhyay, T., Seebach, D., *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 385-391
- (257) Bertrand, P., *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 6, 2095-2116

- (258) Stehle, R., *Dissertation* **2008**, Universität Bayreuth
- (259) Williamson, A. W., *Ann. Chem.* **1851**, 77, 37-49
- (260) Paternó, E., *Gazz. Chim. Ital.* **1882**, 12, 337-350
- (261) de Almeida, E. R., *The Open Natural Products Journal* **2009**, 2, 42-47
- (262) Conia, J. M., Le Perchec, P. *Synthesis* **1975**, 1-19
- (263) Trost, B. M., *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 2357-2370
- (264) Tsuji, J., *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 197-206
- (265) Kazantzi, G., Malamidou-Xenikaki, E., Spyroudis, S., *Synlett* **2007**, 3, 427-430
- (266) Milbrodt, M., König, W. A., Hausen, B. M., *Phytochemistry* **1997**, 7, 1523-1525
- (267) Marini Bettòlo, G. B., Casinovi, C. G., Galeffi, C., *Tetrahedron Lett.* **1965**, 52, 4857-4864
- (268) Nunes, R. L., Bieber, L. W., Longo, R. L., *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1643-1645
- (269) Peng, X., She, X., Wang, Z., Quan, W., Pan, X., *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 1367-1371
- (270) Boonsri, S., Karalai, C., Ponglimanont, C., Chantrapromma, S., Kanjana-opas, A., *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1173-1177
- (271) Bandaranayake, W. M., *Wetlands Ecology and Management* **2002**, 10, 421-452
- (272) Puckhaber, L. S., Stipanovic, R. D., *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1571-1573
- (273) Neelakantan, S., Rajagopalan, W., Raman, P. V., *Ind. J. Chem.* **1983**, 22B, 95-96
- (274) Johnson Inbaraj, J., Gandhidasan, R., Murugesan, R., *Free Radical Biol. Med.* **1999**, 26, 1072-1078
- (275) Nambiar, M. P., Murugesan, R., Wu, H. C., *J. Cell. Physiol.* **1998**, 176, 40-49
- (276) Liebeskind, L. S., Iyer, S., Jewell Jr., C. F., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3065-3067

- (277) Lee, K. H., Moore, H. W., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 2, 235-238
- (278) Liu, H., Tomooka, C. S., Moore, H. W., *Synth. Comm.* **1997**, 27, 2177-2180
- (279) Reed, M. W., Pollart, D. J., Perri, S. T., Foland, L. D., Moore, H. W., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2477-2482
- (280) Du, Z.-T., Li, A.-P., Peng, K., Wu, T.-X., Pan, X.-F., *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 571-574
- (281) Kolb, H. C., VanNieuwenhze, M. S., Sharpless, K. B., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547
- (282) Wang, Z.-M., Sharpless, K. B., *Synlett* **1993**, 8, 603-604
- (283) Mize, P. D., Jeffs, P. W., Boekelheide, K., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3543-3544
- (284) Roush, W. R., D'Ambra, T. E., *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5047-5048
- (285) Brown, H. C., Desai, M. C., Jadhav, P. K., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5065-5069
- (286) Brown, H. C., Mandal, A. K., Yoon, N. M., Singaram, B., Schwier, J. R., Jadhav, P. K., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5069-5074
- (287) Brown, H. C., Jadhav, P. K., Mandal, A. K., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5074-5083
- (288) Huang, H., Stewart, T., Guthmann, M., Ohhara, T. Niimura, N., Li, Y. X., Wen, J.-F., Wang, H. N. C., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 359-369
- (289) Abate, A., Brenna, E., Fuganti, C., Gatti, F. G., Serra, S., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, 32, 33-51
- (290) Ramaswamy, S., Morgan, B., Oelschlager, A. C., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 24, 3405-3408
- (291) Kawasaki, M., Hayashi, Y., Kakuda, H., Toyooka, N., Tanaka, A., Goto, M., Kawabata, S., Kometani, T., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 4065-4072
- (292) Matsumoto, T., Takeda, Y., Tereao, H., Takahashi, T., Wada, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 8, 1459-1461

- (293) Abate, A., Brenna, E., Fuganti, C., Gatti, F. G., Giovenzana, T., Malpezzi, L., Serra, S., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1281-1290
- (294) Akiyama, T., Hirofuji, H., Ozaki, S., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 10, 1321-1324
- (295) Göschke, R., Stutz, S., Rasetti, V., Cohen, N.-C., Rahuel, J., Rigollier, P., Baum, H.-P., Forgiarini, P., Schnell, C. R., Wagner, T., Gruetter, M. G., Fuhrer, W., Schilling, W., Cumin, F., Wood, J. M., Maibaum, J., *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4818-4831
- (296) Breyer, S., Effenberger-Neidnicht, K., Schobert, R., *J. Org. Chem.* **2010**, DOI:10.1021/jo1012493
- (297) Bezabih, M., Abegaz, B. M., Dufall, K., Croft, K., Skinner-Adams, T., Davis, T. M. E., *Planta Med.* **2001**, 67, 340-344
- (298) Zhang, Q., Peoples, A. J., Rothfelder, M. T., Millet, W. P., Pescatore, B. C., Ling, L. L., Moore, C. M., *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1213-1215
- (299) Abegaz, B. M., *Phytochem. Rev.* **2002**, 1, 299-310
- (300) Vinson, J. A., Dabbagh, Y. A., Serry, M. M., Jang, J., *J. Agric. Food Chem.* **1995**, 43, 2800-2802
- (301) Laughton, M. J., Halliwell, B., Evans, P. J., Hoult, J. R. S., *Biochem. Pharmacol.* **1989**, 38, 2859-2865
- (302) Croft, K. D., *Annals New York Academy of Science* **1998**, 854, 435-442
- (303) Baker, R. A., Tatum, J. H., Nemeč Jr., S., *Mycopathologia* **1990**, 111, 9-15
- (304) Muleya, V., Hayeshi, R., Ranson, H., Abegaz, B., Bezabih, M.-T., Robert, M., Ngadjui, B. T., Ngandeu, F., Mukanganyama, S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, 23, 391-399
- (305) Mottet, C., Hamelin, O., Garavel, G., Deprés, J.-P., Greene, A. E., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1380-1382
- (306) Garanti, L., Sala, A., Zecchi, G., *Synthesis* **1975**, 666-669

- (307) Verniest, G., Padwa, A., *Org. Lett.* **2008**, 10, 4379-4382
- (308) Huang, W. G., Jiang, Y. Y., Li, Q., Li, J., Li, J. Y., Lu, W., Cai, J. C., *Tetrahedron* **2005**, 61, 1863-1870
- (309) Stevens, R. V., Bisacchi, G. S., *J. Org. Chem.* **1982**, 12, 2396-2399
- (310) Corey, E. J., Schmidt, G., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399-402
- (311) Hua, D. H., Huang, X., Chen, Y., Battina, S. K., Tamura, M., Noh, S. K., Koo, S. I., Namatame, I., Tomoda, H., Perchellet, E. M., Perchellet, J.-P., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6065-6078
- (312) Kawasaki, M., Matsuda, F., Terashima, S., *Tetrahedron* **1988**, 44, 5713-5725
- (313) Brockmann, H., Vorbriiggen, H., *Chem. Ber.* **1962**, 95, 810-819
- (314) Reddy, M. P., Rao, G. S. K., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3549-3550
- (315) Takizawa, Y., Munakata, T., Iwasa, Y., Suzuki, T., Mitushashi, T., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4383-4386
- (316) Huisgen, R., Seidl, G., Wimmer, I., *Ann. Chem.* **1964**, 677, 21-33
- (317) Nietzki, R., *Chem. Ber.* **1878**, 11, 1278-1283
- (318) Shibata, S., Nakahara, M., Aimi, N., *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, 11, 379-381
- (319) Flaig, W., Beutelsbacher, H., Riemer, H., Kälke, E., *Ann. Chem.* **1968**, 719, 96-111
- (320) Lipowska, M., Patonay, G., Streckowski, L., *Synth. Comm.* **1993**, 23, 3087-3094
- (321) Ramana, M. M., Malik, S. S., Parihar, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8681-8683
- (322) Colescott, R. L., Herr, R. R., Dailey, J. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4232-4235
- (323) Hardegger, E., Steiner, K., Widmer, E., Schmidt, Th., *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2017-2026

(324) Michell, A. J., *Austr. J. Chem.* **1976**, 28, 335-387

(325) Pietsch, H., *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2854-2869



## 7 Publikationsliste

### Publikationen:

- S. Breyer, K. Effenberger, R. Schobert: Effects of Thymoquinone-Fatty Acid Conjugates on Cancer Cells. *Chem. Med. Chem.* **2009**, 4, 761 – 768
- K. Effenberger, S. Breyer, R. Schobert: Terpene Conjugates of the *Nigella sativa* Seed-oil Constituent Thymoquinone with Enhanced Efficacy in Cancer Cells. *Chemistry & Biodiversity* **2010**, 7, 129 – 139
- A. Wirries, S. Breyer, K. Quint, R. Schobert, M. Ocker: Thymoquinone hydrazone derivatives cause cell cycle arrest in p53-competent colorectal cancer cells. *Exp. Ther. Med.* **2010**, 1, 369 – 375
- K. Effenberger, S. Breyer, R. Schobert: Modulation of doxorubicine activity in cancer cells by conjugation with fatty acyl and terpenyl hydrazones. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1947 – 1954
- S. Breyer, K. Effenberger-Neidnicht, R. Schobert: Total Synthesis and Anticancer Activities of (–)- and (+)-Thespesone. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6214 – 6218
- S. Breyer, K. Effenberger-Neidnicht, S. Knauer, R. Schobert: Synthesis, anticancer activity and iron affinity of the *Actinoplanes* metabolite 7,8-dihydroxy-1-methylnaphtho[2,3-*c*]furan-4,9-dione. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, DOI: 10.1016/j.bmc.2010.12.012

### Extended Abstracts:

- R. Schobert, F. Sasse, B. Biersack, K. Effenberger, S. Breyer, R. Diestel: Tumor-selective amphiphilic para-quinones and tetramic acids. *International Journal of clinical pharmacology and therapeutics* **2010**, 48, 7, 459 – 461
- K. Effenberger, S. Breyer, M. Ocker, R. Schobert: New Doxorubin *N*-acyl hydrazones with improved efficacy and cell line specificity show modes of action different from the parent drug. *International Journal of clinical pharmacology and therapeutics* **2010**, 48, 7, 485 – 486

### Poster:

- S. Breyer, K. Effenberger, R. Schobert: Synthesis and Anticancer Activities of Thymoquinone-Fatty Acid Conjugates. *10th Tetrahedron Symposium*, **23 – 26 June 2009**, Paris
- K. Effenberger, S. Breyer, M. Ocker, R. Schobert: New Doxorubin *N*-acyl hydrazones with improved efficacy and cell line specificity show modes of action different from the parent drug. *7th CESAR Annual Meeting*, **29 – 31 October 2009**, Heidelberg
- K. Effenberger, S. Breyer, R. Schobert: Improvement of the therapeutic effect of the *Nigella sativa* constituent thymoquinone by chemical functionalisation. *8th CESAR Annual Meeting*, **01 – 03 July 2010**, St. Gallen
- S. Breyer, K. Effenberger-Neidnicht, R. Schobert: Total Synthesis and Anticancer Activities of (–)- and (+)-Thespesone. *3rd EuCheMS Chemistry Congress*, **29 August – 02 September 2010**, Nürnberg

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ferner erkläre ich, dass ich nicht diese oder eine gleichartige Doktorprüfung an einer anderen Hochschule endgültig nicht bestanden habe.

Bayreuth, den 08.09.2010

---

(Sandra Breyer)