

Synthese von 9,11-Drimenylchinonen und -hydrochinonen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Andreas Bernet
aus Glashütten / Bayreuth

Bayreuth 2006

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2002 bis Dezember 2005 unter der Leitung von Prof. Dr. Karlheinz Seifert am Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität Bayreuth angefertigt.

Tag der Einreichung: 1. Februar 2006

Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums: 12. Mai 2006

Prüfungsausschuß:

Prof. Dr. K. Seifert (Erstgutachter)

Prof. Dr. R. Schobert (Zweitgutachter)

Prof. Dr. H. Alt (Vorsitzender)

Prof. Dr. K. Dettner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth angenommenen Dissertation.

"Ist das Wissenschaft? Sicher, die Wissenschaft hat uns gelehrt, wie man Käse pasteurisiert. Und das kann natürlich in gemischter Gesellschaft großen Spaß machen - aber wie steht's mit der H-Bombe? Haben Sie mal gesehen, was passiert, wenn so ein Ding zufällig von einem Schreibtisch fällt? Und wo ist die Wissenschaft, wenn man über die ewigen Rätsel nachdenkt? Wie ist der Kosmos entstanden? Wie lange treibt er sich schon rum? Begann die Materie mit einer Explosion oder durch Gottes Wort? Und wenn durch dieses, hätte Er da nicht einfach zwei Wochen eher anfangen können, um ein bißchen Nutzen aus dem wärmeren Wetter zu ziehen?"

Woody Allen, Nebenwirkungen, "Meine Ansprache an die Schulabgänger", 1975.

Verwendete Abkürzungen

$[\alpha]_D$: spezifischer Drehwert
δ	: chemische Verschiebung in ppm
A	: Aceton
abs.	: absolut (wasserfrei)
Abb.	: Abbildung
Ac	: Acetyl-
AIDS	: Acquired Immune Defect Syndrome
Äq	: (Mol)Äquivalente
Bn	: Benzyl-
bs	: breites Singulett (NMR)
CAN	: Cer(IV)-ammoniumnitrat
d	: Dublett
DC	: Dünnschichtchromatographie
DCM	: Dichlormethan
dd	: dupliziertes Dublett
DIBAL [®]	: Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	: Dimethylformamid
DMS	: Dimethylsulfat
DMSO	: Dimethylsulfoxid
EE	: Essigsäureethylester
FC	: Flash-Chromatographie
g	: Gramm
h	: Stunden
h	: Heptett (NMR)
H	: Hexan (Hexanfraktion)
HV	: Hochvakuum
i	: iso-
IR	: Infrarotspektroskopie
J	: Kopplungskonstante, angegeben in Hertz
KG	: Kieselgel
konz	: konzentriert

Abkürzungsverzeichnis

LAH	: Lithiumaluminiumhydrid
Lsm	: Lösungsmittel
M	: molar
m	: Multiplett (NMR); medium (IR bzgl. Schwingungsintensität)
Me	: Methyl-
MEM	: ((2'-Methoxy)-ethoxy)-methyl
MG	: molare Masse ("Molekulargewicht")
min	: Minuten
MPLC	: Mitteldruckflüssigchromatographie
ml	: Milliliter
MS	: Massenspektroskopie
n-BuLi	: n-Butyllithium
NBS	: N-Bromsuccinimid
PCC	: Pyridiniumchlorochromat
PEA	: Phenylethylamin
ppm	: parts per million
R _f	: Retentionsfaktor (DC)
RF	: Rückfluß
RP	: reversed phase
RT	: Raumtemperatur
RV	: Rotationsverdampfer
s	: Singulett (NMR); strong (IR bzgl. Schwingungsintensität)
Schmp.	: Schmelzpunkt
t-BuLi	: tert.-Butyllithium
TCTFA	: 1,1,1-Trichlor-3,3,3-trifluoraceton
TFA	: Trifluoressigsäure
TMB	: 1,2,4,5-Tetramethoxybenzol
TMEDA	: Tetramethylethylendiamin
TMP	: 2,4,5-Trimethoxyphenol
THF	: Tetrahydrofuran
vw	: very weak (IR bzgl. Schwingungsintensität)
w	: weak (IR bzgl. Schwingungsintensität)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Darstellung der Sesquiterpenchinone und -hydrochinone	7
2.1	Synthese des Spongiachinons	7
2.1.1	Problemstellung und Lösungsstrategie	7
2.1.2	Synthese von (\pm)-(11<i>R</i>)/(11<i>S</i>)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxy- phenyl)-driman-11-ol ((\pm)-5_{a,b})	10
2.1.2.1	Benzylalkohole (\pm)- 5 _{a,b} via (\pm)-Drimansäuremethylester	10
2.1.2.2	Benzylalkohole 5 _{a,b} via (-)-Albicanal ((-)- 3)	12
2.1.3	Eliminierung von Wasser aus den Benzylalkoholen (\pm)-5_{a,b} mit Trichlortrifluoraceton	15
2.1.4	CAN-Oxidation zum Chinon	16
2.1.5	Umsetzung von o-Chinon 19_{a,b} zu Spongiachinon (1) und Darstellung von (\pm)-Isomamanuthachinon ((\pm)-20)	19
2.2	Synthese von geschütztem Siphonodictyal B	23
2.2.1	Syntheseroute via (\pm)-Albicanal ((\pm)-3)	23
2.2.1.1	Retrosynthese von (\pm)-Siphonodictyal B	23
2.2.1.2	Darstellung des Lithiumaryls	24
2.2.1.3	Darstellung und weitere Umsetzungen der Benzylalkohole (\pm)- 24 _{a,b}	27
2.2.2	Syntheseroute via (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-28)	30

2.2.2.1	Synthese des (\pm)-Drimansäurechlorides ((\pm)- 28)	30
2.2.2.2	Syntheseplanung via (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)- 28)	34
2.2.2.3	Darstellung von (\pm)-11-Tribenzyloxyphenyldrimen (\pm)- 36	35
2.2.2.4	Darstellung von (\pm)-11-Dibenzyloxymethoxyphenyl- drimen (\pm)- 42	38
2.2.2.5	Synthese von (\pm)-11-(4'-Hydroxy-2'-methoxy-5'-methoxy- ethoxymethoxy)-drimen (\pm)- 49	43
2.2.2.6	Darstellung von (\pm)-5-(Drimen-11'-yl)-6-hydroxybenz- aldehyd (\pm)- 55	49
2.2.2.7	Darstellung von (\pm)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dimethylmethylen- dioxy)-drimen (\pm)- 61	52
2.2.2.8	Untersuchungen zur Vilsmeier-Haack-Formylierung und Bromierung von Styren (\pm)- 61	58
2.3	Synthese von Wiedendiol B	62
2.3.1	Problemstellung und Lösungsstrategie	62
2.3.2	Das Verfahren Kupplung, Reduktion, Eliminierung und Entschützung zur Darstellung von Wiedendiol B	64
2.4	Ausblick	69
3.	Pharmakologische Testungen	72
4.	Experimenteller Teil	77
4.1	Materialien und Methoden	77

4.2	Aromaten	80
4.2.1	2,4,5-Trimethoxyphenol (9)	80
4.2.2	1,2,4,5-Tetramethoxybenzol (8)	81
4.2.3	Sesamolmethylether (23)	81
4.2.4	6-Bromsesamolmethylether (13)	82
4.2.5	1,2,4-Tribenzyloxybenzol (33)	83
4.2.6	1,2,4-Tribenzyloxy-5-brombenzol (32)	84
4.2.7	4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol (38)	84
4.2.8	4-Methoxy-1,2-dibenzyloxybenzol (39)	85
4.2.9	5-Brom-4-methoxy-1,2-dibenzyloxybenzol (37)	86
4.2.10	4-Methoxy-1,2-diphenylmethylenedioxybenzol (44)	86
4.2.11	5-Brom-4-methoxy-1,2-diphenylmethylenedioxybenzol (43)	87
4.2.12	4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol-di-MEM-ether (46)	88
4.2.13	5-Brom-4-methoxy-1,2-dihydroxybenzol-di-MEM-ether (45)	89
4.2.14	4-Methoxy-1,2-dimethylmethylenedioxybenzol (57)	89
4.2.15	5-Brom-4-methoxy-1,2-dimethylmethylenedioxybenzol (56)	90
4.2.16	6-Methoxy-2,3-dimethylmethylenedioxybenzaldehyd (58)	91
4.2.17	2,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (62)	91
4.3	Drimane	92
4.3.1	(-)-Albicansäuremethylester ((-)-6)	92
4.3.2	(+)-Albicanol ((+)-11)	93
4.3.3	(-)-Albicanal ((-)-3)	95
4.3.4	(±)-Drimansäuremethylester ((±)-4)	96
4.3.5	(±)-Drimansäure ((±)-29)	97
4.3.6	(±)-Drimansäurechlorid ((±)-28)	98
4.3.7	(±)-8-epi-Drimansäure ((±)-30)	98
4.3.8	(±)-7,8-Drimensäure ((±)-31)	99

4.4	Spongiachinon	101
4.4.1	(±)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-driman-11-on ((±)-10)	101
4.4.2	(±)-(11 <i>R</i>)/(11 <i>S</i>)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-driman-11-ol ((±)-5 _{a,b})	102
4.4.3	(11 <i>R</i>)/(11 <i>S</i>)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-drim-8(12)-en-11-ol (12 _{a,b})	103
4.4.4	Hydrierung von 12 _{a,b}	104
4.4.5	(±)- <i>E</i> -11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-drim-9(11)-en ((±)-14) und (±)-(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-1,2,5,5-tetramethyl-1-[(2,3,5,6-tetramethoxyphenyl)-methyl]-naphthalin ((±)-15)	104
4.4.6	(±)- <i>E</i> -3-(Drim-9'(11')-en-11'-yl)-2,5-dimethoxy-1,4-benzochinon ((±)-16) und (±)-Spongiachinon ((±)-1)	107
4.4.7	(8 <i>S</i> , 11 <i>R</i>)/(8 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-driman-11-yl-acetat (17 _{a,b})	109
4.4.8	(8' <i>S</i> ,11' <i>R</i>)/(8' <i>S</i> ,11' <i>S</i>)-3-(11'-Acetoxymdriman-11'-yl)-2,5-dimethoxy-1,4-benzochinon (18 _{a,b}) und (8' <i>S</i> , 11' <i>R</i>)/(8' <i>S</i> ,11' <i>S</i>)-3-(11'-Acetoxymdriman-11'-yl)-4,5-dimethoxy-1,2-benzochinon (19 _{a,b})	110
4.4.9	Umsetzung von 19 _{a,b} zu Spongiachinon (1)	111
4.4.10	Methylierung von 1 zum (-)-Spongiachinonmethylether ((-)-16)	112
4.4.11	(±)-Isomamanuthachinonmethylether ((±)-21) und (±)-3-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-1,2,5,5-tetramethylnaphthalin-1-methyl]-4,5-dimethoxy-1,2-benzochinon ((±)-22)	113
4.4.12	(±)-Isomamanuthachinon ((±)-20)	115
4.5	Siphonodictyal B Derivat	117

4.5.1	(±)-(11 <i>R</i>)/(11 <i>S</i>)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methyendioxy-phenyl)-drim-8(12)-en-11-ol ((±)-24 _{a,b})	117
4.5.2	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methyendioxyphenyl)-drim-8(12)-en-11-on ((±)-26)	118
4.5.3	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methyendioxyphenyl)-drima-8(12),9(11)-dien ((±)-27)	119
4.5.4	(±)-11-(2',4',5'-Tribenzyloxyphenyl)-driman-11-on ((±)-34)	120
4.5.5	(±)-(11 <i>R</i>)/(11 <i>S</i>)-11-(2',4',5'-Tribenzyloxyphenyl)-driman-11-ol ((±)-35 _{a,b})	121
4.5.6	(±)-11-(2',4',5'-Tribenzyloxyphenyl)-drim-9(11)-en ((±)-36)	121
4.5.7	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dibenzyloxyphenyl)-driman-11-on ((±)-40)	122
4.5.8	(±)-(11 <i>R</i>)/(11 <i>S</i>)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dibenzyloxyphenyl)-driman-11-ol ((±)-41 _{a,b})	124
4.5.9	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dibenzyloxyphenyl)-drim-9(11)-en ((±)-42)	124
4.5.10	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dihydroxyphenyl-di-MEM-ether)-driman-11-on ((±)-47)	125
4.5.11	(±)-(11 <i>R</i>)/(11 <i>S</i>)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dihydroxy-phenyl-di-MEM-ether)-driman-11-ol ((±)-48 _{a,b})	126
4.5.12	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dihydroxy-5'-MEM-ether)-drim-9(11)-en ((±)-49)	127
4.5.13	(±)-11-(2'-Methoxy-4'-isopropoxy-5'-hydroxyphenyl-5'-MEM-ether)-drim-9(11)-en ((±)-50)	128
4.5.14	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methyendioxyphenyl)-driman-11-on ((±)-51)	129
4.5.15	(±)-(11 <i>R</i>)/(11 <i>S</i>)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methyendioxy-phenyl)-driman-11-ol ((±)-52 _{a,b})	130

4.5.16	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxyphenyl)-drim- 9(11)-en ((±)-53)	131
4.5.17	(±)-5-(9'(11')-Drimen-11'-yl)-2,3-methylenedioxy-6- methoxybenzaldehyd ((±)-54)	132
4.5.18	(±)-5-(9'(11')-Drimen-11-yl)-6-hydroxy-2,3-methylen- dioxy benzaldehyd ((±)-55)	133
4.5.19	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dimethylmethylenedioxy)-driman- 11-on ((±)-59)	134
4.5.20	(±)-(11 <i>R</i>)/(11 <i>S</i>)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dimethylmethylen- dioxy)-driman-11-ol ((±)-60 _{a,b})	135
4.5.21	(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dimethylmethylenedioxy)-drim- 9(11)-en ((±)-61)	135
4.6	Wiedendiol B	137
4.6.1	(±)-11-(2',3'-Dimethylmethylenedioxy-6'-methoxyphenyl)- driman-11-on ((±)-63)	137
4.6.2	(±)-(11 <i>R</i>)/(11 <i>S</i>)-11-(2',3'-Dimethylmethylenedioxy-6'- methoxyphenyl)-driman-11-ol ((±)-64 _{a,b})	138
4.6.3	(±)-11-(2',3'-Dimethylmethylenedioxy-6'-methoxyphenyl)- drim-9(11)-en ((±)-65)	138
4.6.4	(±)-Wiedendiol B ((±)-2) und (±)-4-Methoxy-3-{(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/ (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,2,5,5-tetramethyl- naphthalin-1-yl]-methyl}-benzen-1,2-diol ((±)-66)	140
5.	Zusammenfassung	142
6.	Summary	150

7.	Literaturverzeichnis	158
8.	Publikationen	162
9.	Strukturübersicht	163

1. Einleitung

Die Verwendung von Heilpflanzen ist praktisch so alt wie die Menschheit selbst. Schon aus der Zeit um ca. 2600 vor Christus liegen die ersten bekannten Aufzeichnungen darüber vor. In Ägypten und China z. B. wurden um 1500 bzw. 1100 vor Christus Schriften verfaßt, die die medizinische Nutzung pflanzlicher oder auch tierischer Bestandteile zum Inhalt haben [1]. Auch heutzutage haben natürliche Quellen für die Entwicklung neuer Medikamente nichts an Bedeutung verloren. Bei der Suche nach Wirkstoffen mit verbesserten therapeutischen Eigenschaften spielen Naturstoffe und davon abgeleitete Strukturen eine herausragende Rolle. Die vielfältigen Möglichkeiten der synthetischen organischen Chemie werden für die Herstellung von Arzneimitteln benutzt, wobei sehr oft die Natur als Leitbild bestehen bleibt. Den Großteil aller neu zugelassener Medikamente stellen niedermolekulare Naturstoffe oder davon abgeleitete Wirkstoffe dar. Durch die große strukturelle Vielfalt und Komplexität, die durch klassische und kombinatorische Synthese kaum nachzubilden sind, haben sich Naturstoffe als eine der besten Quellen für neue Leitstrukturen erwiesen, insbesondere im Bereich Antiinfektiva und Antitumor-Therapeutika. Die rasche Ausbildung von Resistenzen bei Krebszellen und Krankheitserregern und zusätzlich die Entstehung neuer Autoimmunerkrankungen und Infektionskrankheiten wie z.B. SARS erfordern allerdings einen kontinuierlichen Nachschub an neuen Wirkstrukturen. Das immense Potential natürlicher Wirkstoffe ist heute bei weitem noch nicht erschlossen. Man schätzt, daß z. B. erst 1 % aller Mikroorganismen überhaupt bekannt ist.

Vor allem das Meer erweist sich bei der Suche nach natürlichen Substanzen für neue Arzneimittel als wahre "Schatztruhe", da viele marine Organismen in der Lage sind, ein breites Spektrum an interessanten Verbindungen zu produzieren. Insbesondere Schwämme erregen die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler, da sowohl im Gewebe mariner Vielzeller als auch in symbiotischen Pilzen und Bakterien eine große Anzahl neuartiger Substanzen vorkommt [2]. Schwämme als sessile Organismen müssen sich gegen Fraßfeinde und Überwachsenwerden schützen. Da sie weder Zähne, Panzer, Krallen o.Ä. besitzen, haben sie zu diesem Zweck im Laufe der Evolution eine andere Strategie entwickelt. Mithilfe hochaktiver chemischer Abwehrsubstanzen sind sie in der Lage, sich gegen Fische, Krebse, Pilze, Bakterien und Korallen zur Wehr zu setzen. Ein Schwamm, der ja eine Art "lebendigen Filter" darstellt, wird täglich von mehreren tausend Litern Meerwasser durchströmt, ohne daß dabei sein chemisch aktives System verwässert wird. Hohe Wirkstoffkonzentrationen und

Wirksamkeit der gebildeten bioaktiven Substanzen erklären das Interesse der Pharmazie an diesen Naturstoffen. Inzwischen sind eine Vielzahl hochaktiver Strukturen aus Schwämmen identifiziert worden. So existieren Verbindungen mit entzündungs- und wachstumshemmenden Eigenschaften, Antipilzmitteln, antiviralen Substanzen u.v.m.. Die aus Schwämmen gewonnenen Inhaltsstoffe gehören dabei oft zur Klasse der Sesquiterpenchinone und -hydrochinone, die aus einem bicyclischen Sesquiterpen und einem Chinon- bzw. Hydrochinonteil bestehen [3]. In Abb. 1.1 sind vier interessante Vertreter mit biologischer Wirksamkeit aufgeführt.

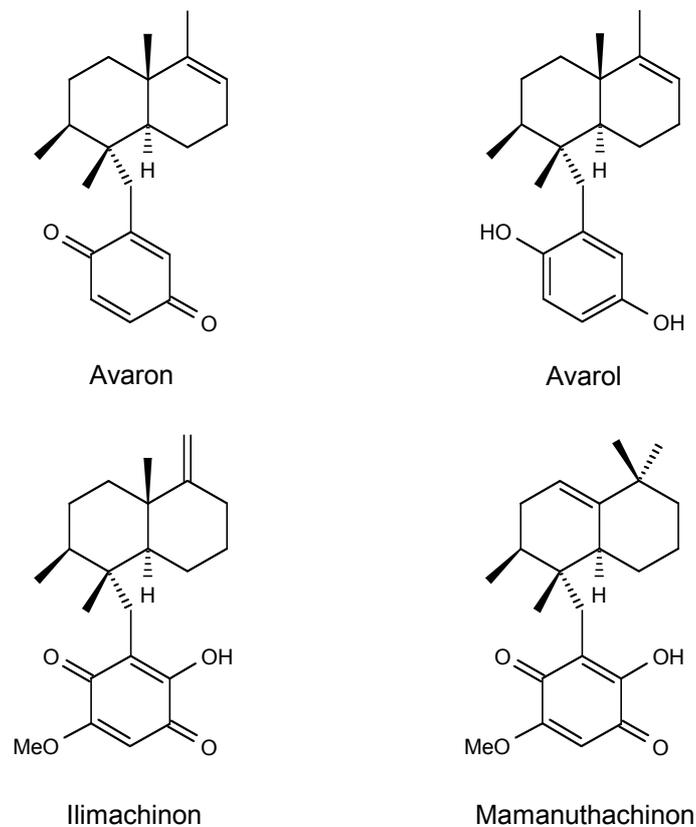


Abb. 1.1 Beispiele für Sesquiterpenchinone und -hydrochinone

Das bereits 1976 isolierte Avarol [4] und sein ebenfalls natürlich vorkommendes Oxidationsprodukt Avaron sind zur Inhibierung der reversen Transkriptase des HIV-Virus befähigt [5]. Dadurch wird die Replikation des AIDS-Virus unterdrückt. Außerdem wirkt es auf noch nicht infizierte T-Zellen zytoprotektiv [5]. Zusätzlich besitzt Avarol noch zytostatische und antileukämische Eigenschaften. Ilimachinon weist ebenfalls hochinteressante pharmakologische Wirkungen auf: Hemmung der RNase-H-Funktion der HIV-1 reversen Transkriptase [6], Inhibierung der Tubulin-Polymerisation [7], immunmodulierende

Eigenschaften und Unterbrechung des Protein-Transportes am Golgi-Apparat [8]. Mamanuthachinon [9] hingegen wirkt zytotoxisch auf menschliche Dickdarm-Tumorzellen [10].

Die Biogenese der Sesquiterpenchinone und -hydrochinone konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden. Man geht davon aus, daß Mikroorganismen dabei beteiligt sind, denn es ist bekannt, daß die aus Schwämmen isolierten Stoffe teilweise von Mikroorganismen synthetisiert werden, die symbiotisch im Schwammkörper leben [11]. Allerdings wurde gezeigt, daß symbiontenfreie Schwämme ebenfalls in der Lage sind, solche Verbindungen ohne fremde Hilfe herzustellen [12]. Man weiß auch, daß einige Schwämme in der Lage sind, Stoffe aus dem filtrierten Plankton, wie Toxine aus Dinoflagellaten, zu speichern [13].

Die Gewinnung der Wirkstoffe aus natürlichen Vorkommen ist allerdings begrenzt, da man eine Unmenge von Schwämmen ernten müßte, um lediglich geringe Substanzmengen zu erhalten. Dieses Abernten der Meerestiere wäre eine ökologische Katastrophe und würde zur Gefährdung einzelner Arten führen, weswegen mittlerweile Versuche unternommen werden, Schwämme zu züchten. Dabei stellt sich aber das Problem, daß die Produktion der Sekundärmetabolite häufig erst dann einsetzt, wenn die Schwämme wirklich ihren Feinden ausgesetzt sind [14]. So ist es also notwendig, auf semi- oder totalsynthetischem Weg einen Zugang zu diesen Substanzklassen zu schaffen, um ausreichende Mengen für pharmakologische Tests und weitere Untersuchungen zu erhalten. Im Rahmen dieser Arbeit sollen daher effektive Synthesestrategien für Sesquiterpenchinone und -hydrochinone erarbeitet werden, wobei das Hauptaugenmerk auf Vertretern mit einer 9,11-Drimenyl-Struktureinheit liegt. Die drei Zielmoleküle sind in Abb. 1.2 angegeben.

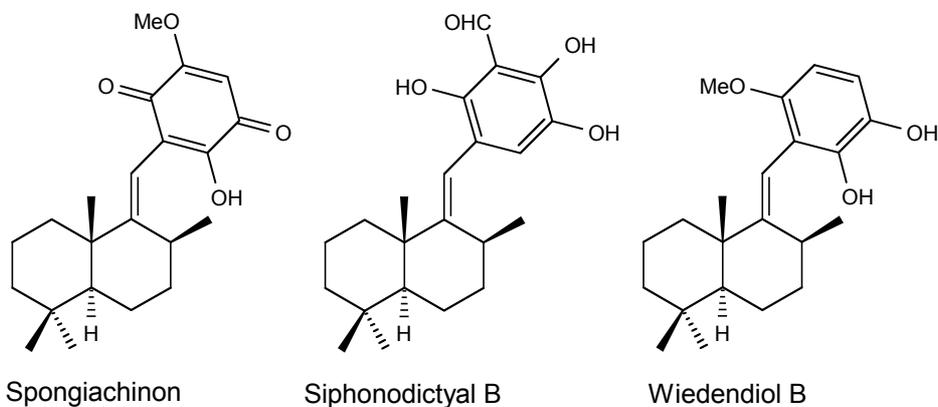


Abb. 1.2 Sesquiterpenchinon und -hydrochinone mit der 9,11-Drimenyl-Struktureinheit



Abb. 1.3 Der Schwamm *Spongia* sp.

Spongiachinon konnte aus dem Bohrschwamm *Stelospongia conulata* [15] und aus *Spongia* sp. [35] isoliert werden (Abb. 1.3). Die pharmakologischen Eigenschaften des Spongiachinons sind bisher noch nicht näher untersucht worden. Da allerdings eine große Strukturähnlichkeit zu den äußerst aktiven Wirkstoffen Ilima- und Mamanuthachinon besteht, ist eine hohe Bioaktivität zu erwarten.



Abb. 1.4 Die Kamine des marinen Bohrschwamms
Siphonodictyon coralliphagum



Abb. 1.5 Von *Siphonodictyon coralliphagum*
überwachsener Korallenkopf mit Kaminen
und "Toter Zone"



Abb. 1.6 *Siphonodictyon coralliphagum*
Kamin und Mucus

Siphonodictyal B wurde aus dem Bohrschwamm *Siphonodictyon coralliphagum* isoliert [16]. Dieser in karibischen Gewässern beheimatete Schwamm bohrt sich in lebende Korallenstöcke hinein, wobei nur die der Nahrungsaufnahme dienenden schlauchartigen "Kamine" sichtbar sind (Abb. 1.4-1.6). Um diese Kamine herum befindet sich die 5-10 mm breite sogenannte "Tote Zone", die aus einem vom Schwamm abgesonderten Schleim mit einer Vielzahl von toxischen Verbindungen besteht, um eine Überwucherung durch Korallen zu vermeiden. Siphonodictyal B hat in ersten Tests eine Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* gezeigt [16].

Wiedendiol B wurde aus dem Schwamm *Xestospongia wiedenmayeri* [17] isoliert und inhibiert das Cholesterylestertransportprotein (CETP). Dies ist ein neutrales Plasma-Glycoprotein, das die Übertragung von Cholesterylestern von HDL (high density lipoprotein) zu LDL (low density lipoprotein) katalysiert. Da hohe HDL- und niedrige LDL-Werte in einem direkten Zusammenhang mit arteriellen Erkrankungen stehen, könnte CETP bei der Entstehung von Arteriosklerose eine Rolle spielen. Die Inhibierung von CETP durch Verbindungen wie Wiedendiol B könnte zu einer Verminderung der Risiken von arteriellen Erkrankungen führen.

2. Darstellung der Sesquiterpenchinone und -hydrochinone

2.1 Synthese des Spongiachinons

2.1.1 Problemstellung und Lösungsstrategie

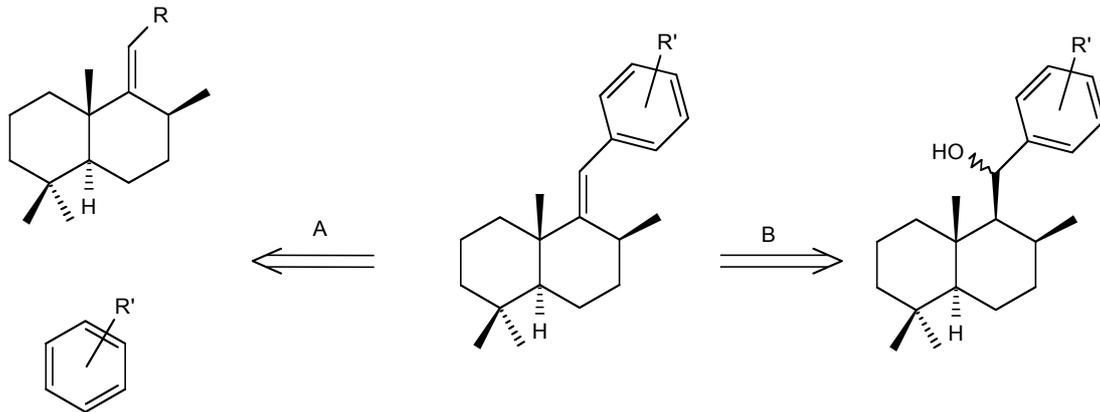


Abb. 2.1 Retrosynthese von 9,11-Drimenylverbindungen

Betrachtet man das Spongiachinon aus retrosynthetischer Sicht, so würde sich zum Aufbau des Grundgerüsts vor allem eine Aryl-Vinyl-Kupplungsmethode anbieten (Abb. 2.1 Variante A). Palladium-katalysierte Methoden zur Verknüpfung von Arylen mit Olefinen bzw. Vinylderivaten wie -halogeniden und -sulfonaten sind bekannt [18, 19]. Allerdings haben Voruntersuchungen von mir gezeigt, daß die auf der Drimanseite benötigten Kupplungsbausteine auf synthetischem Weg nicht zugänglich sind. Deswegen war es notwendig, eine alternative Syntheseroute zu entwickeln. Anstelle der direkten Einführung der Doppelbindung über die Kupplungsreaktion sollte diese durch Eliminierung einer benzyllischen Hydroxyfunktion dargestellt werden (Abb. 2.1 Variante B).

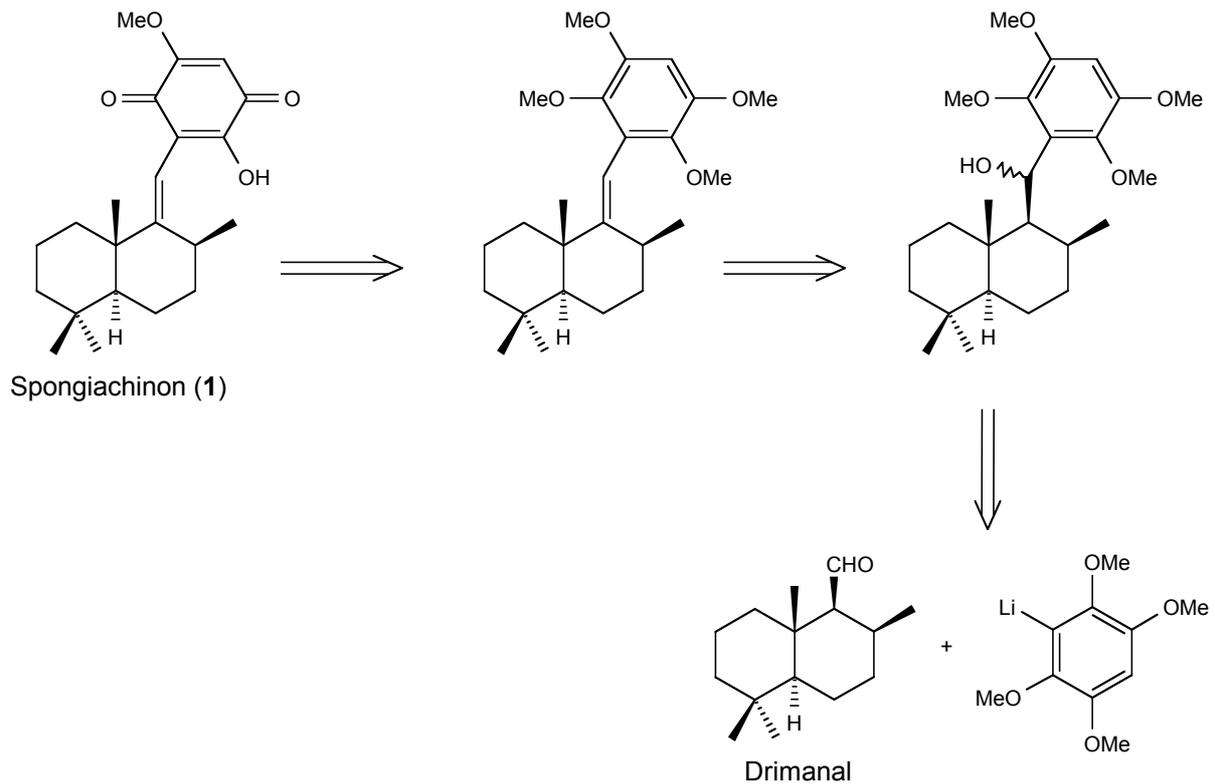


Abb. 2.2 Retrosynthese von Spongiachinon

Analog zu der bereits bei der Synthese des Hyatellachinons erfolgreich angewandten Synthesestrategie [20] sollte der Aufbau des Chinonteils durch eine oxidative Demethylierungsreaktion der Tetramethoxyverbindung mittels CAN erfolgen (Abb. 2.2). Für den Aufbau des Grundgerüsts zur Generierung des für die Eliminierungsreaktion benötigten Benzylalkohols lag die Verknüpfung eines Aldehyds mit einem lithiierten Aren nahe [21]. Aus Vorarbeiten in unserer Gruppe war bekannt, daß die Synthese des benötigten Kupplungsbausteins Drimalanal mit einigen Problemen verbunden ist. So ist dieser Aldehyd relativ schwer darzustellen, außerdem ist die anschließende Umsetzung mit einem Metallorganyl aufgrund der äußerst geringen Stabilität des Drimalanals nur schlecht möglich. Deswegen sollte eine alternative Syntheseroute ausgearbeitet werden.

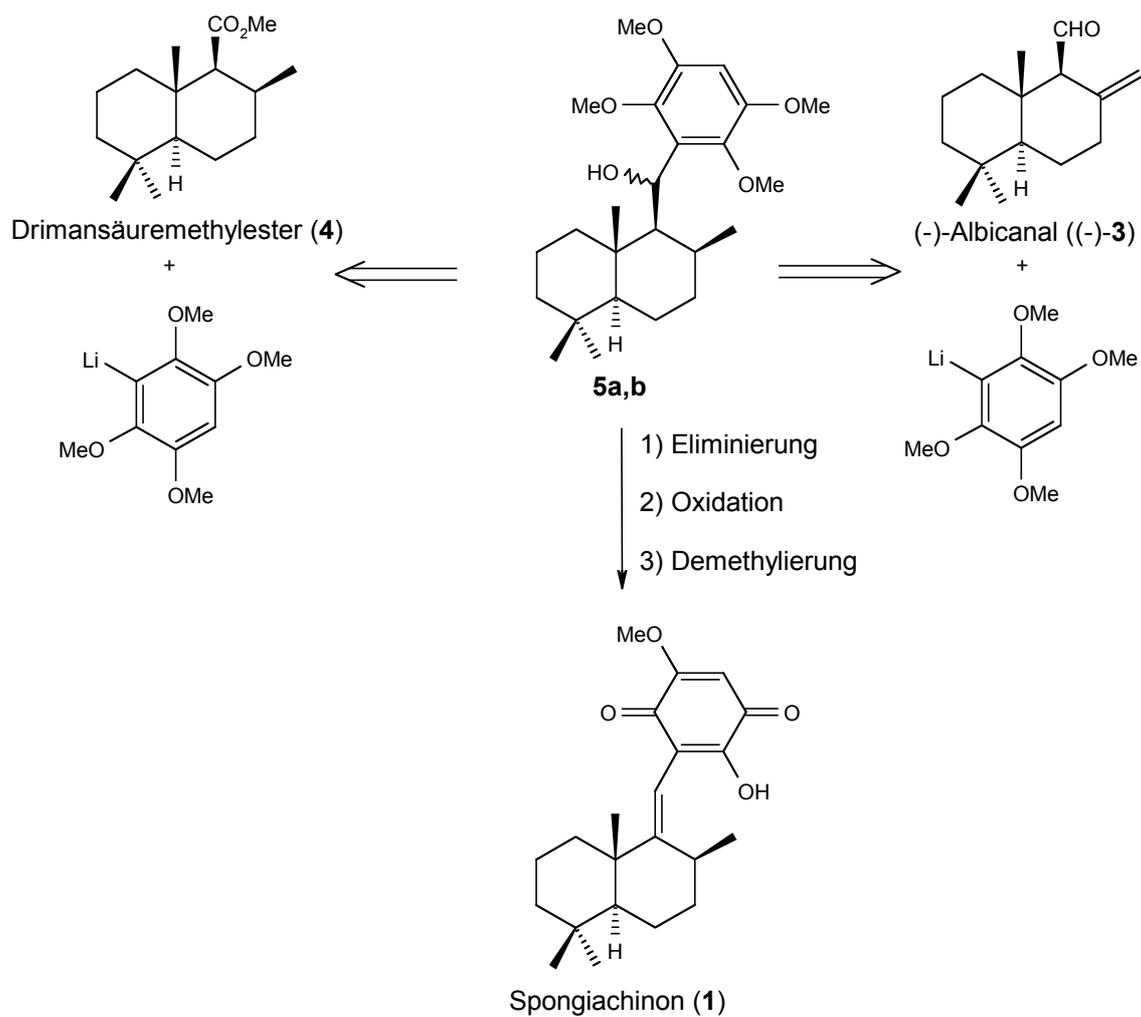


Abb. 2.3 Alternative Synthesewege für Spongiachinon

Schlüsselverbindungen für den gesamten alternativen Syntheseweg des Spongiachinons waren die diastereomeren Benzylalkohole **5a,b**. Eliminierung der OH-Funktion in Position 11, anschließende Oxidation und Demethylierung analog zur Synthese des Hyatellachinons [20] sollte das gewünschte Zielmolekül **1** liefern (Abb. 2.3).

2.1.2 Synthese von (\pm)-(11*R*)/(11*S*)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-driman-11-ol ((\pm)-5a,b)

2.1.2.1 Benzylalkohole (\pm)-5_{a,b} via (\pm)-Drimansäuremethylester

Aus Vorarbeiten im Labor war bekannt, daß sich (\pm)-Albicansäuremethylester ((\pm)-6) mit Phenyllithium zum Bisaryladdukt, mit lithiiertem Tetramethoxybenzol jedoch nicht umsetzen läßt. Deshalb sollte untersucht werden, ob sich das entsprechend monoarylierte Keton ausgehend von (\pm)-Drimansäuremethylester ((\pm)-4) synthetisieren läßt.

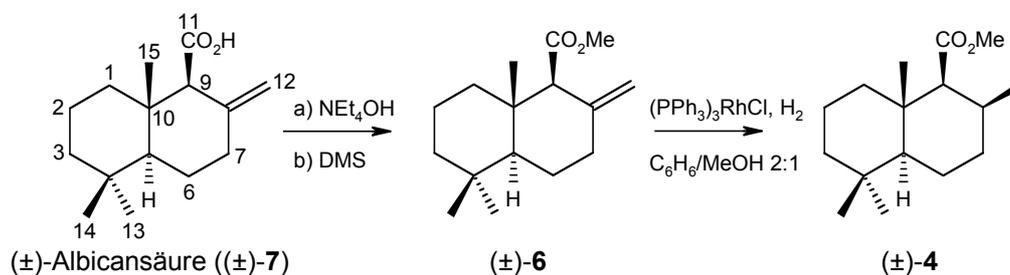


Abb. 2.4 Synthese des Drimansäuremethylesters ((\pm)-4)

Die Synthese des für die Kupplung benötigten Drimansäuremethylesters ((\pm)-4) erfolgt ausgehend von (\pm)-Albicansäure ((\pm)-7). Diese ist durch eine mehrstufige Totalsynthese ausgehend von β -Ionon nach bereits publiziertem Verfahren in racemischer Form zugänglich [21] und kann durch eine Racematspaltung via chiraalem PEA-Salz enantiomerenrein erhalten werden [22-25]. (\pm)-Albicansäure ((\pm)-7) wird mit Tetraethylammoniumhydroxid ins Salz überführt und anschließend mit Dimethylsulfat in quantitativer Ausbeute zum (\pm)-Albicansäuremethylester ((\pm)-6) methyliert. Diese Vorgehensweise besitzt gegenüber herkömmlichen Methoden zur Darstellung von Carbonsäureestern (z.B. mittels Säurekatalyse und Entzug des Reaktionswassers) zwei entscheidende Vorteile. Zum einen verläuft die Reaktion unter wesentlich milderen Bedingungen, ist also auch für (v.a. säure-)empfindliche Substanzen geeignet; zum anderen ist die Reaktionsdauer deutlich verkürzt. Außerdem ist die Ausbeute wegen fehlender Nebenreaktionen höher. Anschließende Umsetzung von (\pm)-6 mit Wasserstoff am Wilkinson-Katalysator Tris(triphenylphosphan)rhodium(I)chlorid liefert den (\pm)-Drimansäuremethylester ((\pm)-4) (99 %), wobei die 8,12-exo-Doppelbindung stereoselektiv zur 8-axial konfigurierten Methylgruppe hydriert wird (Abb. 2.4).

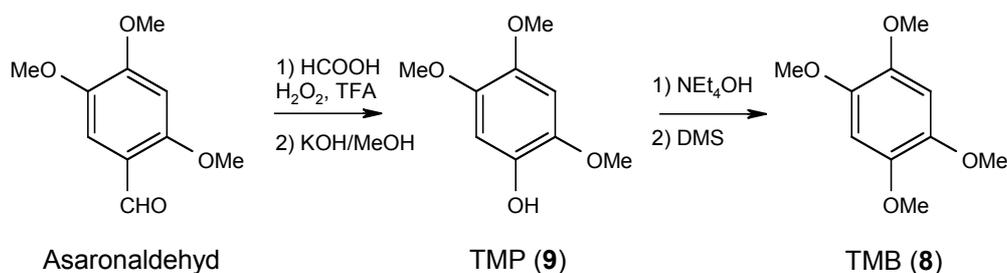


Abb. 2.5 Synthese von 1,2,4,5-Tetramethoxybenzol

Ausgehend von kommerziell erhältlichem Asaronaldehyd ist die Darstellung des für die Kupplungsreaktionen notwendigen 1,2,4,5-Tetramethoxybenzols (**8**) in wenigen Schritten möglich. Eine TFA-katalysierte Bayer-Villiger-Oxidation mit Perameisensäure [26] liefert den Ameisensäureester des TMPs, der anschließend direkt mit methanolischer Kalilauge in 59% Ausbeute zum TMP (**9**) verseift wird [21] (Abb. 2.5).

Um zum TMB zu gelangen, muß nun noch die phenolische OH-Funktion des TMPs methyliert werden. Das Problem der relativ schlechten Löslichkeit von TMP wurde umgangen, indem dieses zuerst in das Tetraethylammoniumsalz überführt [21] und anschließend mit Dimethylsulfat in THF in nahezu quantitativer Ausbeute (99 %) zum Methylether **8** umgesetzt wurde.

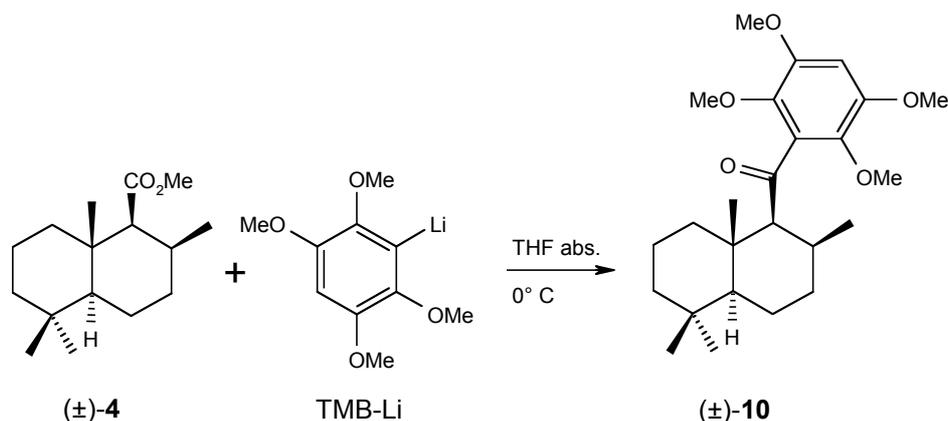


Abb. 2.6 Umsetzung von (±)-Drimansäuremethylester ((±)-4) mit lithiertem TMB

Um das für die Kupplung notwendige monolithiierte Tetramethoxybenzol zu erhalten, wurde **8** bei -78° C in THF in Gegenwart von TMEDA mit n-BuLi umgesetzt. Anschließende Zugabe einer Lösung von (±)-Drimansäuremethylester ((±)-4) lieferte das Kupplungsprodukt (±)-**10** (Abb. 2.6). Eine Mehrfacharylierung wurde dabei nicht beobachtet. Allerdings war die

Umsetzung nicht vollständig. So konnte das Keton (\pm)-**10** nur in 33 % Ausbeute isoliert werden; außerdem wurden 57 % des eingesetzten Esters wieder zurückgewonnen.

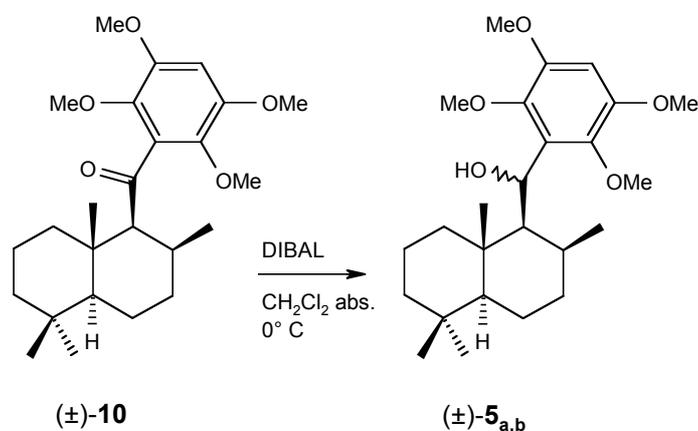


Abb. 2.7 DIBAL-Reduktion von Keton (\pm)-**10**

Der nächste Schritt bestand in der reduktiven Umformung der 11-Ketofunktion von (\pm)-**10** zu den diastereomeren Benzylalkoholen (\pm)-**5**_{a,b}. Hier bot sich DIBAL als Mittel der Wahl an [27, 28]. Die Umsetzung von (\pm)-**10** in Methylenchlorid lieferte die Alkohole (\pm)-**5**_{a,b} in sehr guter Ausbeute (95 %) (Abb. 2.7). Allerdings muß bei dieser Reaktion DIBAL in hohem Überschuß eingesetzt werden, da ansonsten die Zeitdauer bis zur vollständigen Umsetzung deutlich ansteigt und Nebenreaktionen wie z. B. Demethylierung der Methoxyfunktionen auftreten können.

So war es prinzipiell möglich, die Schlüsselsubstanzen (\pm)-**5**_{a,b} zu synthetisieren. Allerdings betrug die Ausbeute ausgehend von (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**7**) nur 29 % (4 Stufen). Deswegen wurde nach einer weiteren Möglichkeit zur Darstellung von **5**_{a,b} gesucht.

2.1.2.2 Benzylalkohole **5**_{a,b} via (–)-Albicanal ((–)-**3**)

Nun wurde versucht, die Reaktionssequenz Hydrierung / Kupplung umzustellen. Ausgehend von (–)-Albicanal ((–)-**3**) sollte zuerst das Kupplungsprodukt mit TMB hergestellt und anschließend eine Hydrierung der exo-Doppelbindung zur 8-axialen Methylgruppe realisiert werden, um **5**_{a,b} zu erhalten.

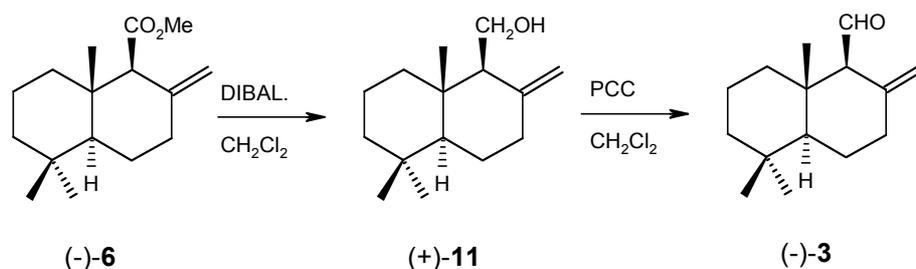


Abb. 2.8 Synthese von (-)-Albicanal ((-)-3)

(-)-Albicansäure ((-)-7) wird, wie bereits beschrieben, zu (-)-Albicansäuremethylester ((-)-6) methyliert. Die Reduktion von (-)-Albicansäuremethylester ((-)-6) zu (+)-Albicanol ((+)-11) lässt sich am besten durch Umsetzung mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) in Methylenchlorid realisieren [27, 28]. Die Reaktion verläuft in nahezu quantitativer Ausbeute (98 %) selektiv zum Alkohol (+)-11. Der entsprechende Aldehyd ist nicht isolierbar, da dieser unter den verwendeten Reaktionsbedingungen sofort weiter reduziert wird. Deswegen war eine anschließende Oxidation notwendig, um den Kupplungsbaustein (-)-Albicanal ((-)-3) zu erhalten. Als Methode der Wahl bot sich für die Oxidation von (+)-11 das System PCC / Methylenchlorid an [29] (Abb. 2.8). Durch die kurze Reaktionszeit (bei Verwendung eines hohen Überschusses an PCC) und die damit verbundene hohe Reinheit des entstehenden (-)-Albicanals ((-)-3) war eine anschließende aufwendige Reinigung des Produktes nicht nötig. Es genügte, den Ansatz über Kieselgel abzufiltrieren, um die schwerlöslichen Chromsalze abzutrennen. Auf diese Weise konnte eine hohe Ausbeute (97 %) erreicht werden.

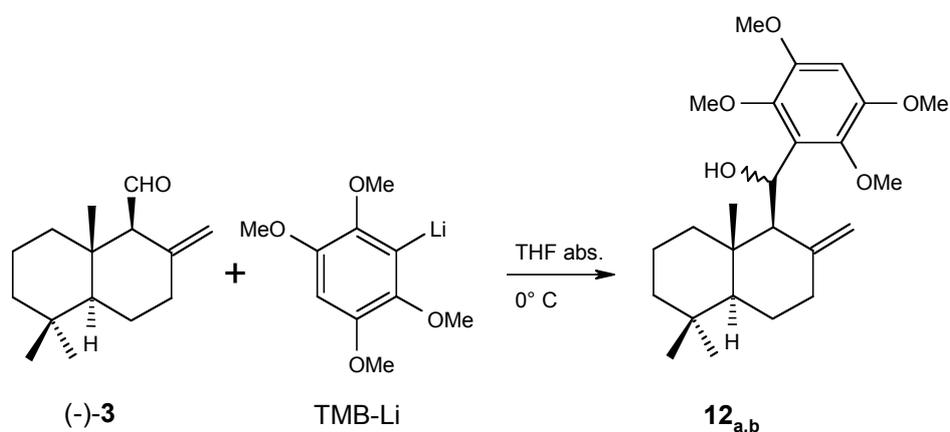


Abb. 2.9 Kupplung von (-)-Albicanal ((-)-3) mit lithiertem TMB

TMB wurde in THF mit *n*-BuLi in Gegenwart von TMEDA lithiiert und anschließend mit einer frisch hergestellten Lösung von (-)-**3** versetzt. Man erhält das Diastereomergemisch **12_{a,b}** in 85 % Ausbeute (Abb. 2.9).

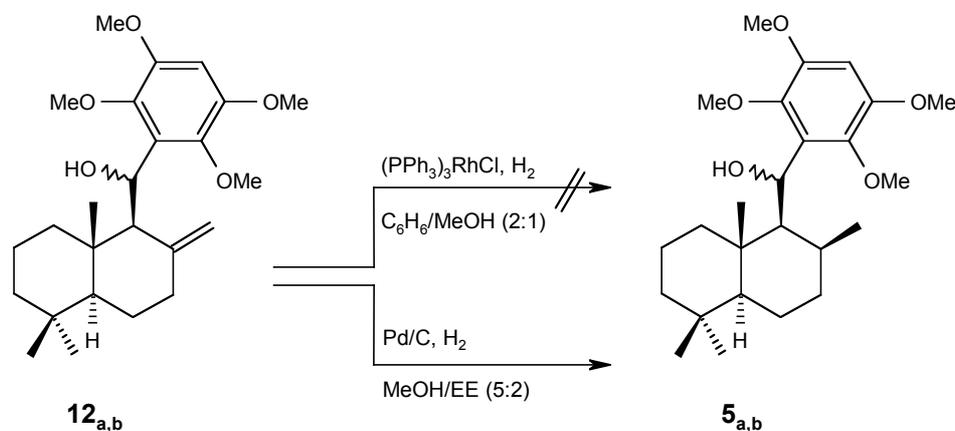


Abb. 2.10 Hydrierung der Benzylalkohole **12_{a,b}**.

Nun sollte die *exo*-Methylengruppierung in Position 8 stereoselektiv zur 8-axialen Methylgruppe umgeformt werden. Erste Versuche, das bei der Synthese des Drimansäuremethylesters verwendete Verfahren zu übernehmen, scheiterten. Es konnte keinerlei Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators beobachtet werden.

Da in der Literatur Beispiele für stereoselektive Hydrierungen ohne chiralen Katalysator mit dem System Wasserstoff / Palladium auf Kohlenstoff existieren [30], wurde diese Reaktion an **12_{a,b}** untersucht. Wie sich herausstellte, funktionierte die Hydrierung auf diese Art und Weise sehr gut. Man erhielt schon nach relativ kurzer Zeit (ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur) das gewünschte Hydrierungsprodukt **5_{a,b}** in sehr guter Ausbeute (94%). Die benzyliche OH-Funktion wird dabei nicht angegriffen (Abb. 2.10).

Durch NOESY-NMR-Messungen konnte die axiale Stellung der Methylgruppe in Position 8 belegt werden. Das Produkt mit äquatorialer Methylgruppe wurde nicht beobachtet.

Die Selektivität bei der Hydrierung beruht wahrscheinlich darauf, daß das Molekül **12_{a,b}** durch die Methylgruppen 14 und 15 von der β -Seite her abgeschirmt ist, so daß sich der Wasserstoff nur von der α -Seite her an die Doppelbindung anlagern kann. Im Prinzip ist dies vergleichbar mit Hydrierungsmethoden, bei denen der Katalysator mit chiralen und sterisch anspruchsvollen Hilfsstoffen belegt wird und sich so die Selektivität der Umsetzung zugunsten des einen oder anderen Produktes verschieben läßt. Auf diese Art konnte eine

verbesserte Syntheseroute für die Darstellung von **5_{a,b}** entwickelt werden (5 Stufen, 72 % bezogen auf (-)-Albicansäure((±)-**7**)).

2.1.3 Eliminierung von Wasser aus den Benzylalkoholen (±)-**5_{a,b}** mit Trichlortrifluoracetone

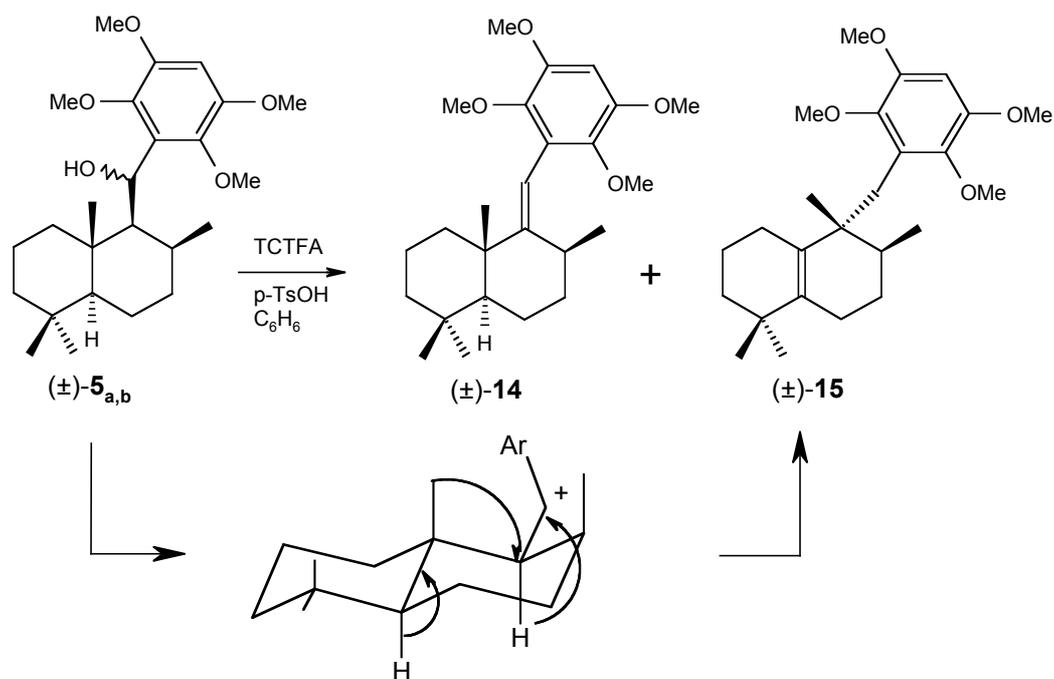


Abb. 2.11 Eliminierungsreaktion mit TCTFA

Der nächste Schritt bestand in der Einführung der *E*-(9,11)-Doppelbindung. Eliminierung von Wasser aus einem Alkohol durch säurekatalysierte Umsetzung mit 1,1,1-Trichlor-3,3,3-trifluoracetone (TCTFA) ist bekannt [31]. Dabei wird wahrscheinlich ein Semiketal gebildet, das unter Einfluß von *p*-Toluolsulfonsäure selektiv zum Produkt mit *E*-Doppelbindung reagiert. Bei der Umsetzung von **(±)-5_{a,b}** unter den angegebenen Reaktionsbedingungen kam es allerdings zu einer unerwarteten Nebenreaktion. Zwar konnte das gewünschte Eliminierungsprodukt **(±)-14** in 30 % Ausbeute isoliert werden, daneben trat allerdings ein zweites Produkt **(±)-15** (38 %) auf (Abb. 2.11). Die Bildung von **(±)-15** kann wie folgt erklärt werden:

Bei der Reaktion von TCTFA mit den diastereomeren Alkoholen **(±)-5_{a,b}** addiert sich die OH-Funktion an die Carbonylfunktion des TCTFA unter Ausbildung eines Semiketals. Durch die sauren Reaktionsbedingungen wird dieses Semiketal protoniert und eliminiert TCTFA-

Monohydrat. Das dabei entstehende äußerst reaktive Carbokation mit der positiven Ladung in Position 11 (Stabilisierung durch Benzylstellung) ist nun zu mehreren Folgereaktionen fähig. Zum einen kann das Proton von Position 9 abgespalten werden. Dies führt zum gewünschten Eliminierungsprodukt (\pm)-**14**. Zum anderen kann eine Hydridverschiebung von Position 9 nach Position 11 stattfinden, die Methylgruppe 15 wandert zu C-9, und unter Abspaltung des Protons in Stellung 5 bildet sich die (5,10)-Doppelbindung von (\pm)-**15** (Abb. 2.11). Diese Reaktion wurde so bisher noch nicht in der Literatur beschrieben. Allerdings ist von Verbindungen mit ähnlicher Struktur (Methylgruppe in Nachbarschaft zu einer Doppelbindung) berichtet worden, daß bei Behandlung mit Brönstedt- oder Lewissäuren eine Protonierung bzw. Aktivierung der Doppelbindung (wobei ebenfalls intermediär ein Carbokation entsteht) mit anschließender Methylgruppenwanderung stattfinden kann [32, 33]. So erhält man z.B. aus Ilimachinon (Abb. 1.1) unter Protonenkatalyse das im Sesquiterpenteil zu **15** identische Produkt [3]. Auch bei Verwendung von Pyridinium-p-toluolsulfonat anstelle der freien p-Toluolsulfonsäure wurden die beiden Produkte (\pm)-**14** und (\pm)-**15** gebildet.

Nun wäre es eigentlich notwendig gewesen, die Eliminierungsreaktion von (\pm)-**5_{a,b}** bezüglich der Ausbeute an (\pm)-**14** zu optimieren. Zunächst sollte jedoch untersucht werden, ob die CAN-Oxidation [33,34] von (\pm)-**14** analog zur Synthese des Hyatellachinons [20] zu p- und o-Dimethoxybenzochinon führt, da ansonsten eine andere Synthesestrategie notwendig wäre.

2.1.4 CAN-Oxidation zum Chinon

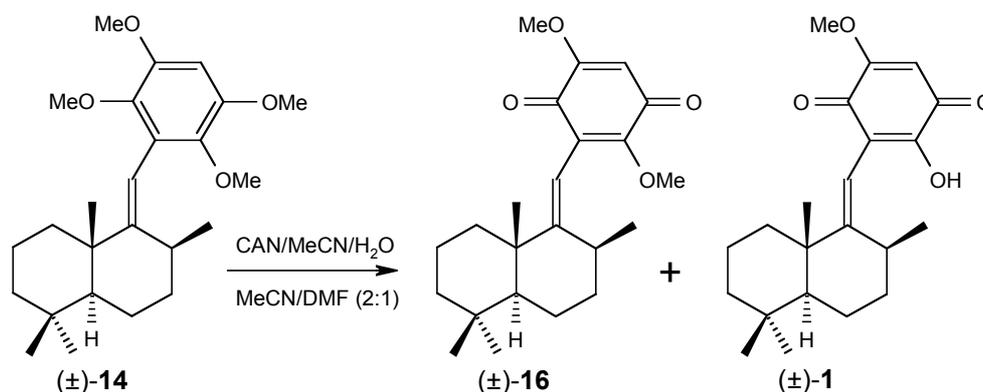


Abb. 2.12 CAN-Oxidation von Styren (\pm)-**14**

Unter den bei der Synthese des Hyatellachinons verwendeten Reaktionsbedingungen [20] konnte bei der Umsetzung von (\pm)-**14** mit CAN das p-Dimethoxybenzochinon (\pm)-**16** in 30%

Ausbeute isoliert werden. Das dazu isomere o-Dimethoxybenzochinon wurde entgegen unseren Erwartungen nicht gebildet. Überraschenderweise entstand auch 4 % (\pm)-Spongiachinon ((\pm) -**1**) (Abb. 2.12). Dieses Verhalten bei der Oxidation kommt offensichtlich durch den Einfluß der Doppelbindung in α -Stellung zum Aromaten zustande. Auf diesem Weg war eine effektive Synthese des Spongiachinons nicht realisierbar. Deswegen mußte die Reaktions-sequenz umgestellt werden. Zuerst sollten die Benzylalkohole (\pm)-**5_{a,b}** mittels einer geeigneten oxidationsunempfindlichen Schutzgruppe umgeformt werden. Anschließend sollte die CAN-Oxidation durchgeführt und in den anschließenden Schritten die Schutzgruppe entfernt, die benzyliche OH-Funktion eliminiert und das entstehende 9,11-Drimenyl-o-dimethoxy-benzochinon zum Spongiachinon demethyliert werden.

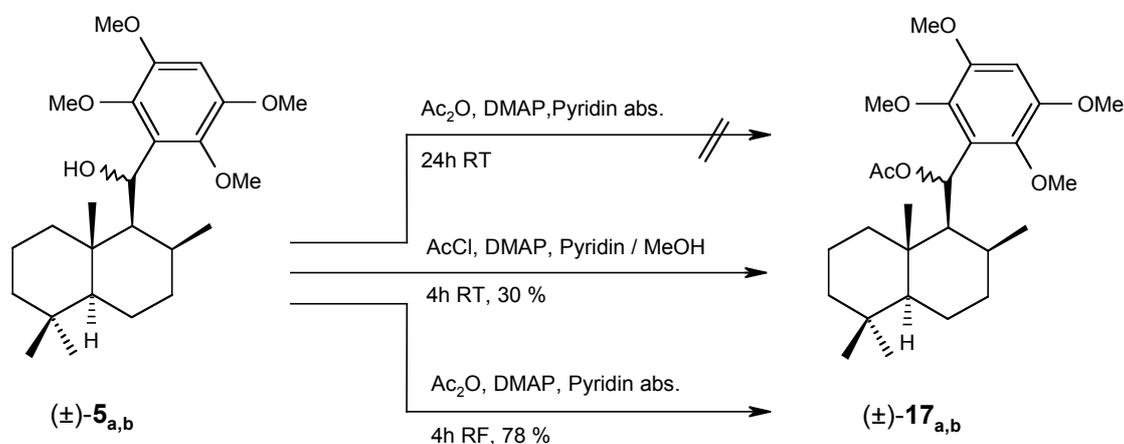


Abb. 2.13 Acetylierung der Benzylalkohole (\pm)-**5_{a,b}**

Die Acetylgruppe schien für die anschließenden Reaktionsschritte am geeignetsten zu sein. Zwar existiert noch eine Vielzahl an anderen Schutzgruppen für Alkohole, doch die Umsetzung zum Acetat bot mehrere wichtige Vorteile :

- geringer sterischer Anspruch
- oxidationsunempfindlich
- (in gewissem Maße) säurestabil
- leicht abspaltbar

Die Reaktion von (\pm)-**5_{a,b}** mit Acetanhydrid unter Standardbedingungen (Pyridin, DMAP, 24 h, RT) lieferte keine Umsetzung. Auch bei der Verwendung von Acetylchlorid konnte das gewünschte Acetat (\pm)-**17_{a,b}** nur in 30 % Ausbeute isoliert werden. Erst ein großer Überschuß (10 Äquivalente) an Acetanhydrid und mehrstündige Reaktion bei erhöhter Temperatur (4 h

RF in Pyridin) führte in zufriedenstellender Ausbeute (78 %) zu (\pm)-**17_{a,b}** (Abb. 2.13). Acetylierung der Benzylalkohole **5_{a,b}** ergab die Acetate **17_{a,b}**.

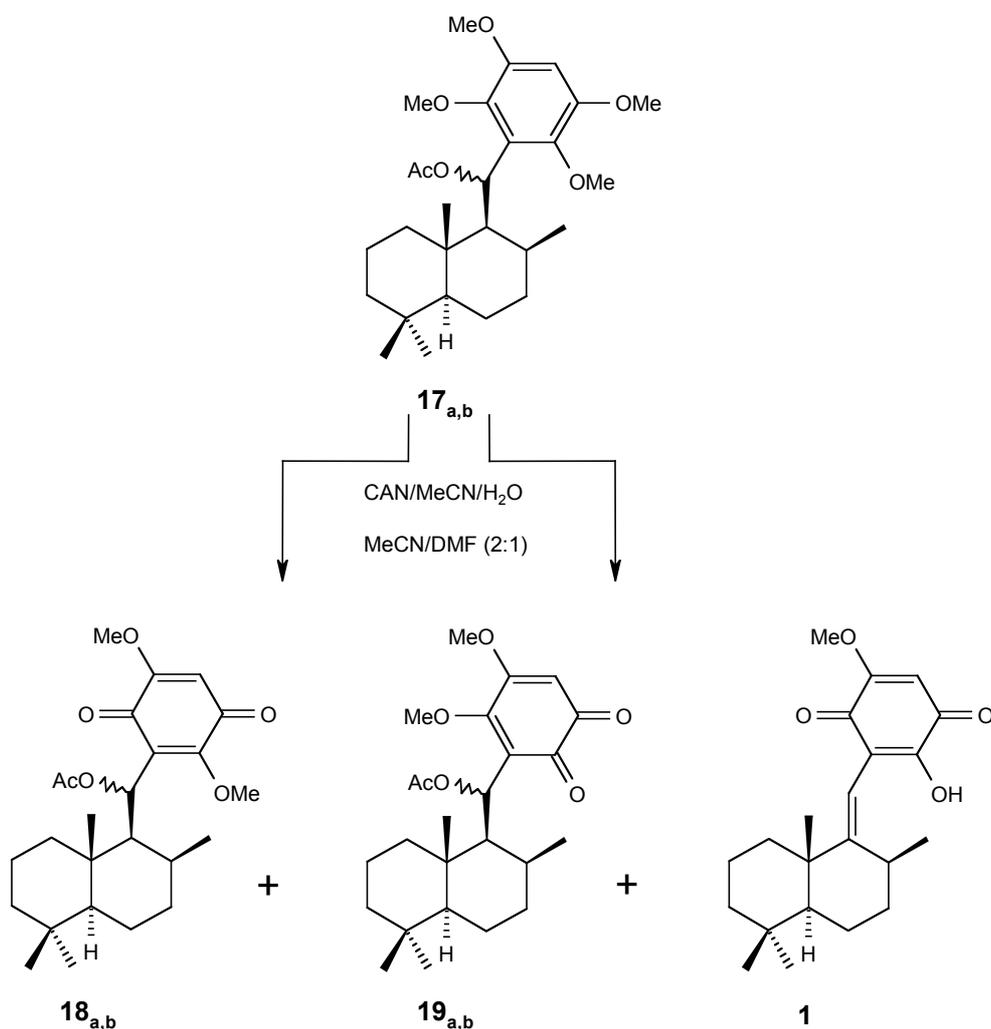


Abb. 2.14 CAN-Oxidation von Acetat **17_{a,b}**

Umsetzung von **17_{a,b}** in DMF / MeCN (2:1) mit CAN-Lösung lieferte wie erwartet die beiden isomeren Dimethoxybenzochinone **18_{a,b}** und **19_{a,b}** in 4 bzw 50 % Ausbeute. Das Verhältnis von para- zu ortho-Chinon, das bei der Oxidation von 1-Alkyl-2,3,5,6-tetramethoxybenzolen normalerweise bei ungefähr 2:3 liegt, war deutlich zugunsten des ortho-Chinons **19_{a,b}** verschoben. Außerdem konnte noch Spongiachinon (4 %) isoliert werden.

2.1.5 Umsetzung von o-Chinon **19**_{a,b} zu Spongiachinon (**1**) und Darstellung von (±)-Isomamanuthachinon ((±)-**20**)

Da sich die Frage stellte, wie bei obiger Reaktion (±)-Spongiachinon entstehen konnte, und die Vermutung nahe lag, daß es aufgrund des pH-Wertes der Reaktionslösung im Laufe der CAN-Oxidation zu einer Esterspaltung und Eliminierung von Wasser kommt, wurde das o-Chinon **19**_{a,b} in Acetonitril mit verdünnter wäßriger Perchlorsäure behandelt. Tatsächlich konnte so Spongiachinon (**1**) in 48 % Ausbeute gewonnen werden (Abb. 2.15).

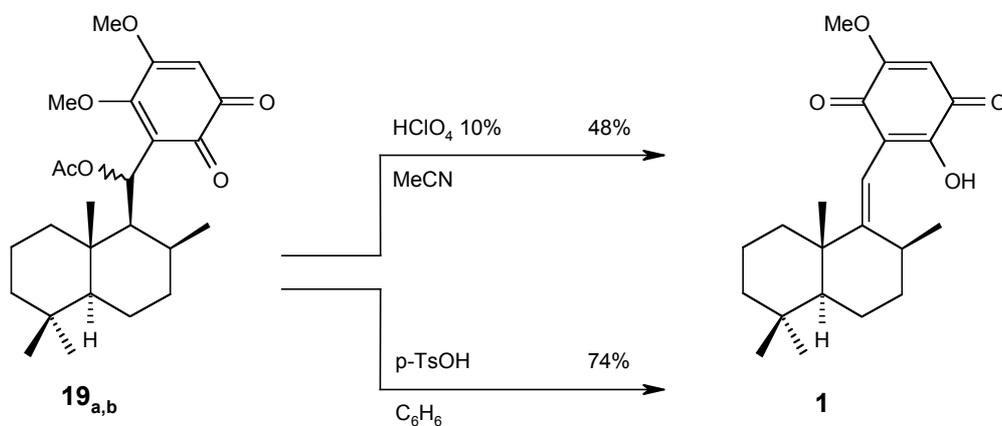


Abb. 2.15 Umsetzungen von o-Chinon **19**_{a,b} zum Spongiachinon (**1**)

Nun wurde versucht, die Reaktionsfolge Oxidation und Einführung der 9,11-Doppelbindung im Rahmen einer sogenannten "Eintopfreaktion" durchzuführen. Dazu wurde das Acetat (±)-**17**_{a,b} wie beschrieben mit CAN-Lösung oxidiert und anschließend der Ansatz mit wäßriger Perchlorsäure auf einen pH-Wert von 1 gebracht. Es wurde solange bei Raumtemperatur gerührt bis das zuerst entstandene o-Chinon (±)-**19**_{a,b} dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar war. So erhielt man neben 9 % (±)-**18**_{a,b} (±)-Spongiachinon ((±)-**1**) in einer Gesamtausbeute von 21 % (bezogen auf (±)-**17**_{a,b}) (Abb. 2.16).

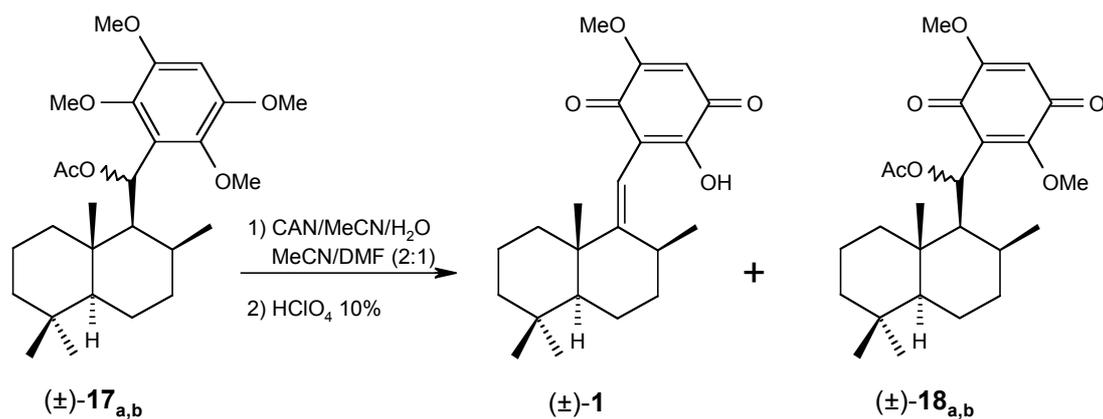


Abb. 2.16 Oxidation, Demethylierung und Einführung der 9,11-Doppelbindung von Acetat $(\pm)\text{-17}_{a,b}$

Allerdings kam es dabei noch zur Bildung mehrerer Nebenprodukte, wahrscheinlich verursacht durch Abspaltung der Acetylschutzgruppe und Rückbildung der benzylicchen OH-Funktion mit anschließenden Gerüst- und Doppelbindungsumlagerungen. Deshalb wurde das o-Chinon $\mathbf{19}_{a,b}$ in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zwei Stunden lang in Benzol leicht erwärmt. Die Aufarbeitung ergab Spongiachinon ($\mathbf{1}$) in 74 % Ausbeute (Abb. 2.15).

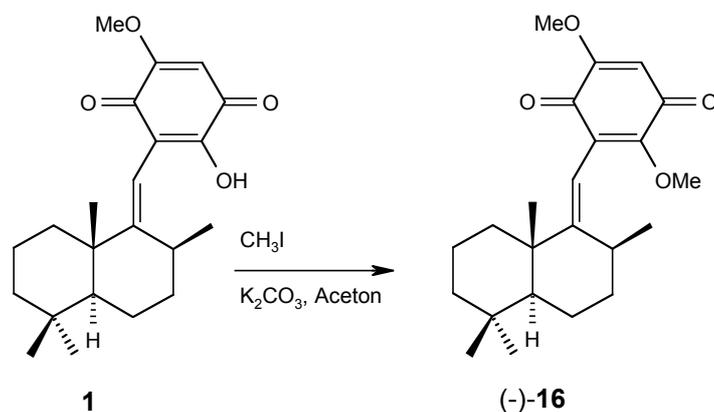


Abb. 2.17 Methylierung von Spongiachinon

Jetzt war nur noch abzuklären, ob das ausgehend von (-)-Albicansäure ((-)-7) synthetisierte Spongiachinon ($\mathbf{1}$) wirklich das in der Natur vorkommende Enantiomer darstellt. Da die Drehwertmessung des Spongiachinons keine verwertbaren Ergebnisse liefert, und die Charakterisierung bei der erstmaligen Isolierung über den Spongiachinonmethylether durchgeführt wurde [35], mußte zu Vergleichszwecken der Spongiachinonmethylether ((-)-16) hergestellt werden.

Dazu wurde Spongiachinon in mit Kaliumcarbonat gesättigtem Aceton mit einem Überschuß an Methyljodid behandelt (Abb. 2.17). Der dabei erhaltene Methylether (-)-**16** wurde für die Drehwertmessung noch einmal mittels MPLC aufgereinigt und im HV getrocknet. Der anschließend gemessene Drehwert von $-81,6^\circ$ stimmte sehr gut mit dem in der Literatur angegebenen Wert von $-81,2^\circ$ [35] überein.

Nun sollte noch untersucht werden, ob aus dem Umlagerungsprodukt (\pm)-**15** in analoger Reaktion wie bei der Synthese des Hyatellachinons [20] durch Umsetzung mit CAN der gleiche Benzochinonteil aufgebaut werden kann. Aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit zu den biologisch höchst aktiven Sesquiterpenchinonen Ilimachinon und Mamanuthachinon wäre das entsprechende Isomamanuthachinon ((\pm)-**20**) ein attraktiver Kandidat für die Testung auf pharmakologische Eigenschaften.

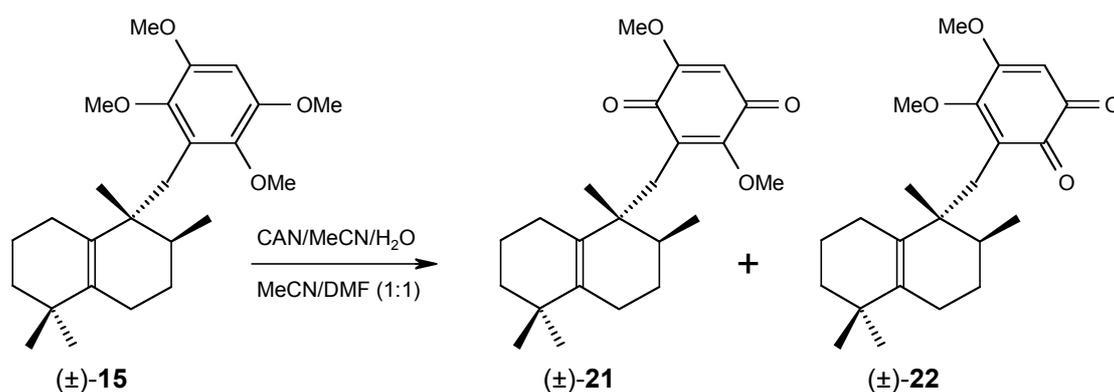


Abb. 2.18 CAN-Oxidation von (\pm)-**15**

Mit der von uns optimierten CAN-Oxidation [20, 36] konnten wie erwartet die beiden isomeren Dimethoxybenzoquinone (\pm)-**21** und (\pm)-**22** problemlos in 21 bzw. 62 % Ausbeute ausgehend von (\pm)-**15** erhalten werden (Abb. 2.18).

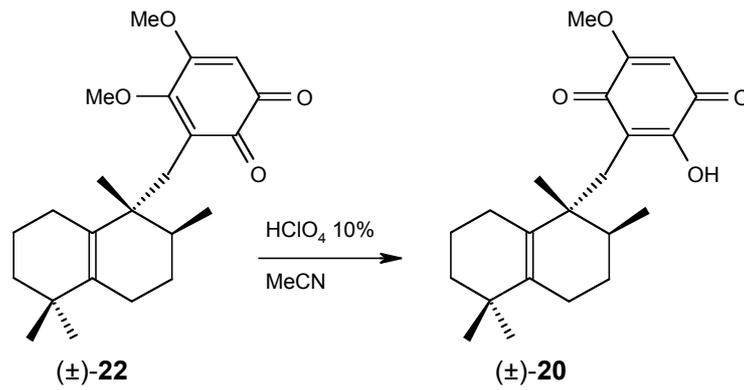


Abb. 2.19 Demethylierung von o-Chinon (±)-22 zu Isomamanuthachinon ((±)-20)

Umsetzung von (±)-22 in Acetonitril mit wäßriger Perchlorsäure liefert das Isomamanuthachinon (±)-20 in sehr guter Ausbeute (95 %) (Abb. 2.19).

2.2 Synthese von geschütztem Siphonodictyal B

2.2.1 Syntheseroute via (\pm)-Albicanal ((\pm)-3)

2.2.1.1 Retrosynthese von (\pm)-Siphonodictyal B

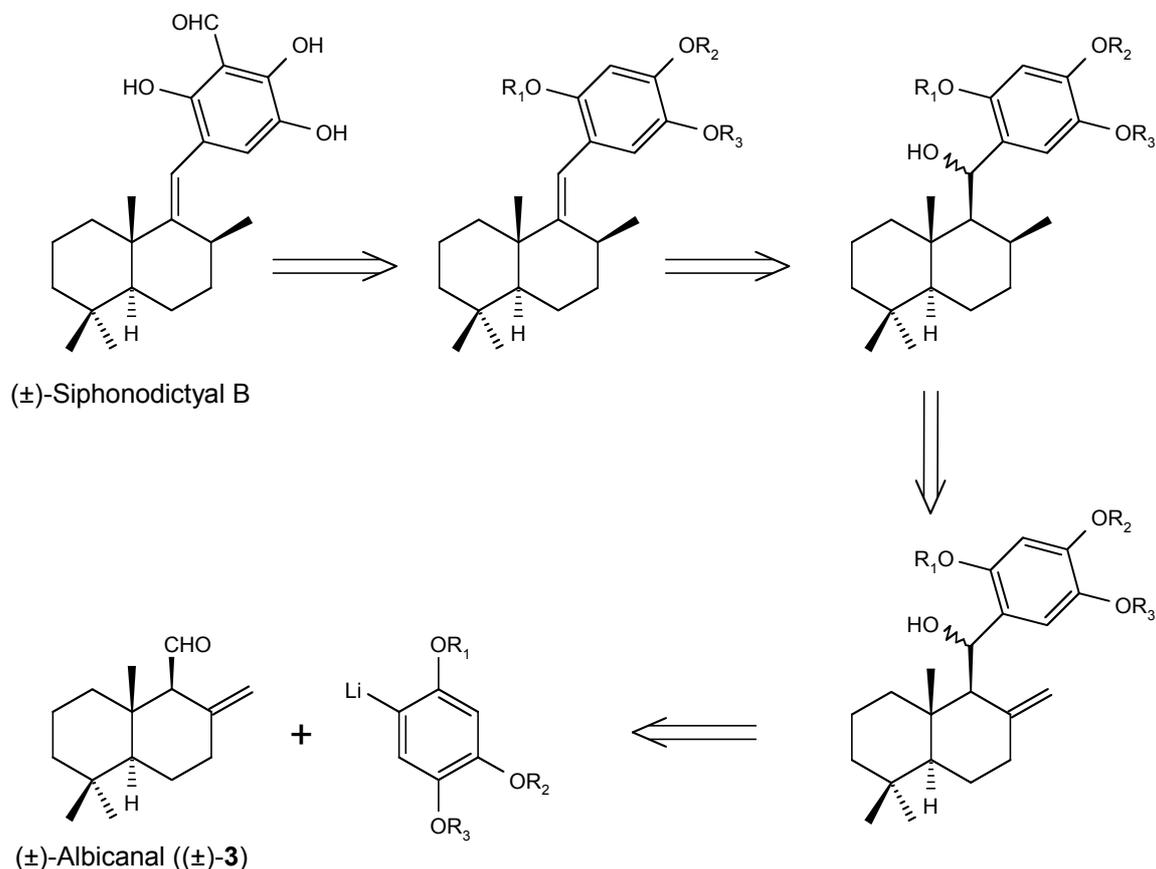


Abb. 2.20 Retrosynthese von (\pm)-Siphonodictyal B

Aus retrosynthetischer Sicht erschien es am sinnvollsten, die Syntheseroute des Spongiachinons zu adaptieren, um die bereits bei seiner Synthese erwähnten Probleme (Instabilität des Drimanals, keine Aryl-Vinyl-Kupplung möglich wegen des fehlenden Zugangs zum Sesquiterpenbaustein) zu umgehen. Zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts sollte dazu ein in Position 5 lithiiertes Aromat mit 1,2,4-Trioxy-Substitutionsmuster mit (\pm)-Albicanal ((\pm)-3) verknüpft werden. Die exozyklische 8,12-Doppelbindung der dadurch erhaltenen diastereomeren Alkohole sollte analog zur Synthese des Spongiachinons zur 8-axialen Methylgruppe hydriert werden. Eliminierung der benzyliischen Hydroxyfunktion zur Ausbildung des 9,11-Drimensystems und anschließende Formylierung gefolgt von der Entschützung der aromatischen OH-Gruppen sollte das gewünschte Siphonodictyal B liefern (Abb. 2.20). Aufgrund der Reaktionssequenz, die die Umsetzung mit Lithiumorganyle

beinhaltet, war es nicht möglich, die Formylfunktion in geschützter Form, z.B. als Acetal o.ä., schon vor der Kupplungsreaktion in den Aromatenbaustein einzuführen, da sonst immer Nebenreaktionen bei der Lithiierung auftreten würden, wie bereits umfangreiche Voruntersuchungen in unserer Gruppe gezeigt haben.

2.2.1.2 Darstellung des Lithiumaryls

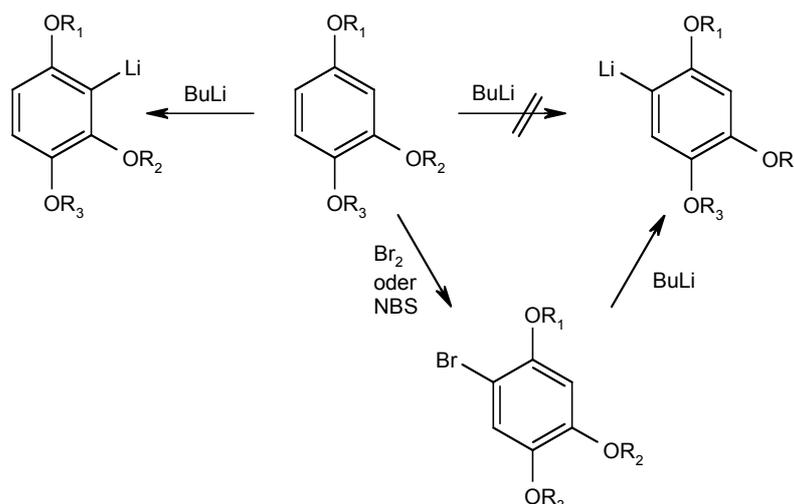
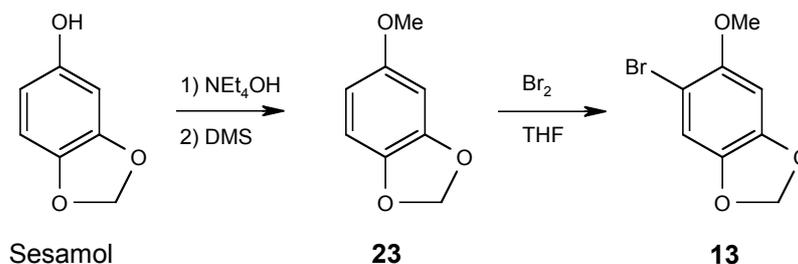
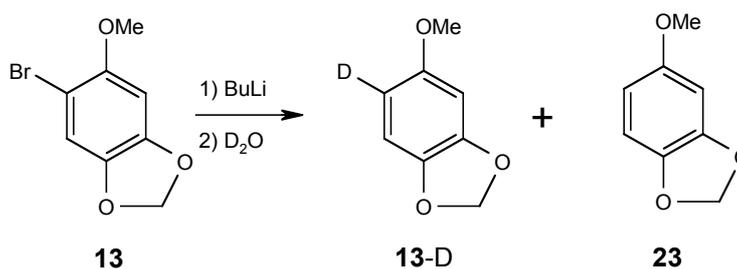


Abb. 2.21 Untersuchungen zur Lithiierungsreaktion

Der für die Kupplungsreaktion notwendige Aromatenbaustein mußte selektiv in Position 5 lithiiert werden. Nun stellte sich aber das Problem, daß bei der direkten Umsetzung eines Aromaten mit 1,2,4-Oxy-Substitutionsmuster mit BuLi-Reagenzien die Lithiierung ausschließlich in Position 3 stattfindet. Dies wird durch die starke Koordinationswirkung der freien Elektronenpaare am Sauerstoff der Methoxygruppen, den sogenannten "ortho-Effekt", verursacht [37,38]. Um in die gewünschte Position 5 zu gelangen, war daher ein Umweg notwendig: Durch eine Monobromierung erhält man selektiv den 5-Brom-1,2,4-oxy-Aromaten. Ein anschließender Brom-Lithium-Austausch sollte dann den gewünschten 5-Lithium-1,2,4-oxy-Aromaten liefern (Abb. 2.21).

Abb. 2.22 Synthese von 6-Bromsesamolmethylether (**13**)Abb. 2.23 Brom-Lithium-Austausch von **13**

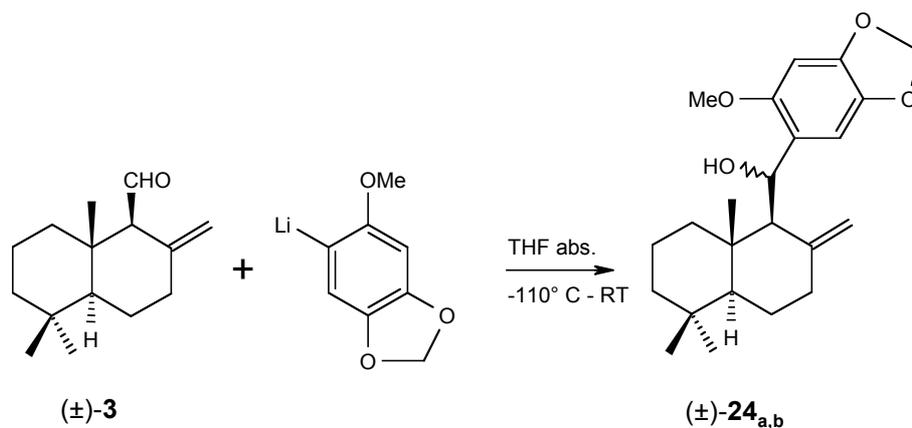
Um die bestmöglichen Reaktionsbedingungen für den Brom-Lithium-Austausch zu ermitteln, wurde am Beispiel von 6-Bromsesamolmethylether (**13**) eine Optimierung der Reaktionsführung ausgearbeitet (Abb. 2.23). 6-Bromsesamolmethylether (**13**) wurde dabei auf folgende Weise synthetisiert (Abb. 2.22): Kommerziell erhältliches Sesamol wird durch Umsetzung mit Tetraethylammoniumhydroxid in das Phenolat überführt und anschließend in praktisch quantitativer Ausbeute (98 %) mit DMS zu Sesamolmethylether (**23**) methyliert. Anschließende Bromierung von **23** mit Br_2 in THF liefert den 6-Bromsesamolmethylether (**13**) in 95 % Ausbeute. Die Austauschreaktion wurde folgendermaßen durchgeführt: ca. 50-100 mg **13** wurden in 15 ml THF gelöst, bei der entsprechenden Temperatur eine gewisse Zeit lang mit einem Lithium-Reagenz umgesetzt und anschließend D_2O zugetropft. Der Ansatz wurde über Natriumsulfat getrocknet, das THF am RV entfernt, in CDCl_3 aufgenommen und durch $^1\text{H-NMR}$ -Messung direkt das Verhältnis von unumgesetztem Edukt **13**, deuteriertem Produkt **13-D** und dehalogeniertem Nebenprodukt **23** bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Ergebnisse des Brom-Lithium-Austausches

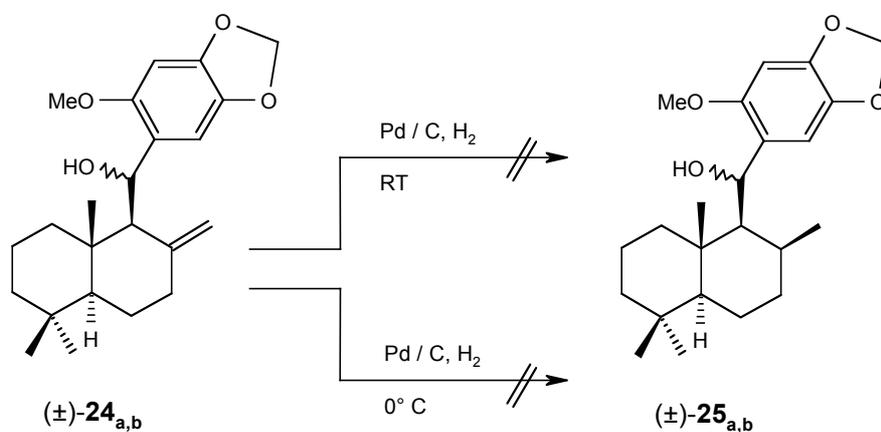
Lithiumreagenz	Äquivalente	Temperatur °C	Zeitdauer min	13 : 13-D : 23 %
n-BuLi	1,2	-78	15	6:27:67
		-100	5	0:67:33
	1,1	-110	1	11:62:27
n-BuLi/TMEDA	1,2	0	30	0:0:100
sec-BuLi	1,2	-78	15	71:29:0
	2,0	-78	15	42:21:37
t-BuLi	2,0	-100	5	0:62:38
	1,0	-100	5	20:56:24
	1,3	-78	10	26:44:30
	2,5	-78	10	0:52:48
Li-Granalien	7,0	0	30	keine Umsetzung

Getestet wurden dabei folgende Lithierungsreagenzien: n-BuLi, n-BuLi / TMEDA, sec-BuLi, t-BuLi und Lithiumgranalien. Während keinerlei Umsetzung mit elementarem Lithium beobachtet werden konnte, entstanden je nach verwendetem BuLi-Reagenz und Temperatur Produktgemische mit unterschiedlichem Anteil von deuteriertem Zielprodukt **13-D**. Auffällig war die Tatsache, daß praktisch nur bei Temperaturen von -100°C oder darunter höhere Ausbeuten von **13-D** erreicht werden konnten. Dieses Verhalten liegt wahrscheinlich darin begründet, daß bei höherer Temperatur zwar intermediär der Brom-Lithium-Austausch stattfindet, das in Position 6 lithiierte Produkt dann allerdings im Zuge einer trans-Lithierung mit noch nicht umgesetzten Bromaromaten bzw. Nebenprodukten reagiert und so de facto in Position 6 nur eine Dehalogenierung stattfindet. Ein ähnliches Verhalten wurde bei Versuchen zum Brom-Lithium-Austausch von Vinylhalogeniden beobachtet, wo die Reaktion ebenfalls bei Temperaturen deutlich unter -100°C durchgeführt werden mußte, um Nebenreaktionen zu vermeiden [39, 40].

Als beste Methode für den Brom-Lithium-Austausch hat sich die fünfminütige Umsetzung bei -110°C mit 1,2 Äquivalenten n-BuLi herausgestellt.

2.2.1.3 Darstellung und weitere Umsetzungen der Benzylalkohole (\pm)-**24**_{a,b}Abb. 2.24 Kupplung von (\pm)-Albicanal ((\pm)-**3**) mit lithiiertem Sesamolmethylether

Für die Kupplungsreaktion wurde **13** bei -110° C in THF fünf Minuten lang mit n-BuLi behandelt und anschließend mit einer frisch bereiteten Lösung von (\pm)-Albicanal ((\pm)-**3**) versetzt. Nach dem Auftauen auf Raumtemperatur ließ sich das Kupplungsprodukt (\pm)-**24**_{a,b} in 88 % Ausbeute isolieren (Abb. 2.24).

Abb. 2.25 Hydrierungsversuche von (\pm)-**24**_{a,b}

Nun sollte, analog zur Synthese des Spongiachinons, die exozyklische 8,12-Doppelbindung zur 8-axial konfigurierten Methylgruppe umgesetzt werden (Abb. 2.25). Entgegen unseren Erwartungen ließ sich (\pm)-**24**_{a,b} nicht mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle zu (\pm)-**25**_{a,b} hydrieren. Stattdessen entstand nur ein chromatographisch nicht

auftrennbares Produktgemisch. Auch durch Absenkung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 0° C konnte dieser Befund nicht geändert werden.

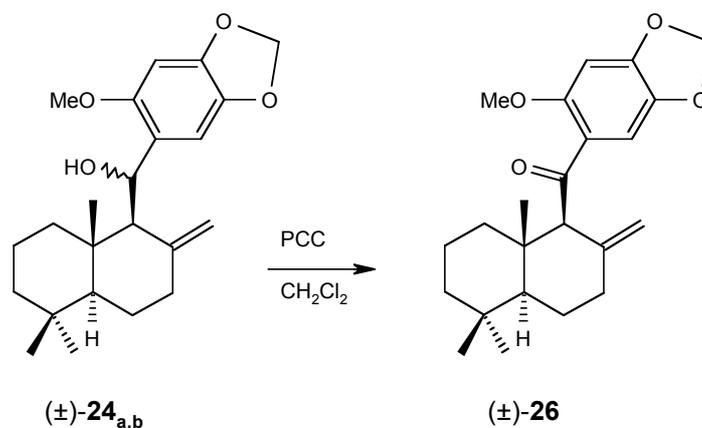


Abb. 2.26 PCC-Oxidation der Benzylalkohole $(\pm)\text{-24}_{a,b}$

Da die Hydrierung der diastereomeren Benzylalkohole gescheitert war, sollte nun überprüft werden, ob sich die exozyklische Doppelbindung zur 8-axialen Methylgruppe hydrieren läßt, wenn die benzyliche OH-Funktion zur Keto-Gruppe oxidiert wird. Das gewünschte Keton $(\pm)\text{-26}$ ließ sich dabei durch Oxidation von $(\pm)\text{-24}_{a,b}$ mit PCC in Methylenchlorid in 56 % Ausbeute herstellen (Abb. 2.26).

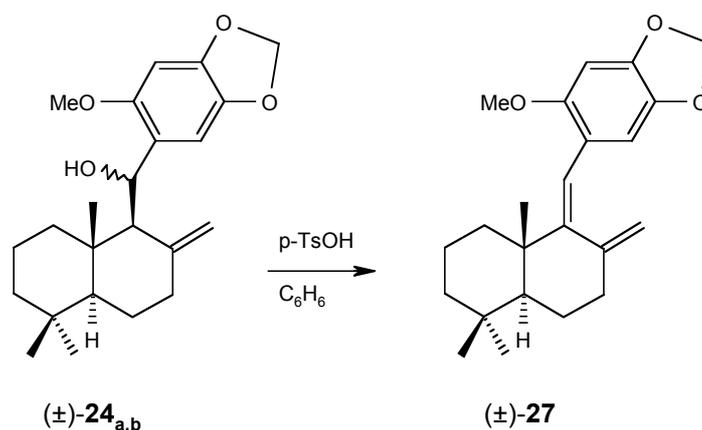


Abb. 2.27 Eliminierungsreaktion von $(\pm)\text{-24}_{a,b}$

Zusätzlich sollte noch das durch Eliminierung von Wasser aus $(\pm)\text{-24}_{a,b}$ entstehende Dien $(\pm)\text{-27}$ auf mögliche Hydrierung der 8,12-Doppelbindung zur 8-axialen Methylgruppe untersucht

werden. Styren (\pm)-**27** konnte dabei durch Umsetzung von (\pm)-**24**_{a,b} mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol [41, 42] in sehr guten Ausbeuten (94 %) dargestellt werden (Abb. 2.27).

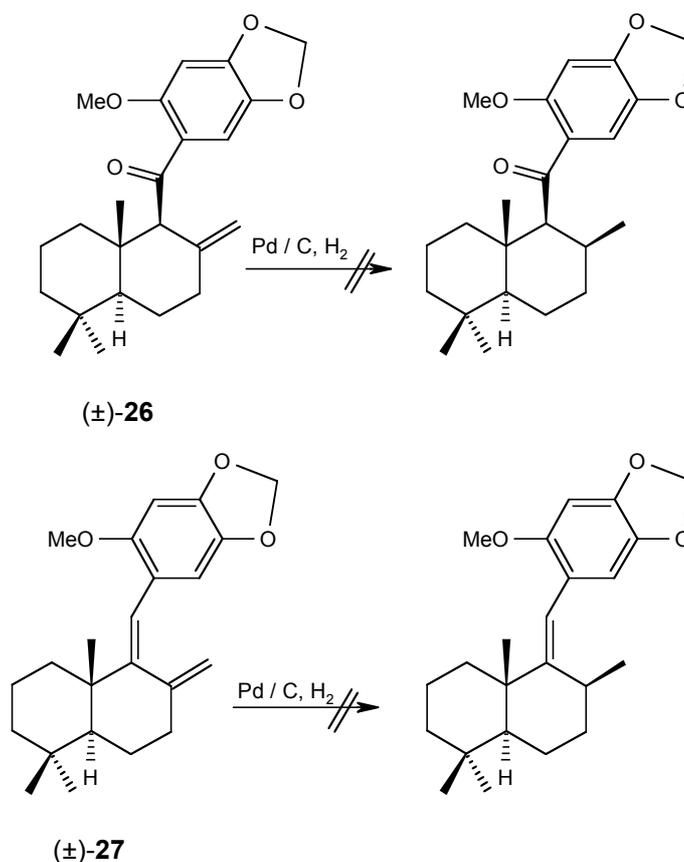


Abb. 2.28 Hydrierungsversuche von Keton (\pm)-**26** und Styren (\pm)-**27**

Die Überlegung dabei war, daß im Falle der Hydrierung von (\pm)-**26** die zur Generierung der 9,12-Doppelbindung notwendige benzyliche OH-Funktion problemlos durch Reduktion der Keto-Funktion zugänglich sein sollte bzw. bei einer Hydrierung der 8,12-Doppelbindung von (\pm)-**27** die 9,11-Doppelbindung erhalten bleibt. Leider verliefen diese Hydrierungsversuche erfolglos, man erhielt wiederum nur untrennbare Produktgemische (Abb. 2.28).

Die Synthesestrategie, die 8-axiale Methylgruppe erst nach der Kupplungsreaktion einzuführen, hat sich unerwarteterweise als nicht erfolgreich gezeigt, weswegen nun eine Syntheseroute erforderlich war, bei der diese funktionelle Einheit schon im Kupplungsbaustein vorhanden ist.

2.2.2 Syntheseroute via (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**)

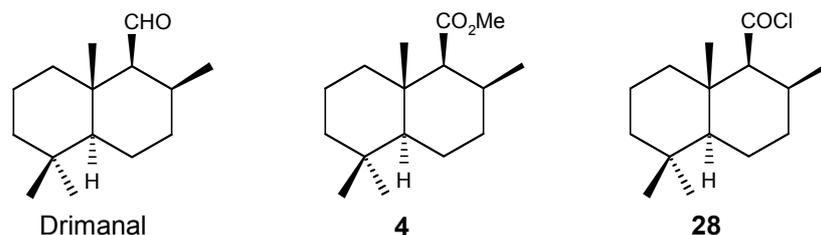


Abb. 2.29 Mögliche Kupplungsbausteine mit 8-axialer Methylgruppe

Für den Kupplungsbaustein auf Drimanseite mit bereits enthaltener 8-axialer Methylgruppe gab es prinzipiell mehrere Möglichkeiten (Abb. 2.29). Der entsprechende Aldehyd Drimanal fiel aufgrund der schon erwähnten Probleme aus. Drimansäuremethylester (**4**) hatte sich zwar als prinzipiell für die Kupplungsreaktion geeignet erwiesen (siehe 2.1.2.1), ergab dabei aufgrund geringerer Carbonylaktivität und größerer sterischer Hinderung aber nur unbefriedigende Umsätze und Ausbeuten. Deswegen sollte (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**) verwendet werden.

2.2.2.1 Synthese des (\pm)-Drimansäurechlorides ((\pm)-**28**)

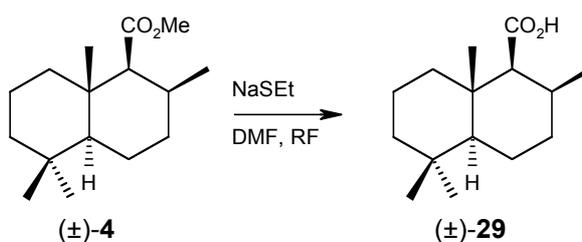


Abb. 2.30 Thiolyse von (\pm)-Drimansäuremethylester ((\pm)-**4**)

Da der Aufbau des Drimangerüsts mit 8-axialer Methylgruppe in unserer Synthese durch die katalytische Hydrierung von Albicansäuremethylester (**6**) zu Drimansäuremethylester (**4**) erfolgt, ist zur Generierung der (\pm)-Drimansäure ((\pm)-**29**) eine Verseifung von (\pm)-**4** notwendig. Die trivial erscheinende Verseifung von Ester (\pm)-**4** ist jedoch nicht mit Standardreagenzien wie methanolischer Kalilauge möglich [23], stattdessen muß zur Erzeugung hoher Umsätze und Ausbeuten eine Thiolyse durchgeführt werden [43] (Abb.

2.30). Dabei greift das starke Schwefel-Nukleophil die Methoxygruppe des Esters unter Substitution und Ausbildung eines Ethylmethylthioethers an und setzt so das Natriumcarboxylat frei. Die Reaktion von (\pm)-**4** mit einem Überschuß von Natriumethanthiolat in DMF unter Rückfluß lieferte so (\pm)-Drimansäure ((\pm)-**29**) in 85 % Ausbeute.

Da die Synthese der (\pm)-Drimansäure ((\pm)-**29**) ausgehend von (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**7**) relativ umständlich erfolgt (Veresterung der Albicansäure, katalytische Hydrierung, Thiolyse), wurde versucht, (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**7**) direkt zur (\pm)-Drimansäure ((\pm)-**29**) zu hydrieren.

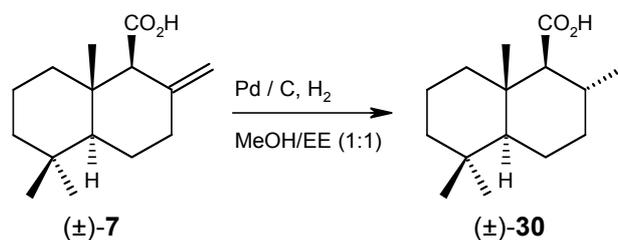


Abb. 2.31 Hydrierung von (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**7**)

Die direkte Hydrierung von (\pm)-**7** in Methanol / Essigsäureethylester (1:1) in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle lieferte nicht die gewünschte (\pm)-Drimansäure ((\pm)-**29**), stattdessen entstand (\pm)-8-epi-Drimansäure ((\pm)-**30**) in quantitativer Ausbeute (Abb. 2.31).

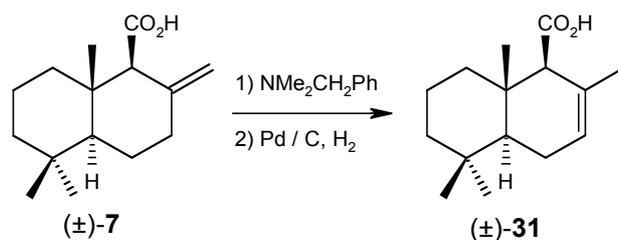


Abb. 2.32 Hydrierung des N,N-Dimethylbenzylammoniumsalzes von (\pm)-**7**

Da die direkte Hydrierung von (\pm)-**7** nicht zur gewünschten (\pm)-Drimansäure ((\pm)-**29**) führte, wurde eine zweite Strategie verfolgt: Aus der Synthese des Spongiachinons war bekannt, daß stereoselektive Hydrierungsreaktionen auch in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle durchführbar sind (vergleiche 2.1.2.2). Deswegen wurde (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**7**) mit einem Überschuß von N,N-Dimethylbenzylamin in das Ammoniumsalz überführt und in Methanol / Essigsäureethylester (1:1) in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoff-

atmosphäre gerührt. Interessanterweise fand dabei nicht wie gewünscht eine Hydrierung zu (\pm)-**29** statt, sondern es bildete sich (\pm)-7,8-Drimensäure ((\pm)-**31**) (Abb. 2.32). Die Ursache hierfür liegt eventuell in einer Deaktivierung des Katalysators durch das im Überschuß vorhandene Amin begründet. So wurde von Jörg Schröder aus unserem Arbeitskreis gefunden, daß sich (\pm)-Albicansäuremethylester ((\pm)-**6**) mithilfe des Systems Palladium / Calciumcarbonat / Wasserstoff in Gegenwart von Triphenylphosphinoxid in den isomeren (\pm)-7,8-Drimensäuremethylester überführen läßt [21].

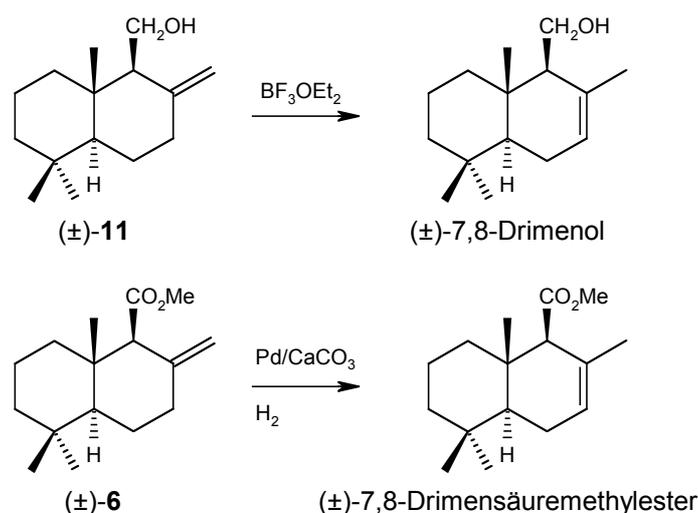


Abb. 2.33 Möglichkeiten zur Generierung des 7,8-Drimensystems

Die neue Möglichkeit zur Generierung des 7,8-Drimensystems stellt eine hervorragende Alternative zu den bisher bekannten Synthesen dar (Abb. 2.33). Das erste verwendete Verfahren überführte (\pm)-Albicanol ((\pm)-**11**) in einer durch Bortrifluorid-Etherat katalysierten Umlagerungsreaktion in (\pm)-7,8-Drimenol [44]. Der Nachteil dieser Reaktion liegt darin begründet, daß auch bei hohem Überschuß an Borhalogenid kein vollständiger Umsatz erreicht wird und sich die Mischung aus Edukt und Produkt nur sehr schwer chromatographisch aufreinigen läßt. Die zweite Synthese besteht aus einer durch Palladium auf Calciumcarbonat unter Wasserstoffatmosphäre katalysierten Umlagerungsreaktion der Doppelbindung von (\pm)-Albicansäuremethylester ((\pm)-**6**) zu (\pm)-7,8-Drimensäuremethylester [21]. Diese Reaktion verläuft allerdings nicht immer reproduzierbar und liefert nur relativ geringe Ausbeuten (67%). Die Umlagerung des Ammoniumsalzes hingegen verläuft quantitativ und erfordert keinerlei aufwendige Reinigung des Produktes.

Sesquiterpenbausteine des 7,8-Drimentyps sind von großer synthetischer Bedeutung, da eine Reihe von Naturstoffen mit diesem Strukturelement [3, 16] bekannt ist und sich mit dem neuen Darstellungsverfahren ein sehr effektiver Zugang eröffnet.

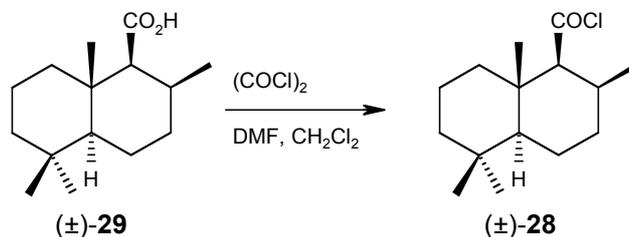


Abb. 2.34 Synthese des (\pm)-Drimansäurechlorides ((\pm)-**28**)

Obwohl in der Literatur eine Vorschrift zur Darstellung des (\pm)-Drimansäurechlorides ((\pm)-**28**) existiert [45], war diese nur für den Mikromaßstab geeignet und konnte nicht auf präparativen Maßstab übertragen werden. Deswegen war es notwendig, eine praktikable Synthese für das (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**) zu entwickeln. Als erfolgreich stellte sich schließlich die Umsetzung von (\pm)-Drimansäure ((\pm)-**29**) mit Oxalylchlorid unter katalytischem Einfluß von DMF heraus, wodurch (\pm)-**28** in quantitativer Ausbeute hergestellt werden konnte (Abb. 2.34). Das DMF reagiert dabei wahrscheinlich nach folgendem Mechanismus [46]:

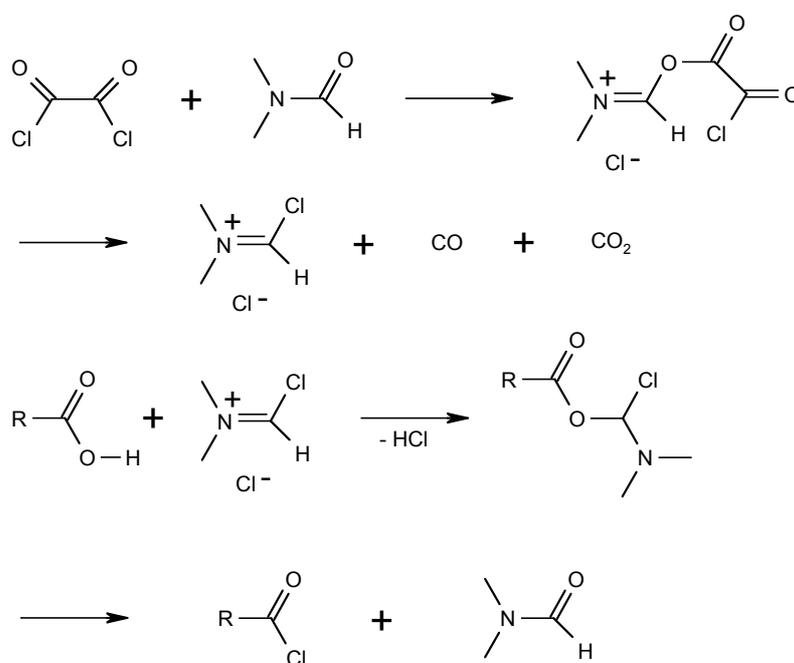


Abb. 2.35 Mechanismus der Halogenierung mittels $(\text{COCl})_2$ / DMF

Oxalylchlorid bildet mit DMF intermediär ein Iminiumion, welches zu CO, CO₂ und Chloriminiumchlorid zerfällt. Die Hydroxylgruppe der zu halogenierenden Säure addiert sich unter Abspaltung von HCl an die carbonylanaloge Doppelbindung des Chloriminiumchlorides. Im letzten Reaktionsschritt wird ein Chloridion unter gleichzeitigem Bruch der Carbonyl-Sauerstoff-Bindung auf das Kohlenstoffatom der Carbonylfunktion übertragen, wodurch das gewünschte Säurechlorid gebildet wird. Das dabei wieder freigesetzte DMF-Molekül kann nun mit dem nächsten Molekül Oxalylchlorid weiterreagieren. Die Vorteile dieser Reaktion liegen darin, daß im Gegensatz zu Darstellungsmethoden von Säurechloriden mit Phosphorhalogeniden alle entstehenden Nebenprodukte leichtflüchtig sind und somit problemlos aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden können, wodurch praktisch das reine Säurehalogenid übrig bleibt, das dann direkt ohne weitere Aufreinigung umgesetzt werden kann.

2.2.2.2 Syntheseplanung via (±)-Drimansäurechlorid ((±)-28)

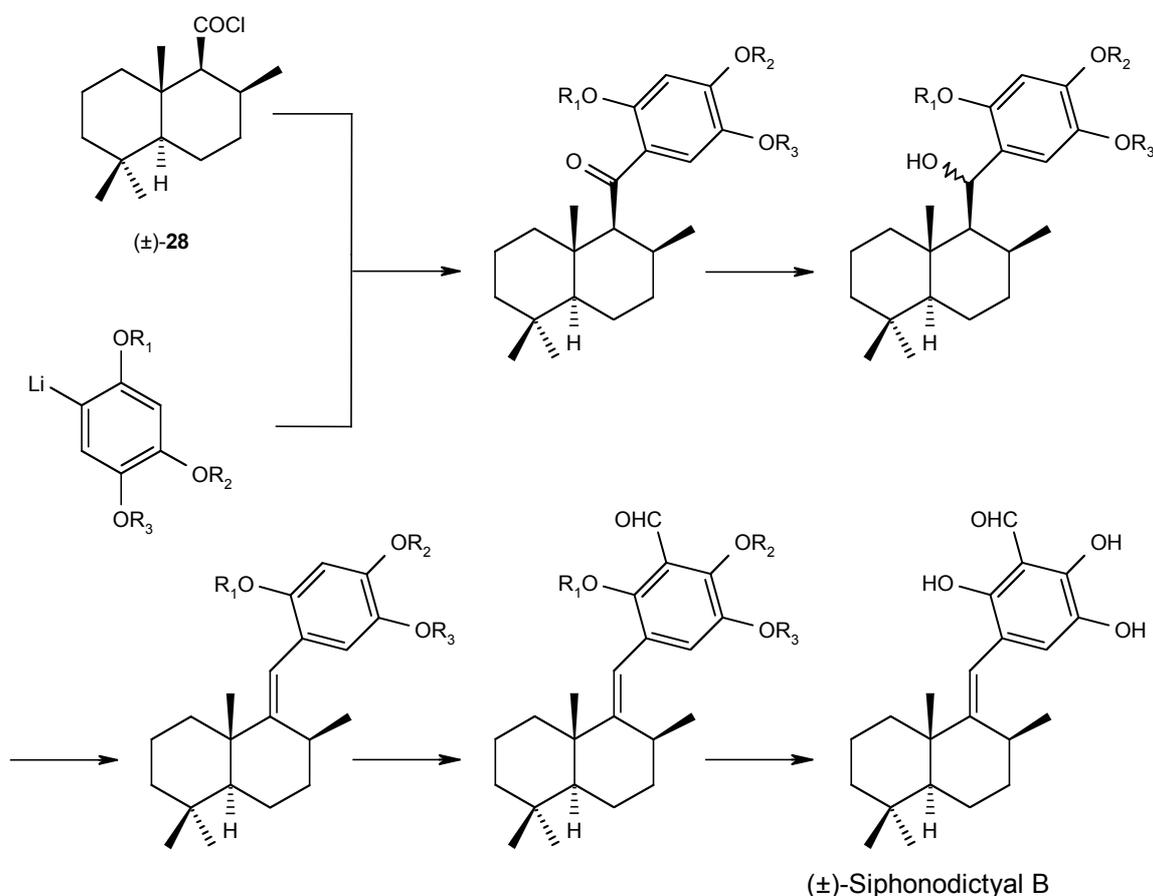


Abb. 2.36 Geplante Synthese von (±)-Siphonodictyal B via (±)-Drimansäurechlorid ((±)-28)

(±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**) sollte mit einem 5-lithiierten 1,2,4-oxy-substituierten Aromaten gekuppelt werden. Das dadurch erhaltene Keton sollte nach Reduktion der Keto-Funktion und anschließender säurekatalysierter Eliminierung den entsprechenden 9,11-Drimenyl-Aromaten liefern. Formylierung des Aromaten gefolgt von der Freisetzung der geschützten phenolischen Hydroxyfunktionen sollte zum Zielmolekül (±)-Siphonodictyal B führen (Abb. 2.36).

Nun galt es, ein passendes Schutzgruppensystem für den Aromatenbaustein zu entwickeln. Dieses mußte dabei mehreren Voraussetzungen genügen: Da der Kupplungsschritt über einen Brom-Lithium-Austausch verläuft, sollte die Schutzgruppe stabil gegenüber Lithiumorganyle sein. Ebenso sollte mit Reduktionsmitteln (Generierung der benzylichen Hydroxyfunktion) und Säure (Eliminierung) keine Reaktion erfolgen. Zusätzlich mußten die Bedingungen zur Abspaltung der Schutzgruppen so beschaffen sein, daß keine funktionellen Gruppen des Zielmoleküls in Mitleidenschaft gezogen werden. Schließlich sollte der sterische Anspruch relativ gering sein, um keine Blockierung bei der Kupplungsreaktion zu verursachen. Dies gilt vor allem für die Schutzgruppe in Position 4.

Silylether zum Schutz der phenolischen OH-Funktionen schieden von vornherein aus, da bekannt ist, daß ortho-lithiierte Phenylsilylether zu Umlagerungsreaktionen (Bildung eines ortho-Silyl-Lithiumphenolates) neigen [47]. Erfolgversprechend hingegen erschien die Verwendung von Benzylschutzgruppen, da bereits publiziert war, daß sich aromatische Benzylether bei niedriger Temperatur auch in Gegenwart der 9,11-Doppelbindung selektiv hydrogenolytisch abspalten lassen [41]. Deswegen wurde die Synthese über das 5-Brom-1,2,4-tribenzyloxybenzol (**32**) weiterverfolgt.

2.2.2.3 Darstellung von (±)-11-Tribenzyloxyphenyldrimen (±)-**36**

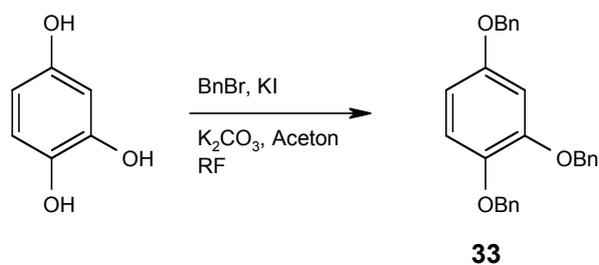
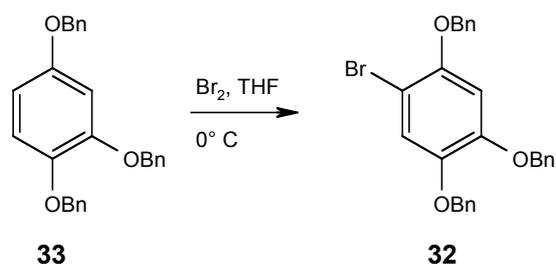
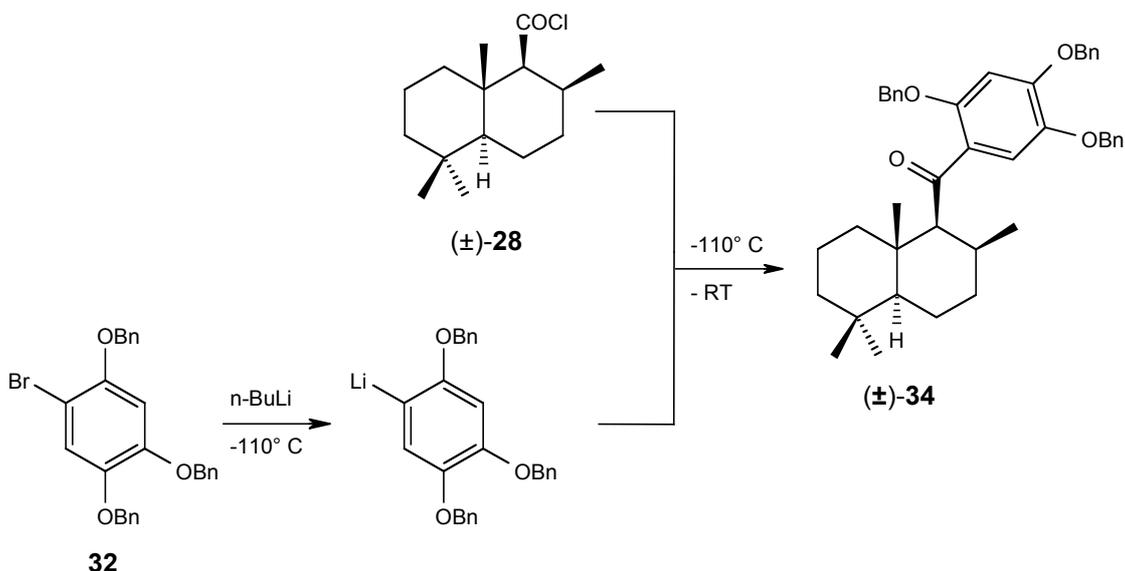


Abb. 2.37 Synthese des 1,2,4-Tribenzyloxybenzols (**33**)

Kommerziell erhältliches 1,2,4-Trihydroxybenzol wird in mit Kaliumcarbonat gesättigtem Aceton mit Benzylbromid und katalytischen Mengen Kaliumiodid über Nacht unter Rückfluß erhitzt, wodurch man das 1,2,4-Tribenzyloxybenzol (**33**) erhält (69 %) (Abb. 2.37). Kaliumiodid beschleunigt hierbei die Umsetzung, da sich intermediär durch einen Halogenidaustausch aus dem Benzylbromid das reaktivere Benzyljodid bildet. Zusätzlich bewirkt die zugesetzte Base, daß das Edukt teilweise als Phenolat vorliegt, welches eine höhere Nukleophilie als das freie Phenol besitzt.

Abb. 2.38 Bromierung von **33**

Umsetzung von **33** mit Brom in THF bei 0° C lieferte problemlos das gewünschte Bromierungsprodukt **32** (87 %) (Abb. 2.38).

Abb. 2.39 Kupplung von Bromid **32** mit (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**)

Der durch die Umsetzung von **32** mit n-BuLi bei -110°C in Position 5 lithiierte Aromatenbaustein wurde direkt mit einer frisch bereiteten Lösung von (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**) umgesetzt, wodurch man als Kupplungsprodukt das Keton (\pm)-**34** erhielt (Abb. 2.39). Allerdings betrug die Ausbeute bei dieser Reaktion nur 22 %, wofür wahrscheinlich sterische Gründe verantwortlich sind.

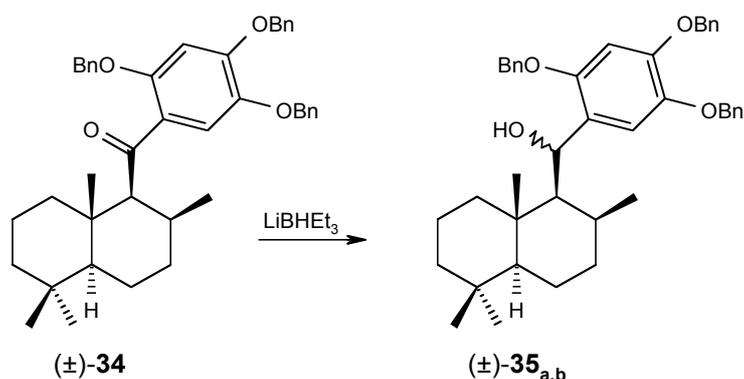


Abb. 2.40 Reduktion von Keton (\pm)-**34**

Nun sollte die Ketofunktion von (\pm)-**34** zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden. Als Reduktionsmittel wurde Lithiumtriethylborhydrid ("Superhydrid") eingesetzt, da es gegenüber Standardreduktionsmitteln wie DIBAL oder LAH den Vorteil besitzt, bei der Hydrolyse bzw. der wäßrigen Aufarbeitung keinerlei schwerlösliche Verbindungen zu produzieren. Die Umsetzung zu (\pm)-**35**_{a,b} gelang dabei mit quantitativer Ausbeute (Abb. 2.40).

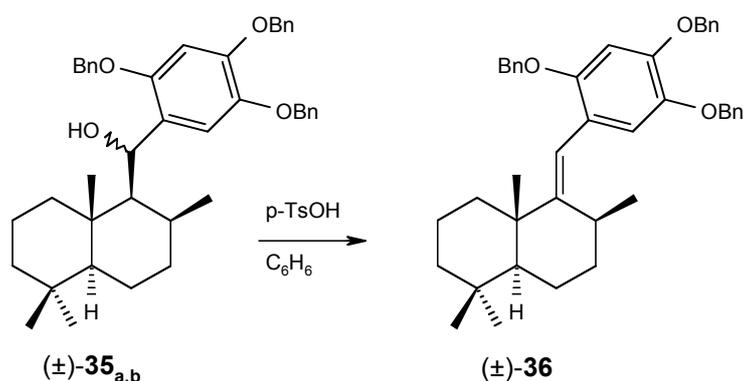


Abb. 2.41 Umsetzung der Benzylalkohole (\pm)-**35**_{a,b} mit p-TsOH

Die diastereomeren Benzylalkohole (\pm)-**35**_{a,b} ließen sich mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol problemlos quantitativ zum Styren (\pm)-**36** umsetzen (Abb. 2.41).

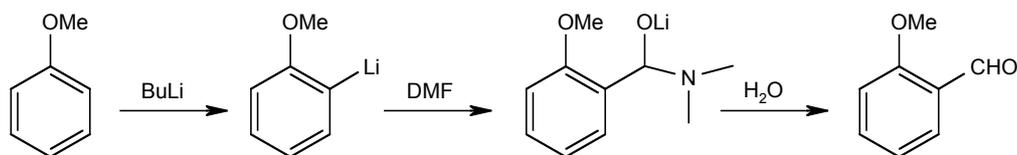


Abb. 2.42 Mechanismus der Formylierungsreaktion mittels n-BuLi / DMF

Als nächster Schritt stand nun die Einführung der Formylfunktion an. In der Literatur existiert eine Vielzahl von Methoden zur Formylierung eines Aromaten. Am geeignetsten für unsere Synthese erschien die Umsetzung eines Lithiumaryls mit DMF [48]. Dabei entsteht intermediär durch die Addition des lithiierten Aromaten an die Carbonylfunktion des DMF ein lithiiertes Halbaminol, welches unter den Reaktionsbedingungen nicht weiterreagiert und durch wäßrige Aufarbeitung problemlos zum entsprechenden Aldehyd hydrolysiert wird (Abb. 2.42). Diese Art der Formylierung weist gegenüber allen anderen Methoden, bezogen auf unsere Syntheseroute, mehrere Vorteile auf: Die Lithiierung des eingesetzten Styrens (\pm)-**36** erfolgt, bedingt durch den starken ortho-Effekt der Sauerstoffsubstituenten, regioselektiv in Position 3'. Außerdem sollte die Styreneinheit durch BuLi-Reagenzien nicht beeinträchtigt werden. Darüber hinaus war aus umfangreichen Voruntersuchungen in unserem Arbeitskreis bekannt, daß sich 1,2,4-alkoxy-substituierte Aromaten auf diese Art in das 3-formylierte Produkt überführen lassen. Demzufolge wurde das Styren (\pm)-**36** in THF mit n-BuLi in Gegenwart von TMEDA behandelt und anschließend DMF zugegeben. Entgegen unseren Erwartungen kam es dabei nicht zur Ausbildung des gewünschten Formylierungsproduktes, stattdessen wurde nur das Edukt reisoliert. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen führte nicht zum Erfolg, es konnte in keinem Fall die Einführung einer Formylfunktion beobachtet werden. Deshalb war ein neues Schutzgruppensystem für den Aromatenbaustein erforderlich.

2.2.2.4 Darstellung von (\pm)-11-Dibenzylloxymethoxyphenyldrimen (\pm)-**42**

Da als Ursache für die schlechten Kupplungsausbeuten und die fehlgeschlagene Formylierungsreaktion sterische Hinderung bzw. Nebenreaktionen der Benzylschutzgruppen vermutet wurden, sollten diese partiell durch andere Schutzgruppen ersetzt werden. So wurde als erstes der Benzylloxysubstituent in Position 4 durch eine Methoxygruppe ersetzt. Dadurch sollte der sterische Einfluß auf die Kupplungsposition 5 deutlich reduziert werden. Da außerdem bekannt ist, daß sich aromatische Methoxyfunktionen, die sich ortho-ständig zu

einer Carbonyleinheit befinden, leicht durch Borhalogenide entschützen lassen, ohne das Carbonyl anzugreifen [49], sollte diese Umstellung in der weiteren Syntheseroute keine Probleme verursachen.

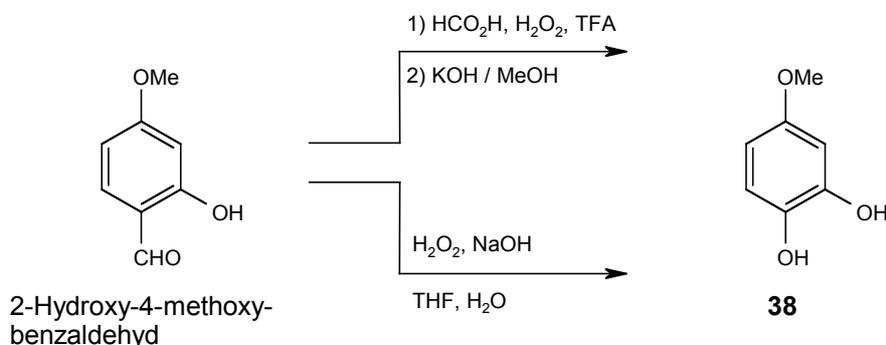


Abb. 2.43 Oxidation von 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd

Um zu dem benötigten 5-Brom-4-methoxy-1,2-dibenzoyloxybenzol (**37**) zu gelangen, sollte zuerst als Zwischenstufe 4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol (**38**) synthetisiert, anschließend die phenolischen Hydroxygruppen benzyliert und in Position 5 bromiert werden. Zur Darstellung von **38** erschien uns eine Oxidation des kommerziell erhältlichen 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyds am zweckmäßigsten. Während Verbindung **38** mittels einer Bayer-Villiger-Oxidation [26] durch Peroxoameisensäure nur in schlechter Ausbeute gebildet wurde (16 %), konnte durch eine Dakin-Oxidation [50] mit Wasserstoffperoxid im basischen Milieu der Aromat **38** in quantitativer Ausbeute hergestellt werden (Abb. 2.43). Die Oxidation läuft hierbei nach folgendem Mechanismus ab (Abb. 2.44) [51]: Wasserstoffperoxid addiert sich unter Basenkatalyse an die Carbonylfunktion des Aromaten. Anschließend findet eine Bayer-Villiger-analoge Umlagerung des Phenylrestes statt. Das hierbei entstehende Produkt zerfällt sofort zur gewünschten Dihydroxyverbindung **37** und Formiat.

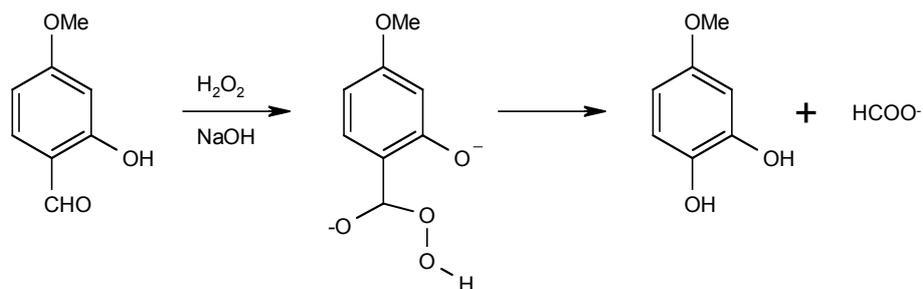
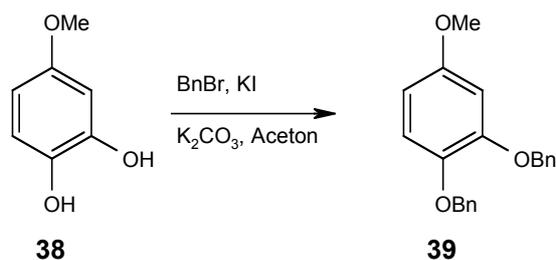
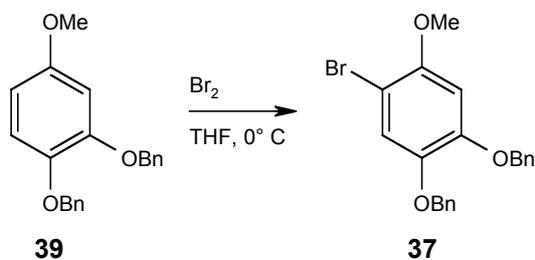


Abb. 2.44 Mechanismus der Dakin-Oxidation

Abb. 2.45 Benzylierung von Phenol **38**

Analog zur Benzylierung von 1,2,4-Trihydroxybenzol (2.2.2.3) ließ sich die Dihydroxyverbindung **38** mit Benzylbromid in 67 % Ausbeute zu **39** umsetzen (Abb. 2.45).

Abb. 2.46 Bromierung von 4-Methoxy-1,2-dibenzoyloxybenzol (**39**)

Die Reaktion von **39** mit Brom in THF bei 0°C lieferte den gewünschten Bromaromaten **37** in sehr guter Ausbeute (94 %) (Abb. 2.46).

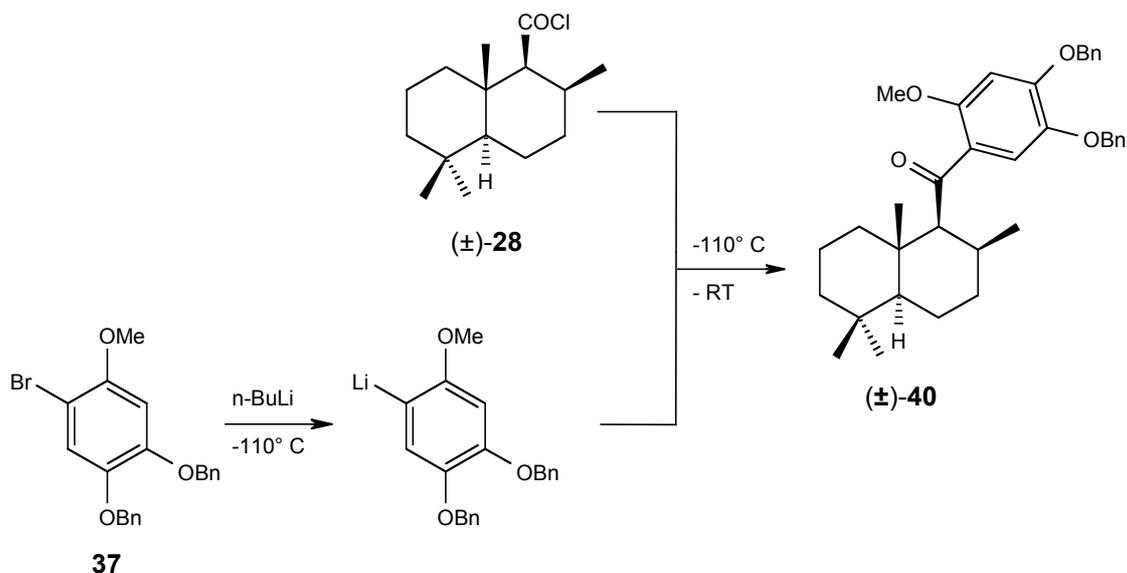


Abb. 2.47 Kupplung von Bromid **37** mit (\pm) -Drimansäurechlorid $((\pm)\text{-28})$

Der durch einen Brom-Lithium-Austausch bei -110°C aus **37** erzeugte lithiierte Aromat wurde durch Umsetzung mit einer Lösung von frisch zubereitetem (\pm) -Drimansäurechlorid $((\pm)\text{-28})$ in das Keton $(\pm)\text{-40}$ überführt (Abb. 2.47). Die Ausbeute lag mit 47 % deutlich höher als bei der analogen Kupplungsreaktion mit 5-Brom-1,2,4-tribenzyloxybenzol (**32**), was die Vermutung bestätigte, daß die direkt zur Verknüpfungsposition benachbarte Benzylschutzgruppe einen blockierenden Einfluß auf die Addition des Lithiumaryls an die Carbonylfunktion des Säurechlorides ausübt.

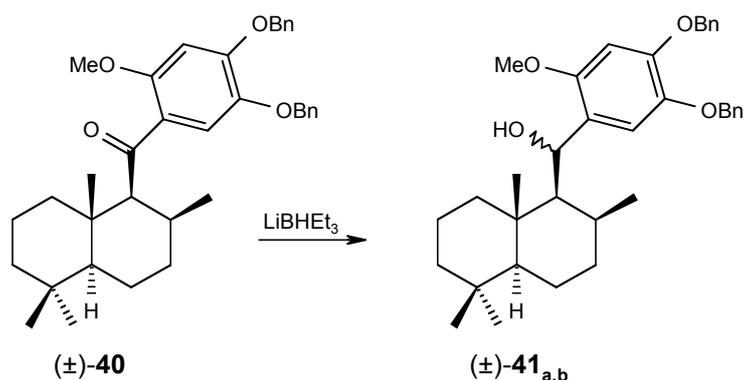


Abb. 2.48 Reduktion von Keton $(\pm)\text{-40}$

Die Reduktion der Ketofunktion von (\pm)-**40** ließ sich wie erwartet durch Umsetzung mit Lithiumtriethylborhydrid problemlos durchführen. Man erhielt so die diastereomeren Alkohole (\pm)-**41_{a,b}** in quantitativer Ausbeute (Abb. 2.48).

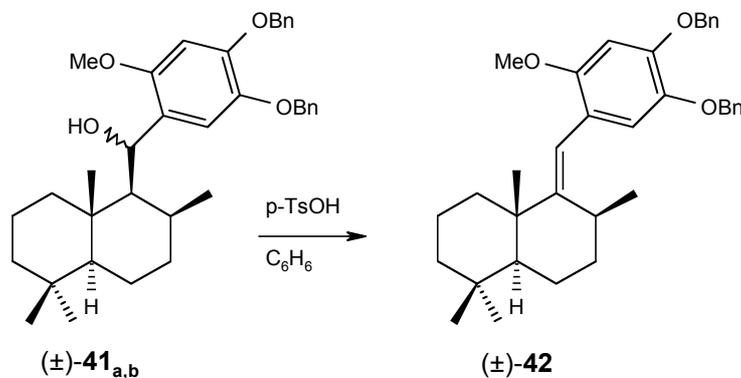


Abb. 2.49 Umsetzung der Benzylalkohole (\pm)-**41_{a,b}** mit p-TsOH

Das Styren (\pm)-**42** konnte durch eine p-Toluolsulfonsäure katalysierte Eliminierung von Wasser in 75 % Ausbeute synthetisiert werden (Abb. 2.49).

Nun sollte das Styren (\pm)-**42** durch Lithiierung mit n-BuLi und anschließender Reaktion mit DMF in Position 3' formyliert werden. Entgegen unseren Erwartungen fand, analog zur Tribenzyloxyverbindung (\pm)-**36**, keine Umsetzung unter den verwendeten Reaktionsbedingungen statt. Da davon ausgegangen wurde, daß die beiden Benzyloxyfunktionen in Position 4' und 5' dieses Verhalten verursachten, sollten die Benzylgruppen hydrogenolytisch abgespalten und durch andere Schutzgruppen ersetzt werden.

In der Literatur war beschrieben, daß sich durch Benzylgruppen geschütztes Wiedendiol B bei 0° C in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle selektiv entschützen läßt, ohne daß dabei die 9,11-Drimenyleinheit angegriffen wird [41] (Abb. 2.50 oben). Deswegen wurde versucht, diese Reaktion auf unser doch sehr ähnliches Molekül (\pm)-**42** zu übertragen (Abb. 2.50 unten). Unter den angegebenen Bedingungen bildete sich nur ein chromatographisch nicht trennbares Produktgemisch. Deswegen mußte nun ein anderes Schutzgruppensystem für die Positionen 4' und 5' gefunden werden.

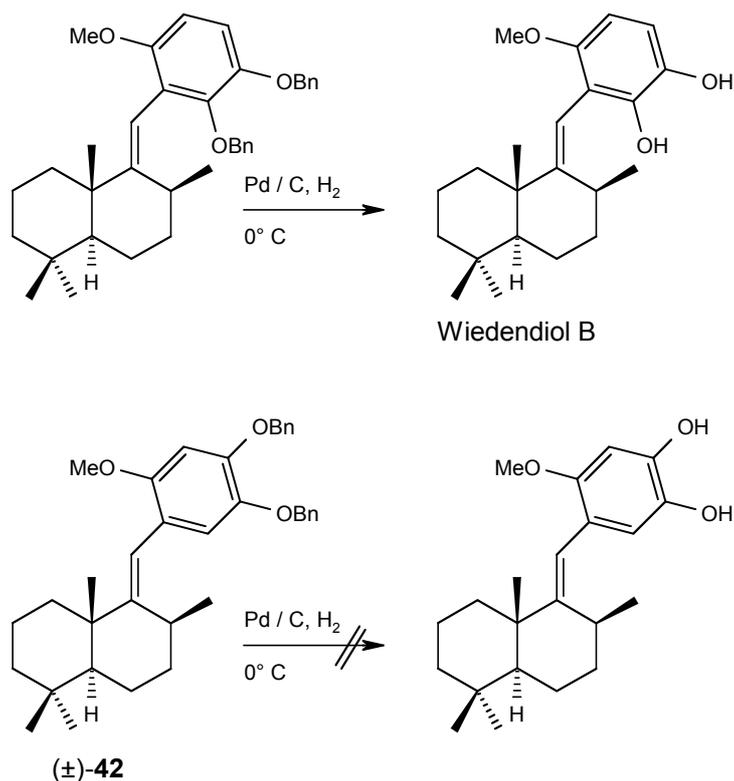
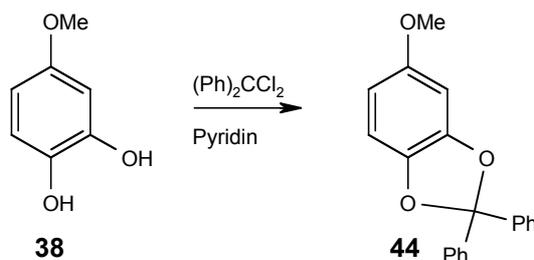


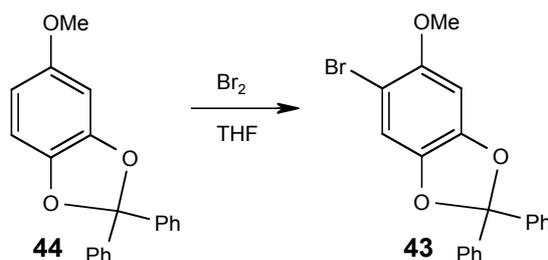
Abb. 2.50 Darstellung von Wiedendiol B und Hydrierungsversuche von Keton (±)-42

2.2.2.5 Synthese von (±)-11-(4'-Hydroxy-2'-methoxy-5'-methoxy-ethoxymethoxy)-drimen (±)-49

Um einerseits den sterischen Anspruch zu reduzieren und andererseits den Einfluß der CH₂-Funktionen der Benzylschutzgruppen, der wahrscheinlich für das Ausbleiben der Formylierung verantwortlich ist, auszuschalten, sollten beide phenolische Hydroxyfunktionen gleichzeitig in Form eines Ketals geschützt werden. Hierfür bot sich die Diphenylmethylenedioxyenschutzgruppe [52, 53] an, da sie als stabil gegenüber Lithiumorganyle gilt und unter schwach sauren Bedingungen abhydrolysiert werden kann. Außerdem wird im Gegensatz zu Benzylschutzgruppen kein gegenüber BuLi acides Proton ins Molekül eingeführt, was Nebenreaktionen vermeiden sollte.

Abb. 2.51 Darstellung von 4-Methoxy-1,2-diphenylmethylenedioxybenzol (**44**)

Ausgehend von 4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol (**38**) sollte **44** durch Umsetzung mit Dichlordiphenylmethan dargestellt werden. Allerdings war die in der Literatur angegebene [52, 53] Verfahrensweise (Umsetzung in Substanz) nicht gangbar. Erst durch den Zusatz von Pyridin, um das bei der Reaktion entstehende HCl abzufangen, gelang es, **44** in zufriedenstellender Ausbeute (78 %) zu synthetisieren (Abb. 2.51).

Abb. 2.52 Bromierung von **44**

Der für die Kupplung notwendige Bromaromat **43** konnte problemlos in guter Ausbeute (85 %) aus **44** durch Umsetzung mit elementarem Brom in THF dargestellt werden (Abb. 2.52). Unerwarteterweise lieferte die Umsetzung von Bromid **44** mit *n*-BuLi und anschließende Zugabe von (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**) nach der bisher verwendeten Methode nicht das gewünschte Kupplungsprodukt, stattdessen traten nur Zersetzungsreaktionen des Aromatenbausteins auf.

Anstelle der Diphenylmethylenedioxyenschutzgruppe sollte nun die 1,2-Dihydroxyfunktion als Diacetal durch zwei MEM-Gruppen [54] geschützt werden. Die MEM-Gruppen sollten aufgrund ihrer flexiblen Struktur nur wenig sterische Hinderung verursachen, außerdem sind sie unter Lithierungsbedingungen relativ inert.

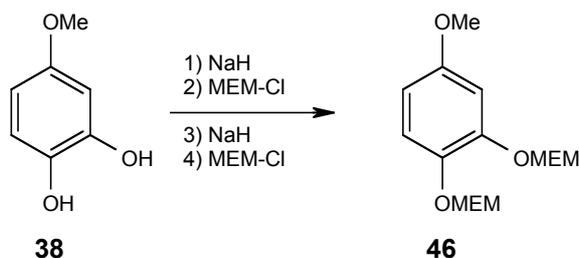


Abb. 2.53 Umsetzung von 4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol (**38**) zum Di-MEM-Ether (**46**)

Ausgehend von 4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol (**38**) wurde der Di-MEM-Ether **46** durch Umsetzung mit Natriumhydrid und MEM-Chlorid dargestellt (Abb. 2.53). Die Reaktionsführung wurde dabei so gewählt, daß zweimal mittels Zugabe von Natriumhydrid zu **38** das Natriumphenolat gebildet und anschließend mit MEM-Chlorid umgesetzt wurde. Diese Vorgehensweise hatte den Vorteil, daß höhere Ausbeuten an **46** erreicht wurden (53 %). Wenn gleich zu Reaktionsbeginn die gesamte Menge an Natriumhydrid zugegeben wurde, betrug die Ausbeute nur 33 %. Dies läßt sich dadurch erklären, daß sich das Edukt **38** mit Natriumhydrid nicht zu einem Diphenolat, sondern nur zu einem Monophenolat umsetzen läßt. Ein Überschuß an Hydrid reagiert nicht mit dem Edukt, sondern mit dem anschließend zugegebenen MEM-Chlorid.

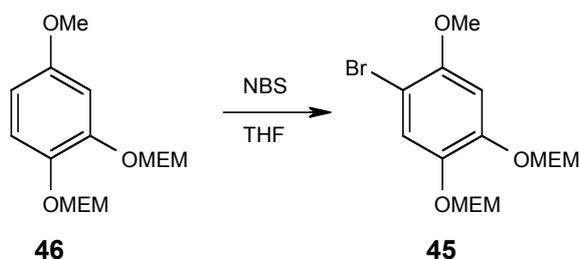


Abb. 2.54 Bromierung von 4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol-di-MEM-ether (**46**)

Die Bromierung von **46** bereitete anfänglich Probleme, da bei der Umsetzung von **46** mit elementarem Brom nur Zersetzungsprodukte auftraten. Da vermutet wurde, daß das bei der Reaktion gebildete HBr zur Abspaltung der MEM-Gruppen führte, wurde die Bromierung mit NBS [55] anstelle von Brom durchgeführt, wodurch **45** in guter Ausbeute (82 %) hergestellt werden konnte (Abb. 2.54).

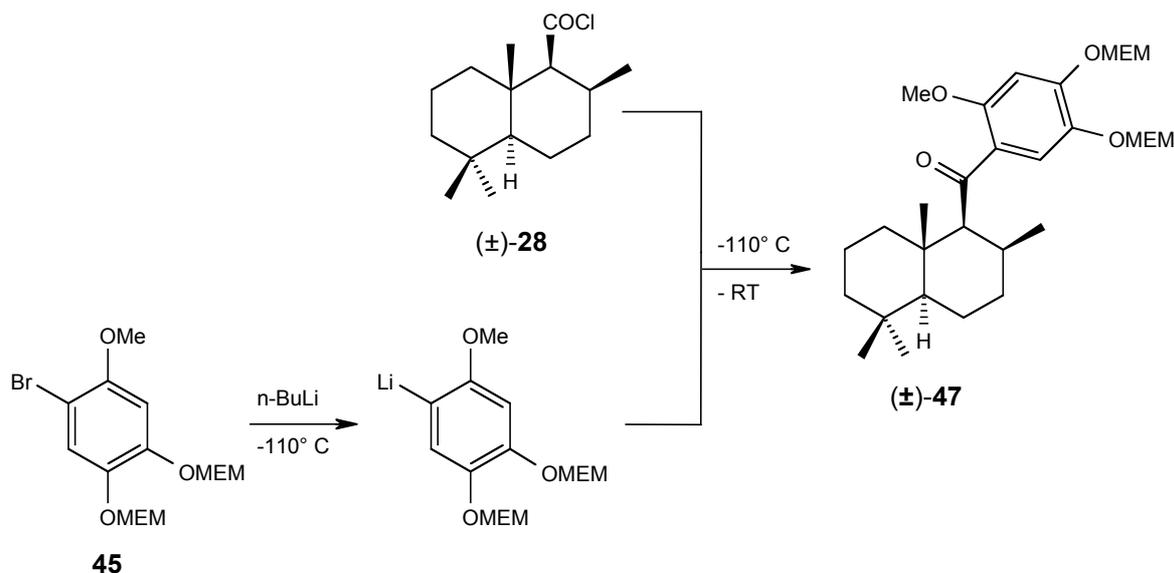


Abb. 2.55 Kupplung von Bromid **45** mit (\pm) -Drimansäurechlorid $((\pm)\text{-28})$

Der durch einen mit *n*-BuLi bei -110°C durchgeführten Brom-Lithium-Austausch aus **45** erhaltene lithiierte Aromat wurde direkt mit einer frisch hergestellten Lösung von (\pm) -Drimansäurechlorid $((\pm)\text{-28})$ umgesetzt (Abb. 2.55). Die Ausbeuten an Kupplungsprodukt $(\pm)\text{-47}$ wiesen allerdings starke Schwankungen auf (30-70 %). Die Ursache hierfür liegt eventuell in der Instabilität des zu Zersetzungsreaktionen neigenden Bromaromaten **45** begründet.

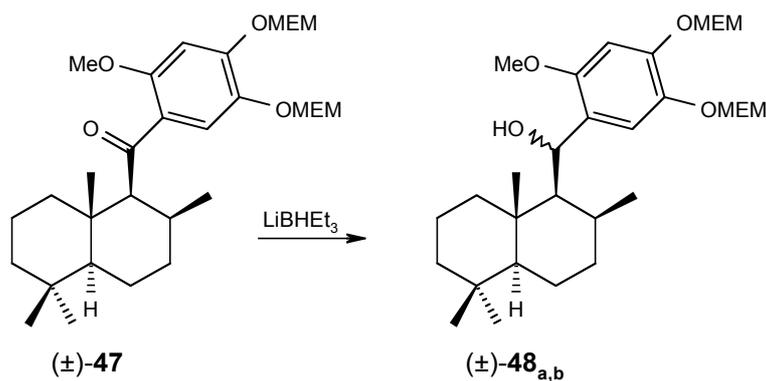
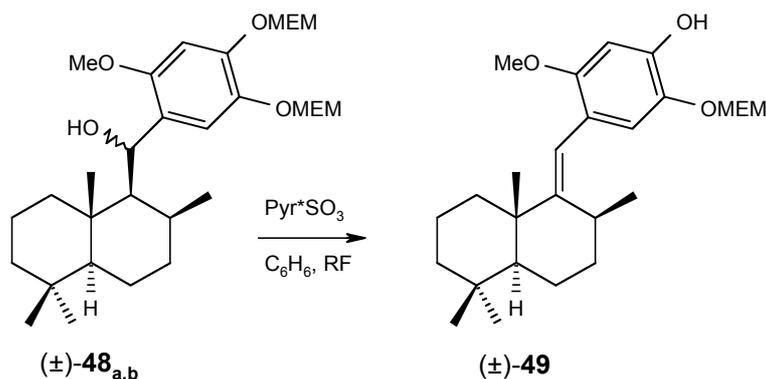
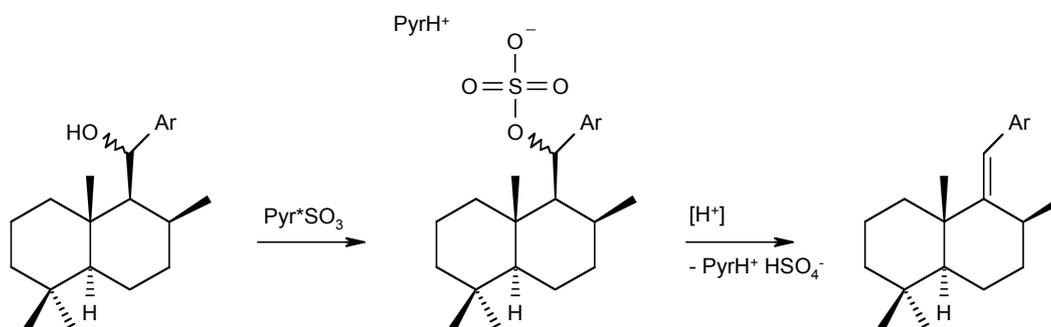


Abb. 2.56 Reduktion von Keton $(\pm)\text{-47}$

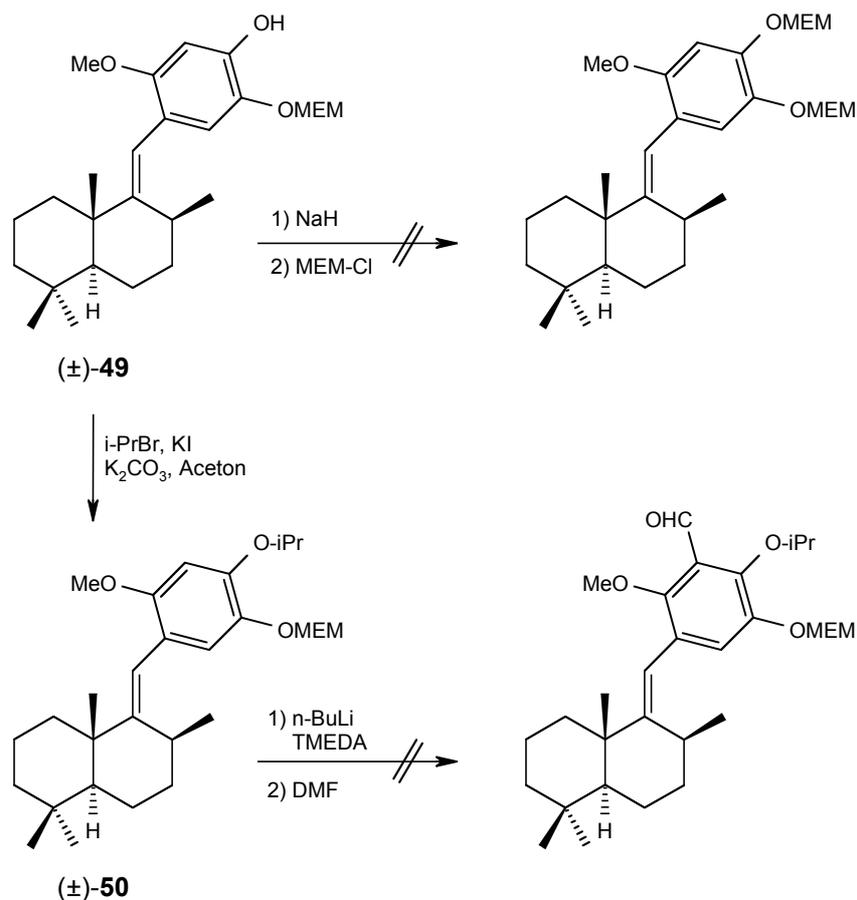
Die Reduktion von $(\pm)\text{-47}$ mit Lithiumtriethylborhydrid verlief problemlos und lieferte die diastereomeren Benzylalkohole $(\pm)\text{-48}_{a,b}$ in quantitativer Ausbeute (Abb. 2.56).

Abb. 2.57 Umsetzung der Benzylalkohole (±)-**48**_{a,b} mit Pyr*SO₃

Die Eliminierungsreaktion von (±)-**48**_{a,b} mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol bei Raumtemperatur lieferte überraschenderweise nicht das erwartete di-MEM-geschützte Produkt, sondern es konnte nur das Styren (±)-**49** isoliert werden, bei dem die MEM-Gruppe in Position 4' abgespalten war (Ausbeute 27 %). Um die Ausbeute zu erhöhen und die Abspaltungsreaktion eventuell zu unterdrücken, wurde anstelle von p-TsOH das deutlich weniger acide Pyridiniumtosylat verwendet. Allerdings zeigte sich bei Raumtemperatur keinerlei Umsetzung, bei höheren Temperaturen traten hauptsächlich Zersetzungsreaktionen auf. Erst durch die Verwendung des Pyridin*SO₃-Adduktes in Benzol unter Rückfluß konnte (±)-**49** in 67 % Ausbeute erhalten werden (Abb. 2.57). Die Reaktion verläuft vermutlich nach folgendem Mechanismus (Abb. 2.58): Die benzyliche Hydroxyfunktion reagiert mit dem Pyridin*SO₃-Addukt unter Ausbildung eines Pyridiniumsulfatesters, der unter Säurekatalyse zu Pyridiniumhydrogensulfat und dem Styren zerfällt.

Abb. 2.58 Mechanismus der Umsetzung mit Pyridin*SO₃-Addukt

Das eigentlich gewünschte di-MEM-geschützte Produkt konnte bei keiner der erwähnten Reaktionen nachgewiesen werden.

Abb. 2.59 Weitere Umsetzungen von Styren (\pm)-49

Für die Formylierungsreaktion mußte die freie phenolische Hydroxyfunktion von (\pm)-49 zuerst geschützt werden, da eine direkte Umsetzung mit n-BuLi / DMF keinen Formylaromaten lieferte (Abb. 2.59). Da sich die abgespaltene MEM-Gruppe durch erneuten Umsatz mit Natriumhydrid / MEM-Chlorid nicht wieder ins Molekül einführen ließ, mußte eine andere Schutzgruppe verwendet werden. Die Wahl fiel dann auf einen Isopropylether, da der sterische Einfluß auf die Formylierungsposition 3' nicht groß ist und außerdem eine wäßrige Hydrolyse des Isopropylethers unter relativ milden Bedingungen durchführbar sein sollte [56]. Die Umsetzung von (\pm)-49 mit Isopropylbromid / Kaliumiodid in mit Kaliumcarbonat gesättigtem Aceton lieferte den entsprechenden Isopropylether (\pm)-50 in guten Ausbeuten (80 %). Allerdings ließ sich (\pm)-50 nicht mit n-BuLi / DMF formylieren (Abb. 2.59). Auch die Reaktion von (\pm)-50 mit n-BuLi / D₂O zeigte, daß keine Lithiierungsreaktion stattfand. Da als Ursache hierfür sterische Gründe vermutet wurden, sollten die MEM- und die Isopropyleinheit durch andere Schutzgruppen ersetzt werden.

2.2.2.6 Darstellung von (\pm)-5-(Drimen-11'-yl)-6-hydroxybenzaldehyd (\pm)-55

Um unerwünschte sterische Einflüsse und elektronische Effekte weitestgehend auszuschließen, sollte nun als Aromatenbaustein 6-Bromsesamolmethylether (**13**) eingesetzt werden. Der Schutz der 3,4-Dihydroxyfunktion als Acetal wurde verwendet, da hier eventuelle Nebeneffekte am wenigsten zu erwarten waren.

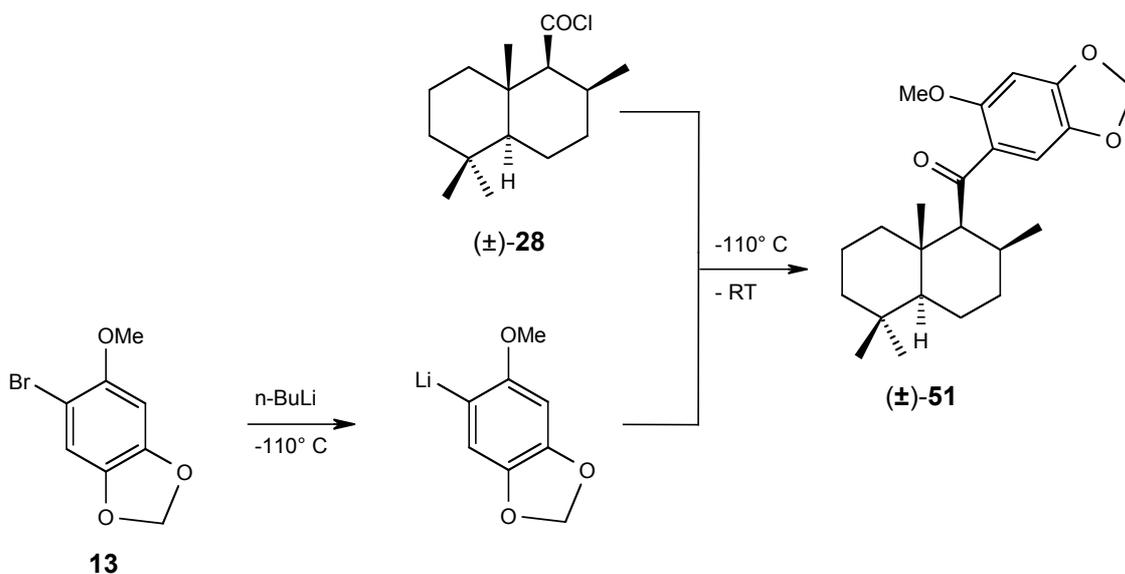


Abb. 2.60 Kupplung von 6-Bromsesamolmethylether (**13**) mit (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**)

Die Umsetzung des bei -110°C aus **13** erzeugten Lithiumaromaten mit (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**) lieferte das Kupplungsprodukt (\pm)-**51** in exzellenter Ausbeute (97 %) (Abb. 2.60).

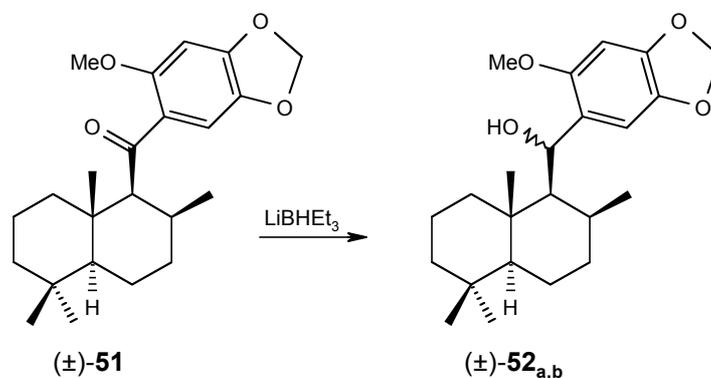


Abb. 2.61 Reduktion von Keton (\pm)-**51**

Die Carbonyl-Funktion des durch die Kupplungsreaktion erhaltenen Ketons (\pm)-**51** konnte durch Umsatz mit Lithiumtriethylborhydrid quantitativ reduziert werden, wodurch die diastereomeren Benzylalkohole (\pm)-**52_{a,b}** erhalten wurden (Abb. 2.61).

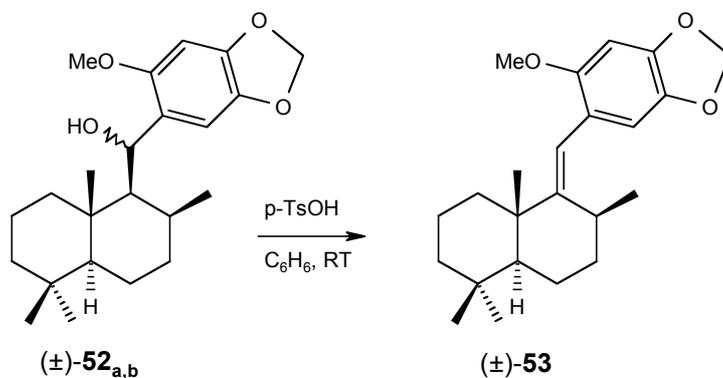


Abb. 2.62 Umsetzung der Benzylalkohole (\pm)-**52_{a,b}** mit p-TsOH

Das Styren (\pm)-**53** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden, indem (\pm)-**52_{a,b}** in Benzol bei Raumtemperatur mit p-Toluolsulfonsäure umgesetzt wurde (Abb. 2.62).

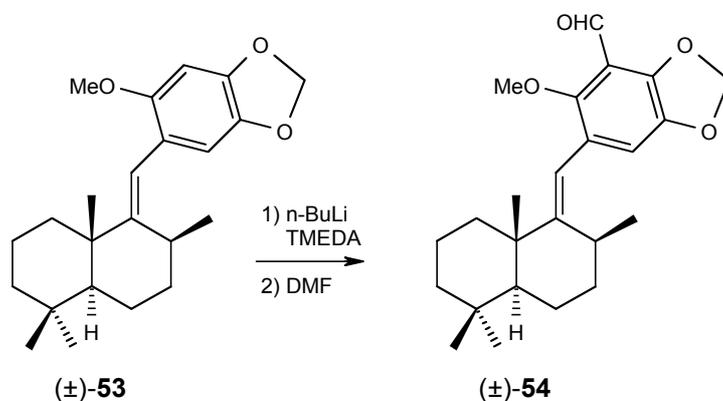


Abb. 2.63 Formylierung von Styren (\pm)-**53**

Die Lithiierung von (\pm)-**53** mit n-BuLi / TMEDA gefolgt von der Umsetzung mit DMF lieferte das Formylstyren (\pm)-**54** in guter Ausbeute (85 %). Hiermit konnte erstmalig das gewünschte 2',4',5'-Oxy-3'-formyl-Substitutionsmuster aufgebaut werden (Abb. 2.63). Die (*E*)-Konfiguration der 9,11-Doppelbindung von Formylstyren (\pm)-**54** wird durch die ROESY-Kreuzsignale H-11 (δ 6,12) / H_{ax}-1 (δ 1,48) und H-11 (δ 6,12) / H_{äq}-1 (δ 1,79) bewiesen.

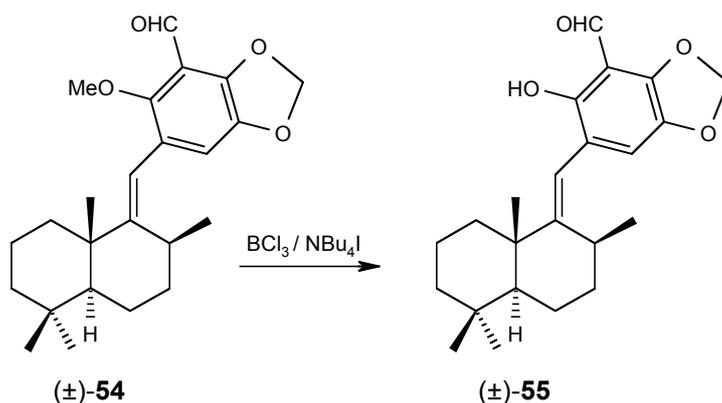


Abb. 2.64 Umsetzung von Formylstyren (±)-**54** mit Bortrichlorid / Tetrabutylammoniumiodid

Nun ging es darum, die Schutzgruppen abzuspalten, um zum (±)-Siphonodictyal B zu gelangen. Hierfür wurde zuerst die Umsetzung mit Bortrichlorid in Gegenwart von Tetrabutylammoniumiodid durchgeführt, da aus der Literatur bekannt war, daß sich zu Carbonylfunktionen ortho-ständige Phenylalkylether durch Borhalogenide dealkylieren lassen [49]. Grund hierfür ist die Komplexierung des Borhalogenids durch den Carbonylsauerstoff, wodurch ein Halogenidion den Alkylether im Zuge einer S_N2 -Reaktion nukleophil angreift. Das zugesetzte NBu_4I erhöht hierbei die Reaktivität, da sich intermediär durch einen Halogenidaustausch aus Bortrichlorid das gemischte Borchloridiodid bildet [57]. Als Reaktionsprodukt wurde (±)-**55** erhalten (76 %), die Methylendioxy-Funktion wurde unter diesen Bedingungen nicht angegriffen (Abb. 2.64).

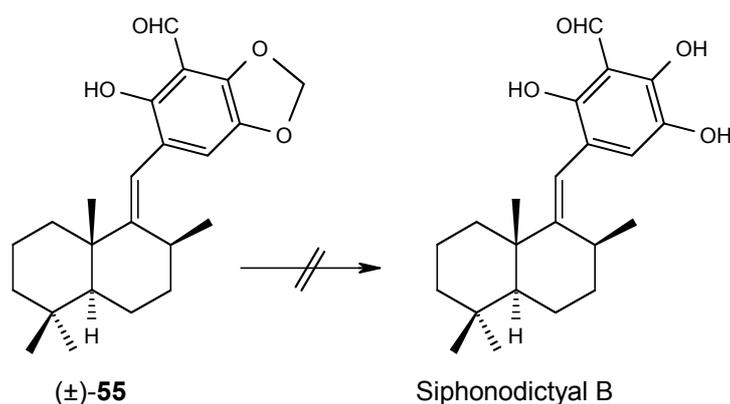


Abb. 2.65 Versuche zur Entschützung von Aldehyd (±)-**55**

Um zum Siphonodictyal B zu gelangen, sollte nun noch die Methylendioxyfunktion abgespalten werden. Hierfür gab es verschiedene Methoden: saure hydrolytische Spaltung,

Umsetzung mit Lewissäuren [58], Umsetzung mit starken Nucleophilen wie z.B. Thiolaten [59] u.a.. Leider war keine dieser Methoden erfolgreich. Weder die Umsetzung mit Borhalogeniden (BBr_3 , BCl_3 , $\text{BCl}_3 / \text{NBu}_4\text{I}$, BI_3), noch die Umsetzung mit Natriumethanthiolat in DMF lieferte das Zielmolekül, stattdessen traten nur Zersetzungsreaktionen auf. Behandlung mit wässrigen Säuren führte ebensowenig zum Erfolg wie die Umsetzung mit Lithiumchlorid (in Chinolin bzw. DMF unter Rückfluß [60, 61]). Auch die Reaktion mit Aluminiumtrichlorid lieferte nur komplexe Produktgemische.

2.2.2.7 Darstellung von (\pm)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dimethylmethylenedioxy)-drimen (\pm)-**61**

Da die Formylierung des aromatischen Bausteins von Styren (\pm)-**53** mit $n\text{-BuLi} / \text{DMF}$ erfolgreich war, ging es nun darum, anstelle der Methylenedioxygruppe eine Schutzgruppe zu finden, die leichter entfernbar sein sollte. Erfolgversprechend erschien hierfür das Isopropylidenderivat [62-65].

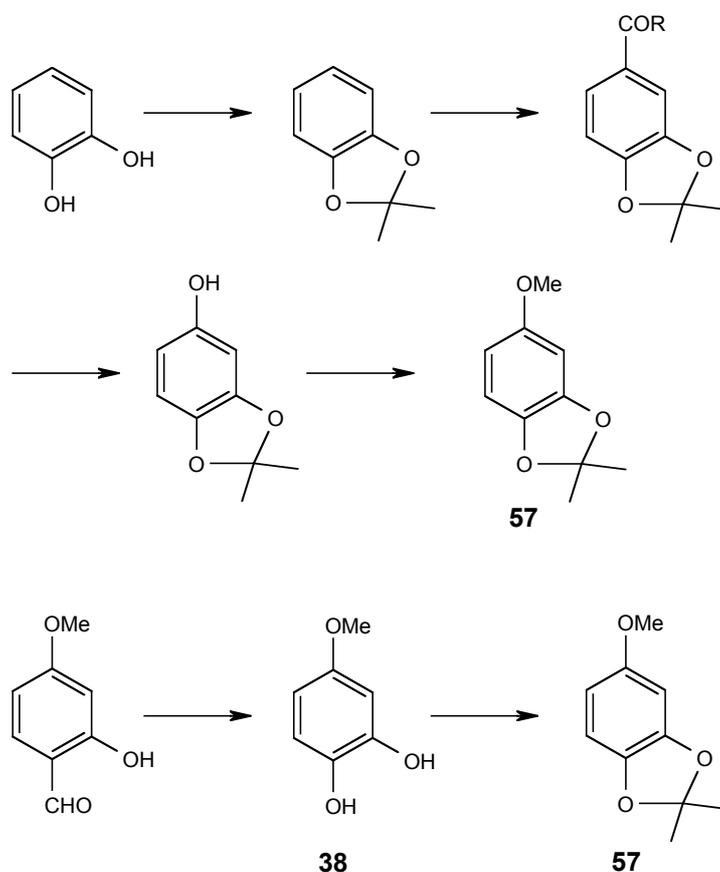


Abb. 2.66 Synthese von Ketal **57**

In der Literatur existierten bereits Vorschriften zur Synthese von 4-Methoxy-1,2-dimethylmethylendioxybenzol (**57**) [66-68]. Allerdings war das publizierte Verfahren sehr umständlich und nur mit geringen Ausbeuten verbunden (Abb. 2.66 oben). So wurde, ausgehend von 1,2-Dihydroxybenzol, zuerst die Isopropylideneinheit eingeführt, anschließend im Zuge einer Friedel-Crafts-Acylierung ein aromatisches Keton erzeugt, welches durch eine Bayer-Villiger-Oxidation ins entsprechende Phenol überführt wurde. Schließlich wurde die Hydroxyfunktion in den Methylether überführt. Uns gelang es jedoch, die Synthese von **57** erheblich abzukürzen: Das durch Dakin-Oxidation aus kommerziell erhältlichem 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd quantitativ gewonnene 4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol (**38**) konnte durch Reaktion mit Aceton in Benzol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure direkt in 82 % Ausbeute zu **57** umgesetzt werden (Abb. 2.66 unten), während die Literatursynthese über 4 Stufen nur 35 % Ausbeute erreichte. Allerdings darf nicht unerwähnt bleiben, daß die Reaktionsführung der Ketalisierungsreaktion Schwierigkeiten bereitete und zuerst nur schlechte Ausbeuten erreicht werden konnten. Als erfolgreich stellte sich schließlich die folgende Methode heraus: Das zu schützende Phenol **38** wurde in Benzol / Aceton 5:1 gelöst und mit wenig p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nun wurde am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt, wobei das rückfließende Destillat über eine Mischung aus Seesand und wasserfreiem Natriumsulfat geleitet wurde, um Feuchtigkeitsspuren zu entfernen. Außerdem mußte die Aufarbeitung mit Alox B anstelle von Kieselgel erfolgen, denn eine einfache Filtration über Alox B lieferte sauberes **57** in 82 % Ausbeute, wohingegen eine Chromatographie über Kieselgel hauptsächlich zur Zersetzung führte (16 % Ausbeute).

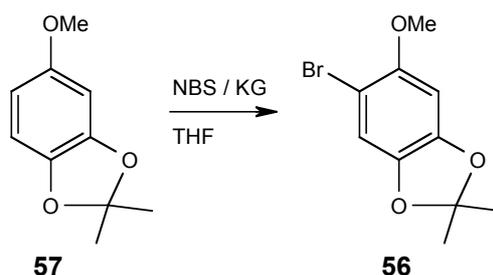


Abb. 2.67 Bromierung von Ketal **57**

Bei der Umsetzung von **57** mit elementarem Brom in THF traten unerwarteterweise Nebenreaktionen auf, auch war die Reaktionszeit bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 2 h) deutlich länger als die bisherigen Bromierungsreaktionen (ca. 5 min). Da als Ursache hierfür das bei der Reaktion entstehende HBr vermutet wurde, sollte das Halogenierungsmittel

ausgetauscht werden. Tatsächlich lieferte dann die Behandlung von **57** mit NBS in THF in Gegenwart von Kieselgel das gewünschte Bromierungsprodukt **56** in sehr guter Ausbeute (95 %) (Abb. 2.67). Anzumerken ist noch, daß auch hier für die Aufarbeitung Kieselgel durch Alox B ersetzt werden mußte, da ansonsten wieder Zersetzungsreaktionen auftraten.

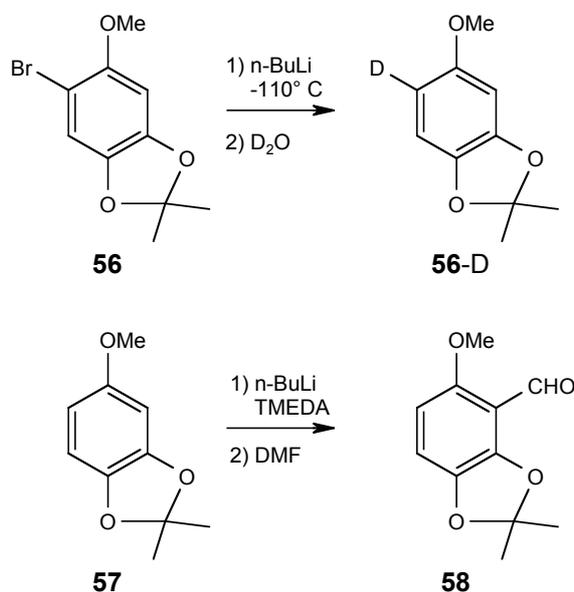


Abb. 2.68 Brom-Lithiumaustausch bei Bromid **56** und Darstellung von Aldehyd **58**

Zuerst wurde der Brom-Lithiumaustausch von **56** untersucht. Wie erwartet, lieferte die Umsetzung von **56** mit n-BuLi bei -110° C und anschließende Behandlung mit D₂O quantitativ das in Position 5 deuterierte Produkt **56-D** (Abb. 2.68). Als nächstes sollte festgestellt werden, ob eine Formylierung in Position 3 möglich ist. Lithierung mit n-BuLi / TMEDA und Umsatz mit DMF führte ebenfalls quantitativ zum Aldehyd **58**, weswegen dieses Aromatensystem prinzipiell für die Kupplungsreaktion mit (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**) geeignet erschien.

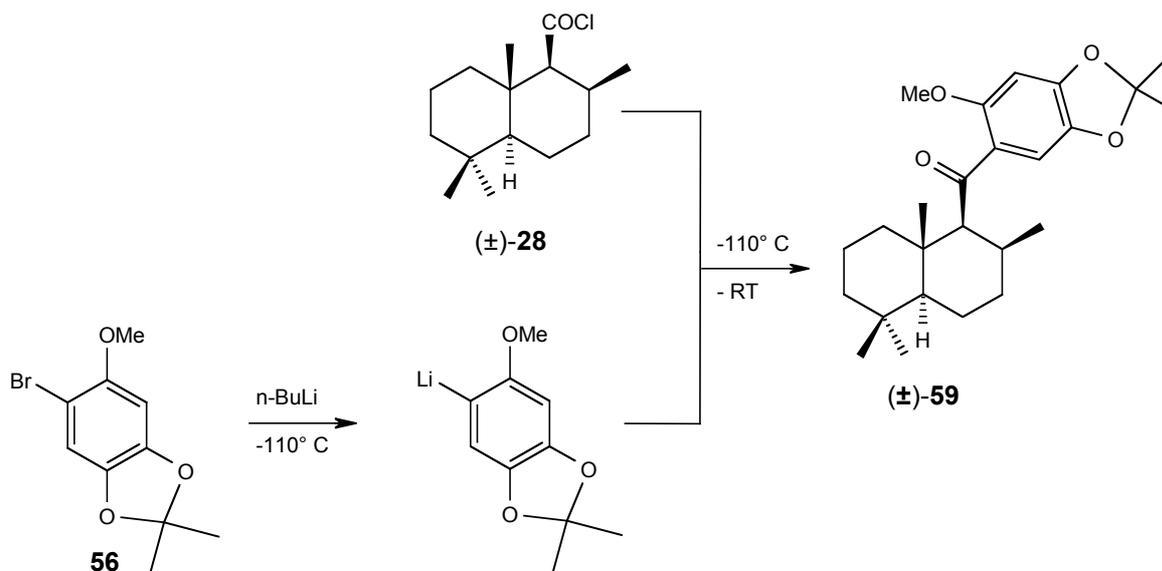


Abb. 2.69 Kupplung von Bromid **56** mit (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**)

Durch die Umsetzung von lithiiertem **56** mit (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**) konnte zwar das gewünschte Keton (\pm)-**59** synthetisiert werden, allerdings war die Ausbeute dieser Reaktion starken Schwankungen unterworfen (0-78 %) (Abb. 2.69). Die Ursache hierfür liegt wohl in der Instabilität des Aromatenbausteins **56** begründet. So ist **56** auch bei -40°C nur begrenzt lagerfähig, beim Auftauen treten Zersetzungserscheinungen auf. Auch wenn der Aromat vor der Kupplungsreaktion frisch chromatographiert wurde, konnte dieses Verhalten nicht beseitigt werden. Deswegen sollte als Alternative anstelle des Lithiumaryls die entsprechende Grignard-Verbindung hergestellt werden.

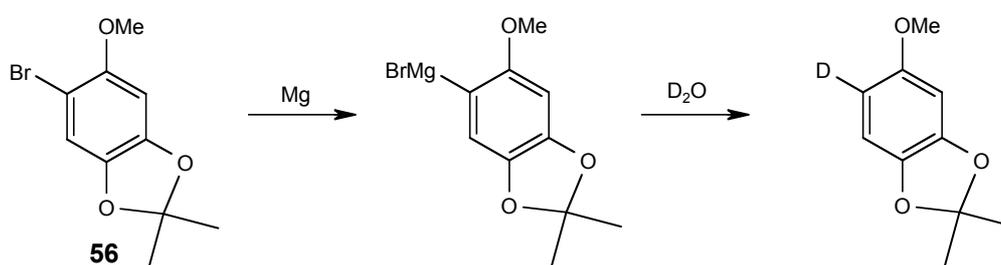


Abb. 2.70 Mögliche Darstellung des Grignard-Reagenzes von Bromid **56**

Aus Bromid **56** sollte das Grignard-Reagenz hergestellt werden und dieses durch Reaktion mit D_2O zum deuterierten Aromaten umgesetzt werden. Dabei gibt es prinzipiell mehrere Möglichkeiten zur Generierung des Magnesiumaryls: Reaktion mit Magnesium-Pulver,

Aktivierung des Magnesiums durch Methyljodid, Iod oder 1,2-Dibromethan, Verwendung von hochreaktivem Rieke-Magnesium [69], welches durch die Reduktion von Magnesiumchlorid mit Lithium in Gegenwart eines Elektronenüberträgers in situ erzeugt wird, oder mittels der sogenannten "Magnesium-Entrainment-Methode" [70]. Dazu wird Magnesium im Zuge einer Radikalreaktion mit 1,2-Dibromethan zu Magnesiumbromid und dem gewünschten Grignard-Reagenz umgesetzt (Abb. 2.71).

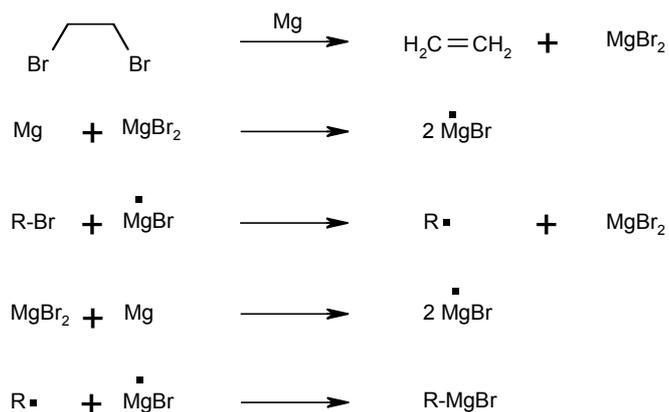


Abb. 2.71 "Magnesium-Entrainment-Methode"

Leider konnte mit keiner der beschriebenen Methoden die Grignard-Verbindung aus **56** hergestellt werden. Es traten entweder Zersetzungsreaktionen auf oder es konnte keine Reaktion festgestellt werden.

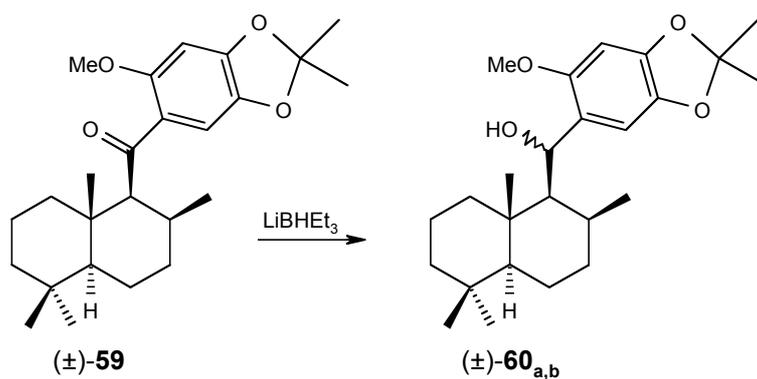


Abb. 2.72 Reduktion von Keton (±)-59

Keton (\pm)-**59** ließ sich durch Reduktion der Keto-Funktion mit Lithiumtriethylborhydrid in exzellenter Ausbeute (96 %) in die diastereomeren Alkohole (\pm)-**60_{a,b}** überführen (Abb. 2.72).

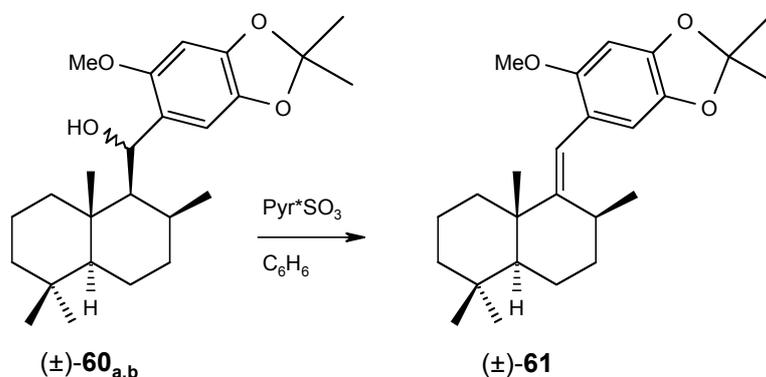


Abb. 2.73 Umsetzung der Benzylalkohole (\pm)-**60_{a,b}** mit Pyridin*SO₃-Addukt

Durch Umsetzung von (\pm)-**60_{a,b}** mit Pyridin*SO₃-Addukt in Benzol konnte das Styren (\pm)-**61** in guter Ausbeute (82 %) dargestellt werden (Abb. 2.73). Die im Vergleich zur Eliminierungsreaktion von (\pm)-**52_{a,b}** etwas geringere Ausbeute läßt sich durch die höhere Säureempfindlichkeit der Isopropyliden-Einheit im Vergleich zur Methylendioxy-Funktion erklären.

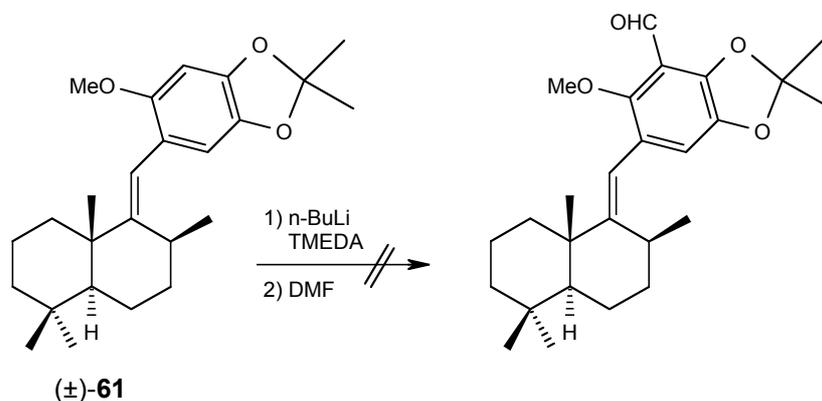


Abb. 2.74 Umsetzung von Styren (\pm)-**61** mit n-BuLi / DMF

Entgegen unseren Erwartungen ließ sich (\pm)-**61** durch Reaktion mit n-BuLi /DMF nicht formylieren (Abb. 2.74). Dieser Befund kam besonders überraschend, da ja bereits im Vorfeld gezeigt worden war, daß sich der reine Aromat **57** sehr wohl unter diesen Bedingungen in den Aldehyd **58** überführen läßt, und andererseits das analoge Styren (\pm)-**53** ebenfalls auf diese

Art in guten Ausbeuten formylierbar ist. Da eine sterische Blockade in Position 3' nicht auszuschließen war, sollte die Lithiierung genauer untersucht werden. Doch auch eine Behandlung von (\pm)-**61** mit verschiedenen BuLi-Reagenzien und anschließender Umsetzung mit D₂O zeigte keinerlei Deuterierung. Scheinbar wird durch den Einfluß der beiden zusätzlichen Methylgruppen der Isopropylideneinheit gegenüber der Methylendioxyverbindung (\pm)-**53** die Elektronendichte der Styreneinheit soweit erhöht, daß mit BuLi keinerlei Lithiierung mehr stattfinden kann. Dies wäre auch eine Erklärung für das Nichtfunktionieren der Formylierung der analogen MEM-Isopropyl-Verbindung (\pm)-**50** und der der Di- und Tribenzyl-Verbindungen (\pm)-**42** und (\pm)-**36**. Alle diese Verbindungen besitzen aufgrund ihrer Substituenten einen höheren +I bzw. +M-Effekt als (\pm)-**53** mit der Methylendioxygruppe. Auf diese Weise konnte also keine Formylfunktion in den Aromaten eingebaut werden, weswegen eine andere Syntheseroute notwendig war.

2.2.2.8 Untersuchungen zur Vilsmeier-Haack-Formylierung und Bromierung von Styren (\pm)-**61**

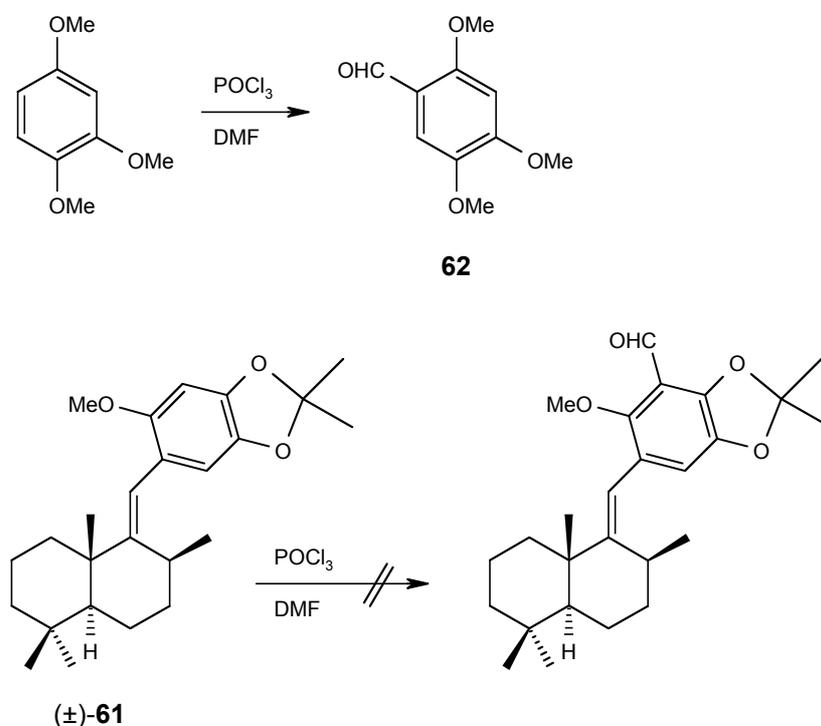


Abb. 2.75 Untersuchungen zur Formylierung von Styren (\pm)-**61**

Als Alternative bot sich zur Darstellung der gewünschten Formylverbindung eine Umsetzung von (\pm)-**61** unter Vilsmeier-Haack-Bedingungen an [71]. Dazu wurde als Modellverbindung 1,2,4-Trimethoxybenzol mit DMF / Phosphoroxychlorid zu dem in Position 5 formylierten Aromaten **62** in 77 % Ausbeute umgesetzt (Abb. 2.75 oben). Die Reaktion von (\pm)-**61** zeigte unter analogen Bedingungen keinerlei Umsetzung (Abb. 2.75 unten).

Nun sollte anstelle einer direkten Lithiierung überprüft werden, ob sich (\pm)-**61** erst bromieren und dann über einen Brom-Lithium-Austausch ins Lithiumaryl und mit DMF zur Formylverbindung umsetzen läßt (Abb. 2.76). Sowohl bei der Umsetzung mit elementarem Brom als auch mit NBS traten nur Zersetzungsreaktionen auf.

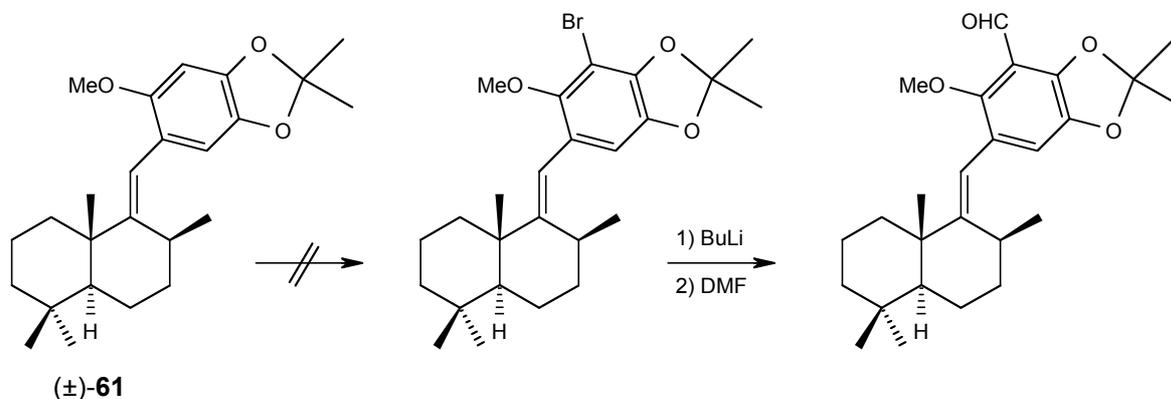


Abb. 2.76 Umsetzung von Styren (\pm)-**61** mit Bromierungsmitteln

Da anzunehmen war, daß die 9,11-Doppelbindung die elektronischen Eigenschaften des Moleküls in Bezug auf die Lithiierung / Formylierung nachteilig beeinflusst, sollte schließlich noch überprüft werden, ob sich die diastereomeren Alkohole (\pm)-**60_{a,b}** formylieren lassen. Dazu wurde (\pm)-**60_{a,b}** zuerst mit n-BuLi / TMEDA und anschließend mit DMF umgesetzt. Allerdings kam es nicht zur Formylierung, stattdessen trat eine ungewöhnliche Eliminierungsreaktion auf (Abb. 2.77).

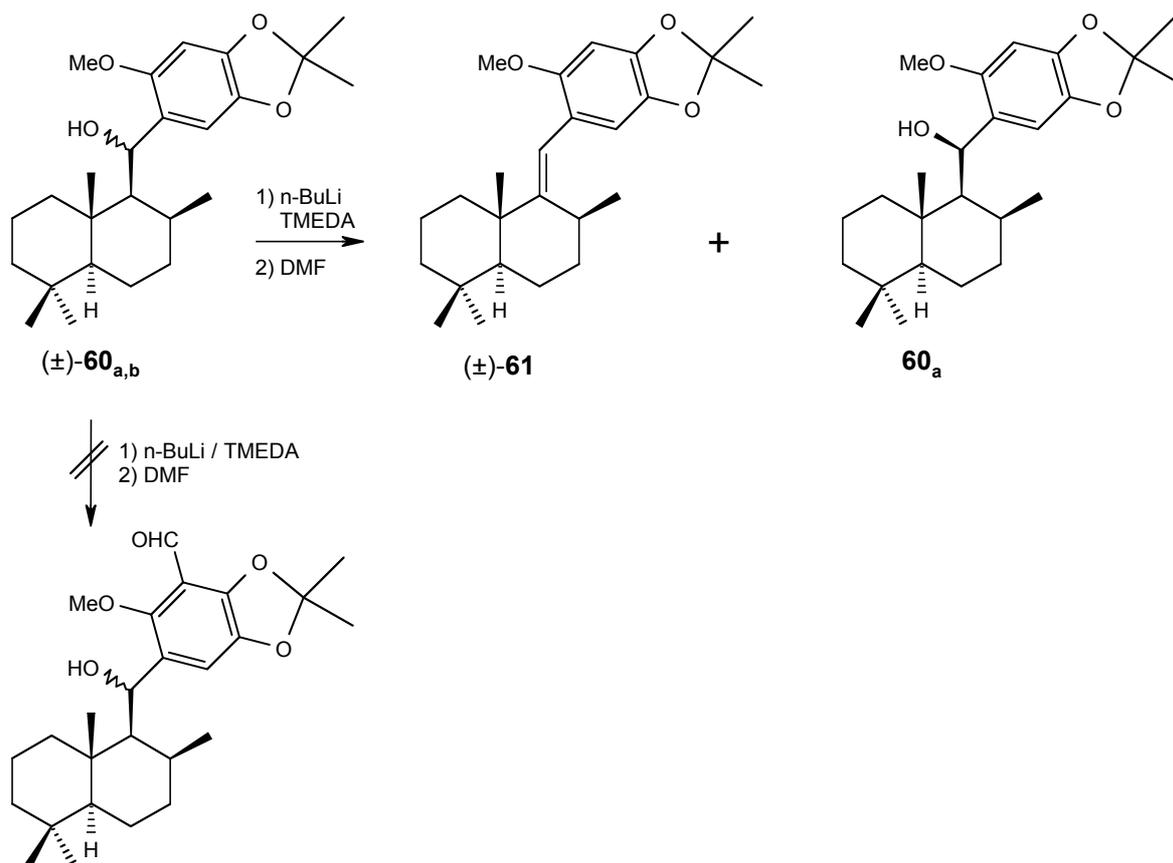


Abb. 2.77 Umsetzung der Benzylalkohole (\pm) -**60**_{a,b} mit n-BuLi / DMF

Aus der Reaktionslösung wurde einer der beiden Benzylalkohole reisoliert, der zweite hatte sich zum Styren (\pm) -**61** umgesetzt. Der Mechanismus dieser "Diastereomerentrennung" läßt sich folgendermaßen erklären (Abb. 2.78): Die benzylicischen Hydroxyfunktionen von (\pm) -**60**_{a,b} werden durch n-BuLi in die Lithiumalkoholate überführt, welche mit dem im Überschuß eingesetzten DMF zu lithiierten Halbaminallen weiterreagieren. Nun kann nur eines der Diastereomere im Zuge einer basenkatalysierten anti-Eliminierung zum Styren (\pm) -**61** umgesetzt werden, das andere Diastereomer wird bei der Aufarbeitung wieder zum Benzylalkohol hydrolysiert.

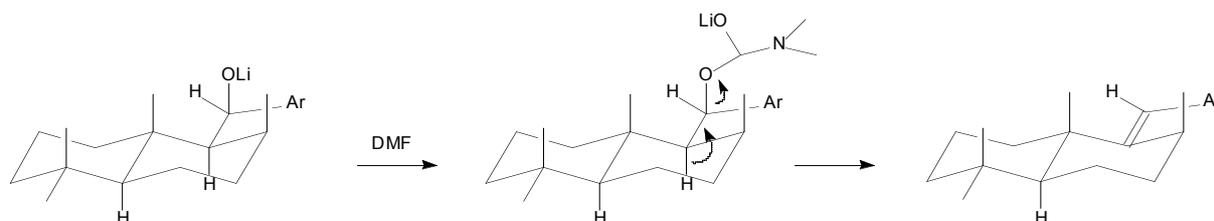


Abb. 2.78 Mechanismus der basenkatalysierten Eliminierung zur Bildung von (\pm) -**61**

Da auch diese Synthesevariante nicht zum Erfolg geführt hat, und aufgrund der nicht vorauszusehenden ungewöhnlichen Eigenschaften des Styrensystems, welche die nachträgliche Einführung der Formylfunktion vereitelte, wurden die Untersuchungen zur Synthese von Siphonodictyal B an dieser Stelle beendet. Durch die im Rahmen dieser Forschung gewonnenen Erkenntnisse hat es sich herausgestellt, daß zur Synthese von Siphonodictyal B eine grundsätzlich andere Synthesestrategie anzuwenden ist, bei der die Formylfunktion schon im Aromatenbaustein vorhanden sein muß. Dies bedeutet, daß eine alternative Kupplungsmethode zu entwickeln ist.

2.3 Synthese von Wiedendiol B

2.3.1 Problemstellung und Lösungsstrategie

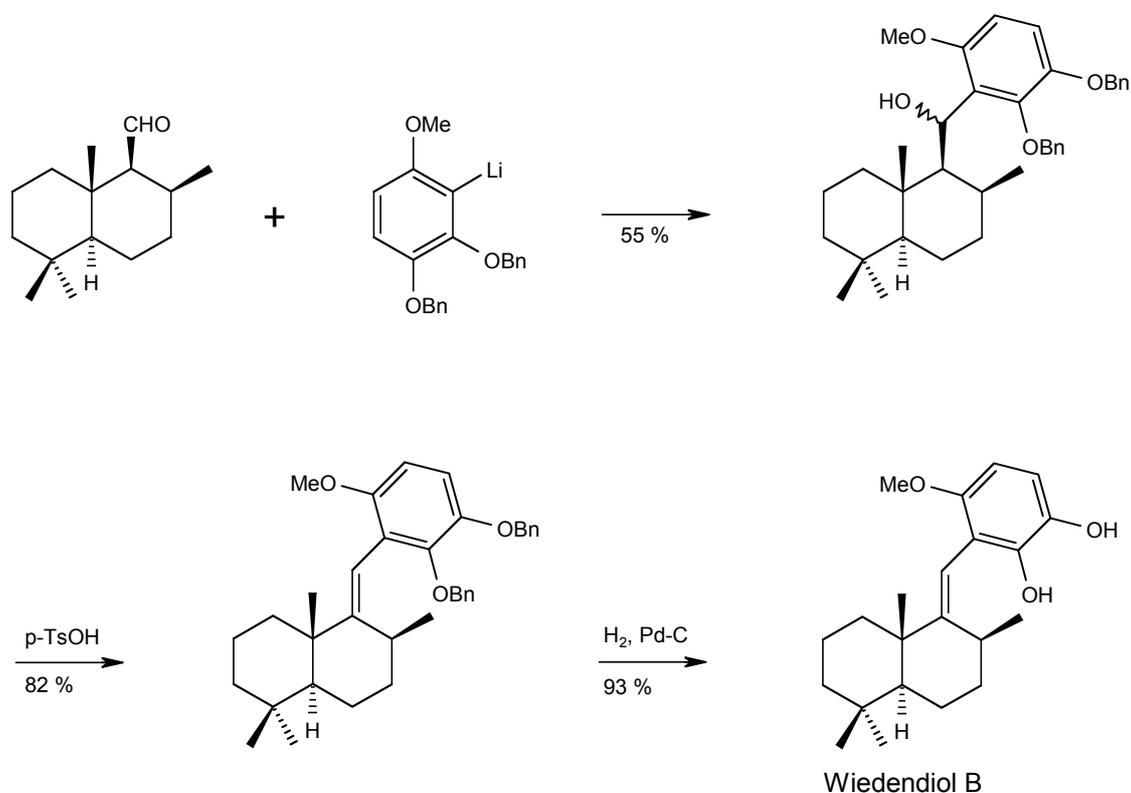


Abb. 2.79 Synthese von Wiedendiol B nach Barrero et al. [42]

In der Literatur existierte bereits eine Synthese von Wiedendiol B [42]. Ausgehend von (-)-Sclareol und (+)-cis-Abienol wurde Drimanal erhalten, das mit lithiiertem 1,2-Dibenzoyloxy-4-methoxybenzol in einer Ausbeute von 55 % gekuppelt wurde (Abb. 2.79). Der Grund für die mäßige Ausbeute der Kupplungsreaktion ist wahrscheinlich die Instabilität des Drimanals. Dibenzylwiedendiol B entstand durch Eliminierung von H₂O unter Katalyse von p-TsOH aus den diastereomeren Benzylalkoholen. Debenzylierung erfolgte hydrogenolytisch mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator.

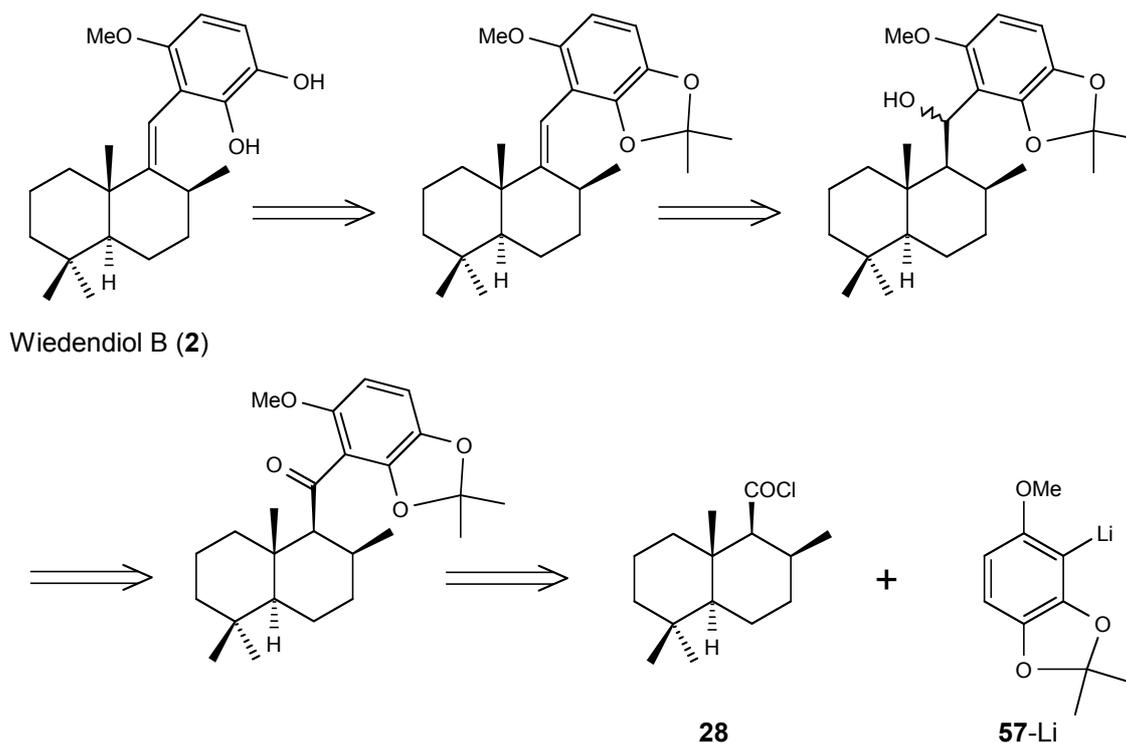


Abb. 2.80 Retrosynthese von Wiedendiol B

Wir wollten nun die neu entwickelte Kupplungsmethode über das Säurechlorid als Alternative zu der publizierten Wiedendiol B - Synthese zur Darstellung von Wiedendiol B anwenden. Unter Einbeziehung der aus der Untersuchung zur Synthese von Siphonodictyal B gewonnenen Erkenntnisse stellt sich die retrosynthetische Betrachtung von Wiedendiol B folgendermaßen dar: Der isopropylidengeschützte Aromat **57** sollte durch direkte Lithiierung und anschließende Umsetzung mit (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**) als Kupplungsprodukt ein Keton liefern, welches durch Reduktion der Carbonylfunktion in die entsprechenden Alkohole umgewandelt werden kann. Die 9-11-Doppelbindung sollte dann über eine Eliminierungsreaktion eingeführt werden. Anschließende Hydrolyse des Isopropylidenketals sollte das Zielmolekül Wiedendiol B liefern (Abb. 2.80).

2.3.2 Das Verfahren Kupplung, Reduktion, Eliminierung und Entschützung zur Darstellung von Wiedendiol B

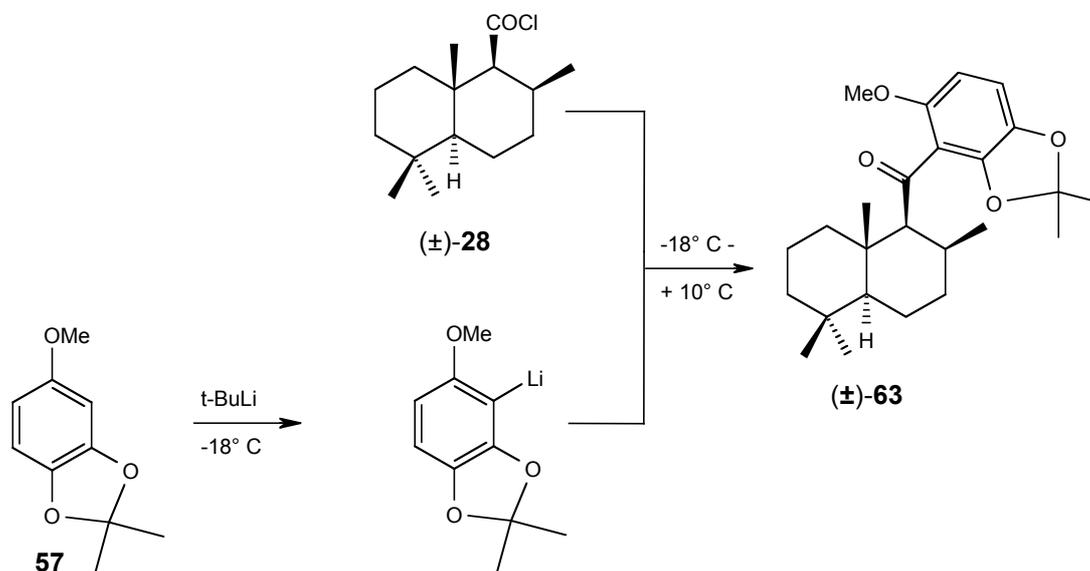
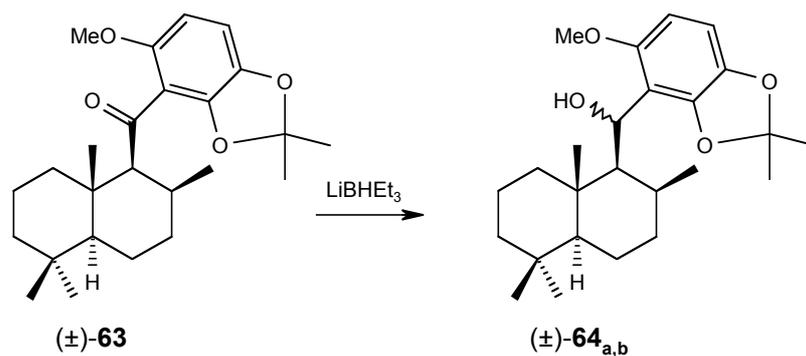


Abb. 2.81 Kupplung von Ketal **57** mit (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**)

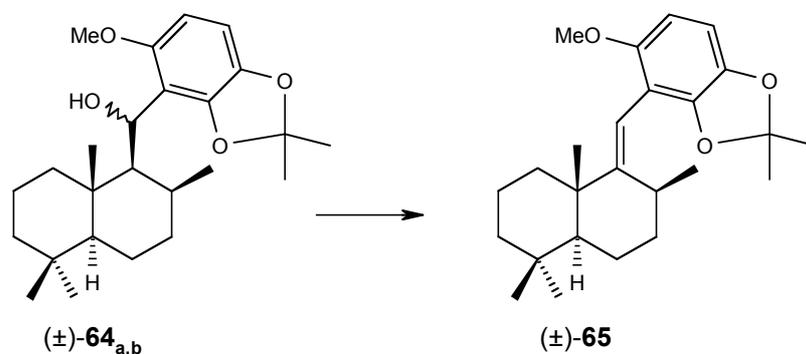
Für die Kupplungsreaktion wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Dazu wurde der Aromat **57** mit verschiedenen BuLi-Reagenzien bei unterschiedlichen Temperaturen lithiiert und anschließend mit (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**) umgesetzt (Abb. 2.81). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die beste Ausbeute erbrachte die Lithiierung mit t-BuLi bei -18° C und anschließende Umsetzung mit (±)-**28** bei -18 bis 10° C. Man erhielt auf diese Weise das Kupplungsprodukt (±)-**63** in 82 % Ausbeute.

Tabelle 2 Optimierung der Kupplungsreaktion von **57** mit (±)-**28**

Li-Organyl	T (Lithiierung)	t (Lithiierung)	T (Kupplung)	t (Kupplung)	Ausbeute
n-BuLi/TMEDA	0° C	15 min	RT	19 h	49 %
			0° C	1 h	67 %
t-BuLi	-18° C	15 min	-18 - +10° C	3 h	82 %

Abb. 2.82 Reduktion von Keton **(±)-63**

Die diastereomeren Benzylalkohole **(±)-64_{a,b}** waren problemlos durch Reduktion der Keto-Funktion von **(±)-63** mittels Lithiumtriethylborhydrid in exzellenten Ausbeuten (95 %) darstellbar (Abb. 2.82). Insgesamt stellt die Synthesesequenz Kupplung via Drimansäurechlorid / Reduktion zu den Benzylalkoholen eine gute Alternative dar, da die Ausbeute an **(±)-64_{a,b}** über diese beiden Stufen mit insgesamt 78 % deutlich höher liegt als die publizierte Kupplungsmethode (55 %) [42].

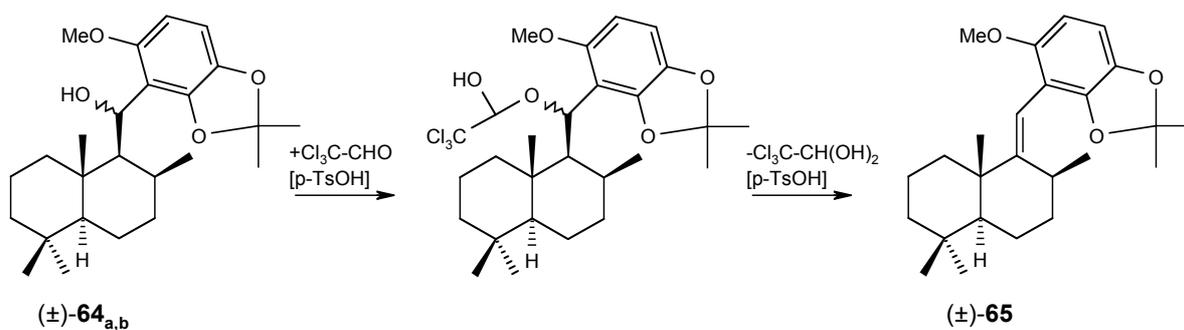
Abb. 2.83 Eliminierungsreaktion der Benzylalkohole **(±)-64_{a,b}**

Nun sollte durch eine Eliminierungsreaktion von **(±)-64_{a,b}** die 9,11-Doppelbindung eingeführt werden (Abb. 2.83). Da die Isopropylideneinheit Säurelabilität aufweist, wurden dazu verschiedene Methoden ausprobiert, um die Ausbeute zu optimieren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3 Optimierung der Eliminierungsreaktion von (\pm)-**64**_{a,b}

Lösungsmittel	Reagenz	Temperatur	Zeit	Ausbeute
Benzol	p-TsOH	RT	45 min	kein Umsatz
		60 °C	1h	Zersetzung
		30 °C	22 h	60 %
	Pyridin*SO ₃	30 °C	45 h	Umsatz unvollständig
		65 °C	2 h	98 %
	p-TsOH Chloral	35 °C	3 h	88 %

Während der Umsatz mit p-Toluolsulfonsäure nur bei höheren Temperaturen gegeben war, wobei dann allerdings viele Zersetzungsreaktionen auftraten, konnte durch Reaktion von (\pm)-**64**_{a,b} mit Pyridin*SO₃-Addukt eine sehr gute Ausbeute (98 %) an Styren (\pm)-**65** erzielt werden. Zusätzlich wurde noch eine dritte Eliminierungsmethode untersucht. Da bekannt war, daß sich mit 1,1,1-Trichlor-3,3,3-trifluoraceton (TCTFA) unter Säurekatalyse selektiv *E*-Eliminierungen durchführen lassen [31], sollte eine ähnliche Methode entwickelt werden. Da aus sterischen Gründen in unserer Synthese nur das *E*-konfigurierte Produkt gebildet werden kann, sollte das kostenintensive TCTFA durch Chloral (2,2,2-Trichloracetaldehyd) ersetzt werden. Tatsächlich lieferte die Umsetzung von (\pm)-**64**_{a,b} mit Chloral unter Katalyse von p-Toluolsulfonsäure das gewünschte Eliminierungsprodukt (\pm)-**65** in guten Ausbeuten (88 %) (Abb. 2.84).

Abb. 2.84 Eliminierungsreaktion der Benzylalkohole (\pm)-**64**_{a,b} in Gegenwart von Chloral

Die Reaktion läuft hierbei vermutlich nach folgendem Mechanismus ab (Abb. 2.84): Chloral bildet mit der benzylicischen Hydroxyfunktionen von (\pm)-**64**_{a,b} unter Säurekatalyse ein Halbacetal, welches zu Chloralhydrat und dem *E*-konfigurierten Styren (\pm)-**65** zerfällt. Insgesamt stellt diese neu entwickelte Eliminierungsmethode eine interessante Alternative dar, da sowohl die Ausbeuten der Eliminierung gegenüber Standardbedingungen mit p-TsOH

als auch die Reaktionstemperatur (verglichen mit der Umsetzung mit Pyridin*SO₃-Addukt) herabgesetzt werden können. Dies ist vor allem für die Umsetzung von temperatur-empfindlichen Substraten interessant.

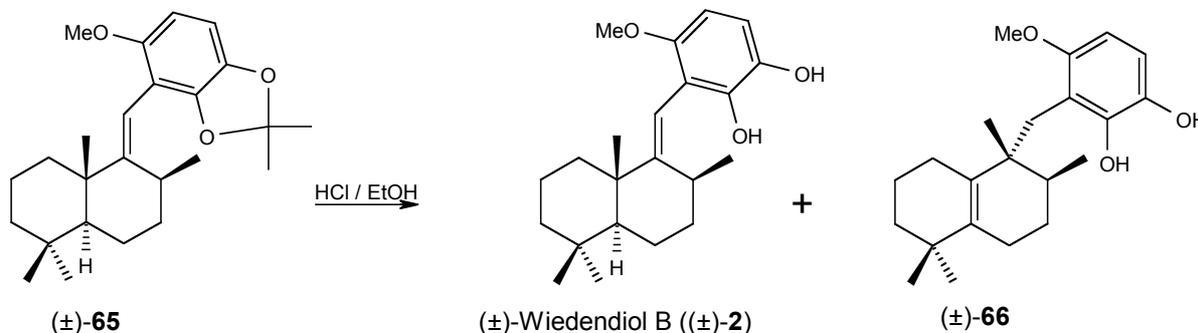


Abb. 2.85 Entschützung von Styren (\pm)-65

Die Abspaltung der Isopropylideneinheit bereitete zuerst Schwierigkeiten, weswegen mehrere verschiedene Methoden [63, 72-76] untersucht wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4 Optimierung der Entschützung von (\pm)-65

Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Umsatz
HCl / KG	THF	RT	21 h	kein Umsatz
		RF	7 h	ca. 30% 2 Produkte
BCl ₃	CH ₂ Cl ₂	0 °C	25 min	Zersetzung
CH ₃ COOH	H ₂ O	100 °C	19 h	kein Umsatz
MeLi	THF	RF	3 h	kein Umsatz
p-TsOH	H ₂ O / EtOH	RT	19 h	kein Umsatz
		50 °C	2 h	kein Umsatz
		RF	2 h	kein Umsatz
NaSEt	DMF	RT	20 h	kein Umsatz
		60 °C	2 h	kein Umsatz
		140 °C	2 h	kein Umsatz
HCl	EtOH	50 °C	70 h	ca. 80 % 2 Produkte
		RF	1 h	Umsatz vollständig 2 Produkte

Es stellte sich heraus, daß nur die Umsetzung von (\pm)-65 mit wäßriger Salzsäure brauchbare Ergebnisse lieferte (Abb. 2.85), auch die Wahl des Lösungsmittels hatte deutlichen Einfluß auf die Reaktion. Am besten erwies sich die Entschützung mit wäßriger Salzsäure in Ethanol bei ca. 70° C. Allerdings bildete sich dabei auch immer ein durch Gerüstumlagerung

entstandenes Nebenprodukt (\pm)-**66** aus. Ähnliche Umlagerungsreaktionen unter Säurekatalyse sind in dieser Arbeit schon einmal beschrieben worden (vgl. 2.1.3). Da sich diese Nebenreaktion nicht unterdrücken ließ, stellte die Trennung des Produktgemisches aufgrund der hohen Polarität und der seifenähnlichen Eigenschaften der beiden Hauptprodukte (\pm)-**2** und (\pm)-**66** eine ziemliche Herausforderung dar. Schließlich konnte eine Trennung mittels Gradient-MPLC (Hexan / Dichlormethan) auf sphärischem Kieselgel erreicht werden, wodurch 65 % (\pm)-Wiedendiol B ((\pm)-**2**) und 15 % (\pm)-Isowiedendiol B ((\pm)-**66**) erhalten wurden. Die ROESY-Kreuzsignale H-11 (δ 5,76) / H_{ax}-1 (δ 1,48) und H-11 (δ 5,76) / H_{äq}-1 (δ 1,92) von (\pm)-Wiedendiol B ((\pm)-**2**) beweisen die (*E*)-Konfiguration der 9,11-Doppelbindung.

2.4 Ausblick

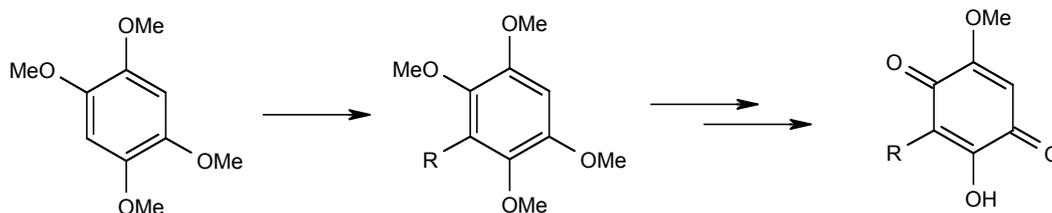


Abb. 2.86 Generierung von 3-Alkyl-2-hydroxy-5-methoxy-p-benzoquinonen

Da eine Vielzahl biologisch aktiver Substanzen mit diesem Strukturelement existiert [3], könnte die bei der Synthese des Hyatellachinons (**73**) [20, 36] ausgearbeitete und im Rahmen der Synthese des Spongiachinons (**1**) weiter vertiefte Methode der CAN-Oxidation von 1,2,4,5-Tetramethoxybenzolen mit anschließender säurekatalysierter Demethylierung zum Aufbau weiterer 3-Alkyl-2-hydroxy-5-methoxy-p-benzoquinone genutzt werden, zum Beispiel im Rahmen der Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen (Abb. 2.86).

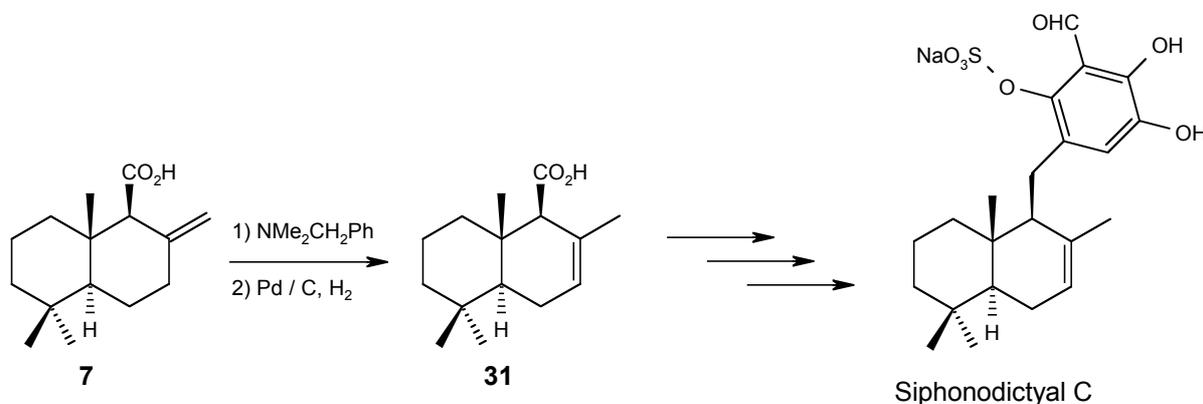


Abb. 2.87 Synthese von 7,8-Drimenylhydrochinonen

Die entdeckte Umlagerungsreaktion von Albicansäure (**7**) zu 7,8-Drimensäure (**31**) stellt einen alternativen Zugang zu Verbindungen mit diesem Strukturelement wie zum Beispiel Siphonodictyal C [16] dar (Abb. 2.87).

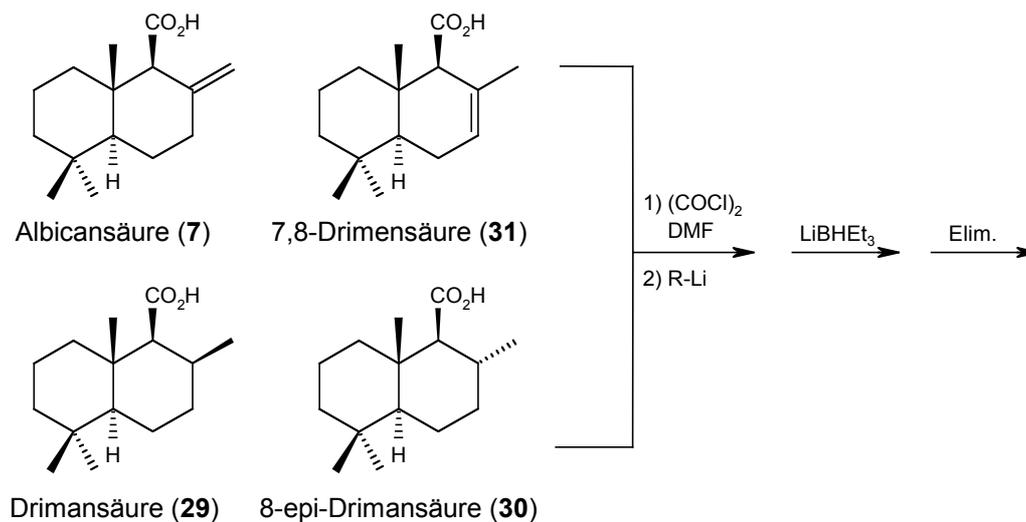


Abb. 2.88 Kupplungssequenz im Rahmen einer kombinatorischen Synthese

Die im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelte und etablierte Methode zur Generierung von 9,11'-Drimenylchinonen und -hydrochinonen könnte im Rahmen einer kombinatorischen Synthese zur Erzeugung von Wirkstoffbibliotheken Verwendung finden. Durch die guten Ausbeuten und praktisch fehlenden Nebenreaktionen der Kupplungs-, Reduktions- und Eliminierungsreaktionen würde sich diese Synthesesequenz hierfür anbieten (Abb. 2.88). So ist es durchaus vorstellbar, mehrere verschiedene Säuren wie Albicansäure (7), 7,8-Drimensäure (31), Drimansäure (29) oder 8-epi-Drimansäure (30) ins Säurechlorid zu überführen und anschließend mit verschiedenen lithiierten Aromatenbausteinen umzusetzen. Reduktion mit Lithiumtriethylborhydrid gefolgt von einer Eliminierungsreaktion mit p-Toluolsulfonsäure, Pyridin*SO₃-Addukt oder Chloral, je nach verwendeten Schutzgruppensystemen, liefert dann eine Vielzahl an 9,11-Drimenylaromaten, die zu weiteren Synthesen oder auch Testungszwecken eingesetzt werden könnten.

Außerdem ist die neue Kupplungsmethode über das Säurechlorid nicht nur auf die Synthese von 9-11-Drimenylverbindungen beschränkt, sondern es eröffnet sich dadurch ein erweiterter Zugang zu einer Vielzahl von Strukturen (Abb. 2.89).

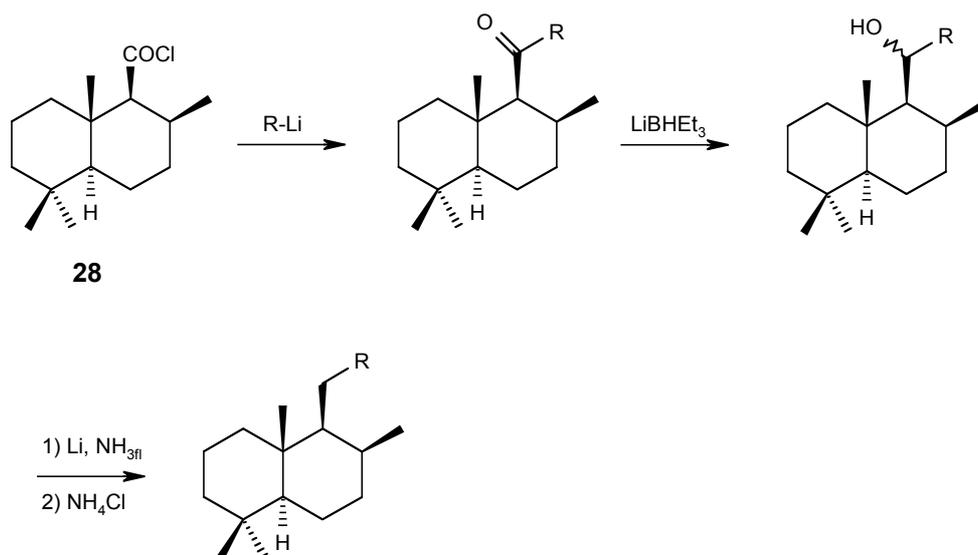


Abb. 2.89 Erweiterter Zugang zu Sesquiterpenchinonen und -hydrochinonen

So kann das aus der Umsetzung eines lithiierten Aromaten mit z.B. Drimansäurechlorid gewonnene Keton durch Reduktion der Carbonylfunktion in die entsprechenden diastereomeren Benzylalkohole überführt werden. Diese können einerseits wie bereits gezeigt durch eine Eliminierungsreaktion in die 9,11-Drimenylverbindung umgewandelt werden, andererseits ist auch eine benzyliche Desoxygenierung mittels modifizierter Birch-Reduktion [21] möglich, wodurch ein Drimanyl-Aromat zugänglich ist. Als Säurekomponente können hierbei prinzipiell auch alle in Abb. 2.88 gezeigten Driman- und Drimensäuren eingesetzt werden. Dies ist vor allem bei Synthesen von Vorteil, bei denen aufgrund der Instabilität des benötigten Drimanals bzw. Drimenals andere Kupplungsmöglichkeiten nicht einsetzbar sind.

Insgesamt kann mit den in dieser Arbeit entwickelten Methoden ein Zugang zu einer Vielzahl von Strukturelementen aus dem Sesquiterpenchinon- und hydrochinonbereich realisiert werden.

3. Pharmakologische Testungen

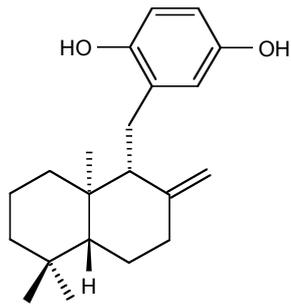
Es wird über pharmakologische Wirkungen von einigen im Rahmen des Projektes "Synthese von bioaktiven Sesquiterpenchinonen und Sesquiterpenhydrochinonen" erhaltenen Verbindungen berichtet. Die Darstellung von Hyatellachinon (**73**) wurde von mir in meiner Diplomarbeit beschrieben [36]. Spongiachinon (**1**) und Isomamanuthachinon (**20**) wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetisiert. Die Verbindungen **67-72** (Abb. 3.1) wurden von Jörg Schröder, Burkhard Matthes und Thorsten Laube aus unserem Arbeitskreis dargestellt. Das Cyclohexadienon **74** habe ich hergestellt, aber seine Synthese nicht in die Dissertation aufgenommen.

Die Testung auf entzündungshemmende Wirkung, antiproliferative Aktivität (L-929, K-562 Zelllinien) und Zytotoxizität (HeLa Zelllinie) erfolgte am Hans Knöll Institut in Jena. Die Untersuchungen über zytotoxische / zytostatische Aktivität (HM02, HepG2, MCF 7 Zelllinien) wurden von Prof. Winfried Beil von der Medizinischen Hochschule in Hannover ausgeführt.

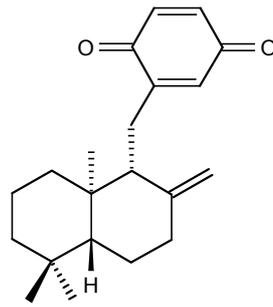
Die Inhibierung der 3 α -Hydroxysteroiddehydrogenase (3 α -HSD) kann in einem Test für die Suche nach entzündungshemmenden Verbindungen verwendet werden. Zellfreie Testsysteme zum Nachweis von antiinflammatorischen und antiphlogistischen Wirkungen sind problematisch, weil dies komplexe Reaktionen des lebenden Organismus sind. Dennoch gibt es in vitro Tests für die Suche nach Inhibitoren von Schlüsselenzymen wie der 3 α -HSD und Prostaglandin H Synthase.

3 α -HSD aus dem Rattenleberzytosol kann konzentrationsabhängig durch nichtsteroidale Antiphlogistika gehemmt werden. Das 3 α -HSD Enzym katalysiert die Reduktion von 5 β -Dihydrocortison unter Verbrauch von NADPH. Der NADPH Verbrauch kann photometrisch bestimmt werden durch Messung der Abnahme der UV/VIS Extinktion bei 340 nm. Indomethacin und Ibuprofen dienen als Referenzverbindungen. Sowohl (\pm)-Spongiachinon ((\pm)-**1**) als auch (\pm)-Hyatellachinon ((\pm)-**73**) hemmen die 3 α -HSD gut (Kategorie 2).

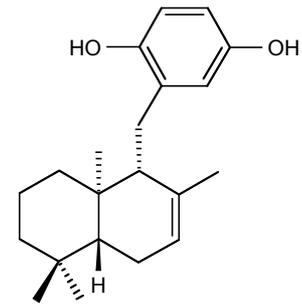
Wie den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen ist, zeigen Zonarol ((+)-**67**), Zonaron ((+)-**68**), Isozonarol ((+)-**69**), (\pm)-Hyatellachinon ((\pm)-**73**), (\pm)-Spongiachinon ((\pm)-**1**), (\pm)-Isomamanuthachinon ((\pm)-**20**) und (\pm)-6-(8'(12')-Drimen-11'-yliden)-3,4-methylenedioxy-2,4-cyclohexadienon ((\pm)-**74**) gute antiproliferative Aktivität gegenüber L-929 (Mausfibroblasten) und K-562 (Humanleukämie) Zelllinien. Für Isozonaron ((+)-**70**) wird lediglich für die K-562 Zelllinie eine gute antiproliferative Wirkung beobachtet. Gute zytotoxische Aktivität gegenüber der HeLa (humanes Cervix Karzinom) Zelllinie wird für die Verbindungen (+)-**67**, (+)-**69** und (\pm)-**74** gefunden.



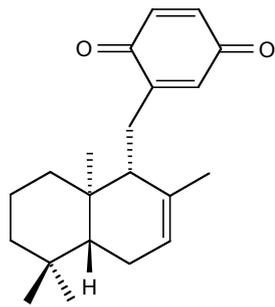
Zonarol (67)



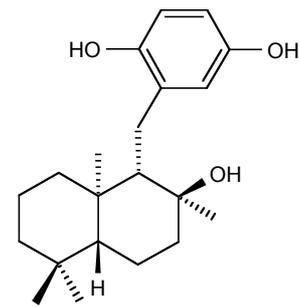
Zonaron (68)



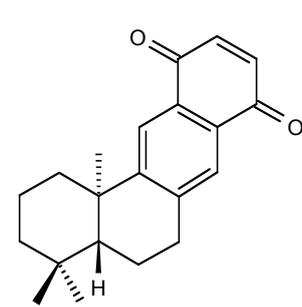
Isozonarol (69)



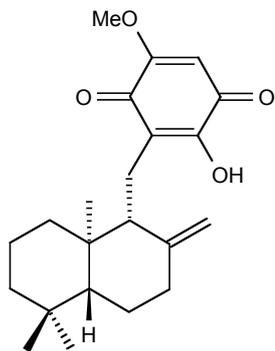
Isozonaron (70)



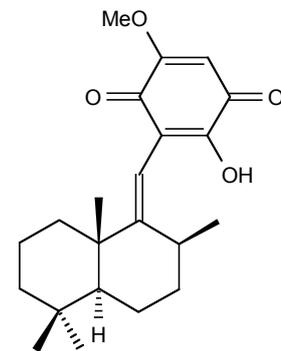
Yahazunol (71)



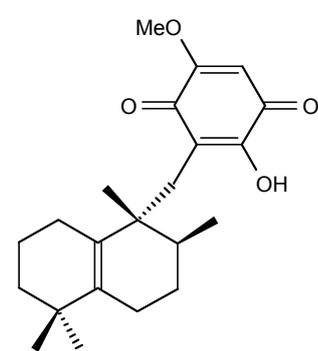
Cyclozonaron (72)



Hyatellachinon (73)



Spongiachinon (1)



Isomamanuthachinon (20)

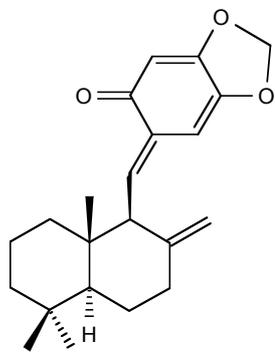
6-(8'(12')-Drimen-11'-yliden)-
3,4-methylenedioxy-2,4-
cyclohexadienon (74)

Abb. 3.1 Pharmakologisch aktive Sesquiterpenhydrochinone und Sesquiterpenchinone

Tabelle 1 Antiproliferative Aktivität und Zytotoxizität von (+)-Zonarol ((+)-**67**), (+)-Zonaron ((+)-**68**), (+)-Isozonarol ((+)-**69**) und (+)-Isozonaron ((+)-**70**) gegenüber den Tumorzelllinien L-929 (Mausfibroblasten), K-562 (Humanleukämie) und HeLa (humanes Cervix Karzinom)

Verbindung	L-929	K-562	HeLa
(+)-Zonarol ((+)- 67)	2	2	2
(+)-Zonaron ((+)- 68)	2	2	1
(+)-Isozonarol ((+)- 69)	2	2	2
(+)-Isozonaron ((+)- 70)	1	2	1

Aktivitätskategorie: 3 = sehr gute Aktivität; 2 = gute Aktivität; 1 = geringe Aktivität

Tabelle 2 Antiproliferative Aktivität (GI₅₀) und Zytotoxizität (CC₅₀) von (±)-Hyatellachinon ((±)-**73**), (±)-Spongiachinon ((±)-**1**), (±)-Isomamanuthachinon ((±)-**20**) und (±)-6-(8'(12')-Drimen-11'-yliden)-3,4-methylendioxy-2,4-cyclohexadienon ((±)-**74**) gegenüber den Tumorzelllinien L-929 (Mausfibroblasten), K-562 (Humanleukämie) und HeLa (humanes Cervix Karzinom)

Verbindung	GI ₅₀ (µg/ml)				CC ₅₀ (µg/ml)	
	L-929	Kat.	K-562	Kat.	HeLa	Kat.
(±)-Hyatellachinon ((±)- 73)	7,5	2	3,0	2	25,8	1
(±)-Spongiachinon ((±)- 1)	9,7	2	4,8	2	26,9	1
(±)-Isomamanuthachinon ((±)- 20)	5,0	2	2,2	2	22,3	1
(±)-6-(8'(12')-Drimen-11'-yliden)-3,4-methylendioxy-2,4-cyclohexadienon ((±)- 74)	4,4	2	2,1	2	7,0	2

GI₅₀: Konzentration, die eine 50%ige Hemmung des Zellwachstums bewirkt

CC₅₀: Konzentration, die für 50% der eingesetzten Zellen zytotoxisch ist

Kat.: Aktivitätskategorie (3 = sehr gute Aktivität; 2 = gute Aktivität; 1 = geringe Aktivität)

(±)-Yahazunol ((±)-**71**), (±)-Cyclozonaron ((±)-**72**), (±)-Spongiachinon ((±)-**1**) und (±)-Hyatellachinon ((±)-**73**) wurden auf ihre zytostatische / zytotoxische Aktivität gegenüber den humanen Tumorzelllinien HM02 (Magenadenokarzinom), HepG2 (Leberkarzinom) und MCF 7 (Mammakarzinom) untersucht. (±)-Spongiachinon ((±)-**1**) besitzt die höchste zytostatische /

zytotoxische Aktivität (den kleineren GI₅₀-Wert) gegenüber den Zelllinien HM02 und HepG2 und (±)-Hyatellachinon ((±)-73) gegenüber der Zelllinie MCF 7 (Tabelle 3).

Tabelle 3 Zytostatische / zytotoxische Aktivität von (±)-Yahazunol ((±)-71), (±)-Cyclozonaron ((±)-72), (±)-Spongiachinon ((±)-1) und (±)-Hyatellachinon ((±)-73) gegenüber den humanen Tumorzelllinien HM02 (Magenadenokarzinom), HepG2 (Leberkarzinom) und MCF 7 (Mammakarzinom)

Verbindung	GI ₅₀ (µg/ml)			TGI (µg/ml)		
	HM02	HepG2	MCF 7	HM02	HepG2	MCF 7
(±)-Yahazunol ((±)-71)	4,2	7,1	6,0	10,0	>10 ^c	9,5
(±)-Cyclozonaron ((±)-72)	5,7	9,6	>10	7,8	>10	>10
(±)-Spongiachinon ((±)-1)	3,1	3,6	2,6	>10 ^a	>10 ^d	7,1
(±)-Hyatellachinon ((±)-73)	5,3	6,0	2,4	>10 ^b	>10 ^e	6,9

GI₅₀: Konzentration, die eine 50%ige Hemmung des Zellwachstums bewirkt

TGI: Konzentration, die eine 100%ige Hemmung des Zellwachstums bewirkt

^a 66 % Inhibierung bei 10 µg/ml

^b 77 % Inhibierung bei 10 µg/ml

^c 70 % Inhibierung bei 10 µg/ml

^d 52 % Inhibierung bei 10 µg/ml

^e 64 % Inhibierung bei 10 µg/ml

Die Zellzyklusanalyse von MCF 7 Zellen, die mit (±)-Yahazunol ((±)-71), (±)-Cyclozonaron ((±)-72), (±)-Spongiachinon ((±)-1) und (±)-Hyatellachinon ((±)-73) behandelt wurden, führten zu folgenden Ergebnissen (Tabelle 4): (±)-Yahazunol ((±)-71) arretiert die Zellen initial wie Vincristin in der Mitose Phase (G2/M-Phase) und induziert Apoptose. (±)-Spongiachinon ((±)-1) und (±)-Hyatellachinon ((±)-73) arretieren die Zellen initial wie 5-Fluoruracil in der Synthesephase mit Replikation der DNS (S-Phase). Das ist verbunden mit einer Abnahme der Zellzahl in der G1-Phase (RNS- und Proteinsynthese, Zellwachstum). Die Apoptose der Zellen basiert auf der Blockade der DNS Replikation (Zunahme bei der Zellzahl in der SubG1-Phase). (±)-Cyclozonaron ((±)-72) wurde in einem breiten Konzentrationsbereich untersucht. In jedem Fall wurde eine Zunahme bei den apoptotisch / nekrotischen Zellen gefunden. Eine Arretierung des Zellzyklus in einer spezifischen Zellphase

konnte nicht beobachtet werden. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist, daß (±)-Yahazunol ((±)-71), (±)-Spongiachinon ((±)-1) und (±)-Hyatellachinon ((±)-73) das Wachstum der Tumorzellen phasenspezifisch in der G2/M- und S-Phase blockieren.

Tabelle 4 Zellzyklusanalyse von MCF 7 (Mammakarzinom) Zellen, die mit (±)-Yahazunol ((±)-71), (±)-Spongiachinon ((±)-1) und (±)-Hyatellachinon ((±)-73) behandelt wurden

Verbindung	SubG1-Phase	G1-Phase	S-Phase	G2/M-Phase
(±)-Yahazunol ((±)-71) (20 µg/ml)	16,8 ± 2,7*	44,0 ± 3,9*	13,4 ± 3,6	29,0 ± 3,0*
(±)-Spongiachinon ((±)-1) (40 µg/ml)	17,3 ± 4,9*	44,0 ± 2,4*	21,7 ± 1,0*	16,3 ± 1,5
(±)-Hyatellachinon ((±)-73) (40 µg/ml)	23,5 ± 3,6*	43,7 ± 0,6*	22,2 ± 0,4*	6,8 ± 1,3*
Kontrolle	6,8 ± 0,28	61,0 ± 0,8	16,0 ± 1,6	15,6 ± 0,7

Daten zeigen die Prozentzahlen der Zellen in jedem Stadium des Zellzyklus

Werte sind Mittelwerte ± SE von vier Experimenten

* p < 0,05 gegen Kontrolle (t-Test)

4. Experimenteller Teil

4.1 Materialien und Methoden

Lösungsmittel

Als Lösungsmittel für die Synthesen wurden, falls nicht gesondert aufgeführt, absolute Lösungsmittel verwendet. Dazu wurden HPLC-Gradient Lösungsmittel (Ether: technisch) in Umlaufdestillen mit dem jeweiligen Trocknungsmittel unter Schutzgasatmosphäre mindestens 24 h lang erhitzt. Folgende Trocknungsmittel kamen dabei zum Einsatz: Diethylether, THF über Na/K-Legierung, Dichlormethan über Calciumhydrid, Pyridin über Calciumhydrid. Für die Flash- bzw. MPLC-Chromatographie wurden destillierte Lösungsmittel verwendet.

Dünnschichtchromatographie

Die Kontrolle der Reaktionen erfolgte dünnschichtchromatographisch. Dazu wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ bzw. DC-Alufolien RP-8 F₂₅₄ S (Schichtdicke 0,25 mm) der Firma Merck verwendet. Der Nachweis der Substanzflecken wurde durch UV-Licht (254 nm) oder Molybdätophosphorsäure-Lösung (5%-ige ethanolische Lsg., Fa. Aldrich Chemicals Ltd.) vorgenommen.

Mitteldruckflüssigchromatographie

Für MPLC-Trennungen standen folgende Systeme zur Verfügung:

Labomatic : Laboprep-MPLC Pumpeneinheit MD-50/80/100

Büchi : 687 Gradient Former
688 Chromatography Pump

Säule (45x2 cm) gefüllt mit Kieselgel LiChrospher® Si 60, 12µm (Fa. Merck).

Säule (24x5 cm) gefüllt mit Kieselgel LiChrospher® 100 RP-18, 12µm sphärisch (Fa. Merck)

Flash-Chromatographie

Hierzu wurde ausschließlich Kieselgel Si 60 Korngröße 40-63 μm , (Fa. Merck, Fa. Th. Geyer) eingesetzt.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem Bruker IFS 48 Spektrometer aufgenommen. Als Lösungsmittel und Referenz wurde CHCl_3 verwendet. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

Massenspektrometrie

Direkteinlaß-Massenspektrometrie

Finnigan MAT 8500 mit Datensystem MAT SS 300, Ionisierungsenergie: 70 eV

Die relative Signalintensität bezogen auf den Basispeak (100 %) ist in Prozent in Klammern angegeben.

NMR-Spektroskopie

Bruker AC 300-, AVANCE 250-, AVANCE 360- bzw. DRX 500-Spektrometer.

Temperatur : 25° C

Lösungsmittel : CDCl_3 ($\delta = 7,24; 77,0$)

Die chemischen Verschiebungen (δ) werden relativ zum Signal des Lösungsmittels bestimmt und sind in [ppm] angegeben. Die Numerierung der Kohlenstoffatome erfolgt laut Sesquiterpen-Nomenklatur; für Beispiele siehe Abb. 4.1

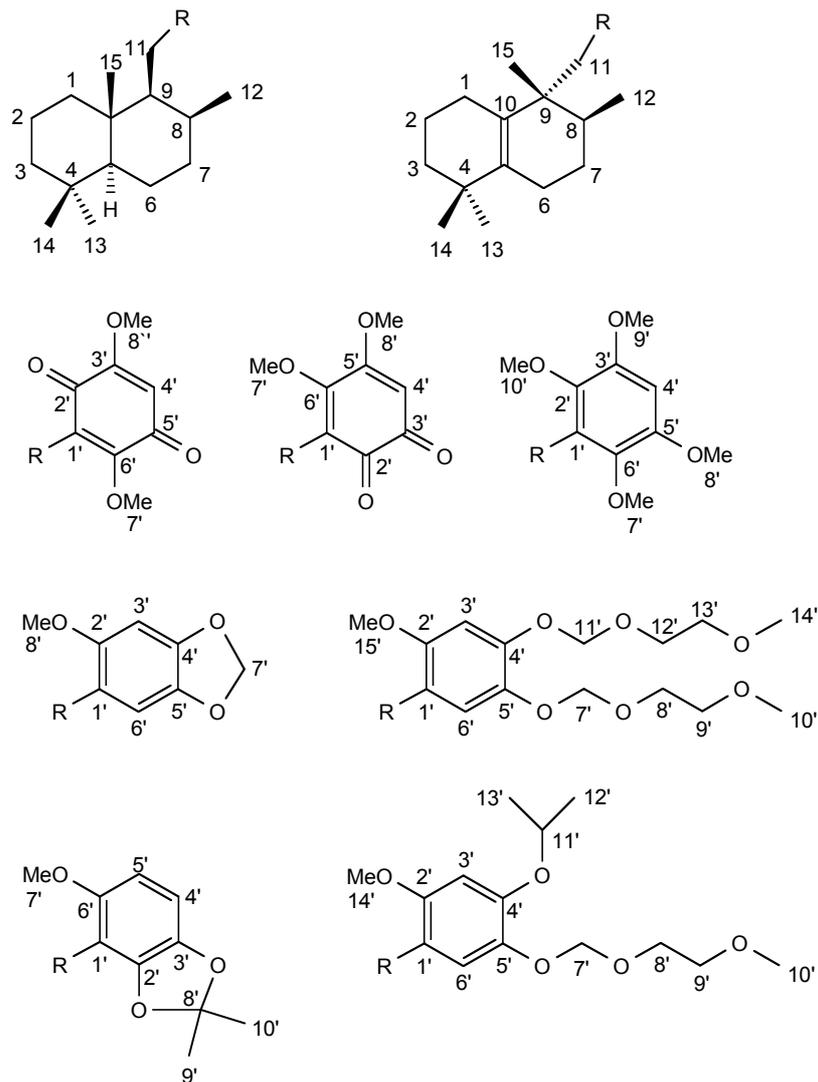


Abb. 4.1 Numerierung des Kohlenstoffgerüsts

Polarimetrie

Drehwerte chiraler Verbindungen wurden an einem JASCO P-1020 Polarimeter bestimmt. Das Volumen der Küvette betrug 2 ml, die Länge 10 cm. Alle Drehwerte wurden in CHCl_3 bestimmt.

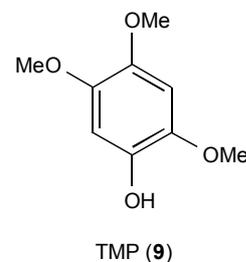
Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Thermomikroskop nach Kofler der Fa. Reichert bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

4.2 Aromaten

4.2.1 2,4,5-Trimethoxyphenol (9)

Summenformel	: C ₉ H ₁₂ O ₄
Molmasse	: 184,19 g/mol
R _f -Wert	: 0,48 (H/EE 2:1)



13,6 g H₂O₂-Lösung (30% in H₂O, 120 mmol) werden mit 40 ml HCOOH (1,06 mmol) eine Stunde gerührt. Anschließend werden 10 Tropfen TFA zugegeben. Zu dieser Lösung gibt man eine auf 0° C gekühlte Lösung von 16,0 g (81,6 mmol) Asaronaldehyd in 160 ml HCOOH. Nach ca. 30 min wird mit 600 ml EE aufgenommen, die organische Phase abgetrennt, zweimal mit 2 M Na₂S₂O₃ - Lösung (zur Entfernung des überschüssigen Peroxids) und einmal mit gesättigter NaCl - Lösung gewaschen und über Kieselgel filtriert. Nach dem Entfernen des Lsm am RV werden 8,3 g KOH (148 mmol) und 200 ml MeOH zugegeben und die Mischung 30 min unter RF erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit konz. HCl angesäuert. Nach FC mit H/EE (3:2) erhält man 8,9 g (48,4 mmol, 59%) sauberes TMP (9) als gelbes Öl, das nach längerem Stehen zu einer glasartigen harten Masse erstarrt.

IR(cm⁻¹): 3550 (m), 3000 (w), 2960 (w), 2940 (w), 2840 (w), 1515 (s), 1465 (m), 1440 (m), 1330 (w), 1325 (w), 1235 (s), 1195 (s), 1175 (s), 1130 (w), 1035 (s), 995 (w).

HRMS: Berechnet zu 184,0736; gefunden 184,0736 (±3 MMU).

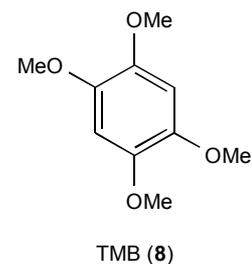
MS (m/z (%)): 184 (91, M⁺), 169 (100), 153 (8), 141 (39), 126 (27), 109 (34), 95 (12), 81 (10), 69 (24), 53 (12), 40 (12), 32 (73), 29 (9).

¹H-NMR : 6,53 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 3,79 (s, 6H), 3,75 (s, 3H).

¹³C-NMR : 143,5; 142,1; 139,6; 139,5; 101,0; 99,5; 57,1; 56,9; 56,3.

4.2.2 1,2,4,5-Tetramethoxybenzol (8)

Summenformel	: C ₁₀ H ₁₄ O ₄
Molmasse	: 198,22 g/mol
R _f -Wert	: 0,52 (H/EE 1:1)



2,00 g TMP (9) (11,2 mmol) werden in 100 ml MeOH gelöst und mit 16 ml 20 %iger wäßriger Tetraethylammoniumhydroxid-Lösung versetzt. Nach Entfernen des Lsm am RV wird mit EtOH und Toluol azeotrop getrocknet und der Rückstand in 100 ml THF (p.a.) gelöst. Zu der Lösung werden 2,4 ml DMS (3,2 g, 25 mmol) getropft. Nach 15 min Rühren ist die Farbe der Lösung von dunkelbraun nach hellgelb umgeschlagen. Der Ansatz wird mit 10 ml 25 %iger Ammoniak-Lösung 10 min gerührt, mit 200 ml Wasser verdünnt und dreimal mit 50 ml EE extrahiert. Das Lsm wird am RV entfernt und das Rohprodukt der FC unterzogen (H/EE 3:2). Man erhält 2,20 g (11,1 mmol, 99%) TMB (8) als farblose Flocken.

IR(cm⁻¹): 3005 (w), 2955 (m), 2930 (m), 2840 (w), 1620 (s), 1460 (s), 1435 (m), 1390 (s), 1225 (s), 1200 (s), 1180 (m), 1125 (w), 1030 (s) 995 (m).

HRMS: Berechnet zu 198, 0892, gefunden 198,0892 (±3 MMU).

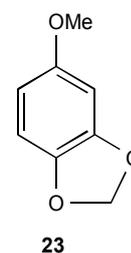
MS (m/z (%)): 198 (100, M⁺), 183 (89), 155 (29), 140 (15), 125 (13), 109 (5), 95 (6), 69 (9), 53 (5).

¹H-NMR : 6,56 (s, 2H); 3,81 (s, 12H).

¹³C-NMR : 143,1; 100,5; 56,9.

4.2.3 Sesamolmethylether (23)

Summenformel	: C ₈ H ₈ O ₃
Molmasse	: 152,15 g/mol
R _f -Wert	: 0,77 (H/EE 4:1)



3,27 g (23,68 mmol) Sesamol werden mit 23,68 ml (35,51 mmol) einer 1,5 molaren Lösung von Tetraethylammoniumhydroxid in Methanol versetzt. Man entfernt das Lsm am RV, nimmt den Rückstand in 150 ml THF abs. auf und versetzt mit 22,46 ml (236,80 mmol) DMS. Nach 45 min Rühren bei RT werden zur Zerstörung des überschüssigen DMS vorsichtig 50 ml konz Ammoniaklösung zugegeben und der Ansatz zwischen Wasser und Diethylether verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Durch das Entfernen des Lsm am RV erhält man 3,53 g (23,22 mmol, 98 %) **23** als gelbliches Öl.

HRMS: Berechnet zu 152,0473, gefunden 152,0473 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 152 (M^+ , 98), 137 (100), 107 (41), 79 (42), 53 (22), 51 (20).

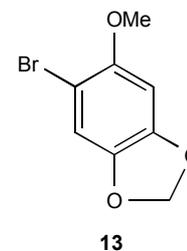
$^1\text{H-NMR}$: 6,64 (d, 8,5 Hz); 6,42 (d, 2,5 Hz); 6,25 (dd, 8,5/2,5 Hz); 5,84 (s, 2H); 3,68 (s, 3H).

4.2.4 6-Bromsesamolmethylether (**13**)

Summenformel : $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_3$

Molmasse : 231,05 g/mol

R_f -Wert : 0,72 (Toluol)



1,08 g (7,10 mmol) Sesamolmethylether werden bei 0° C in THF abs. gelöst und anschließend 0,36 ml (7,10 mmol) Brom zugetropft. Man läßt 10 min rühren, verteilt den Ansatz zwischen Diethylether und ges. Natriumcarbonatlösung und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert, anschließend werden die vereinigten organischen Extrakte mit halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lsm wird am RV entfernt, man erhält so 1,55 g (6,75 mmol, 95 %) **13** als weißen Feststoff.

HRMS: Berechnet zu 229,9579, gefunden 229,9579 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 232 (M^+ , 100), 230 (93), 217 (77), 215 (77), 187 (27).

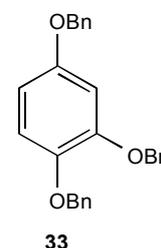
$^1\text{H-NMR}$: 6,93 (s); 6,50 (s); 5,88 (s, 2H); 3,76 (s, 3H).

4.2.5 1,2,4-Tribenzyloxybenzol (33)

Summenformel : $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_3$

Molmasse : 396,49 g/mol

R_f -Wert : 0,53 (H/EE 4:1)



Man löst 2,39 g (18,90 mmol) 1,2,4-Trihydroxybenzol, 3,14 g (18,90 mmol) Kaliumiodid und ca. 5 g Kaliumcarbonat in 150 ml Aceton, tropft 18,00 ml (151,50 mmol) Benzylbromid hinzu und erhitzt über Nacht unter Rückfluß. Der Ansatz wird nach dem Abkühlen über Kieselgel filtriert und anschließend einer FC (KG, H/EE 19:1) unterzogen, wodurch man 5,13 g (12,95 mmol, 69 %) **33** als blaßgelben Feststoff erhält.

HRMS: Berechnet zu 396,1725, gefunden 396,1725 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 396 (M^+ , 21), 305 (10), 181 (9), 91 (100).

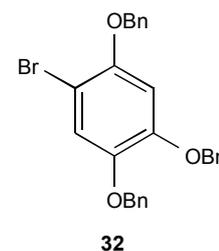
$^1\text{H-NMR}$: 7,40-7,20 (m, 15H); 6,78 (d, 8,7 Hz); 6,57 (d, 2,8 Hz); 6,38 (dd, 8,7/2,8 Hz); 5,04 (s, 2H); 5,00 (s, 2H), 4,88 (s, 2H).

4.2.6 1,2,4-Tribenzyloxy-5-brombenzol (32)

Summenformel : $C_{27}H_{23}BrO_3$

Molmasse : 475,39 g/mol

R_f -Wert : 0,55 (H/EE 4:1)



3,02 g (7,62 mmol) **33** werden in 150 ml abs. THF gelöst und bei 0° C mit 0,39 ml (7,62 mmol) Brom versetzt. Nach 5 min Rühren bei 0° C wird der Ansatz zwischen Wasser und Diethylether verteilt, die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Kaliumhydrogencarbonat und zweimal mit Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Entfernen des Lsm am RV erhaltene Rückstand wird mittels FC (KG, H/EE 7:1) gereinigt. Man erhält so 3,13 g (6,60 mmol, 87 %) **32** als gelblichen Feststoff.

HRMS: Berechnet zu 474,0831, gefunden 474,0831 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 476 (M^+ , 8), 474 (7), 181 (11), 92 (9), 91 (100).

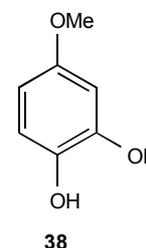
1H -NMR : 7,40-7,10 (m, 15H); 7,08 (s); 6,53 (s); 4,99 (s, 4H), 4,94 (s, 2H).

4.2.7 4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol (38)

Summenformel : $C_7H_8O_3$

Molmasse : 140,14 g/mol

R_f -Wert : 0,52 (H/EE 1:1)



Eine Mischung von 5,24 g (34,44 mmol) 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd und 4,69 ml (41,33 mmol) Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser) wird mit einer Lösung von 1,65 g (41,25 mmol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser versetzt. Nach 1 h wird mit konz. Salzsäure angesäuert ($pH \leq 2$) und der Ansatz zwischen Wasser und Diethylether verteilt. Die abgetrennte organische Phase wird mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen,

über KG und Natriumsulfat filtriert und das Lsm am RV entfernt. Man erhält so 7,82 g (34,44 mmol, 100 %) **38** als ein rotes Öl.

HRMS: Berechnet zu 140,0473, gefunden 140,0473 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 140 (M^+ , 100), 125 (81), 107 (24), 97 (11), 79 (15).

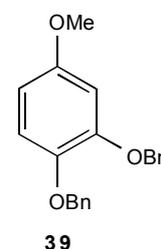
$^1\text{H-NMR}$: 6,71 (d, 8,7 Hz); 6,44 (d, 3,0 Hz); 6,28 (dd, 8,7/3,0 Hz); 3,67 (s, 3H).

4.2.8 4-Methoxy-1,2-dibenzyloxybenzol (**39**)

Summenformel : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$

Molmasse : 320,39 g/mol

R_f -Wert : 0,53 (H/A 3:1)



2,62 g (18,71 mmol) **38** werden mit 3,11 g (18,71 mmol) Kaliumiodid und ca. 5 g Kaliumcarbonat in Aceton gelöst, mit 8,95 ml (74,83 mmol) Benzylbromid versetzt und unter Rückfluß 19 h lang erhitzt. Man filtriert nach Abkühlen über Watte, entfernt das Lsm am RV und unterzieht den Rückstand einer FC (KG, H/EE 7:1), wodurch man 4,00 g (12,49 mmol, 67 %) **39** als farbloses Öl erhält.

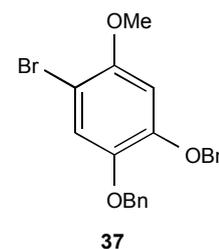
HRMS: Berechnet zu 320,1412, gefunden 320,1412 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 320 (M^+ , 15), 229 (19), 139 (15), 91 (100), 65 (13).

$^1\text{H-NMR}$: 7,40-7,20 (m, 10H); 6,79 (d, 8,9 Hz); 6,49 (d, 2,8 Hz); 6,30 (dd, 8,9/2,8 Hz); 5,06 (s, 2H); 5,00 (s, 2H); 3,64 (s, 3H).

4.2.9 5-Brom-4-methoxy-1,2-dibenzyloxybenzol (37)Summenformel : $C_{21}H_{19}BrO_3$

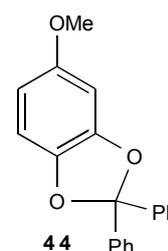
Molmasse : 399,29 g/mol

 R_f -Wert : 0,52 (H/EE 4:1)

3,83 g (11,96 mmol) **39** werden in 75 ml abs. THF gelöst und bei 0° C mit 0,61 ml (11,96 mmol) Brom versetzt. Man läßt 3 min bei 0° C rühren, verteilt den Ansatz anschließend zwischen Wasser und Diethylether und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lsm am RV entfernt worden ist, erfolgt die weitere Aufreinigung mittels FC (KG, H/EE 7:1), wodurch man 4,49 g (11,28 mmol, 94 %) **37** als weißen Feststoff erhält.

HRMS: Berechnet zu 398,0518, gefunden 398,0518 (± 3 MMU).MS (m/z (%)): 398 (M^+ , 15), 307 (10), 91 (100), 65 (13). 1H -NMR : 7,40-7,20 (m, 10H); 7,07 (s); 6,50 (s); 5,06 (s, 2H); 4,98 (s, 2H); 3,69 (s, 3H).**4.2.10 4-Methoxy-1,2-diphenylmethylenedioxybenzol (44)**Summenformel : $C_{20}H_{16}O_3$

Molmasse : 304,35 g/mol

 R_f -Wert : 0,73 (H/EE 4:1)

Man löst 1,20 g (8,57 mmol) **38** und 2,48 ml (12,86 mmol) Dichlordiphenylmethan in 1,40 ml (17,14 mmol) abs. Pyridin, erwärmt 30 min lang auf 90 °C und adsorbiert anschließend den Ansatz an KG. Weitere Aufreinigung durch FC (KG, H/EE 7:1) liefert 2,02 g (6,64 mmol, 78 %) **44** als leicht gelbliches Öl.

HRMS: Berechnet zu 304,1099, gefunden 304,1099 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 304 (M^+ , 57), 227 (63), 165 (70), 105 (77), 79 (42), 77 (70), 53 (33), 52 (60), 51 (100), 39 (58).

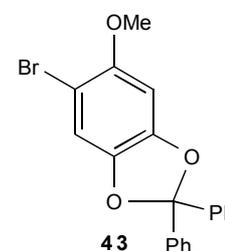
$^1\text{H-NMR}$: 7,80-7,20 (m, 10H); 6,68 (d, 8,4 Hz); 6,47 (d, 2,5 Hz); 6,24 (dd, 8,4/2,5 Hz); 3,64 (s, 3H).

4.2.11 5-Brom-4-methoxy-1,2-diphenylmethylenedioxybenzol (**43**)

Summenformel : $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$

Molmasse : 383,24 g/mol

R_f -Wert : 0,55 (H/EE 7:1)



Zu 4,62 g (15,19 mmol) **44** in 75 ml THF abs. werden bei 0° C 0,78 ml (15,19 mmol) Brom gegeben. Die Lösung wird 5 min bei 0° C gerührt und anschließend wird der Ansatz zwischen Wasser und Diethylether verteilt, die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat filtriert. Nachdem das Lsm am RV entfernt wurde, wird der Rückstand mittels FC (KG, H/EE 7:1) weiter aufgereinigt, wodurch man 4,92 g (12,88 mmol, 85 %) **43** als leicht gelbliches Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 382,0205, gefunden 382,0205 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 382 (M^+ , 1), 182 (24), 105 (100), 77 (86), 51 (45), 50 (16).

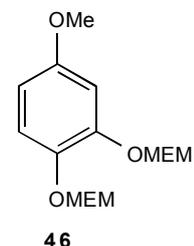
$^1\text{H-NMR}$: 7,80-7,40 (m, 10H); 6,98 (s); 6,48 (s), 3,71 (s, 3H).

4.2.12 4-Methoxy-1,2-dihydroxybenzol-di-MEM-ether (46)

Summenformel : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7$

Molmasse : 316,35 g/mol

R_f -Wert : 0,38 (H/EE 1:1)



4,47 g (31,92 mmol) **38** werden in THF abs. gelöst und bei 0°C zu einer Aufschlämmung von 0,84 g (35,11 mmol) Natriumhydrid in THF abs. gegeben. Man läßt 15 min bei 0°C rühren, tropft 3,98 ml (35,11 mmol) MEM-Chlorid zu und rührt 1 h bei 0°C . Nun werden 0,84 g (35,11 mmol) Natriumhydrid in 100 ml THF aufgeschlämmt und zum Ansatz gegeben. Anschließend wird 15 min lang bei 0°C gerührt, dann werden erneut 3,98 ml (35,11 mmol) MEM-Chlorid zugetropft. Nach dem Auftauen auf RT (ca 1 h) wird vorsichtig mit Isopropanol hydrolysiert, der Ansatz zwischen Wasser und Diethylether verteilt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lsm am RV entfernt. Mit dem Rückstand führt man eine FC (KG, H/EE 1:1) durch und erhält so 5,30 g (16,76 mmol, 53 %) **46** als hellgelbes Öl.

HRMS: Berechnet zu 316,1522, gefunden 316,1522 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 316 (M^+ , 5), 152 (15), 89 (44), 59 (100), 45 (9).

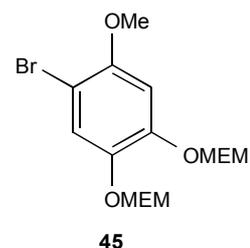
$^1\text{H-NMR}$: 7,03 (d, 8,9 Hz); 6,75 (d, 2,8 Hz); 6,41 (dd, 8,9/2,8 Hz); 5,22 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 3,78 (m, 4H); 3,68 (s, 3H), 3,50 (m, 4H); 3,31 (s, 6H).

4.2.13 5-Brom-4-methoxy-1,2-dihydroxybenzol-di-MEM-ether (45)

Summenformel : $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrO}_7$

Molmasse : 395,25 g/mol

R_f -Wert : 0,60 (EE)



3,74 g (11,83 mmol) **46** werden zusammen mit 2,11 g (11,83 mmol) NBS in 50 ml THF abs. gelöst und mit 2,00 g Kieselgel versetzt. Man rührt 20 min bei RT, filtriert über Watte ab, entfernt das Lsm am RV und unterzieht den Rückstand einer FC (KG, H/EE 1:1), wodurch man 3,84 g (9,74 mmol, 82 %) **45** als rotes Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 394,0627, gefunden 394,0627 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 394 (M^+ , 9), 232 (10), 230 (11), 89 (87), 59 (100).

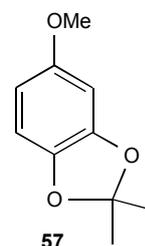
$^1\text{H-NMR}$: 7,33 (s); 6,83 (s); 5,22 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 3,79 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 3,51 (m, 4H); 3,32 (s, 3H); 3,31 (s, 3H).

4.2.14 4-Methoxy-1,2-dimethylmethylenedioxybenzol (57)

Summenformel : $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$

Molmasse : 180,21 g/mol

R_f -Wert : 0,42 (H/DCM 1:1)



4,93 g (35,23 mmol) **38** und 0,67 g (3,52 mmol) p-Toluolsulfonsäure werden am Wasserabscheider in 150 ml Benzol/Aceton (5:1) 2 h lang unter RF erhitzt, wobei das rückfließende Kondensat zusätzlich über Natriumsulfat getrocknet wird. Die abgekühlte Lösung wird über Alox B (I) filtriert und das Lsm am RV entfernt, wodurch man 5,81 g (28,76 mmol, 82 %) **57** als gelbes Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 180,0786, gefunden 180,0786 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 180 (M^{+} , 50), 165 (100), 140 (49), 125 (57), 43 (43), 40 (20).

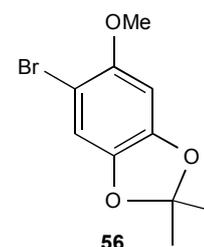
$^1\text{H-NMR}$: 6,60 (d, 8,5 Hz); 6,39 (d, 2,5 Hz); 6,26 (dd, 8,5/2,5 Hz); 3,72 (s, 3H); 1,64 (s, 6H).

4.2.15 5-Brom-4-methoxy-1,2-dimethylmethylenedioxybenzol (**56**)

Summenformel : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$

Molmasse : 259,10 g/mol

R_f -Wert : 0,52 (H/DCM 1:1)



Eine Lösung von 1,79 g (9,94 mmol) **57** und 1,79 g (9,94 mmol) NBS in 50 ml THF abs. werden in Gegenwart von ca. 3 g Kieselgel bei RT 2 h lang gerührt. Anschließend wird über Alox B (I) filtriert, das Lsm am RV entfernt und der Rückstand einer FC (KG, DCM) unterzogen, wodurch man 2,44 g (9,46 mmol, 95 %) **56** als leicht gelbliches Öl erhält.

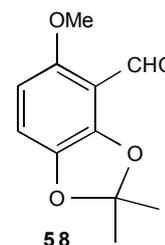
HRMS: Berechnet zu 257,9892, gefunden 257,9892 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 258 (M^{+} , 35), 245 (38), 243 (40), 64 (68), 53 (62), 50 (44), 43 (70), 41 (100), 40 (60).

$^1\text{H-NMR}$: 6,87 (s); 6,46 (s); 3,79 (s, 3H); 1,64 (s, 6H).

4.2.16 6-Methoxy-2,3-dimethylmethylenedioxybenzaldehyd (58)

Summenformel : C₁₁H₁₂O₄
 Molmasse : 208,22 g/mol
 R_f-Wert : 0,35 (H/EE 4:1)



0,13 g (0,72 mmol) **57** und 0,16 ml (3,61 mmol) TMEDA werden in 15 ml THF abs. gelöst, anschließend werden bei 0° C 0,68 ml (1,08 mmol) n-BuLi (1,6 M in Hexan) zugetropft. Nachdem der Ansatz 15 min bei 0° C gerührt hat, werden 0,28 ml (6,31 mmol) DMF zugetropft und die Lösung weitere 30 min bei 0° C und 1,5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 0,5 ml ges. Ammoniumchloridlösung wird das Lsm am RV entfernt, der Rückstand an KG adsorbiert und einer FC (KG, H/EE 1:1) unterzogen. Man erhält so 0,15 g (0,72 mmol, 100 %) **58** als gelbes Öl.

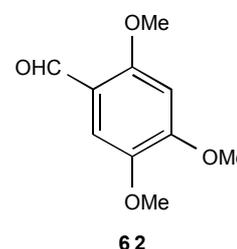
HRMS: Berechnet zu 208,0736, gefunden 208,0736 (±3 MMU).

MS (m/z (%)): 209 (M+1, 11), 208 (M⁺, 34), 94 (30), 53 (30), 51 (32), 43 (100), 41 (59), 39 (55).

¹H-NMR : 10,32 (s); 6,79 (d, 8,5 Hz); 6,25 (d, 8,5 Hz); 3,81 (s, 3H); 1,70 (s, 6H).

4.2.17 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (62)

Summenformel : C₁₀H₁₂O₄
 Molmasse : 196,20 g/mol
 R_f-Wert : 0,21 (DCM)



Bei 0° C tropft man vorsichtig 0,31 ml (3,39 mmol) Phosphorylchlorid zu 1,04 ml (13,56 mmol) DMF, entfernt die Kühlung und rührt noch weitere 10 min bei RT. Anschließend werden 0,50 ml (3,39 mmol) 1,2,4-Trimethoxybenzol zugetropft und 2h lang auf 75° C erhitzt. Man versetzt mit einem Überschuß an 1 M KOH und extrahiert den Ansatz dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lsm am RV entfernt, wodurch man 0,51 g (2,60 mmol, 77 %) **62** als weißen Feststoff erhält.

HRMS: Berechnet zu 196,0736, gefunden 196,0736 (± 3 MMU).

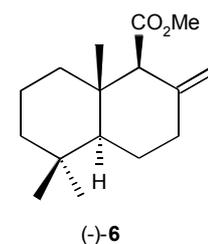
MS (m/z (%)): 196 (M^+ , 100), 181 (62), 153 (26), 150 (27), 125 (34), 110 (17).

$^1\text{H-NMR}$: 10,33 (s); 7,34 (s); 6,51 (s); 3,99 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 3,89 (s, 3H).

4.3 Drimane

4.3.1 (–)-Albicansäuremethylester ((–)-**6**)

Summenformel	: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$
Molmasse	: 250,38 g/mol
R_f -Wert	: 0,58 (H/EE 1:1)
$[\alpha]_D$: $-22,4^\circ$ ($c=1$, CHCl_3 , $23,5^\circ \text{C}$)



2,52 g (10,7 mmol) (–)-Albicansäure ((–)-**7**) werden in 60 ml MeOH gelöst und mit 10 ml NEt_4OH -Lösung (20% in Wasser) versetzt (pH-Kontrolle : $\text{pH} > 8$!). Das Lsm wird am RV entfernt. Der mit Toluol azeotrop getrocknete Rückstand wird in 50 ml THF gelöst und 3,0 ml (32 mmol) DMS zugetropft. Man läßt 5 min rühren, gibt anschließend zur Zerstörung des überschüssigen DMS 25%ige Ammoniaklösung zu und rührt weitere 15 min. Anschließend werden 125 ml H_2O zugegeben. Man extrahiert dreimal mit EE, filtriert die vereinigten organischen Extrakte über Kieselgel, entfernt das Lsm am RV und erhält 2,55 g (10,2 mmol) (–)-Albicansäuremethylester ((–)-**6**) als leicht gelbliches Öl. (Ausbeute 95 %). Um ein hochreines Produkt für die Drehwertbestimmung zu erhalten, wurde eine kleine Menge der Substanz durch FC mit Petrolether p.a. / *t*-BuOMe p.a. (25:1) weiter gereinigt.

Der racemische Albicansäuremethylester ((\pm)-**6**) ist nach analogem Verfahren aus (\pm)-Albicansäure ((\pm)-**7**) zugänglich.

IR (cm⁻¹): 3000 (m), 2940 (s), 2870 (m), 2850 (m), 1730 (s), 1650 (m), 1460 (m), 1440 (m), 1390 (m), 1375 (m), 1200 (m), 1170 (s).

MS (m/z %): 251 (M+1, 25), 250 (89, M⁺), 235 (68), 219 (11), 191 (29), 179 (24), 176 (56), 161, (40), 137 (100), 123 (72), 121 (69).

HRMS: Berechnet 250.1933, gefunden 250,1933 (±3 MMU).

(-)-Albicansäuremethylester ((-)-6) NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	39,1	1,16 1,54	9	63,1	2,78 (s)
2	18,9	1,41 1,45	10	39,1	-
3	42,2	1,18 1,39	11	172,0	-
4	33,4	-	12	108,3	4,64 (s) 4,80 (s)
5	54,6	1,05 dd (12,7/2,8)	13	33,5	0,85 (s, 3H)
6	23,3	1,40 1,67	14	21,7	0,81 (s, 3H)
7	36,3	2,04 2,40	15	14,2	1,03 (s, 3H)
8	143,8	-	O-Me	50,8	3,62 (s, 3H)

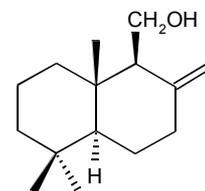
4.3.2 (+)-Albicanol ((+)-11)

Summenformel : C₁₅H₂₆O

Molmasse : 222,37 g/mol

R_f-Wert : 0,19 (H/EE 9:1)

[α]_D : +14,0° (c=1, CHCl₃, 24° C)



(+)-11

2,5 g (9,9 mmol) (-)-Albicansäuremethylester ((-)-6) werden in 50 ml CH₂Cl₂ gelöst, bei 0° C 40,0 ml (48,4 mmol) DIBAL (20%ig in Toluol) zugetropft und 30 min gerührt (DC-Kontrolle bis zur vollständigen Umsetzung). Die Lösung wird anschließend langsam auf eine Mischung aus 50 ml konz. HCl und 125 g Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und die

wäßrige Phase zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter KHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und über Kieselgel filtriert. Nach dem Entfernen des Lsm am RV erhält man 2,15 g (9,67 mmol) (+)-Albicanol ((+)-**11**) als farbloses Öl, das bei längerem Stehen zu einem weißen Wachs erstarrt (Ausbeute 98 %).

IR (cm^{-1}): 3600 (w), 3500-3300 (w), 3010 (s), 2930 (s), 2870 (s), 2850 (s), 1640 (m), 1460 (m), 1440 (m), 1390 (w), 1365 (w), 1260 (m), 1020 (s).

MS (m/z %): 222 (M^+ , 12), 207 (8), 204 (9), 191 (6), 189 (13), 137 (100), 123 (25), 109 (21), 95 (41).

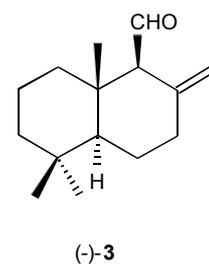
HRMS: Berechnet 222,1984, gefunden 222,1984 (± 3 MMU).

(+)-Albicanol ((+)-11) NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	39,0	1,19 1,64	9	59,2	1,95
2	19,2	1,47 1,52	10	38,9	-
3	42,0	1,17 1,38	11	58,7	3,74 (dd, 11,0/3,8 Hz) 3,81 (dd, 11,0/9,5 Hz)
4	33,4	-	12	106,3	4,62 (s) 4,92 (s)
5	55,2	1,10 (dd, 12,6/2,9 Hz)	13	33,6	0,85 (s, 3H)
6	24,1	1,32 1,72	14	21,7	0,78 (s, 3H)
7	37,9	2,00 2,40	15	15,3	0,69 (s, 3H)
8	147,8	-			

4.3.3 (-)-Albicanal ((-)-3)

Summenformel	: C ₁₅ H ₂₄ O
Molmasse	: 220,36 g/mol
R _f -Wert	: 0,69 (H/EE 9:1)
[α] _D	: -60,0° (c=1, CHCl ₃ , 23° C)



0,62 g (2,90 mmol) PCC werden in 15 ml abs. CH₂Cl₂ 15 min gerührt. Dann wird eine Lösung von 64 mg (0,29 mmol) (+)-Albicanol ((+)-11) in 5 ml abs. CH₂Cl₂ zugetropft. Nach ca. 40 min (DC-Kontrolle) wird der Ansatz über Kieselgel filtriert, mit CH₂Cl₂ eluiert und das Lsm am RV entfernt. Man erhält 62 mg (0,28 mmol) (-)-Albicanal ((-)-3) als farbloses Öl. (Ausbeute 97%).

IR (cm⁻¹): 3025 (m), 2950 (s), 2860 (m), 1720 (s), 1470 (m), 1365 (m), 1100 (w).

MS (m/z %): 220 (M⁺, 6), 207 (11), 193 (18), 177 (32), 137 (100), 123 (63), 109 (43), 95 (58), 81 (64), 69 (64), 55 (38).

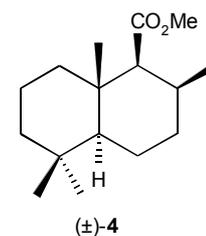
HRMS: Berechnet 220.1827, gefunden 220,1827 (±3 MMU).

(-)-Albicanal ((-)-3) NMR-Daten (500 MHz)

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	39,8	1,15 1,54	9	67,8	2,41
2	18,7	1,42 1,54	10	39,0	-
3	41,8	1,16 1,40	11	206,6	9,84 (d, 2,5 Hz)
4	33,4	-	12	109,2	4,42 (s) 4,88 (s)
5	53,9	0,99	13	33,5	0,85 (s, 3H)
6	23,0	1,40 1,67	14	21,9	0,83 (s, 3H)
7	36,7	2,02 2,39	15	16,0	1,12 (s, 3H)
8	145,0	-			

4.3.4 (±)-Drimansäuremethylester ((±)-4)

Summenformel : C₁₆H₂₈O₂
 Molmasse : 252,40 g/mol
 R_f-Wert : 0,45 (H/EE 17:1)



2,95 g (11,8 mmol) (±)-6 und 257 mg (0,720 mmol) (Ph₃P)₃RhCl werden in 60 ml Benzol und 30 ml MeOH gelöst und 4 h im leichten Wasserstoff-Strom kräftig gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lsm am RV entfernt, der Rückstand in Petrolether aufgenommen, über möglichst wenig Kieselgel filtriert und aus der erhaltenen klaren Lösung das Lsm am RV entfernt. Man erhält 2,59 g (±)-4 als farbloses Öl. (Ausbeute: 99 %.)

IR (cm⁻¹): 2930 (s), 2870 (m), 2850 (m), 1725 (s), 1460 (w), 1435 (w), 1390 (w), 1265 (w), 1205 (m), 1190 (m), 1175 (m), 1150 (m), 1110 (w).

HRMS: Berechnet zu 252,2089; gefunden 252,2089 (±3 MMU).

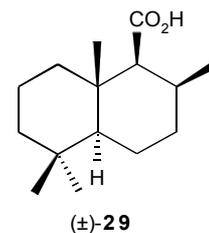
MS (m/z %): 252 (M⁺, 49), 237 (73), 221 (5), 205 (11), 196 (37), 177 (18), 163 (8), 137 (11), 123 (100), 109 (27), 101 (51), 95 (30), 81 (22), 69 (22), 55 (14).

(±)-Drimansäuremethylester ((±)-4) NMR-Daten (500 MHz)

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	39,5	0,90 1,60	9	59,3	2,20 (d, 4,8 Hz)
2	18,1	1,31 1,38	10	37,3	-
3	42,0	1,11 1,33	11	174,3	-
4	33,1	-	12	17,1	1,01 (d, 7,3 Hz, 3H)
5	55,9	0,74	13	33,3	0,80 (s, 3H)
6	17,2	1,40 1,43	14	21,5	0,78 (s, 3H)
7	33,9	1,55 1,59	15	16,1	1,18 (s, 3H)
8	31,4	2,17	-OMe	50,7	3,56 (s, 3H)

4.3.5 (±)-Drimansäure ((±)-29)

Summenformel : C₁₅H₂₆O₂
 Molmasse : 238,37
 R_f-Wert : 0,56 (H/EE 4:1)



6,31 g (25,0 mmol) (±)-Drimansäuremethylester ((±)-4) werden mit 21,03 g (250 mmol) Natriumethanthiolat in 125 ml DMF abs. gelöst. Man erhitzt 1 h unter RF, läßt den Ansatz auf RT abkühlen und gibt ein Gemisch aus 150 ml konz. Salzsäure und 300 ml Eis hinzu, um überschüssiges Ethanthiolat als Ethanthiol aus dem Ansatz zu entfernen. Nachdem die Lösung noch 10 min bei RT gerührt hat, gibt man 100 ml gesättigte Kochsalzlösung zu, extrahiert dreimal mit EE, vereinigt die organischen Phasen und entfernt das Lsm am RV. Der Rückstand wird in 50 ml Methanol aufgenommen und langsam mit 200 ml Wasser versetzt. Der hierbei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und am RV azeotrop mit Methanol getrocknet. Man erhält so 5,07 g (21,25 mmol, 85 %) (±)-29 als beigen Feststoff.

HRMS: Berechnet zu 238,1933; gefunden 238,1933 (±3 MMU).

MS (m/z %): 238 (M⁺, 16), 223 (52), 123 (100), 109 (34), 95 (34), 87 (34), 81 (39), 69 (57), 55 (49), 41 (82).

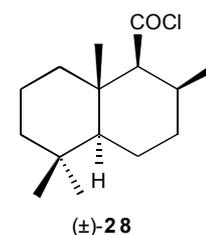
(±)-Drimansäure ((±)-29) NMR-Daten (300 MHz)

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	39,5	0,97 1,81	9	59,4	2,26 (d, 4,7 Hz)
2	18,1	1,35 1,61	10	37,2	-
3	42,1	1,16 1,36	11	180,7	-
4	33,2	-	12	17,2	1,08 (d, 7,4 Hz, 3H)
5	55,9	0,79	13	33,4	0,84 (s, 3H)
6	17,2	1,46 (2H)	14	21,6	0,82 (s, 3H)
7	34,0	1,64 (2H)	15	16,7	1,19 (s, 3H)
8	31,5	2,31			

4.3.6 (±)-Drimansäurechlorid ((±)-28)

Summenformel : C₁₅H₂₅ClO

Molmasse : 256,82



0,77 g (3,23 mmol) (±)-Drimansäure ((±)-29) werden in 40 ml abs. Methylenchlorid gelöst und mit 2,77 ml (32,30 mmol) Oxalylchlorid und drei Tropfen DMF abs. versetzt. Nachdem die Gasentwicklung beendet ist, wird der Ansatz noch 30 min unter RF erhitzt. Das Lsm wird am RV entfernt, der Rückstand unter Argon in THF abs. aufgenommen und unmittelbar für weitere Reaktionen eingesetzt.

(±)-Drimansäurechlorid ((±)-28) NMR-Daten (300 MHz)

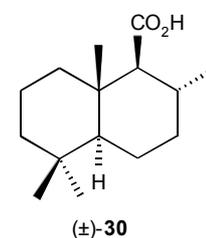
Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	39,4	1,03 1,84	9	73,0	2,77 (d, 4,7 Hz)
2	17,9	1,39 1,60	10	39,2	-
3	41,8	1,14 1,37	11	173,4	-
4	33,1	-	12	16,9	1,08 (d, 7,4 Hz, 3H)
5	55,3	0,76	13	33,4	0,88 (s, 3H)
6	17,1	1,39 1,49	14	21,5	0,80 (s, 3H)
7	33,4	1,70 (2H)	15	16,3	1,17 (s, 3H)
8	30,8	2,65			

4.3.7 (±)-8-epi-Drimansäure ((±)-30)

Summenformel : C₁₅H₂₆O₂

Molmasse : 238,37

R_F-Wert : 0,46 (RP, MeCN)



0,10 g (0,42 mmol) (±)-7 werden in 20 ml Methanol / EE (1:1) in Gegenwart von 0,05 g Pd / C gelöst. Die Lösung wird anschließend evakuiert und wieder mit Stickstoff begast, dieser Vorgang wird insgesamt dreimal wiederholt, dann wird unter Wasserstoffatmosphäre 24 h bei 30° C gerührt. Der Ansatz wird über Natriumsulfat filtriert und mit Diethylether nacheluiert.

Nach dem Entfernen des Lsm am RV erhält man 0,10 g (0,42 mmol, 100 %) (\pm)-**30** als farbloses Öl, welches bei längerem Stehen zu einem wachsartigen Feststoff erstarrt.

HRMS: Berechnet zu 238,1933; gefunden 238,1933 (± 3 MMU).

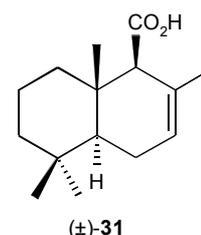
MS (m/z %): 238 (M^+ , 26), 223 (74), 182 (23), 123 (100), 109 (34), 95 (34), 81 (35), 69 (47), 55 (38), 41 (53)

(\pm)-8-epi-Drimansäure ((\pm)-30**) NMR-Daten (300 MHz)**

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	39,9	1,21 1,40	9	64,8	1,73 (d, 11,5 Hz)
2	18,6	1,42 1,57	10	37,1	-
3	42,0	1,15 1,39	11	180,8	-
4	33,2	-	12	20,8	0,84 (d, 5,8 Hz)
5	54,2	0,84	13	33,4	0,84 (s, 3H)
6	21,5	1,32 1,57	14	21,7	0,82 (s, 3H)
7	35,3	0,96 1,83	15	14,5	1,03 (s, 3H)
8	29,7	1,88 (d, 5,8 Hz)			

4.3.8 (\pm)-7,8-Drimensäure ((\pm)-31**)**

Summenformel : $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$
 Molmasse : 236,36 g/mol
 R_f -Wert : 0,48 (RP, MeCN)



Zu einer Lösung von 0,10 g (0,42 mmol) (\pm)-**7** in 30 ml MeOH / EE (1:1) und 2 ml THF werden 0,56 g (4,20 mmol) N,N-Dimethylbenzylamin gegeben und für 10 min bei RT gerührt, anschließend werden 0,05 g Pd / C zugegeben. Die Lösung wird nun evakuiert und wieder mit Stickstoff begast, dieser Vorgang wird insgesamt dreimal wiederholt, dann wird unter Wasserstoffatmosphäre 4 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man 2 ml konz. Salzsäure zur Reaktionslösung, filtriert über Watte ab, extrahiert dreimal mit EE und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lsm am RV entfernt. Man erhält 0,98 g (0,40 mmol, 98 %) (\pm)-**31** als eine klare Flüssigkeit, welche nach einiger Zeit zu einem wachsartigen Feststoff erstarrt.

HRMS: Berechnet zu 236,1776; gefunden 236,1776 (± 3 MMU).

MS (m/z %): 236 (M^+ , 14), 124 (69), 109 (100), 81 (22), 69 (22), 55 (19), 41 (38).

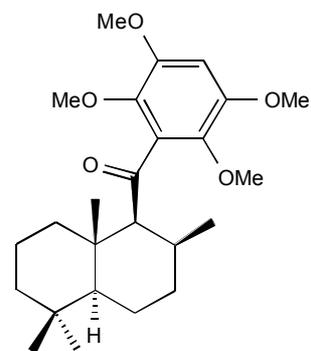
(\pm)-7,8-Drimensäure ((\pm)-31) NMR-Daten (300 MHz)

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	40,3	1,26 1,78	9	62,0	2,89 (br)
2	18,6	1,45 1,55	10	36,2	-
3	42,0	1,18 1,45	11	179,3	-
4	33,0	-	12	21,3	1,66 (s, 3H)
5	49,3	1,20	13	33,3	0,86 (s, 3H)
6	23,6	1,90 2,00	14	21,9	0,90 (s, 3H)
7	124,6	5,55 (br)	15	14,8	0,97 (s, 3H)
8	128,7	-			

4.4 Spongiachinon

4.4.1 (±)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-driman-11-on ((±)-10)

Summenformel : C₂₅H₃₈O₅
 Molmasse : 418,58
 R_F-Wert : 0,54 (H/EE 1:1)



(±)-10

1,37 g (6,91 mmol) mit MeCN azeotrop getrocknetes TMB und 1,14 ml (7,61 mmol) TMEDA werden unter Argon in 25 ml THF abs. gelöst und anschließend bei 0° C 3,04 ml (7,61 mmol) n-BuLi in Hexan zugetropft. Man läßt 30 min bei 0° C rühren und gibt dann eine Lösung von 0,92 g (3,45 mmol) (±)-Drimansäuremethylester ((±)-4) in 40 ml THF abs. zu. Nach 1 h bei 0° C wird mit 2 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und weitere 5 min gerührt. Der Ansatz wird an KG adsorbiert und einer FC in H/EE (4:1) unterzogen. Man erhält 0,48 g (1,14 mmol, 33 %) (±)-10 als leicht gelbliches Öl und zusätzlich 0,50 g (1,98 mmol, 57 %) nicht umgesetztes (±)-4.

IR (cm⁻¹): 3020 s, 2938 m, 2848 w, 2400 vw, 2252 vw, 1697 m, 1590 vw, 1482 m, 1252 m, 908 s.

HRMS: Berechnet zu 418,2719; gefunden 418,2719 (±3 MMU).

MS (m/z %): 418 (M⁺, 17), 267 (4), 226 (8), 225 (100), 210 (7), 195 (6).

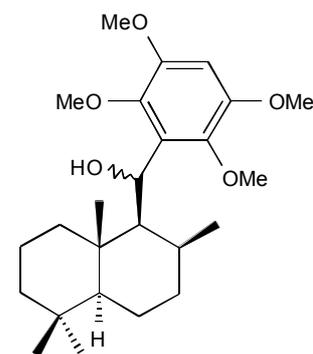
(±)-10 NMR-Daten (360 MHz)

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	38,4	1,17 1,99	13	33,6	0,80 (s, 3H)
2	18,3	1,67	14	21,8	0,82 (s, 3H)

		1,37			
3	42,2	1,33 1,14	15	17,5	1,33 (s, 3H)
4	33,2	-	1'	149,0	-
5	56,0	0,79	2'	133,3	-
6	17,5	1,45 (2H)	3'	138,6	-
7	34,5	1,46 1,58	4'	98,7	6,49 (s)
8	30,0	2,25	5'	138,6	-
9	67,1	2,80 (d,3,9 Hz)	6'	133,3	-
10	38,4	-	7', 10'	62,1	3,71 (s, 6H)
11	206,0	-	8', 9'	56,3	3,83 (s, 6H)
12	17,2	1,05 (d, 7,4 Hz, 3H)			

4.4.2 (\pm) -(11*R*)/(11*S*)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-driman-11-ol ((\pm) -**5_{a,b}**)

Summenformel : C₂₅H₄₀O₅
 Molmasse : 420,59
 R_f-Wert : 0,36 (H/A 4:1)



(\pm) -**5_{a,b}**

0,37 g (0,88 mmol) in 50 ml abs. Methylenchlorid gelöstes (\pm) -**10** werden bei 0° C vorsichtig mit 4,42 ml (4,42 mmol) DIBAL-Lösung (1M in CH₂Cl₂) versetzt und 20 min gerührt. Zur Zerstörung des überschüssigen DIBALS wird der Ansatz auf ein Gemisch von 15 g Eis und 5 ml konzentrierter Salzsäure gegossen und weitere 5 min gerührt. Anschließend trennt man die organische Phase ab, extrahiert noch zweimal mit EE, filtriert die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/KG, eluiert mit EE nach und entfernt das Lsm am RV. Das so erhaltene Rohprodukt wird mittels FC in H/EE (4:1) aufgereinigt. Man erhält 0,35 g (0,83 mmol, 95%) sauberes (\pm) -**5_{a,b}** als farbloses Öl, das bei längerem Stehen zu einem glasartigen Feststoff erstarrt.

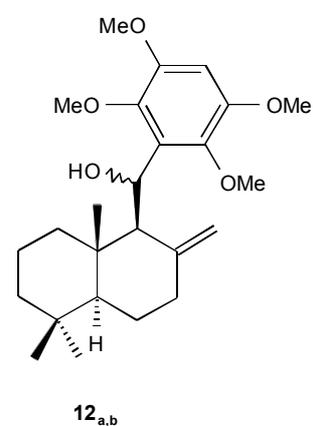
HRMS: Berechnet zu 420,2876; gefunden 420,2876 (± 3 MMU).

MS (m/z %): 420 (M⁺, 3), 228 (11), 227 (100), 212 (15), 197 (8).

Bei dem Produkt handelt es sich aufgrund des neu erzeugten Stereozentrums an C-11 des Drimangerüstes um ein Diastereomerengemisch. Daher wurde auf eine weitere spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.4.3 (11*R*)/(11*S*)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-drim-8(12)-en-11-ol (**12_{a,b}**)

Summenformel : C₂₅H₃₈O₅
Molmasse : 418,58
R_f-Wert : 0,21 (H/EE 7:1)

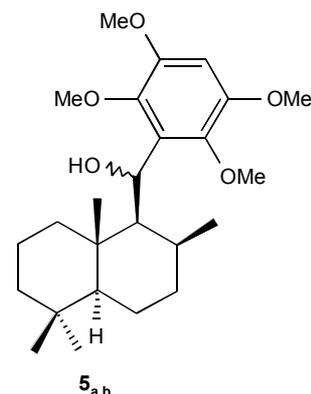


0,96 g (4,9 mmol) mit Toluol azeotrop getrocknetes TMB werden bei -78° C mit 0,81 ml (5,3 mmol) TMEDA in 60 ml abs. THF gelöst und bei -78° C 2,67 ml (5,34 mmol) n-BuLi (2 M in Cyclohexan) zugegeben. Nach 30 min wird eine Lösung von 0,73 g (3,3 mmol) (-)-Albicanal ((-)-**3**) in 25 ml THF zugetropft. Nach weiteren 30 min wird mit 1 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und das Lsm am RV entfernt. Der Rückstand wird in MeOH/H₂O (80:20) aufgenommen und abfiltriert. Weitere Aufreinigung erfolgte mittels MPLC (RP-8 Säule, MeOH/H₂O (80:20)), wobei man schließlich 1,17 g (2,80 mmol) Kupplungsprodukt **12_{a,b}** als weißen Feststoff erhält (Ausbeute 85 %).

Bei dem Produkt handelt es sich aufgrund des neu erzeugten Stereozentrums an C-11 des Drimangerüstes um ein Diastereomerengemisch. Daher wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.4.4 Hydrierung von **12_{a,b}**

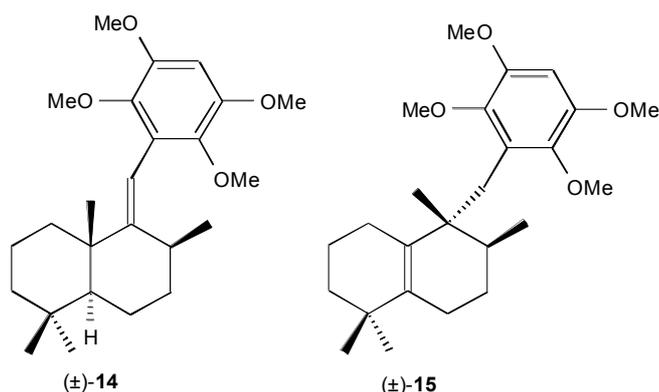
Summenformel	: C ₂₅ H ₄₀ O ₅
Molmasse	: 420,59
R _F -Wert	: 0,36 (H/A 4:1) 0,49 (MeCN/RP-DC)



Man löst 1,35 g (3,23 mmol) **12_{a,b}** in einem Gemisch von 100 ml Methanol und 40 ml EE und gibt dazu 0,50 g Palladium auf Aktivkohle (ca. 10% Palladiumgehalt). Das Reaktionsgefäß wird jeweils zweimal evakuiert und anschließend mit Stickstoff begast, um den Luftsauerstoff zu entfernen. Anschließend begast man mit Wasserstoff und hält den Ansatz für 1-2 h unter leichtem Wasserstoffstrom. Da sich Edukt und Produkt auf Kieselgel kaum in ihren R_F-Werten unterscheiden, ist eine Detektion des Reaktionsendes nur durch RP-DC möglich. Ist der Umsatz vollständig, wird über KG filtriert, mit EE nacheluiert und anschließend das Lsm am RV entfernt. Man erhält 1,27 g (3,02 mmol, 94%) **5_{a,b}** als farblosen glasartigen Feststoff.

Bei dem Produkt handelt es sich um ein Diastereomeregemisch. Daher wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.4.5 (±)-*E*-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-drim-9(11)-en ((±)-14) und (±)-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-1,2,5,5-tetramethyl-1-[(2,3,5,6-tetramethoxyphenyl)-methyl]-naphthalin ((±)-15)



	(±)- 14	(±)- 15
Summenformel	C ₂₅ H ₃₈ O ₄	C ₂₅ H ₃₈ O ₄
Molmasse	402,58	402,58
R _f -Wert	0,60 (H/A 4:1)	0,70 (H/A 4:1)
Schmelzpunkt	83° C	89° C

5 mg azeotrop getrocknetes p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und 0,6 ml (2,92 mmol) TCTFA werden unter Schutzgas in 15 ml Benzol gelöst und dann eine Lösung von 0,44 g (1,04 mmol) (±)-**5**_{a,b} in 15 ml Benzol langsam zugetropft. Man erhitzt 1 h unter RF, läßt den Ansatz auf RT abkühlen und verteilt ihn anschließend zwischen Diethylether und gesättigter Natriumcarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat/KG filtriert und das Lsm am RV entfernt. Zur weiteren Aufreinigung wird der Rückstand an KG adsorbiert und einer FC (KG, H/A 15:1) unterzogen. Man erhält 0,13 g (0,31 mmol, 30%) (±)-**14** und 0,16 g (0,40 mmol, 38%) (±)-**15** als weiße Feststoffe.

Spektroskopische Daten von (±)-**14** :

IR (cm⁻¹): 3427 vbr, 3018 s, 2968 w, 2914 w, 2846 w, 2398 w, 2360 w, 2330 w, 1654 w, 1261 w, 1222 m, 1204 m, 1095 w, 1041 w, 669 s.

HRMS: Berechnet zu 402,2770; gefunden 402,2770 (±3 MMU).

MS (m/z %): 402 (M⁺, 100), 264 (25), 211 (14), 95 (8).

(±)-14 NMR-Daten (500 MHz)

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	38,9	1,86 1,51	13	33,4	0,87 (s, 3H)
2	18,9	1,70 1,53	14	21,8	0,87 (s, 3H)
3	42,1	1,39 1,17	15	22,4	1,19 (s, 3H)
4	33,9	-	1'	128,9	-
5	54,9	0,97	2'	140,2	-
6	17,8	1,53 1,56	3'	148,7	-

7	33,9	1,52 1,33	4'	96,5	6,42 (s)
8	32,2	2,74	5'	148,7	-
9	158,1	-	6'	140,2	-
10	40,9	-	7', 10'	60,5	3,62 (s, 6H)
11	110,2	5,91 (s)	8', 9'	56,2	3,83 (s, 6H)
12	21,3	1,06 (d, 7,5 Hz, 3H)			

Spektroskopische Daten von (\pm)-**15** :

IR (cm⁻¹): 3103 s, 2973 w, 2918 w, 2844 w, 2396 w, 2360 w, 2336 w, 1226 m, 1200 m, 1034 w, 663 m.

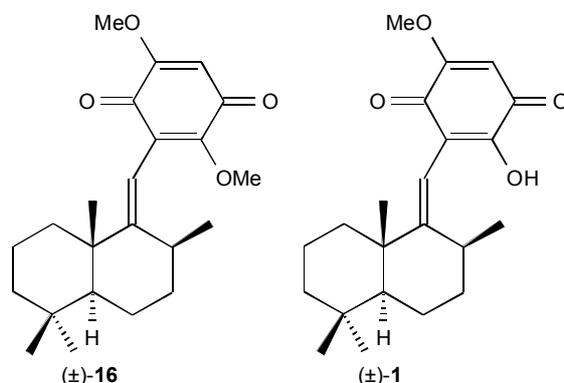
HRMS: Berechnet zu 402,2770; gefunden 402,2770 (\pm 3 MMU).

MS (m/z %): 402 (M⁺, 14), 233 (64), 212 (62), 191 (100), 135 (8).

(\pm)-15 NMR-Daten (360 MHz)

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H (J/Hz)
1	26,3	1,89 2,15	12	15,1	0,68 (d, 6,9 Hz, 3H)
2	20,2	1,61 (2H)	13	27,8	1,02 (s, 3H)
3	40,1	1,37 1,43	14	28,9	0,95 (s, 3H)
4	34,2	-	15	20,1	0,73 (s, 3H)
5	134,1	-	1'	128,3	-
6	20,6	1,87 2,01	2', 6'	142,2	-
7	25,8	1,39 2,11	3', 5'	148,6	-
8	33,1	1,79	4'	96,7	6,42 (s)
9	42,6	-	7', 10'	60,1	3,70 (s, 6H)
10	132,4	-	8', 9'	55,9	3,83 (s, 6H)
11	32,9	2,64 (d, 12,8 Hz) 2,77 (d, 12,8 Hz)			

4.4.6 (\pm) -*E*-3-(Drim-9'(11')-en-11'-yl)-2,5-dimethoxy-1,4-benzochinon ((\pm)-16) und (\pm) -Spongiachinon ((\pm)-1)



	(\pm)-16	(\pm)-1
Summenformel	C ₂₃ H ₃₂ O ₄	C ₂₂ H ₃₀ O ₄
Molmasse	372,51	358,48
R _F -Wert	0,87 (H/EE 1:1)	0,44 (H/EE 1:1)
Schmelzpunkt	-	158° C

Herstellung der CAN-Lösung :

1,15 ml einer 1,19 molaren Stammlösung von CAN in H₂O werden mit jeweils 5 ml H₂O und MeCN versetzt. Man erhält eine ca. 0,1 molare Lösung von CAN in H₂O/MeCN (1:1), die für die Oxidation verwendet wird.

CAN-Oxidation von (\pm)-14 :

0,11 g (0,27 mmol) (\pm)-14 werden in 75 ml MeCN/DMF (2:1) gelöst. Anschließend werden bei RT langsam 11,2 ml (1,37 mmol) frisch bereitete CAN - Lösung zugetropft. Wenn das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar ist, werden 15 ml wässrige Perchlorsäure (10% in H₂O) zugegeben. Nach 15 min wird der Ansatz mit dem gleichen Volumen H₂O verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit H₂O, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet und das Lsm am RV entfernt. Weitere Aufreinigung mittels FC in H/EE 4:1 liefert 30 mg (0,08 mmol, 30 %) (\pm)-16 als gelbes Öl und außerdem 4 mg (0,01 mmol, 4 %) (\pm)-1 als orangegelbes Öl, das bei längerem Stehen zu einem roten Feststoff erstarrt.

Spektroskopische Daten von (\pm)-**16** :

IR (cm^{-1}): 3019 s, 2967 w, 2916 w, 2852 w, 2403 w, 2361 m, 2335 w, 2254 w, 1652 m, 1263 w, 1228 m, 1205 m, 908 s, 665 s.

HRMS: Berechnet zu 372,2301; gefunden 372,2301 (± 3 MMU).

MS (m/z %): 373 ($M+1$, 46), 372 (M^+ , 100), 290 (13), 275 (11), 234 (75), 222 (57), 220 (54), 202 (15), 189 (17), 69 (14).

(\pm)-**16** NMR-Daten (500 MHz)

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	38,5	1,41 1,82	13	33,3	0,85 (s, 3H)
2	18,7	1,67 1,53	14	21,8	0,85 (s, 3H)
3	41,9	1,14 1,38	15	22,3	1,16 (s, 3H)
4	33,9	-	1'	124,0	-
5	54,3	0,95	2'	182,3	-
6	17,6	1,53 (2H)	3'	159,0	-
7	33,6	1,53 (2H)	4'	105,2	5,78 (s)
8	32,8	2,48	5'	183,2	-
9	161,7	-	6'	154,5	-
10	41,1	-	7'	56,4	3,95 (s, 3H)
11	108,8	5,64 (s)	8'	61,0	3,79 (s, 3H)
12	21,5	1,03 (d, 7,5 Hz, 3H)			

Spektroskopische Daten von (\pm)-**1** :

IR (cm^{-1}): 3687 w, 3616 w, 3017 s, 2976 w, 2916 w, 2848 w, 2401 w, 2361 w, 2335 w, 1653 w, 1521 w, 1227 m, 1205 m, 1046 w, 930 w, 669 m.

HRMS: Berechnet zu 358,2144; gefunden 358,2144 (± 3 MMU).

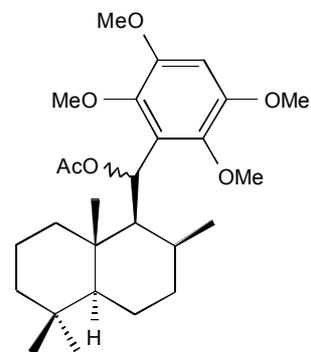
MS (m/z %): 359 ($M+1$, 32), 358 (M^+ , 100), 342 (93), 220 (71), 208 (53), 207 (74), 191 (21), 168 (31), 69 (21).

(±)-1 NMR-Daten (500 MHz)

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	38,5	1,48 1,79	13	33,5	0,86 (s, 3H)
2	18,9	1,51 1,67	14	21,9	0,87 (s, 3H)
3	41,9	1,18 1,36	15	22,4	1,17 (s, 3H)
4	34,0	-	1'	125,5	-
5	54,4	1,02	2'	181,3	-
6	17,6	1,55 (2H)	3'	161,3	-
7	33,7	1,55 (2H)	4'	102,3	5,84 (s)
8	33,4	2,52	5'	182,7	-
9	163,1	-	6'	150,2	-
10	41,3	-	7'	56,8	3,84 (s, 3H)
11	106,9	5,53 (s)	-OH	-	7,28 (s, 3H)
12	21,9	1,08 (d, 7,5 Hz, 3H)			

4.4.7 (8*S*, 11*R*)/(8*S*, 11*S*)-11-(2',3',5',6'-Tetramethoxyphenyl)-driman-11-yl-acetat (**17_{a,b}**)

Summenformel : C₂₇H₄₂O₆
 Molmasse : 462,63
 R_f-Wert : 0,42 (H/A 4:1)

**17_{a,b}**

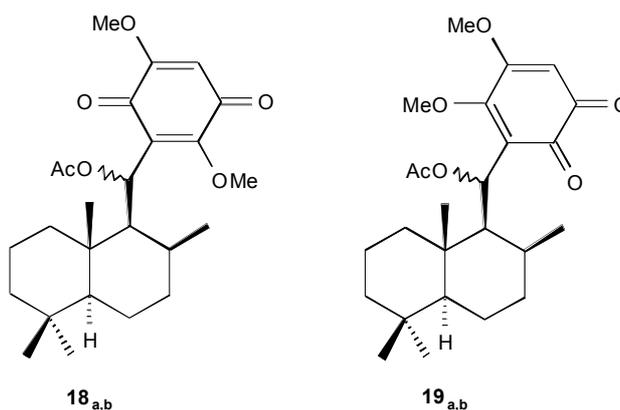
0,70 g (1,66 mmol) **5_{a,b}** werden mit 41 mg (0,33 mmol) DMAP in 15 ml absolutem Pyridin gelöst. Anschließend gibt man 1,60 ml (16,60 mmol) Acetanhydrid zu und erhitzt 4 h unter RF. Zur Aufarbeitung gibt man den abgekühlten Ansatz vorsichtig auf eine Mischung von EE / Eiswasser / gesättigte Natriumchloridlösung (1:1:1, ca 60 ml), trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit EE. Die vereinigten organischen Extrakte werden anschließend nacheinander zweimal mit 0,5 M Salzsäure, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat filtriert und das Lsm am RV entfernt. Anschließend FC (KG, H/EE 3:1) liefert 0,60 g (1,30 mmol, 78 %) **17_{a,b}** als leicht gelblichen, glasartigen Feststoff.

MS (m/z %): 462 (M^+ , 55), 227 (100), 43(37), 212(11).

HRMS: Berechnet zu 462,2981; gefunden 462,2981 (± 3 MMU).

Da es sich bei **17_{a,b}** um ein Diastereomergemisch handelt, wurde auf eine weitere spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.4.8 (8'S, 11'R)/(8'S, 11'S)-3-(11'-Acetoxymannan-11'-yl)-2,5-dimethoxy-1,4-benzochinon (18_{a,b}) und (8'S, 11'R)/(8'S, 11'S)-3-(11'-Acetoxymannan-11'-yl)-4,5-dimethoxy-1,2-benzochinon (19_{a,b})



	18_{a,b}	19_{a,b}
Summenformel	C ₂₅ H ₃₆ O ₆	C ₂₅ H ₃₆ O ₆
Molmasse	432,56	432,56
R _f -Wert	0,31 (H/A 4:1)	0,22 (H/A 4:1)

Herstellung der CAN-Lösung :

1,36 ml einer 1,19 molaren Stammlösung von CAN in H₂O werden mit jeweils 7 ml H₂O und MeCN versetzt. Man erhält eine ca. 0,1 molare Lösung von CAN in H₂O/MeCN (1:1), die für die Oxidation verwendet wird.

CAN-Oxidation von **17_{a,b}** :

0,15 g (0,32 mmol) **17_{a,b}** werden in 30 ml MeCN/DMF (2:1) gelöst. Anschließend werden bei RT langsam 15,36 ml (1,62 mmol) frisch bereitete CAN - Lösung zugetropft. Nach 15 min wird der Ansatz mit dem gleichen Volumen H₂O verdünnt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit H₂O und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und das Lsm am RV entfernt. Weitere Aufreinigung mittels FC (KG, H/EE 3:1) liefert 18 mg (0,04 mmol, 5 %) **18_{a,b}** als gelbes Öl und außerdem 70 mg (0,16 mmol, 50 %) **19_{a,b}** als orangeroten Feststoff. Daneben konnten 5 mg (0,01 mmol, 4 %) Spongiachinon (**1**) isoliert werden (Daten siehe 4.4.6).

Spektroskopische Daten von **18_{a,b}** :

HRMS: Berechnet zu 432,2512; gefunden 432,2512 (± 3 MMU).

MS (m/z %): 432 (M⁺, 1), 372 (12), 240 (30), 221 (12), 123 (9), 198 (100), 69 (9).

Spektroskopische Daten von **19_{a,b}** :

HRMS: Berechnet zu 432,2512; gefunden 432,2512 (± 3 MMU).

MS (m/z %): 432 (M⁺, 5), 372 (90), 234 (26), 212 (27), 210 (34), 198 (81), 170 (100), 168 (34), 69 (27), 43 (27).

Auf eine weiterführende spektroskopische Charakterisierung wurde verzichtet, da es sich bei **18_{a,b}** und **19_{a,b}** um Diastereomeregemische handelt.

4.4.9 Umsetzung von **19_{a,b}** zu Spongiachinon (**1**)

Umsetzung von **19_{a,b}** mit Perchlorsäure

30 mg (0,07 mmol) **19_{a,b}** werden in 15 ml MeCN gelöst und anschließend unter Rühren ca. 5-10 ml wäßrige Perchlorsäure (10 % in H₂O) zugetropft bis die Farbe der Lösung langsam von orangerot nach gelb umschlägt. Man läßt noch 1 h bei RT rühren, verteilt den Ansatz dann

zwischen gesättigter Kochsalzlösung, H₂O und Diethylether (1:1:1), trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit Diethylether und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Anschließende FC (KG, H/EE 1:1) ergibt 12 mg (0,03 mmol, 48 %) **1** als roten Feststoff (Daten von **1** siehe 4.4.6).

Umsetzung von **19**_{a,b} mit p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat

26 mg (0,06 mmol) **19**_{a,b} werden mit 24 mg (0,13 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 5 ml trockenem Benzol 2 h lang bei 35° C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der gesamte Ansatz an KG adsorbiert und einer FC (KG, H/EE 1:1) unterzogen. Man erhält so 16 mg (0,05 mmol, 74 %) **1** als roten Feststoff (Daten von **1** siehe 4.4.6).

4.4.10 Methylierung von **1** zum (-)-Spongiachinonmethylether ((-)-**16**)

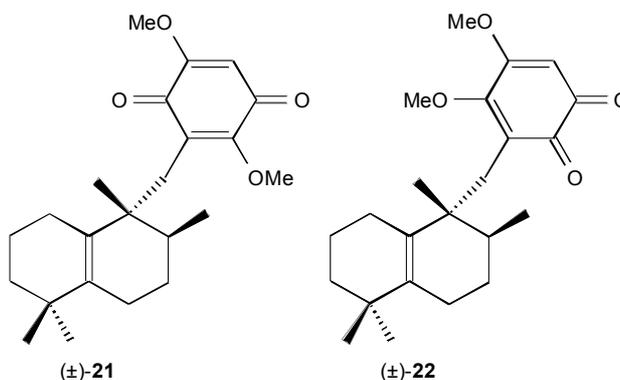
20 mg (0,06 mmol) **1** werden in 20 ml mit Kaliumcarbonat gesättigtem Aceton gelöst. Anschließend werden 0,03 ml (0,56 mmol) Methyljodid zugetropft. Man läßt den Ansatz bei RT 24 h lang rühren, versetzt dann mit 1 ml 1 M Natronlauge (zur Zerstörung des überschüssigen Methyljodids) und läßt weitere 30 min rühren. Der komplette Ansatz wird an KG adsorbiert und nach anschließender FC in H/EE (1:1) erhält man 20 mg (0,05 mmol, 95 %) (-)-**16** als gelbes Öl. Zur Bestimmung des Drehwertes wurde die Substanz ein weiteres Mal auf der MPLC aufgereinigt und an der HV-Pumpe getrocknet.

$[\alpha]_D$: -81,6° (c=1, CHCl₃, 23,5° C)

$[\alpha]_D$: -81,2° (c=0,5, CHCl₃, 23° C) [35]

(Weitere Daten von **16** siehe 4.4.6)

4.4.11 (\pm) -Isomamanuthachinonmethylether (\pm) -**21** und (\pm) -3- $[(1R,2S)/(1S,2R)$ -1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-1,2,5,5-tetramethyl- naphthalin-1-methyl]-4,5-dimethoxy-1,2-benzochinon (\pm) -**22**



	(\pm) - 21	(\pm) - 22
Summenformel	$C_{23}H_{32}O_4$	$C_{23}H_{32}O_4$
Molmasse	372,51	372,51
R_f -Wert	0,66 (H/EE 1:1)	0,47 (H/EE 1:1)
Schmelzpunkt	60° C	105° C

Herstellung der CAN-Lösung :

1,62 ml einer 1,19 molaren Stammlösung von CAN in H_2O werden mit jeweils 7 ml H_2O und MeCN versetzt. Man erhält eine ca. 0,1 molare Lösung von CAN in $H_2O/MeCN$ (1:1), die für die Oxidation verwendet wird.

0,16 g (0,38 mmol) (\pm) -**15** werden in 50 ml MeCN/DMF (1:1) gelöst. Anschließend werden bei RT langsam 15,62 ml (1,92 mmol) frisch bereitete CAN - Lösung zugetropft. Nach 15 min wird der Ansatz mit dem gleichen Volumen H_2O verdünnt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit H_2O , einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und das Lsm am RV entfernt. Weitere Aufreinigung mittels FC (KG, H/EE 3:1) liefert 29 mg (0,08 mmol, 21 %) (\pm) -**21** als orangefelben Feststoff und außerdem 87 mg (0,23 mmol, 62 %) (\pm) -**22** als roten Feststoff.

Spektroskopische Daten von (\pm)-**21** :

IR (cm^{-1}) : 3020 s, 2972 w, 2913 w, 2846 w, 2399 w, 1525 w, 1210 s, 1044 w, 668 s.

HRMS: Berechnet zu 372,2301; gefunden 372,2301 (± 3 MMU).

MS (m/z %): 372 (M^+ , 2), 191 (100), 189 (9), 135 (12), 121 (11), 95 (13), 69 (14).

(\pm)-21 NMR-Daten (500 MHz)

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	26,6	1,81 2,08	13	28,8	0,92 (s, 3H)
2	20,0	1,55 (2H)	14	28,0	0,98 (s, 3H)
3	40,1	1,34 1,41	15	21,9	0,77 (s, 3H)
4	34,4	-	1'	129,9	-
5	134,9	-	2'	183,5	-
6	20,7	1,85 2,00	3'	158,9	-
7	25,8	1,31 2,06	4'	105,3	5,70 (s)
8	34,5	1,50	5'	183,5	-
9	42,6	-	6'	157,1	-
10	131,3	-	7'	60,9	4,01 (s, 3H)
11	32,2	2,52 (d, 12,8 Hz) 2,69 (d, 12,8 Hz)	8'	55,7	3,78 (s, 3H)
12	15,6	0,76 (d, 7,4 Hz, 3H)			

Spektroskopische Daten von (\pm)-**22** :

IR (cm^{-1}) : 3020 s, 2974 w, 2916 w, 2846 w, 2397 w, 2361 w, 2335 w, 1654 m, 1223 s, 1208 s, 669 s.

HRMS: Berechnet zu 372,2301; gefunden 372,2301 (± 3 MMU).

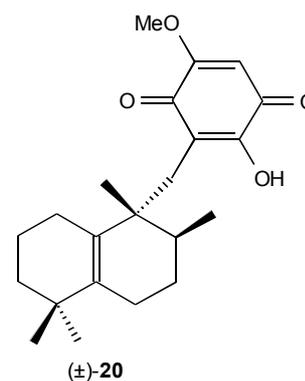
MS (m/z %): 372 (M^+ , 2), 191 (100), 184 (10), 135 (12), 95 (15), 69 (18), 41 (13).

(±)-22 NMR-Daten (500 MHz)

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	26,5	1,85 2,05	13	28,9	0,93 (s, 3H)
2	19,9	1,52 1,57	14	28,0	0,98 (s, 3H)
3	39,9	1,35 1,42	15	22,0	0,76 (s, 3H)
4	34,3	-	1'	129,9	-
5	135,2	-	2'	181,5	-
6	20,7	1,87 2,01	3'	182,5	-
7	25,8	1,33 2,01	4'	101,3	5,67 (s)
8	34,3	1,52	5'	166,5	-
9	42,7	-	6'	159,6	-
10	131,1	-	7'	61,4	3,84 (s, 3H)
11	32,6	2,48 (d, 12,9 Hz) 2,66 (d, 12,9 Hz)	8'	56,7	3,88 (s, 3H)
12	15,4	0,75 (d, 7,1 Hz, 3H)			

4.4.12 (±)-Isomamanuthachinon ((±)-20)Summenformel : $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$

Molmasse : 358,48

 R_T -Wert : 0,64 (EE)

90 mg (0,24 mmol) (±)-**22** werden in 15 ml MeCN gelöst, mit 5 ml wässriger Perchlorsäure (10 % in H_2O) versetzt und bei RT 30 min gerührt. Der Ansatz wird mit der gleichen Menge H_2O verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit H_2O , einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat filtriert. Weitere Aufreinigung erfolgt durch FC (KG, H/EE 3:1). Man erhält 82 mg (0,23 mmol, 95 %) (±)-**20** als gelben Feststoff.

IR (cm⁻¹): 3622 w, 3020 s, 2972 w, 2914 w, 2845 w, 2399 w, 1606 w, 1260 w, 1225 m, 1205 m, 1043 w, 927 w, 667 s.

HRMS: Berechnet zu 358,2144; gefunden 358,2144 (±3 MMU).

MS (m/z %): 358 (M⁺, 1), 191 (100), 170 (10), 135 (12), 121 (12), 95 (12), 69 (12), 55 (10).

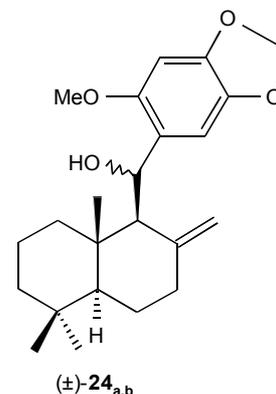
(±)-20 NMR-Daten (500 MHz)

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	26,5	1,85 2,12	13	29,0	0,93 (s, 3H)
2	20,0	1,58 (2H)	14	28,0	0,97 (s, 3H)
3	40,0	1,35 1,42	15	21,9	0,81 (s, 3H)
4	34,3	-	1'	117,9	-
5	135,0	-	2'	182,6	-
6	20,8	1,88 2,01	3'	161,4	-
7	25,8	1,30 2,05	4'	101,9	5,83 (s)
8	34,5	1,52	5'	182,2	-
9	42,7	-	6'	152,8	-
10	131,4	-	7'	56,7	3,84 (s, 3H)
11	32,2	2,54 (d, 13,1 Hz) 2,68 (d, 13,1 Hz)	-OH	-	7,33 (s)
12	15,4	0,75 (d, 6,8 Hz, 3H)			

4.5 Siphonodictyal B Derivat

4.5.1 (\pm)-(11*R*)/(11*S*)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxyphenyl)-drim-8(12)-en-11-ol ((\pm)-**24**_{a,b})

Summenformel : C₂₃H₃₂O₄
Molmasse : 372,51 g/mol
R_f-Wert : 0,30 (H/EE 7:1)



Man löst 1,57 g (6,81 mmol) 6-Bromsesamolmethylether (**13**) in 50 ml THF abs., tropft bei -100° C 3,00 ml (7,49 mmol) n-BuLi (2,5 M in Hexan) zu, läßt 5 min bei -100° C rühren und gibt dann eine frisch zubereitete Lösung von 0,75 g (3,40 mmol) (\pm)-Albicanal ((\pm)-**3**) in 20 ml THF abs. zu. Anschließend läßt man die Reaktionslösung 30 min bis -60° C auftauen, versetzt mit 1,0 ml ges. Ammoniumchloridlösung und adsorbiert den Ansatz an KG. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch FC (KG, H/EE 7:1), wodurch man 1,11 g (2,98 mmol, 88 %) (\pm)-**24**_{a,b} als farbloses, leimartiges Wachs erhält.

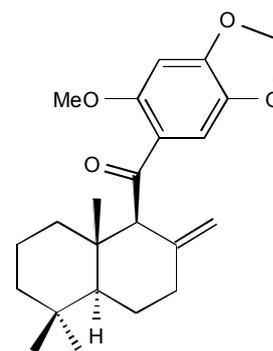
HRMS: Berechnet zu 372,2301; gefunden 372,2301 (\pm 3 MMU).

MS (m/z (%)): 372 (M⁺, 2), 195 (5), 181 (100), 166 (8), 165 (14), 43 (23).

Da es sich bei (\pm)-**24**_{a,b} um ein Diastereomergemisch handelt, wurde keine weitere spektroskopische Charakterisierung durchgeführt.

4.5.2 (\pm) -11-(2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxyphenyl)-drim-8(12)-en-11-on (\pm) -26

Summenformel : $C_{23}H_{30}O_4$
 Molmasse : 370,49 g/mol
 R_F-Wert : 0,49 (H/EE 4:1)



(\pm) -26

Eine mit Calciumcarbonat gesättigte Lösung von 1,74 g (8,06 mmol) PCC in Methylenchlorid wird für 15 min gerührt, dann wird eine Lösung von 0,27 g (0,73 mmol) (\pm) -24_{a,b} in Methylenchlorid zugegeben und der Ansatz 30 min bei RT gerührt. Man filtriert über KG, entfernt das Lsm am RV und unterzieht den Rückstand einer FC (KG, H/EE 4:1), wodurch man 0,15 g (0,41 mmol, 56 %) (\pm) -26 als farbloses Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 370,2144; gefunden 370,2144 (± 3 MMU).

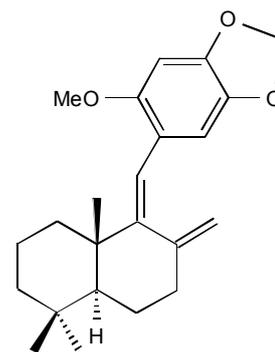
MS (m/z (%)): 370 (M⁺, 2), 342 (8), 180 (12), 179 (100), 178 (7).

(\pm) -26 NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}C$	δ^1H	Pos.	$\delta^{13}C$	δ^1H
1	38,9	1,02 1,65	13	33,6	0,85 (s, 3H)
2	19,0	1,31 1,54	14	21,7	0,82 (s, 3H)
3	42,2	1,12 1,34	15	15,3	1,13 (s, 3H)
4	33,4	-	1'	124,3	-
5	55,4	1,11	2'	155,5	-
6	23,7	1,41 1,69	3'	94,9	6,47 (s)
7	37,0	2,09 2,42	4'	151,4	-
8	145,5	-	5'	141,6	-
9	67,4	3,85 (s)	6'	109,1	7,11 (s)
10	42,0	-	7'	101,8	5,92 (s) 5,94 (s)
11	200,8	-	8'	56,9	3,78 (s, 3H)
12	107,9	4,43 (s) 4,74 (s)			

4.5.3 (\pm)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxyphenyl)-drima- 8(12),9(11)-dien ((\pm)-27)

Summenformel : C₂₃H₃₀O₃
 Molmasse : 354,49 g/mol
 R_F-Wert : 0,60 (H/EE 7:1)



(\pm)-27

Man läßt 0,48 g (1,29 mmol) (\pm)-**24**_{a,b} in Gegenwart von 0,25 g (1,29 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 20 ml Benzol 3 h bei RT rühren. Der Ansatz wird anschließend zwischen Diethylether und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt, die organische Phase wird separiert und noch zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lsm am RV entfernt und man erhält 0,43 g (1,21 mmol, 94 %) (\pm)-**27** als leicht gelbliches Öl.

HRMS: Berechnet zu 354,2195; gefunden 354,2195 (\pm 3 MMU).

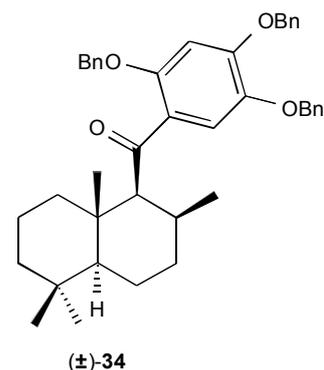
MS (m/z (%)): 354 (M⁺, 20), 187 (12), 186 (19), 185 (100), 69 (13).

(\pm)-27 NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	37,7	1,53 1,73	13	33,5	0,88 (s, 3H)
2	19,3	1,56 1,66	14	22,1	0,87 (s, 3H)
3	42,3	1,18 1,42	15	20,2	1,01 (s, 3H)
4	34,0	-	1'	120,5	-
5	53,3	1,21	2'	152,3	-
6	23,6	1,51 1,78	3'	94,8	6,44 (s)
7	37,3	2,23 2,50	4'	146,2	-
8	145,9	-	5'	140,5	-
9	153,2	-	6'	109,7	6,73 (s)
10	41,5	-	7'	100,8	5,84 (s, 2H)
11	113,5	6,11 (s)	8'	56,7	3,72 (s, 3H)
12	112,3	4,43 (s) 4,75 (s)			

4.5.4 (±)-11-(2',4',5'-Tribenzyloxyphenyl)-driman-11-on ((±)-34)

Summenformel : C₄₂H₄₈O₄
 Molmasse : 616,85 g/mol
 R_f-Wert : 0,67 (H/EE 4:1)



1,49 g (3,00 mmol) 1,2,4-Tribenzyloxy-5-brombenzol (**32**) werden in 50 ml THF abs. gelöst und bei -100° C 2,10 ml (3,30 mmol) n-BuLi (1,6 M in Hexan) zugetropft. Nach 5 Minuten bei -100° C wird eine frisch bereitete Lösung von 2,10 mmol (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**) in 20 ml THF abs. zugetropft. Man läßt den Ansatz 30 min auftauen (-50° C), rührt anschließend noch 15 min bei RT und gibt dann 1 ml ges. Ammoniumchloridlösung hinzu. Die weitere Aufreinigung erfolgt nach Adsorption des Ansatzes an KG mittels FC (KG, H/EE 7:1), wodurch man 0,27 g (0,44 mmol, 22 %) (±)-**34** als weißen Feststoff erhält.

HRMS: Berechnet zu 616,3553; gefunden 616,3553 (±3 MMU).

MS (m/z (%)): 616 (M⁺, 6), 181 (6), 91 (100).

(±)-34 NMR-Daten (500 MHz):

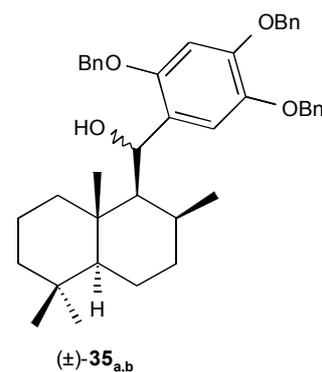
Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	39,1	0,68 1,72	13	34,0	0,77 (s, 3H)
2	18,1	1,22 1,44	14	21,6	0,75 (s, 3H)
3	42,1	0,95 1,27	15	16,8	1,23 (s, 3H)
4	33,1	-	1'	123,6	-
5	56,0	0,51	2'	152,3	-
6	17,5	1,12 1,35	3'	100,9	6,54 (s)
7	33,4	0,75 1,37	4'	152,2	-
8	30,5	2,04	5'	142,8	-
9	63,5	3,37	6'	117,4	7,20 (s)
10	42,0	-	7'	72,0	5,09 (s, 2H)

11	204,4	-	8'	71,7	4,92 (s, 2H)
12	16,9	0,85 (d, 7,5 Hz, 3H)	9'	71,3	5,15 (s, 2H)

Anmerkung: Auf eine Zuordnung des Aromatensystems der Benzylschutzgruppen wurde verzichtet.

4.5.5 (\pm) -(11*R*)/(11*S*)-11-(2',4',5'-Tribenzyloxyphenyl)-driman-11-ol ((\pm)-**35**_{a,b})

Summenformel : C₄₂H₅₀O₄
 Molmasse : 618,86 g/mol
 R_f-Wert : 0,47 (H/EE 1:1)

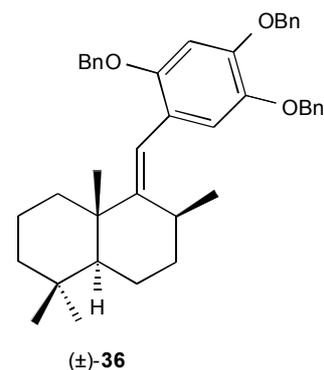


Man löst 0,24 g (0,39 mmol) (\pm)-**34** in 50 ml abs. THF und versetzt bei 0° C mit 1,95 ml (1,95 mmol) Lithiumtriethylborhydrid (1,0 M in THF). Nachdem der Ansatz 30 min bei 0° C gerührt hat, gibt man 1 ml ges. Ammoniumchloridlösung hinzu, läßt noch weitere 15 min bei RT rühren und verteilt den Ansatz anschließend zwischen Diethylether und Wasser. Man extrahiert zweimal mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser, filtriert über Natriumsulfat und entfernt das Lsm am RV, wodurch man 0,24 g (0,39 mmol, 100%) (\pm)-**35**_{a,b} als ein gelbliches Öl erhält.

Nachdem es sich bei (\pm)-**35**_{a,b} um ein Diastereomerenmisch handelt, wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.5.6 (\pm) -11-(2',4',5'-Tribenzyloxyphenyl)-drim-9(11)-en ((\pm)-**36**)

Summenformel : C₄₂H₄₈O₃
 Molmasse : 600,85 g/mol
 R_f-Wert : 0,78 (H/EE 4:1)



0,24 g (0,39 mmol) (\pm)-**35**_{a,b} werden mit 0,07 g (0,39 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 30 ml Benzol 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz über Natriumsulfat / KG filtriert und das Lsm am RV entfernt, wodurch man 0,23 g (0,39 mmol, 100 %) (\pm)-**36** als gelbliches Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 600,3603; gefunden 600,3603 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 600 (M^+ , 30), 518 (8), 509 (19), 181 (11), 91 (100).

(\pm)-36 NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	38,6	1,46	13	33,4	0,88 (s, 3H)
2	18,9	1,56 1,75	14	21,8	0,86 (s, 3H)
3	42,1	1,17 1,39	15	22,5	1,19 (s, 3H)
4	33,9	-	1'	124,8	-
5	54,6	0,98	2'	151,3	-
6	17,9	1,46 1,66	3'	104,0	6,60 (s)
7	34,0	1,46 1,55	4'	148,0	-
8	30,8	2,89	5'	142,9	-
9	156,2	-	6'	118,4	6,77 (s)
10	40,9	-	7'	72,4	5,09 (s, 2H)
11	115,0	6,18 (s)	8'	71,7	5,10 (s, 2H)
12	22,8	1,11 (d, 6,8 Hz, 3H)	9'	71,8	4,91 (s, 2H)

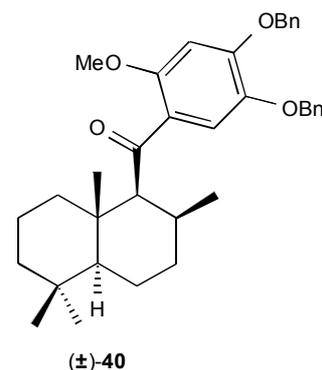
Anmerkung: Auf eine Zuordnung des Aromatensystems der Benzylschutzgruppen wurde verzichtet.

**4.5.7 (\pm)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dibenzyloxyphenyl)-driman-11-on
(\pm)-40**

Summenformel : $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_4$

Molmasse : 540,75 g/mol

R_T -Wert : 0,39 (H/EE 7:1)



Man löst 1,02 g (2,57 mmol) 5-Brom-4-methoxy-1,2-dibenzyloxybenzol (**37**) in 30 ml abs. THF, versetzt bei -100° C mit 1,77 ml (2,83 mmol) n-BuLi (1,6 M in Hexan) und gibt nach 5 min bei -100° C eine frisch zubereitete Lösung von 1,93 mmol (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**) in 50 ml THF abs. zu. Man läßt den Ansatz langsam auftauen (30 min => -70° C), rührt noch 1 h bei RT, gibt 1,0 ml ges. Ammoniumchloridlösung dazu, entzieht das Lsm am RV und unterzieht den Rückstand zur Vorreinigung einer FC (KG, H/A 7:1). Das hierbei erhaltene Rohprodukt wird nun mittels MPLC (RP, MeCN) weiter aufgereinigt, wodurch man 0,49 g (0,91 mmol, 47 %) (±)-**40** als gelbes Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 540,3240; gefunden 540,3240 (±3 MMU).

MS (m/z (%)): 540 (M⁺, 25), 449 (7), 389 (8), 347 (15), 91 (100).

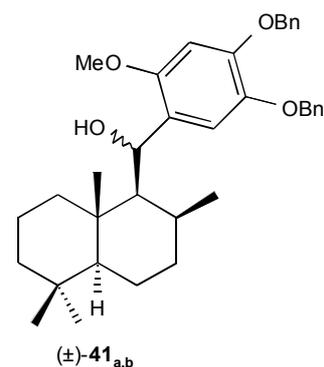
(±)-40 NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	39,4	0,81 1,72	13	33,5	0,79 (s, 3H)
2	18,2	1,25 1,55	14	21,6	0,77 (s, 3H)
3	42,2	1,09 1,31	15	16,8	1,23 (s, 3H)
4	33,2	-	1'	123,8	-
5	56,5	0,78	2'	153,2	-
6	17,6	1,24 1,55	3'	100,0	6,43 (s)
7	34,5	1,46 1,55	4'	152,3	-
8	30,5	2,10	5'	142,5	-
9	64,0	3,17 (d, 5,1 Hz)	6'	117,4	7,09 (s)
10	38,7	-	7'	71,3	5,02 (s, 2H)
11	204,5	-	8'	72,1	5,11 (s, 2H)
12	16,9	0,87 (d, 9,0 Hz, 3H)	9'	56,4	3,68 (s, 3H)

Anmerkung: Auf eine Zuordnung des Aromatensystems der Benzylschutzgruppen wurde verzichtet.

4.5.8 (\pm) -(11*R*)/(11*S*)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dibenzyloxyphenyl)-driman-11-ol ((\pm) -**41**_{a,b})

Summenformel	: C ₃₆ H ₄₆ O ₄
Molmasse	: 542,77 g/mol
R _f -Wert	: 0,23 (H/EE 7:1)

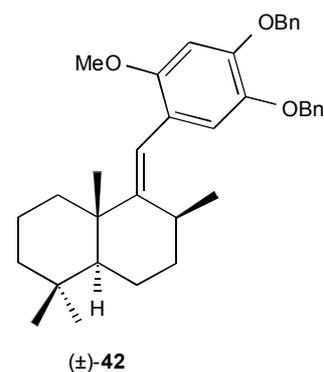


0,44 g (0,81 mmol) (\pm) -**40** werden in 30 ml THF abs. gelöst und bei RT 1 h mit 4,07 ml (4,07 mmol) Lithiumtriethylborhydrid (1,0 M in THF) gerührt. Anschließend wird vorsichtig mit 10 ml ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, der Ansatz zwischen Diethylether und Wasser verteilt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, anschließend wird über Natriumsulfat filtriert und das Lsm am RV entfernt. Man erhält so 0,44 g (0,81 mmol, 100 %) (\pm) -**41**_{a,b} als gelbes Öl.

Nachdem es sich bei (\pm) -**41**_{a,b} um ein Diastereomeregemisch handelt, wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.5.9 (\pm) -11-(2'-Methoxy-4',5'-dibenzyloxyphenyl)-drim-9(11)-en ((\pm) -**42**)

Summenformel	: C ₃₆ H ₄₄ O ₃
Molmasse	: 524,75 g/mol
R _f -Wert	: 0,78 (H/EE 4:1)



0,44 g (0,81 mmol) (\pm) -**41**_{a,b} werden mit 0,15 g (0,81 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 30 ml Benzol 1 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird an KG adsorbiert und einer FC (KG, H/EE 7:1) unterzogen, wodurch man 0,32 g (0,61 mmol, 75 %) (\pm) -**42** als weißen Feststoff erhält.

HRMS: Berechnet zu 524,3290; gefunden 524,3290 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 524 (M⁺, 26), 433 (6), 333 (8), 243 (6), 191 (10), 91 (100).

(±)-42 NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	38,5	1,51 1,77	13	33,3	0,83 (s, 3H)
2	18,9	1,54 1,68	14	21,8	0,81 (s, 3H)
3	42,1	1,20 1,40	15	22,6	1,09 (s, 3H)
4	34,1	-	1'	121,6	-
5	54,5	1,01	2'	152,5	-
6	17,8	1,52 1,61	3'	101,5	6,47 (s)
7	34,0	1,45 1,54	4'	148,1	-
8	30,8	2,83	5'	142,3	-
9	156,1	-	6'	118,8	6,72 (s)
10	40,9	-	7'	72,6	5,01 (s, 2H)
11	114,6	6,04 (s)	8'	72,0	5,08 (s, 2H)
12	22,8	1,07 (d, 7,4 Hz, 3H)	9'	56,5	3,62 (s, 3H)

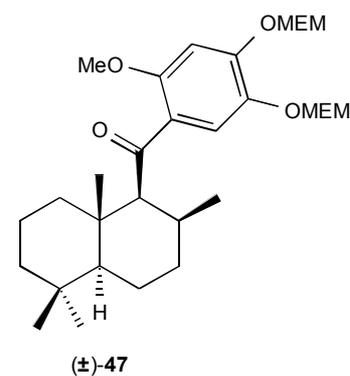
Anmerkung: Auf eine Zuordnung des Aromatensystems der Benzylschutzgruppen wurde verzichtet.

4.5.10 **(±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dihydroxyphenyl-di-MEM-ether)-driman-11-on ((±)-47)**

Summenformel : $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_8$

Molmasse : 536,71 g/mol

R_f -Wert : 0,23 (H/A 3:1)



1,70 g (4,31 mmol) 5-Brom-4-methoxy-1,2-dihydroxybenzol-di-MEM-ether (**45**) werden 5 min lang bei -100°C in 30 ml abs. THF mit 2,96 ml (4,74 mmol) n-BuLi (1,6 M in Hexan) behandelt. Anschließend wird eine frisch bereitete Lösung von 3,23 mmol (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**) in 50 ml THF abs. zugegeben und der Ansatz wird langsam aufgetaut (30 min $\Rightarrow -50^\circ\text{C}$). Man rührt noch 1 h bei RT, dann wird mit 3 ml ges. Ammoniumchloridlösung versetzt, der Ansatz an KG adsorbiert und einer FC (KG, H/A 3:1) unterzogen, wodurch man 1,21 g (2,26 mmol, 70 %) (±)-**47** als gelbes Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 536,3349; gefunden 536,3349 (± 3 MMU).

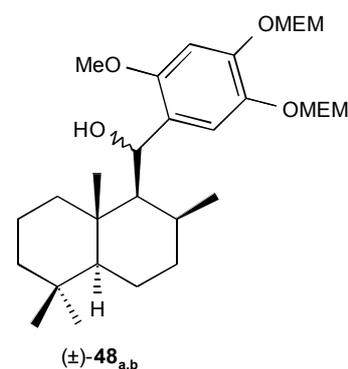
MS (m/z (%)): 536 (M^+ , 21), 343 (28), 179 (42), 59 (100).

(\pm)-47 NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	39,3	0,93 1,81	1'	125,1	-
2	18,2	1,30 1,61	2'	153,7	-
3	42,2	1,15 1,35	3'	101,2	6,79 (s)
4	33,2	-	4'	150,8	-
5	56,5	0,83	5'	140,5	-
6	17,7	1,46 (2H)	6'	119,5	7,27 (s)
7	34,5	1,47 1,61	7'	95,4	5,18 (s, 2H)
8	30,4	2,20	8'	71,5	3,52 (2 H)
9	64,1	3,23 (d, 4,2 Hz)	9'	67,8	3,82 (2H)
10	38,6	-	10'	58,9	3,34 (s, 3H)
11	204,5	-	11'	94,2	5,30 (s, 2H)
12	16,9	0,94 (d, 7,7 Hz, 3H)	12'	71,4	3,52 (2H)
13	33,5	0,82 (s, 3H)	13'	67,8	3,82 (2H)
14	21,6	0,81 (s, 3H)	14'	59,0	3,33 (s, 3H)
15	16,8	1,27 (s, 3H)	15'	56,5	3,79 (s, 3H)

4.5.11 (\pm)-(11*R*)/(11*S*)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dihydroxyphenyl-di-MEM-ether)-driman-11-ol ((\pm)-48_{a,b})

Summenformel : $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_8$
 Molmasse : 538,73 g/mol
 R_F-Wert : 0,22 (H/EE 1:1)



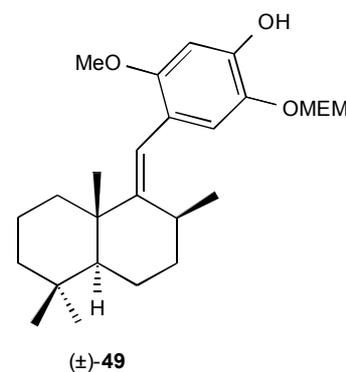
Man löst 0,46 g (0,86 mmol) (\pm)-47 in 50 ml THF abs, gibt 4,29 ml (4,29 mmol) Lithiumtriethylborhydrid (1,0 M in THF) hinzu und läßt 1 h bei RT rühren. Nun wird vorsichtig mit 2,0 ml ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, der Ansatz zwischen Diethylether und Wasser verteilt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Anschließend werden die vereinigten

organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Lsm am RV entfernt und der Rückstand einer FC (KG, EE) unterzogen, wodurch man 0,46 g (0,86 mmol, 100 %) (\pm)-**48_{a,b}** als gelbliches Öl erhält.

Da es sich bei (\pm)-**48_{a,b}** um ein Diastereomerenmisch handelt, wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.5.12 (\pm)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dihydroxy-5'-MEM-ether)-drim-9(11)-en ((\pm)-**49**)

Summenformel : C₂₆H₄₀O₅
 Molmasse : 432,61 g/mol
 R_f-Wert : 0,75 (H/EE 1:1)



0,28 g (0,52 mmol) (\pm)-**48_{a,b}** werden mit 0,09 g (0,57 mmol) Pyridin*SO₃-Addukt in 10 ml Benzol 2 h lang unter RF erhitzt. Anschließend wird das Lsm am RV entfernt und der Rückstand einer FC (KG, H/EE 1:1) unterzogen. Man erhält so 0,15 g (0,35 mmol, 67 %) (\pm)-**49** als gelbes Öl.

HRMS: Berechnet zu 432,2876; gefunden 432,2876 (\pm 3 MMU).

MS (m/z (%)): 432 (M⁺, 9), 89 (86), 59 (100), 55 (11), 41 (14).

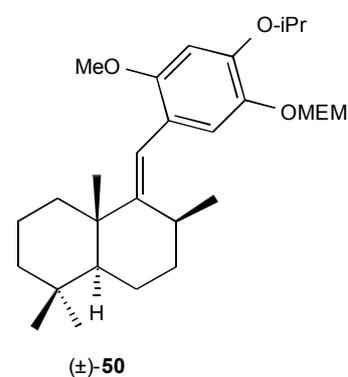
(\pm)-**49** NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	38,4	1,53 1,77	15	22,5	1,17 (s, 3H)
2	18,9	1,53 1,67	1'	120,0	-
3	42,1	1,19 1,39	2'	154,0	-
4	33,9	-	3'	99,8	6,49 (s)
5	54,4	1,03	4'	146,5	-
6	17,8	1,51	5'	138,0	-

		1,61			
7	34,1	1,47 1,54	6'	119,9	6,84 (s)
8	30,8	2,97	7'	97,6	5,13 (s, 2H)
9	155,8	-	8'	68,9	3,87 (2H)
10	40,8	-	9'	71,6	3,59 (2H)
11	114,5	6,08 (s)	10'	58,9	3,40 (s, 3H)
12	22,8	1,22 (d, 6,3 Hz, 3H)	11'	56,0	3,72 (s, 3H)
13	33,3	0,86 (s, 3H)	-OH	-	6,80 (s, br)
14	21,8	0,87 (s, 3H)			

4.5.13 (±)-11-(2'-Methoxy-4'-isopropoxy-5'-hydroxyphenyl-5-MEM-ether)-drim-9(11)-en ((±)-50)

Summenformel : C₂₉H₄₆O₅
 Molmasse : 474,69 g/mol
 R_f-Wert : 0,33 (H/EE 6:1)



0,31 g (0,72 mmol) (±)-49 werden zusammen mit 0,40 g (2,16 mmol) Kaliumiodid und 0,34 ml (3,60 mmol) i-Propylbromid in mit Kaliumcarbonat gesättigtem Aceton (2,00 g in 50 ml) 30 h unter RF erhitzt. Der Ansatz wird an KG adsorbiert und einer FC (KG, H/EE 6:1) unterzogen, wodurch man 0,27 g (0,58 mmol, 80 %) (±)-50 als gelbes Öl erhält, welches nach einiger Zeit zu einem wachsartigen Feststoff erstarrt.

HRMS: Berechnet zu 474,3345; gefunden 474,3345 (±3 MMU).

MS (m/z (%)): 474 (M⁺, 100), 153 (11), 89 (85), 69 (12), 59 (99).

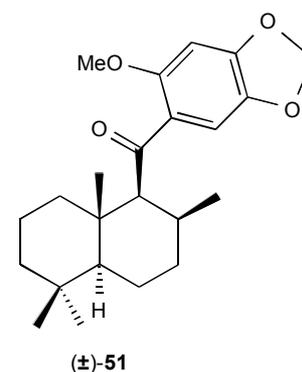
(±)-50 NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	38,5	1,53 1,76	1'	121,0	-
2	18,9	1,54 1,67	2'	153,3	-
3	42,1	1,20 1,39	3'	102,2	6,47 (s)

4	33,9	-	4'	147,4	-
5	54,5	1,03	5'	141,0	-
6	17,8	1,53 1,61	6'	121,6	6,94 (s)
7	34,1	1,52 (2H)	7'	95,7	5,16 (s, 2H)
8	30,9	3,00	8'	67,7	3,87 (2H)
9	156,0	-	9'	71,6	3,55 (2H)
10	40,9	-	10'	59,0	3,35 (s, 3H)
11	114,5	6,10 (s)	11'	72,0	4,47 (h, 6,3 Hz)
12	22,8	1,23 (d, 7,4 Hz, 3H)	12'	22,3	1,32 (d, 6,3 Hz, 3H)
13	33,3	0,85 (s, 3H)	13'	22,3	1,32 (d, 6,3 Hz, 3H)
14	21,8	0,87 (s, 3H)	14'	56,5	3,73 (s, 3H)
15	22,5	1,17 (s, 3H)			

4.5.14 (±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxyphenyl)-driman-11-on (±)-51

Summenformel : C₂₃H₃₂O₄
 Molmasse : 372,51 g/mol
 R_f-Wert : 0,67 (H/A 3:1)



1,00 g (4,36 mmol) 6-Bromsesamolmethylether (**13**) in 50 ml THF abs. wird bei -110° C 5 min lang mit 2,73 ml (4,36 mmol) n-BuLi (1,6 M in Hexan) behandelt, danach mit einer frisch zubereiteten Lösung von 2,18 mmol (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**) versetzt und langsam aufgetaut (90 min => RT). Man gibt 2,00 ml ges. Ammoniumchloridlösung zu, adsorbiert an KG und reinigt durch FC (KG, H/Toluol 1:1 zum Eluieren von **13** und **23**, danach H/EE 7:1), wodurch man 0,79 g (2,11 mmol, 97 %) (±)-**51** als gelbes Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 372,2301; gefunden 372,2300 (±3 MMU).

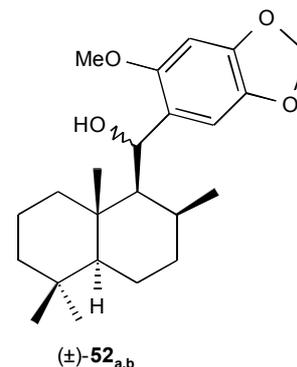
MS (m/z (%)): 372 (M⁺, 13), 221 (34), 194 (16), 180 (10), 179 (100).

(±)-51 NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	39,4	0,90 1,79	13	33,6	0,84 (s, 3H)
2	18,2	1,30 1,61	14	21,6	0,83 (s, 3H)
3	42,2	1,13 1,34	15	16,8	1,28 (s, 3H)
4	33,2	-	1'	124,6	-
5	56,6	0,83	2'	154,2	-
6	17,6	1,46 (2H)	3'	94,7	6,48 (s)
7	34,5	1,62 (2H)	4'	150,6	-
8	30,6	2,20	5'	141,5	-
9	64,1	3,24 (d, 4,0 Hz)	6'	109,0	6,94 (s)
10	38,7	-	7'	101,7	5,93 (s, 2H)
11	204,8	-	8'	56,7	3,80 (s, 3H)
12	17,0	0,97 (d, 7,5 Hz, 3H)			

**4.5.15 (±)-(11R)/(11S)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxyphenyl)-
driman-11-ol ((±)-52_{a,b})**

Summenformel : C₂₃H₃₄O₄
 Molmasse : 374,53 g/mol
 R_f-Wert : 0,54 (H/A 3:1)

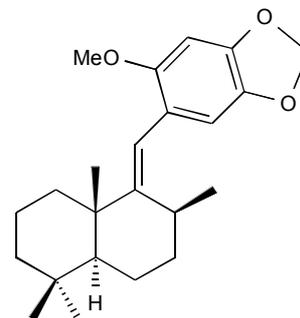


0,31 g (0,83 mmol) (±)-**51** werden in 100 ml THF abs. gelöst und bei 0° C 1 h lang mit 4,16 ml (4,16 mmol) Lithiumtriethylborhydrid (1,0 M in THF) gerührt. Man versetzt mit ges. Ammoniumchloridlösung, rührt weitere 5 min, verteilt den Ansatz zwischen Diethylether und Wasser und extrahiert dreimal mit Diethylether. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lsm am RV entfernt. Der Rückstand wird mittels FC (KG, H/A 3:1) aufgereinigt, wodurch man 0,31 g (0,83 mmol, 100 %) (±)-**52_{a,b}** als gelbes Wachs erhält.

Nachdem das Produkt ein Diastereomerengemisch darstellt, wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.5.16 (±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxyphenyl)-drim-9(11)-en (±)-53

Summenformel : C₂₃H₃₂O₃
 Molmasse : 356,51 g/mol
 R_f-Wert : 0,79 (H/EE 7:1)



(±)-53

Man löst 0,31 g (0,83 mmol) (±)-52_{a,b} und 0,16 g (0,83 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 20 ml Benzol und rührt 1 h bei RT. Der Ansatz wird zwischen halbgesättigter Natriumcarbonatlösung und Diethylether verteilt, zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Entfernen des Lsm am RV liefert 0,29 g (0,83 mmol, 100 %) (±)-53 als weißen Feststoff.

HRMS: Berechnet zu 356,2351; gefunden 356,2353 (±3 MMU).

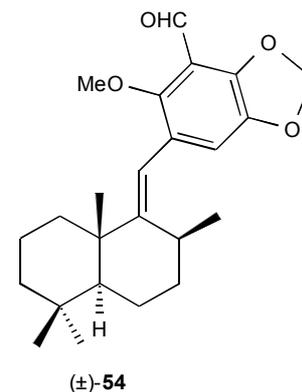
MS (m/z (%)): 356 (M⁺, 75), 231 (62), 218 (82), 191 (49), 189 (31), 187 (34), 165 (100), 179 (26), 95 (25), 69 (30), 43 (39), 41 (31), 32 (62).

(±)-53 NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	38,6	1,51 1,76	13	33,4	0,86 (s, 3H)
2	18,9	1,54 1,71	14	21,8	0,87 (s, 3H)
3	42,1	1,19 1,39	15	22,8	1,18 (s, 3H)
4	34,0	-	1'	121,1	-
5	54,6	1,00	2'	152,6	-
6	17,8	1,51 1,60	3'	95,3	6,50 (s)
7	34,1	1,51 (2H)	4'	146,2	-
8	30,8	2,98	5'	140,7	-
9	156,0	-	6'	109,7	6,65 (s)
10	40,9	-	7'	100,9	5,87 (s, 2H)
11	115,1	6,10 (s)	8'	56,9	3,72 (s, 3H)
12	22,6	1,20 (d, 7,3 Hz, 3H)			

4.5.17 (\pm) -5-(9'(11')-Drimen-11'-yl)-2,3-methylenedioxy-6-methoxybenzaldehyd (\pm) -54

Summenformel : $C_{24}H_{32}O_4$
 Molmasse : 384,52 g/mol
 R_f -Wert : 0,31 (H/EE 7:1)



Eine Mischung aus 1,00 g (2,81 mmol) (\pm) -53 und 0,51 ml (3,37 mmol) TMEDA in 50 ml THF abs. wird bei -20°C mit 2,11 ml (3,37 mmol) n-BuLi (1,6 M in Hexan) versetzt. Man läßt 10 min rühren, gibt 1,09 ml (14,05 mmol) DMF abs. zu und läßt den Ansatz auf RT erwärmen. 3,00 ml ges. Ammoniumchloridlösung werden zugetropft, dann wird der Ansatz an KG adsorbiert und einer FC (KG, H/EE 7:1) unterzogen. Man erhält so 0,92 g (2,39 mmol, 85 %) (\pm) -54 als gelben, wachsartigen Feststoff.

HRMS: Berechnet zu 384,2301; gefunden 384,2301 (± 3 MMU).

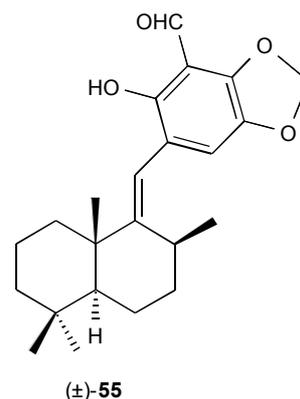
MS (m/z (%)): 384 (M^+ , 52), 246 (100), 215 (59), 193 (44), 191 (30).

(\pm) -54 NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	38,7	1,48 1,79	13	33,4	0,87 (s, 3H)
2	18,8	1,57 1,71	14	21,8	0,88 (s, 3H)
3	42,1	1,18 1,42	15	22,5	1,18 (s, 3H)
4	34,0	-	1'	125,7	-
5	54,9	0,94	2'	154,2	-
6	17,7	1,47 1,61	3'	114,2	-
7	34,1	1,47 1,59	4'	146,1	-
8	31,1	2,92	5'	144,2	-
9	158,0	-	6'	115,1	6,80 (s)
10	41,0	-	7'	102,9	6,07 (s, 2H)
11	114,1	6,12 (s)	8'	188,7	10,26 (s)
12	22,4	1,20 (d, 7,4 Hz, 3H)	9'	62,7	3,75 (s, 3H)

4.5.18 (\pm)-5-(9'(11')-Drimen-11-yl)-6-hydroxy-2,3-methylenedioxybenzaldehyd (\pm)-55

Summenformel : $C_{23}H_{30}O_4$
 Molmasse : 370,49 g/mol
 R_f -Wert : 0,57 (H/EE 4:1)



Man löst 0,08 mg (0,21 mmol) (\pm)-54 und 0,27 g (0,72 mmol) Tetrabutylammoniumiodid in 20 ml abs. Methylenchlorid, kühlt auf -78°C ab und tropft 0,72 ml (0,72 mmol) Bortrichlorid (1,0 M in Hexan) zu. Nachdem man den Ansatz 2 h hat auftauen lassen, wird Wasser zugegeben und für weitere 10 min gerührt. Anschließend wird zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat filtriert und das Lsm am RV entfernt. Der Rückstand wird mittels FC (KG, H/Toluol 1:1) weiter aufgereinigt und man erhält so 0,06 g (0,16 mmol, 76 %) (\pm)-55 als gelbes Öl.

HRMS: Berechnet zu 370,2144; gefunden 370,2144 (± 3 MMU).

MS (m/z (%)): 370 (M^+ , 44), 245 (24), 233 (21), 232 (100), 217 (35), 191 (36), 55 (33), 43 (21), 41 (37).

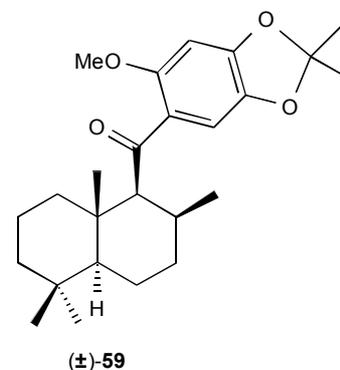
(\pm)-55 NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	Pos.	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
1	38,5	1,52 1,79	13	33,3	0,86 (s, 3H)
2	18,9	1,56 1,69	14	21,8	0,87 (s, 3H)
3	42,0	1,21 1,38	15	22,9	1,18 (s, 3H)
4	33,9	-	1'	119,1	-
5	54,5	1,03	2'	152,7	-
6	17,8	1,49 1,67	3'	106,6	-
7	34,0	1,55 (2H)	4'	148,3	-
8	31,1	2,91	5'	139,6	-
9	158,0	-	6'	117,6	6,89 (s)
10	41,0	-	7'	102,4	6,02 (s)

11	113,3	6,08 (s)	8'	191,3	10,10 (s)
12	22,5	1,20 (d, 7,4 Hz, 3H)	-OH	-	10,69 (s)

4.5.19 (±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dimethylmethylenedioxy)-driman-11-on ((±)-59)

Summenformel : C₂₅H₃₆O₄
 Molmasse : 400,56 g/mol
 R_f-Wert : 0,25 (H/DCM 1:1)



Man löst 0,64 g (2,34 mmol) 5-Brom-4-methoxy-1,2-dimethylmethylenedioxybenzol (**56**) in 35 ml THF abs., tropft bei -110° C 1,00 ml (2,35 mmol) n-BuLi (2,35 M in Hexan) zu, läßt 5 min lang rühren und gibt anschließend eine frisch bereitete Lösung von 1,76 mmol (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**) in 20 ml THF abs. zu. Man läßt den Ansatz langsam auftauen (30 min => -60° C), rührt noch 1 h bei RT, gibt im Anschluß 1,00 ml ges. Ammoniumchlorid-lösung hinzu und filtriert dann über Natriumsulfat. Nach dem Entfernen des Lsm am RV wird der Rückstand einer FC (KG, H/DCM 1:1) unterzogen, wodurch man 0,56 g (1,41 mmol, 80 %) (±)-**59** als gelbliches Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 400,2614; gefunden 400,2614 (±3 MMU).

MS (m/z (%)): 400 (M⁺, 18), 249 (37), 207 (100), 69 (23), 55 (42), 41 (97).

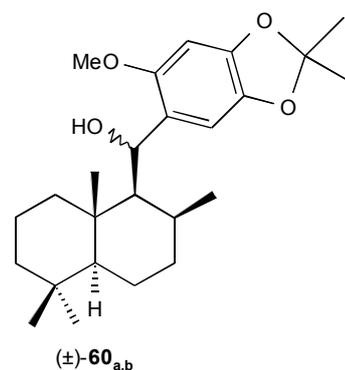
(±)-59 NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	39,4	0,90 1,77	14	21,6	0,82 (s, 3H)
2	18,2	1,27 1,57	15	16,8	1,29 (s, 3H)
3	42,2	1,11 1,33	1'	123,9	-
4	33,2	-	2'	154,0	-
5	56,6	0,82	3'	94,7	6,38 (s)
6	17,6	1,44 (2H)	4'	150,6	-

7	34,5	1,60 (2H)	5'	141,5	-
8	30,6	2,20	6'	108,7	6,86 (s)
9	64,0	3,26 (d, 4,1 Hz)	7'	119,0	-
10	38,7	-	8'	25,8	1,63 (s, 3H)
11	204,7	-	9'	25,8	1,63 (s, 3H)
12	17,0	0,96 (d, 7,4 Hz, 3H)	10'	56,7	3,78 (s, 3H)
13	33,5	0,83 (s, 3H)			

4.5.20 (±)-(11*R*)/(11*S*)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dimethylmethylenedioxy)-driman-11-ol ((±)-**60**_{a,b})

Summenformel : C₂₅H₃₈O₄
 Molmasse : 402,58 g/mol
 R_f-Wert : 0,46 (DCM)

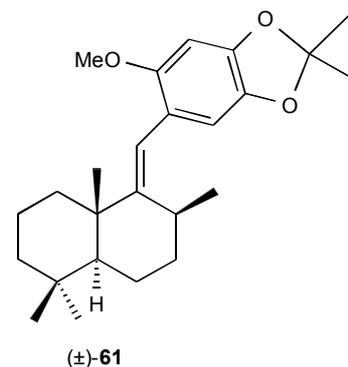


0,53 g (1,32 mmol) (±)-**59** werden mit 6,62 ml (6,62 mmol) Lithiumtriethylborhydrid (1,0 M in THF) bei RT 1 h in 50 ml THF abs. gerührt. Anschließend wird vorsichtig mit 2,0 ml ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert, mit Wasser versetzt und der Ansatz dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lsm am RV entfernt und der Rückstand einer FC (KG, DCM) unterzogen, wodurch man 0,51 g (1,27 mmol, 96 %) (±)-**60**_{a,b} als gelbes Öl erhält.

Da es sich bei (±)-**60**_{a,b} um ein Diastereomeregemisch handelt, wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.5.21 (±)-11-(2'-Methoxy-4',5'-dimethylmethylenedioxy)-drim-9(11)-en ((±)-**61**)

Summenformel : C₂₅H₃₆O₃
 Molmasse : 384,56 g/mol
 R_f-Wert : 0,62 (H/DCM 1:1)



0,42 g (1,04 mmol) (\pm)-**60**_{a,b} werden mit 0,50 g (3,13 mmol) Pyridin-SO₃-Addukt in 40 ml Benzol 2 h bei 60° C gerührt. Der Ansatz wird anschließend über Alox B (I) filtriert. Man eluiert noch zweimal mit DCM nach und entfernt das Lsm am RV, wodurch man 0,33 g (0,85 mmol, 82 %) (\pm)-**61** als farbloses Öl erhält.

HRMS: Berechnet zu 384,2664; gefunden 384,2664 (\pm 3 MMU).

MS (m/z (%)): 384 (M⁺, 25), 259 (23), 193 (43), 91 (21), 81 (20), 69 (41), 67 (23), 55 (63), 43 (28), 41 (100).

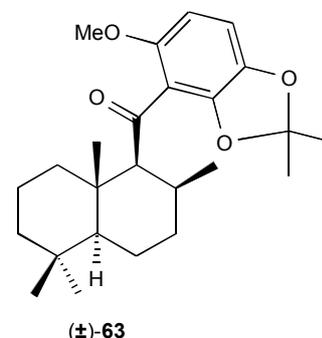
(\pm)-61 NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	38,6	1,54 1,78	14	21,8	0,88 (s, 3H)
2	18,9	1,54 1,71	15	22,6	1,18 (s, 3H)
3	42,1	1,21 1,40	1'	120,3	-
4	34,0	-	2'	152,2	-
5	54,6	1,03 (dd, 11,3/2,7 Hz)	3'	95,3	6,42 (s)
6	17,8	1,54 1,68	4'	146,0	-
7	34,1	1,54 (2H)	5'	140,7	-
8	30,7	3,04	6'	109,4	6,58 (s)
9	155,5	-	7'	117,7	-
10	40,9	-	8'	25,7	1,67 (s, 3H)
11	115,1	6,13 (s)	9'	25,8	1,64 (s, 3H)
12	22,8	1,23 (d, 7,7 Hz, 3H)	10'	56,9	3,71 (s, 3H)
13	33,3	0,87 (s, 3H)			

4.6 Wiedendiol B

4.6.1 (±)-11-(2',3'-Dimethylmethyendioxy-6'-methoxyphenyl)-driman-11-on ((±)-63)

Summenformel : C₂₅H₃₆O₄
 Molmasse : 400,56 g/mol
 R_F-Wert : 0,36 (Toluol)



Eine Lösung von 0,78 g (4,33 mmol) 4-Methoxy-1,2-dimethylmethyendioxybenzol (**57**) in 30 ml THF abs. wird bei -18° C mit 3,18 ml (4,76 mmol) t-BuLi (1,5 M in Hexan) versetzt und nach 15 min eine frisch zubereitete Lösung von 3,25 mmol (±)-Drimansäurechlorid ((±)-**28**) zugegeben. Man läßt 3 h lang auftauen, fügt 1 ml ges. Ammoniumchloridlösung hinzu, versetzt mit Wasser und extrahiert zweimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat filtriert und das Lsm am RV entfernt. Der Rückstand wird mittels FC (KG, H/Toluol 1:3) aufgereinigt, man erhält so 1,06 g (2,67 mmol, 82 %) (±)-**63** als gelbliches Öl.

HRMS: Berechnet zu 400,2614; gefunden 400,2614 (±3 MMU).

MS (m/z (%)): 400 (M⁺, 14), 249 (39), 207 (100), 167 (33), 41 (28).

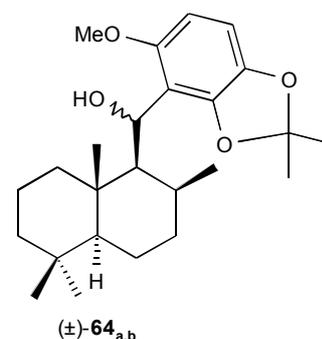
(±)-63 NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	38,8	0,98 1,98	14	21,6	0,83 (s, 3H)
2	18,2	1,34 1,64	15	16,9	1,29 (s, 3H)
3	42,2	1,18 1,37	1'	116,2	-
4	33,2	-	2'	145,7	-
5	56,4	0,82	3'	142,0	-
6	17,5	1,46 (2H)	4'	108,2	6,59 (d, 8,5 Hz)
7	34,7	1,61 (2H)	5'	102,5	6,22 (d, 8,5 Hz)
8	30,8	2,24	6'	151,8	-
9	65,6	2,99 (d, 4,12 Hz)	7'	56,6	3,72 (s, 3H)

10	38,7	-	8'	118,8	-
11	203,8	-	9'	25,6	1,61 (s, 3H)
12	17,2	1,03 (d, 7,5 Hz, 3H)	10'	25,7	1,64 (s, 3H)
13	33,5	0,83 (s, 3H)			

4.6.2 (\pm) -(11*R*)/(11*S*)-11-(2',3'-Dimethylmethyendioxy-6'-methoxyphenyl)-driman-11-ol ((\pm) -64_{a,b})

Summenformel : C₂₅H₃₈O₄
 Molmasse : 402,58 g/mol
 R_f-Wert : 0,44 (H/EE 7:1)

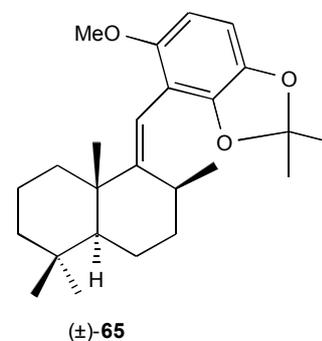


Man läßt 0,41 g (1,02 mmol) (\pm)-63 mit 5,21 ml (5,21 mmol) Lithiumtriethylborhydrid (1,0 M in THF) in 30 ml THF abs. 1 h bei RT rühren, hydrolysiert den Ansatz vorsichtig mit 1 ml ges. Ammoniumchloridlösung, versetzt mit Wasser und extrahiert zweimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lsm am RV entfernt und der Rückstand einer FC (KG, H/EE 7:1) unterzogen. Man erhält auf diese Weise 0,39 g (0,97 mmol, 95 %) (\pm)-64_{a,b} als farbloses Öl.

Da es sich bei (\pm)-64_{a,b} um ein Diastereomergemisch handelt, wurde auf eine spektroskopische Charakterisierung verzichtet.

4.6.3 (\pm) -11-(2',3'-Dimethylmethyendioxy-6'-methoxyphenyl)-drim-9(11)-en ((\pm) -65)

Summenformel : C₂₅H₃₆O₃
 Molmasse : 384,56 g/mol
 R_f-Wert : 0,45(H/DCM 1:1)



Methode A: Eliminierung mit Chloral

0,11 g (0,26 mmol) (\pm)-**64**_{a,b}, 0,07 ml (0,75 mmol) Chloral und 0,02 g (0,13 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Benzol werden 3 h bei 35° C gerührt. Die Lösung wird anschließend über Alox B (I) filtriert, das Lsm am RV entfernt und der Rückstand einer FC (KG, H/DCM 1:1) unterzogen, wodurch man 0,09 g (0,23 mmol, 88 %) (\pm)-**65** als farbloses Öl erhält.

Methode B: Eliminierung mit Pyridin*SO₃-Addukt

Man rührt 0,13 g (0,32 mmol) (\pm)-**64**_{a,b} mit 0,81 g (0,80 mmol) Pyridin*SO₃-Addukt in 10 ml Benzol für 4 h bei 65° C, filtriert anschließend über Alox B (I), entfernt das Lsm am RV und erhält so 0,12 g (0,31, 98 %) (\pm)-**65** als farbloses Öl.

HRMS: Berechnet zu 384,2664; gefunden 384,2664 (\pm 3 MMU).

MS (m/z (%)): 385 (M+1, 22), 384 (M⁺, 73), 259 (30), 246 (100), 237 (69), 215 (35), 193 (46), 41 (38).

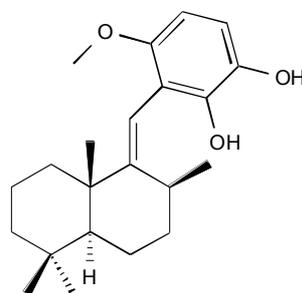
(\pm)-65 NMR-Daten (300 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	38,5	1,54 1,84	14	21,8	0,88 (s, 3H)
2	18,9	1,54 1,71	15	22,5	1,20 (s, 3H)
3	42,1	1,27 1,38	1'	112,5	-
4	34,0	-	2'	145,3	-
5	54,6	1,03	3'	141,4	-
6	17,8	1,54 (2H)	4'	104,7	6,49 (d, 8,5 Hz)
7	33,9	1,54 (2H)	5'	102,4	6,23 (d, 8,5 Hz)
8	32,3	2,73	6'	152,9	-
9	158,9	-	7'	56,8	3,69 (s, 3H)
10	41,0	-	8'	117,2	-
11	109,4	5,78 (s)	9'	25,6	1,61 (s, 3H)
12	21,9	1,08 (d, 7,5 Hz, 3H)	10'	25,8	1,63 (s, 3H)
13	33,0	0,88 (s, 3H)			

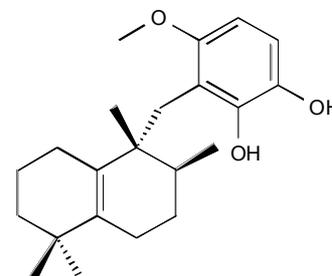
4.6.4 (±)-Wiedendiol B ((±)-2) und (±)-4-Methoxy-3-[(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,2,5,5-tetramethylnaphthalin-1-yl]-methyl}-benzen-1,2-diol ((±)-66)

Summenformel : C₂₂H₃₂O₃

Molmasse : 344,50 g/mol



(±)-Wiedendiol B ((±)- 2)



(±)-66

30 mg (0,078 mmol) (±)-65 werden 21 h lang in Ethanol / konz. Salzsäure (7:1) auf 50° C erwärmt. Der Ansatz wird anschließend zwischen Wasser und Diethylether verteilt, zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lsm am RV entfernt. Die weitere Aufreinigung erfolgt mittels MPLC (spärisches KG, H/DCM Gradient 95:5 - 50:50 (60 min)), wodurch man 17 mg (0,051 mmol, 65 %) (±)-2 und 4 mg (0,012 mmol, 15 %) (±)-66 als leicht gelbliche Öle erhält.

Daten von (±)-2

R_f-Wert : 0,38 (DCM)

HRMS: Berechnet zu 344,2351; gefunden 344,2351 (±3 MMU).

MS (m/z (%)): 344 (M⁺, 27), 206 (31), 191 (100), 153 (50), 152 (39), 95 (23), 81 (23), 69 (43), 59 (42), 57 (21), 55 (54), 43 (50), 41(86).

(±)-2 NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	38,8	1,48 1,92	13	33,4	0,90 (s, 3H)
2	18,8	1,56 1,72	14	21,8	0,89 (s, 3H)
3	42,0	1,20 1,42	15	22,8	1,22 (s, 3H)
4	34,0	-	1'	114,8	-
5	55,1	0,98	2'	139,8	-

6	17,8	1,57 (2H)	3'	137,9	-
7	34,2	1,49 1,58	4'	112,6	6,74 (d, 8,8 Hz)
8	32,0	2,57	5'	102,7	6,33 (d, 8,8 Hz)
9	164,1	-	6'	151,0	-
10	41,3	-	7'	56,0	3,68 (s, 3H)
11	109,1	5,76 (s)	C ₂ -OH	-	5,10 (s)
12	21,9	1,01 (d, 7,5 Hz, 3H)	C ₃ -OH	-	4,92 (s)

Daten von (±)-66

R_f-Wert : 0,25 (DCM)

HRMS: Berechnet zu 344,2351; gefunden 344,2351 (±3 MMU).

MS (m/z (%)): 344 (M⁺, 8), 192 (50), 191 (100), 190 (37), 153 (23), 135 (32), 121 (25), 109 (21), 95 (25), 69 (24).

(±)-66 NMR-Daten (500 MHz):

Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H	Pos.	δ ¹³ C	δ ¹ H
1	27,5	1,76 1,82	13	27,9	1,05 (s, 3H)
2	19,6	1,51 (2H)	14	28,8	0,99 (s, 3H)
3	39,4	1,39 1,47	15	22,4	0,95 (s, 3H)
4	34,6	-	1'	116,4	-
5	138,7	-	2'	142,9	-
6	21,5	2,01 2,15	3'	139,0	-
7	25,8	1,43 2,07	4'	111,8	6,70 (d, 8,7 Hz)
8	37,0	1,69	5'	103,1	6,35 (d, 8,7 Hz)
9	42,1	-	6'	152,0	-
10	134,1	-	7'	55,8	3,72 (s, 3H)
11	36,0	2,74 (d, 14,0 Hz) 2,96 (d, 14,0 Hz)	C ₂ -OH	-	5,90 (s)
12	15,6	0,81 (d, 6,9 Hz, 3H)	C ₃ -OH	-	5,17 (s)

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Totalsynthesen des Sesquiterpenchinons Spongiachinon (**1**) und der Sesquiterpenhydrochinone (\pm)-Siphonodictyal B Derivat (\pm)-**55** und (\pm)-Wiedendiol B (\pm)-**2**.

Spongiachinon (**1**)

Schlüsselverbindungen bei der Synthese des Spongiachinons (**1**) waren die diastereomeren Benzylalkohole **5_{a,b}** (Abb. 5.1).

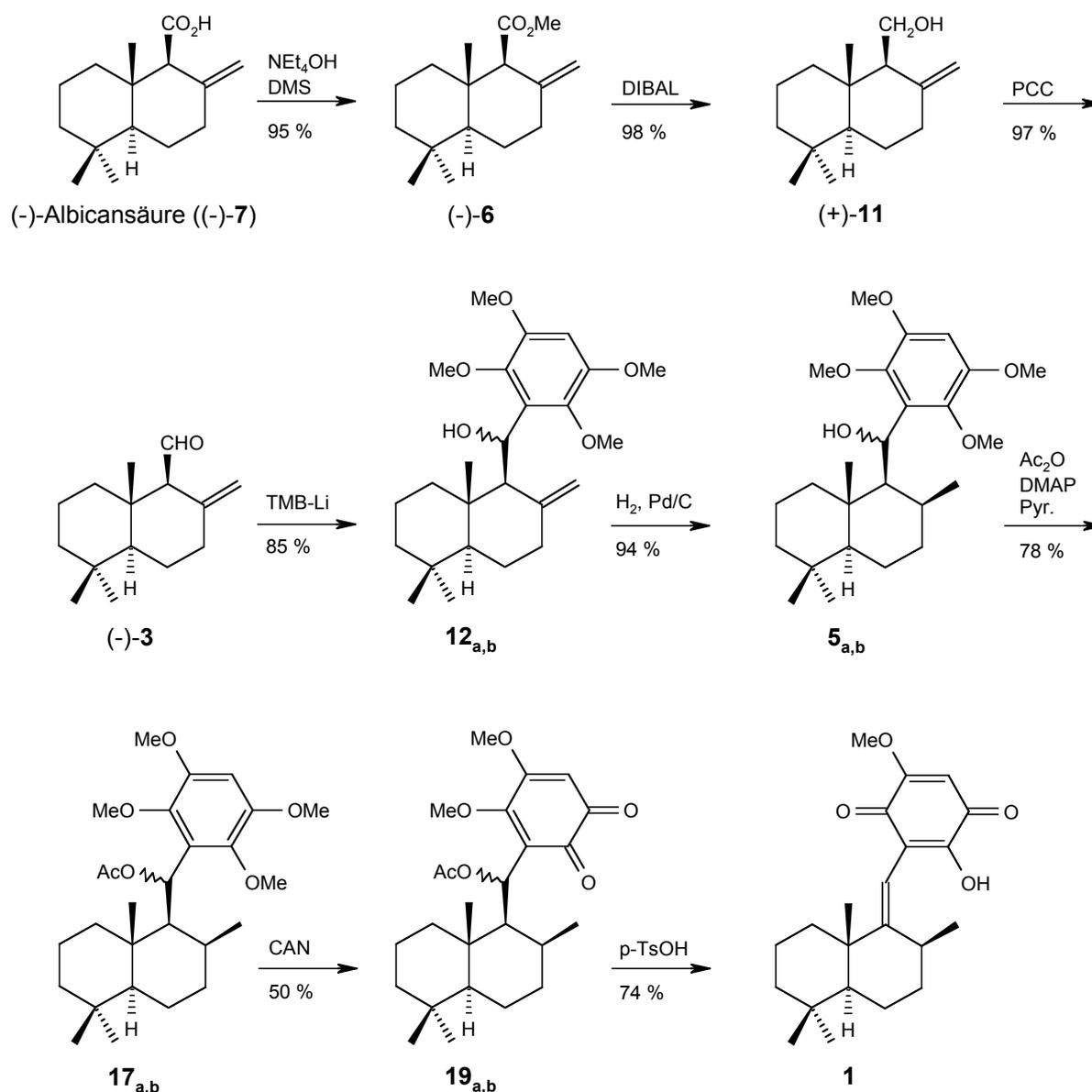


Abb. 5.1 Syntheseroute des Spongiachinons (**1**)

Ausgehend von (-)-Albicansäure ((-)-**7**) wurde über den (-)-Albicansäuremethylester ((-)-**6**) durch Reduktion mit DIBAL (+)-Albicanol ((+)-**11**) erhalten. PCC-Oxidation von (+)-**11** lieferte (-)-Albicanal ((-)-**3**), das mit lithiiertem Tetramethoxybenzol zu den diastereomeren Benzylalkoholen **12**_{a,b} gekuppelt wurde. Katalytische Hydrierung von **12**_{a,b} an Palladium auf Kohlenstoff ergab die gewünschte Zwischenstufe **5**_{a,b}. Acetylierung von **5**_{a,b} zu **17**_{a,b} und anschließende CAN-Oxidation führte zu dem o-Dimethoxybenzochinon **19**_{a,b}. Durch Umsetzung des o-Dimethoxychinons **19**_{a,b} mit p-Toluolsulfonsäure konnte Spongiachinon (**1**) erhalten werden.

Die Gesamtausbeute der ersten Totalsynthese von Spongiachinon betrug ausgehend von (-)-Albicansäure ((-)-**7**) 21 % über acht Stufen.

Die Umsetzung der diastereomeren Benzylalkohole (\pm)-**5**_{a,b} mit Trichlortrifluoraceton in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure führte zum 5,10-Drimenylaren (\pm)-**15**, das durch eine interessante Umlagerungsreaktion entstand. CAN-Oxidation von (\pm)-**15** ergab das o-Dimethoxybenzochinon (\pm)-**22**, das durch Behandlung mit Perchlorsäure (\pm)-Isomamanuthachinon ((\pm)-**20**) lieferte (Abb. 5.2).

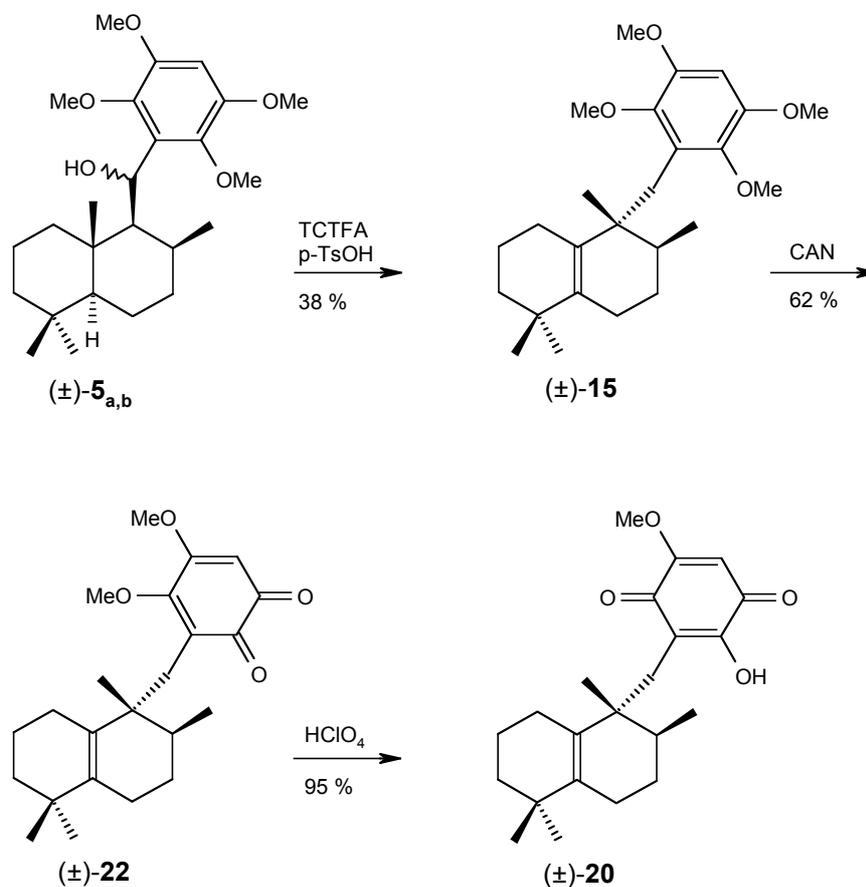


Abb. 5.2 Darstellung von (\pm)-Isomamanuthachinon ((\pm)-**20**)

Siphonodictyal B Derivat (\pm)-55

Für die Synthese des Siphonodictyal B Derivates (\pm)-55 wurde ein neues Kupplungsverfahren eingesetzt. Dazu wurde (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-28) mit entsprechend geschützten lithiierten Aromaten umgesetzt, die aus den Bromiden **32**, **37**, **45**, **56** und **13** durch Brom-Lithiumaustausch mit n-BuLi gebildet wurden (Abb.5.3).

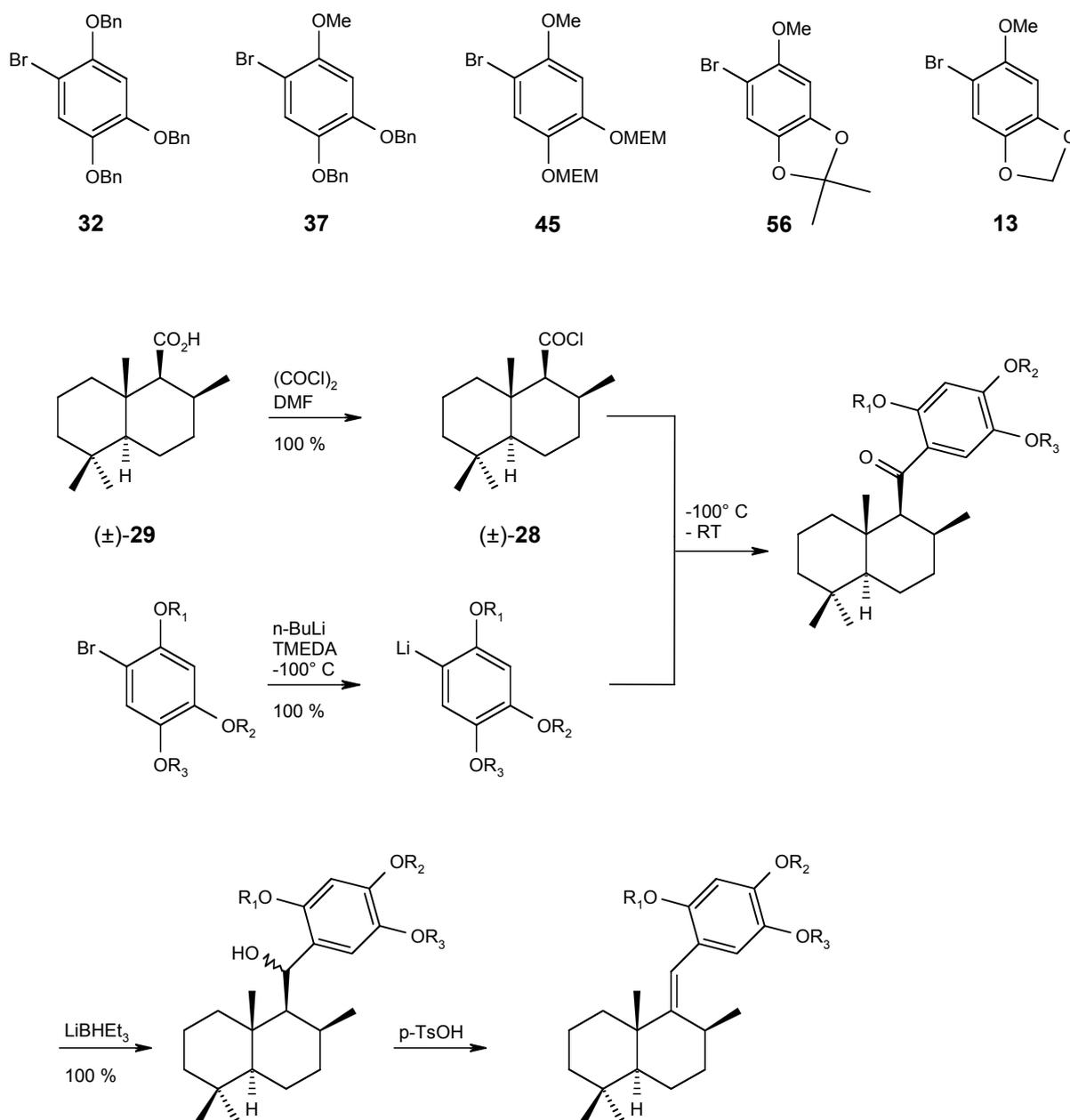


Abb. 5.3 Kupplungs-Reduktions-Eliminierungs-Verfahren zur Darstellung von 9,11-Drimenylarenen

Die Darstellung der Aromatenbausteine gelang häufig über deutlich effektivere und kürzere Synthesewege im Vergleich zu Literaturverfahren. (\pm)-Drimansäurechlorid ((\pm)-**28**) wurde aus (\pm)-Drimansäure ((\pm)-**29**) durch Reaktion mit Oxalylchlorid / DMF in quantitativer Ausbeute erhalten. Die durch die Kupplung entstandenen Ketone konnten alle mit LiBHET_3 in Ausbeuten von 100 % zu den diastereomeren Benzylalkoholen reduziert werden.

Die Einführung der Formylgruppe in Position 3' durch Lithiierung und Umsetzung mit DMF gelang nur bei Styren (\pm)-**53**, das aus Keton (\pm)-**51** durch Reduktion zu den Benzylalkoholen (\pm)-**52_{a,b}** und anschließende Eliminierungsreaktion gebildet wurde (Abb. 5.4). Demethylierung von Aldehyd (\pm)-**54** mit Bortrichlorid / Tetrabutylammoniumiodid ergab das Siphonodictyal B Derivat (\pm)-**55**, das bisher nicht zu Siphonodictyal B entschützt werden konnte.

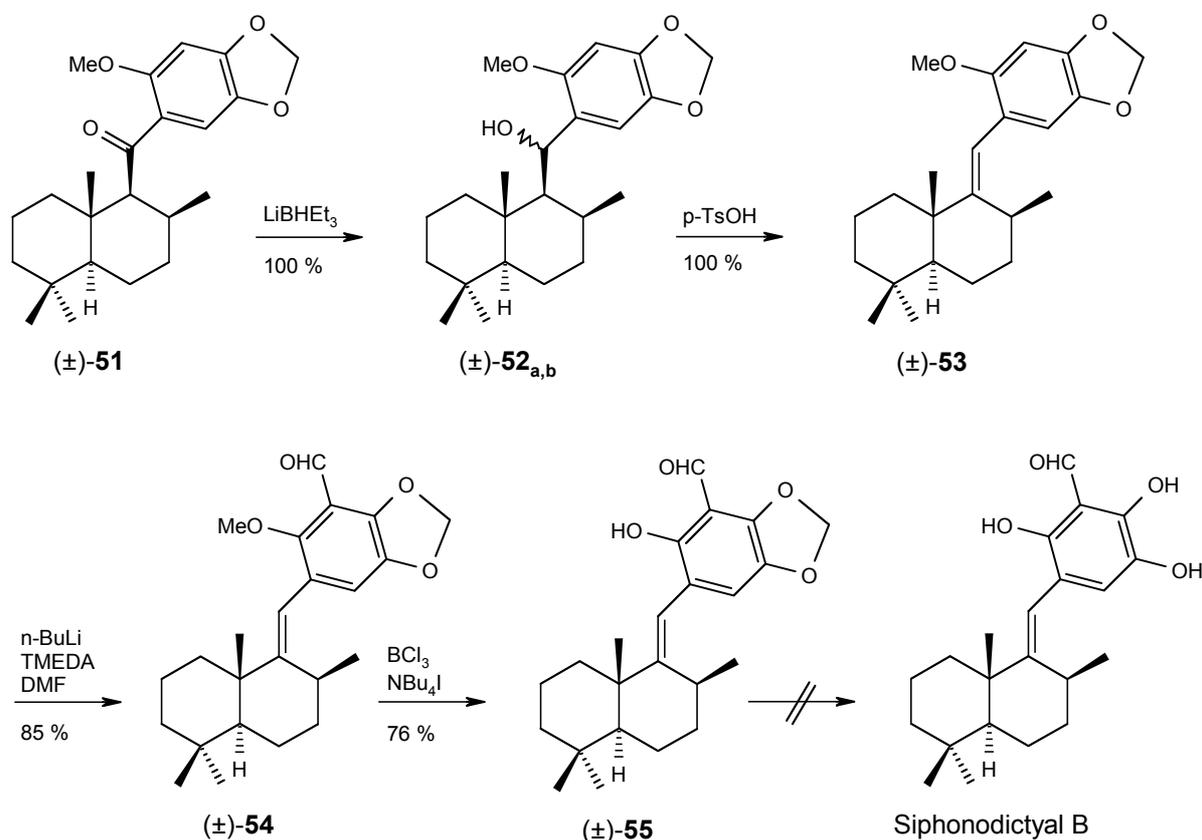


Abb. 5.4 Darstellung von Siphonodictyal B Derivat (\pm)-**55**

(±)-Wiedendiol B ((±)-2)

Zur Darstellung von (±)-Wiedendiol B ((±)-2) wurde der Aromat **57** mit t-BuLi lithiiert und anschließend mit (±)-Drimansäurechlorid ((±)-28) zum Keton (±)-63 gekuppelt. Reduktion der Ketofunktion mit Lithiumtriethylborhydrid lieferte die diastereomeren Benzylalkohole (±)-64_{a,b}. Für die Eliminierung von Wasser aus den Benzylalkoholen (±)-64_{a,b} wurden zwei neue Verfahren entwickelt, die mit Chloral / p-Toluolsulfonsäure und dem Pyridin*SO₃-Komplex arbeiten und sehr gute Ausbeuten liefern. Für die Umsetzung von temperaturempfindlichen Substraten ist besonders die Methode mit Chloral / p-Toluolsulfonsäure geeignet. Anschließende Entschützung der Isopropylidenverbindung (±)-65 mit HCl / EtOH führte zu (±)-Wiedendiol B ((±)-2) und dem durch Gerüstumlagerung entstandenen (±)-Isowiedendiol B ((±)-66) (Abb. 5.5).

Die Gesamtausbeute für (±)-Wiedendiol B ausgehend von (±)-Albicansäure ((±)-7) betrug 40 % über acht Stufen.

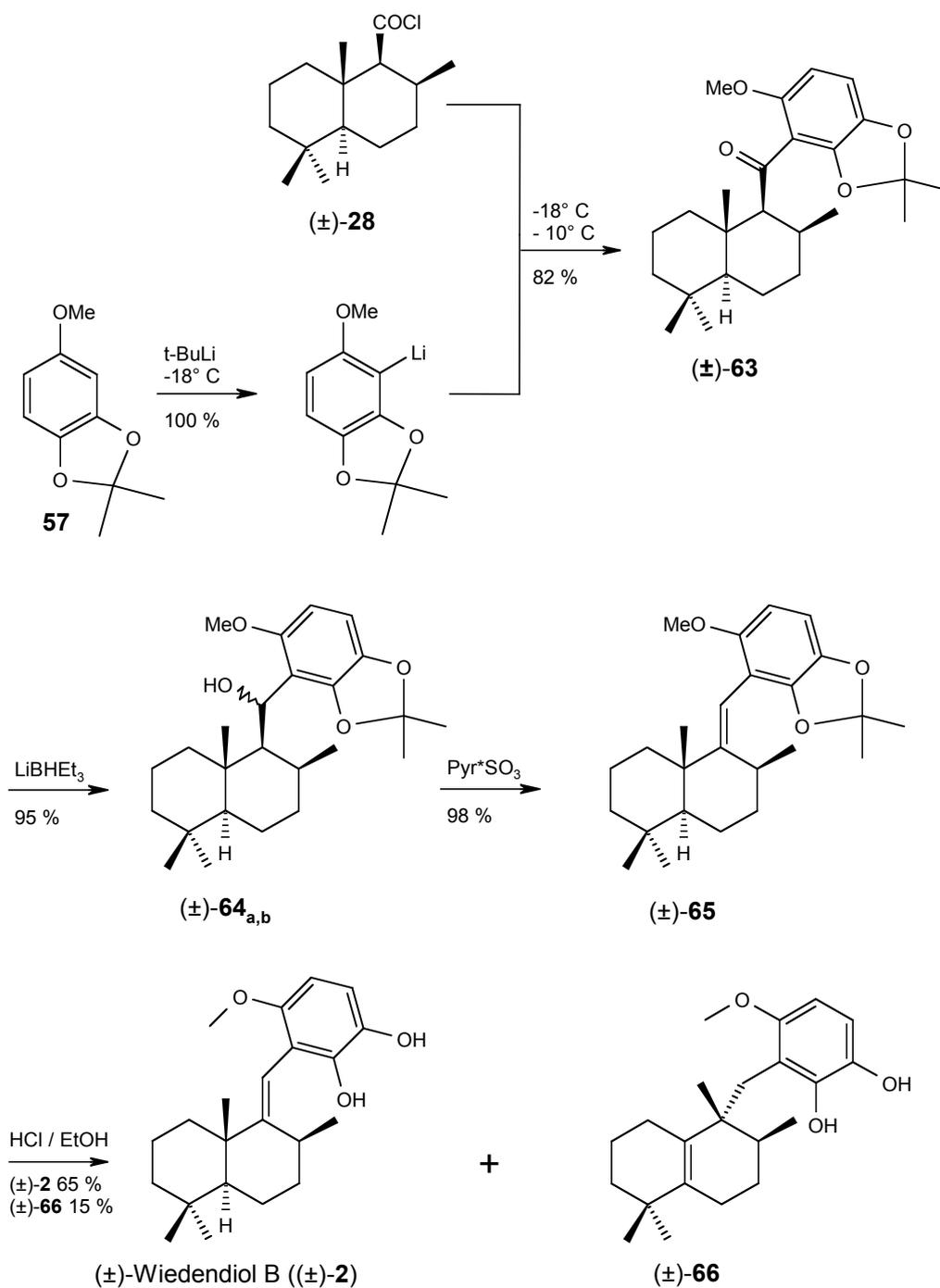


Abb. 5.5 Synthese von (±)-Wiedendiol B ((±)-2)

Pharmakologische Testergebnisse

Für einige im Rahmen des Projektes "Synthese von bioaktiven Sesquiterpenchinonen und Sesquiterpenhydrochinonen" dargestellten Verbindungen wurden interessante pharmakologische Wirkungen gefunden (Abb. 5.6).

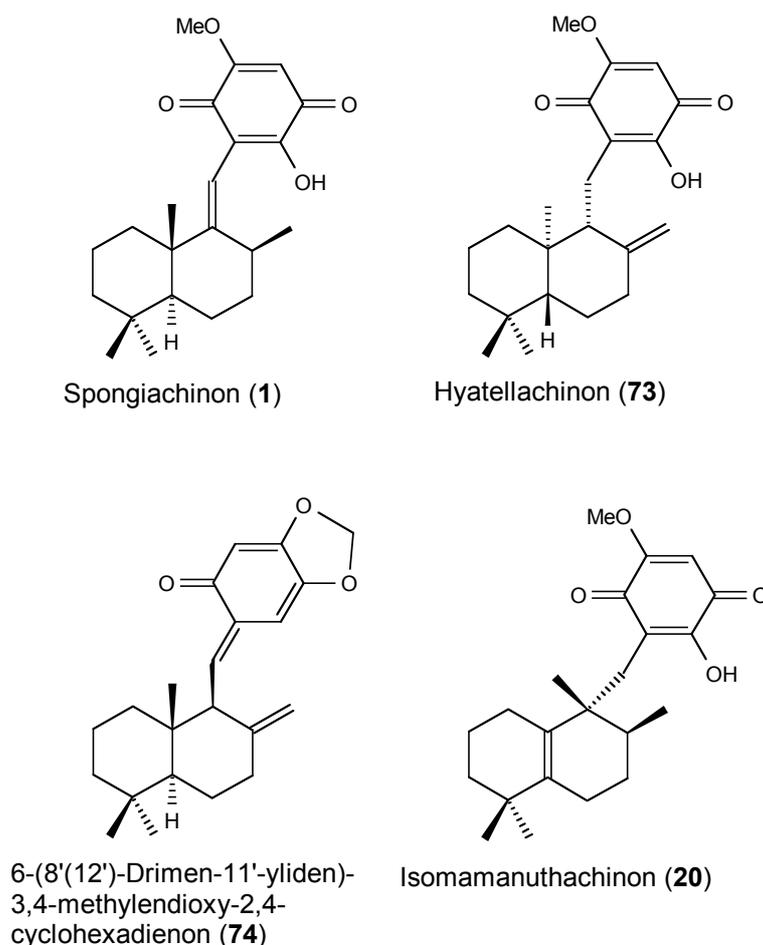


Abb. 5.6 Pharmakologisch aktive Sesquiterpenhydrochinone und Sesquiterpenchinone

Sowohl (\pm)-Spongiachinon ((\pm)-**1**) als auch (\pm)-Hyatellachinon ((\pm)-**73**) besitzen gute entzündungshemmende Eigenschaften. (\pm)-Spongiachinon ((\pm)-**1**), (\pm)-Isomamanuthachinon ((\pm)-**20**), (\pm)-Hyatellachinon ((\pm)-**73**) und 6-(8'(12')-Drimen-11'-yliden)-3,4-methylenedioxy-2,4-cyclohexadienon ((\pm)-**74**) zeigen gute antiproliferative Aktivität gegenüber den Tumorzelllinien L-929 (Mausfibroblasten) und K-562 (Humanleukämie). Gute zytotoxische Wirkung gegenüber der HeLa (humanes Cervix Karzinom) Zelllinie wird für das Cyclohexadienon (\pm)-**74** gefunden.

(±)-Spongiachinon ((±)-**1**) besitzt eine hohe zytostatische/zytotoxische Aktivität gegenüber den humanen Tumorzelllinien HM02 (Magenadenokarzinom) und HepG2 (Leberkarzinom) und (±)-Hyatellachinon ((±)-**73**) gegenüber der humanen Tumorzelllinie MCF 7 (Mammakarzinom).

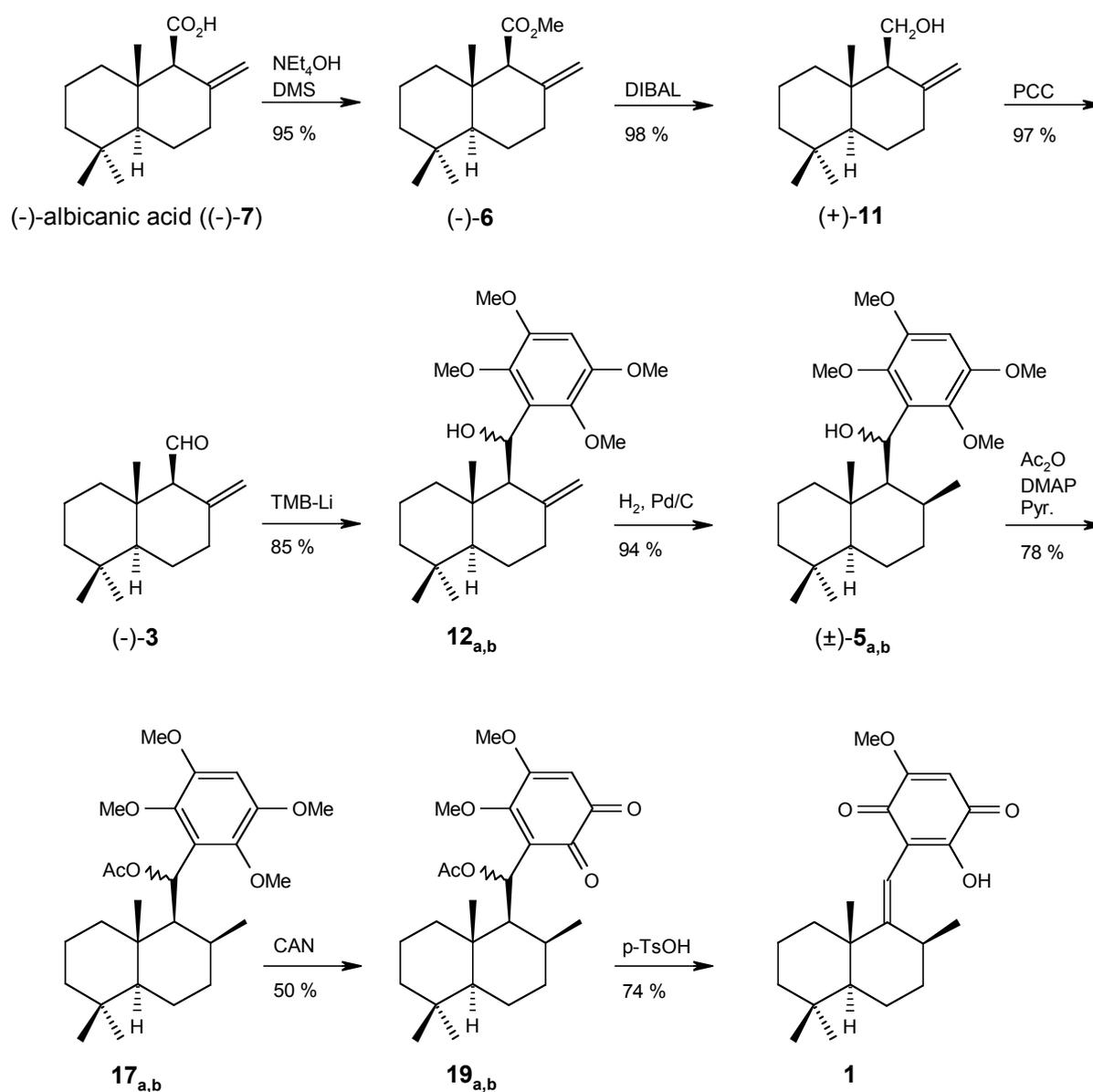
Die Zellzyklusanalyse von MCF 7 Zellen, die mit (±)-Spongiachinon ((±)-**1**) und (±)-Hyatellachinon ((±)-**73**) behandelt wurden, führte zu dem Ergebnis, daß (±)-**1** und (±)-**73** die Zellen initial wie 5-Fluoruracil in der Synthesephase mit Replikation der DNS (S-Phase) arretieren. Dies ist verbunden mit einer Abnahme der Zellzahl in der G1-Phase. Die Apoptose der Zellen beruht auf der Blockade der DNS Replikation (Zunahme der Zellzahl in der SubG1-Phase).

6. Summary

The present work describes the total synthesis of the sesquiterpene quinone spongiaquinone (**1**) and the sesquiterpene hydroquinones (\pm)-siphonodictyal B derivate (\pm)-**55** and (\pm)-wiedendiol B (\pm)-**2**.

Spongiaquinone (**1**)

The key intermediates for the synthesis of spongiaquinone (**1**) were the diastereomeric benzylic alcohols **5_{a,b}** (Scheme 6.1)

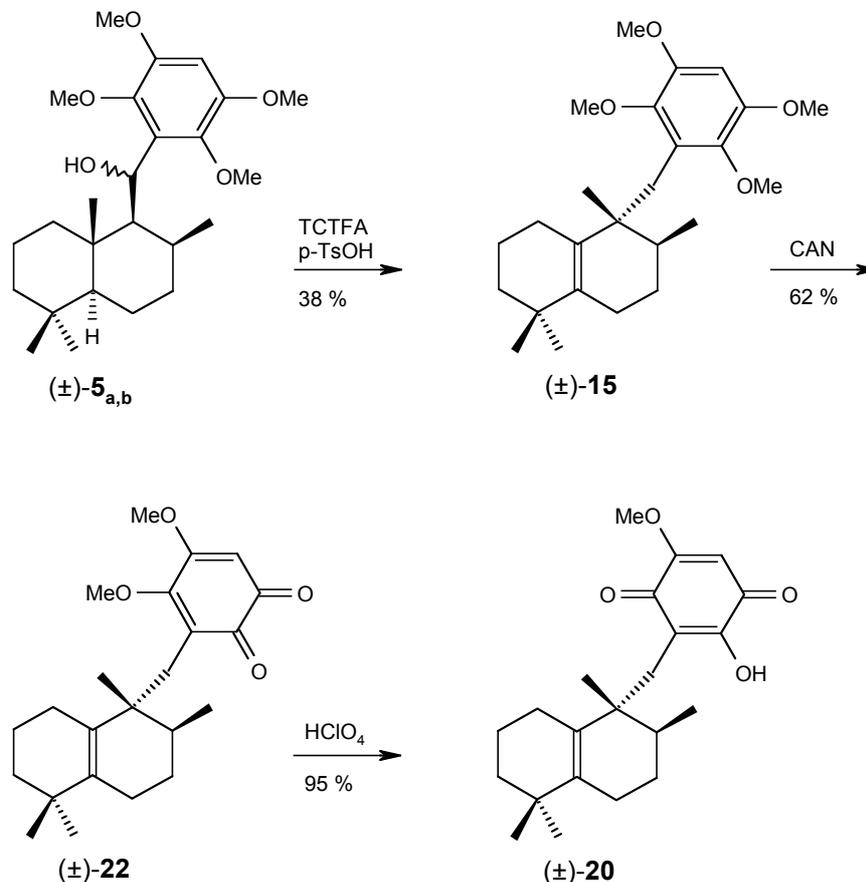


Scheme. 6.1 Synthetical route for spongiaquinone (**1**)

Starting from (–)-albicanic acid ((–)-**7**), (+)-albicanol ((+)-**11**) was synthesized by reduction of (–)-albicanic acid methyl ester ((–)-**6**) with DIBAL. PCC oxidation of (+)-**11** gave (–)-albicanal ((–)-**3**), which was coupled with lithiated tetramethoxybenzene to give the diastereomeric benzylic alcohols **12**_{a,b}. Catalytic hydrogenation of **12**_{a,b} with palladium on charcoal resulted in the key intermediates **5**_{a,b}. Acetylation of **5**_{a,b} to **17**_{a,b} followed by CAN-oxidation gave the o-dimethoxybenzoquinone **19**_{a,b}. The reaction of **19**_{a,b} with p-toluene sulfonic acid yielded spongiaquinone (**1**).

The total yield of the first total synthesis of spongiaquinone starting from (–)-albicanic acid ((–)-**7**) was 21 % over eight steps.

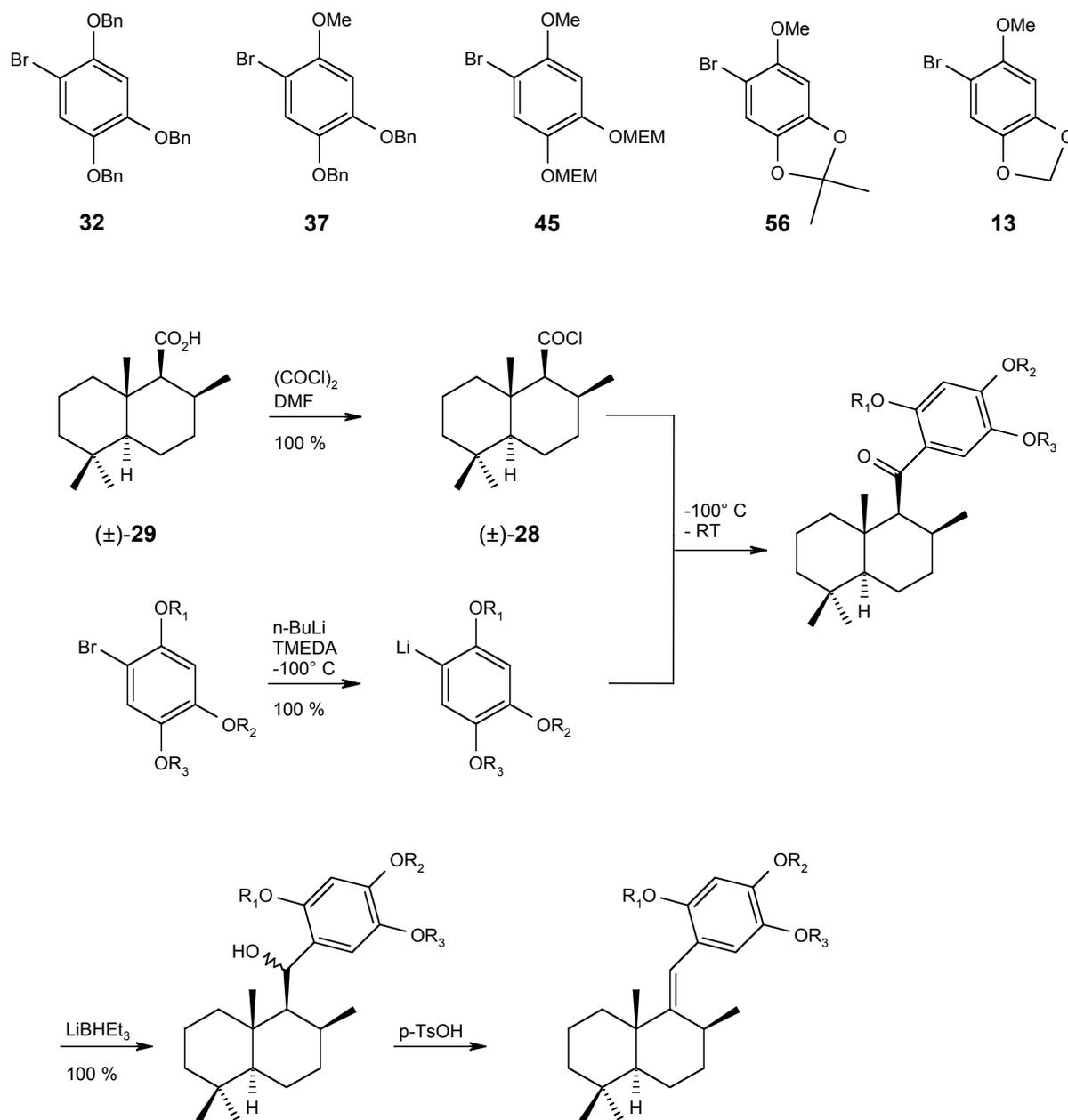
The diastereomeric benzylic alcohols (±)-**5**_{a,b} were transformed with trichlorotrifluoroacetone in the presence of p-toluene sulfonic acid to the 5,10-drimenylarene (±)-**15**, obtained by an interesting skeleton rearrangement reaction. CAN-oxidation of (±)-**15** gave the o-dimethoxybenzoquinone (±)-**22**. Treatment of (±)-**22** with perchloric acid yielded (±)-isomamanuthaquinone ((±)-**20**) (Scheme 6.2).



Scheme. 6.2 Synthesis of (±)-isomamanuthaquinone ((±)-**20**)

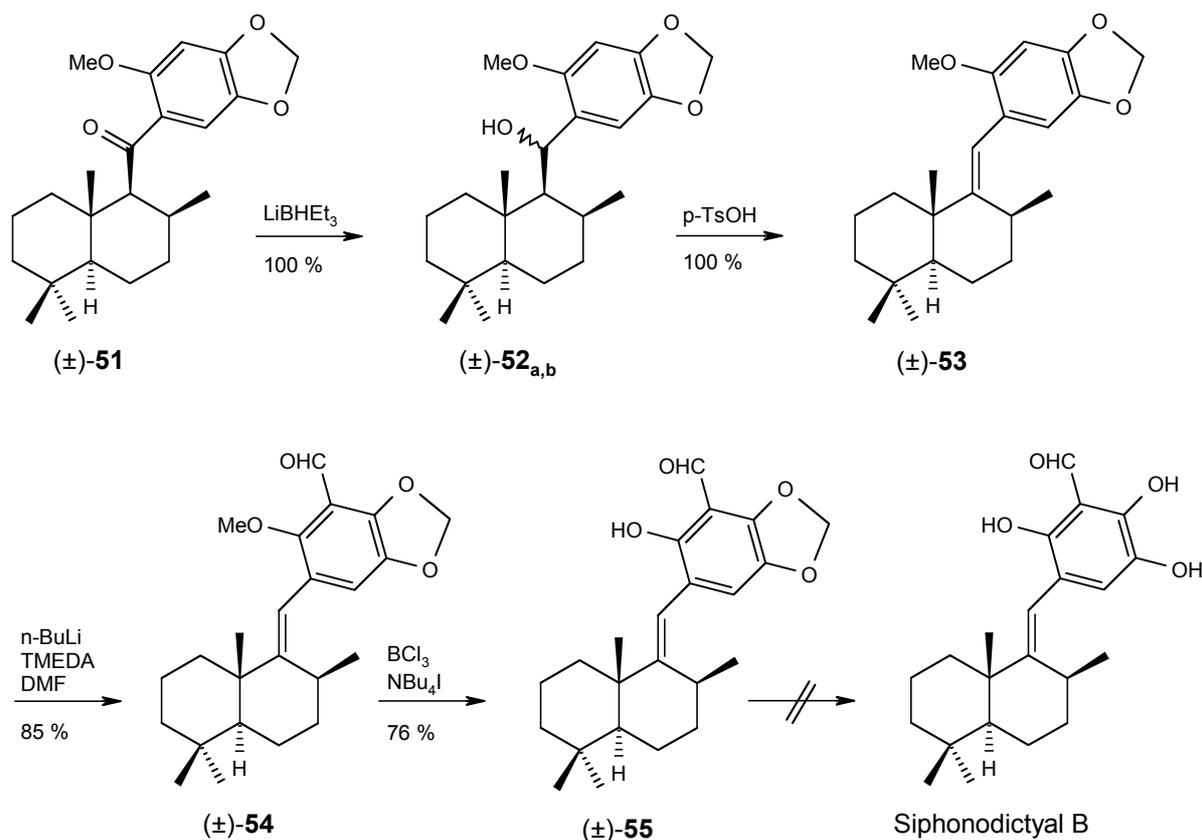
Siphonodictyal B derivate (\pm)-55

A new coupling method was used for the synthesis of the siphonodictyal B derivate (\pm)-55. (\pm)-Drimanic acid chloride ((\pm)-28) reacted with the appropriately protected lithiated aromatic compounds which were generated from the bromides **32**, **37**, **45**, **56** and **13** by bromine-lithium-exchange with *n*-BuLi (Scheme 6.3)



Scheme 6.3 Coupling-reduction-elimination sequence for the synthesis of 9,11-drimenyl-arenes

The synthesis of the aromatic compounds could often be achieved by synthetical routes which were shorter and more effective than procedures known from literature. (\pm)-Drimanic acid chloride ((\pm)-**28**) was obtained in quantitative yield from (\pm)-drimanic acid ((\pm)-**29**) by reaction with oxalyl chloride / DMF. The ketones, generated by coupling with (\pm)-**28**, could be reduced to the corresponding diastereomeric benzylic alcohols with 100 % yield. The introduction of the formyl group in position 3' by lithiation and reaction with DMF only succeeded with styrene (\pm)-**53**, which was synthesized by reduction of ketone (\pm)-**51** to the benzylic alcohols (\pm)-**52_{a,b}** followed by elimination reaction (Scheme 6.4). Demethylation of the aldehyde (\pm)-**54** with boron trichloride / tetrabutyl ammonium iodide yielded siphonodictyal B derivate (\pm)-**55**, which could not be deprotected to siphonodictyal B.

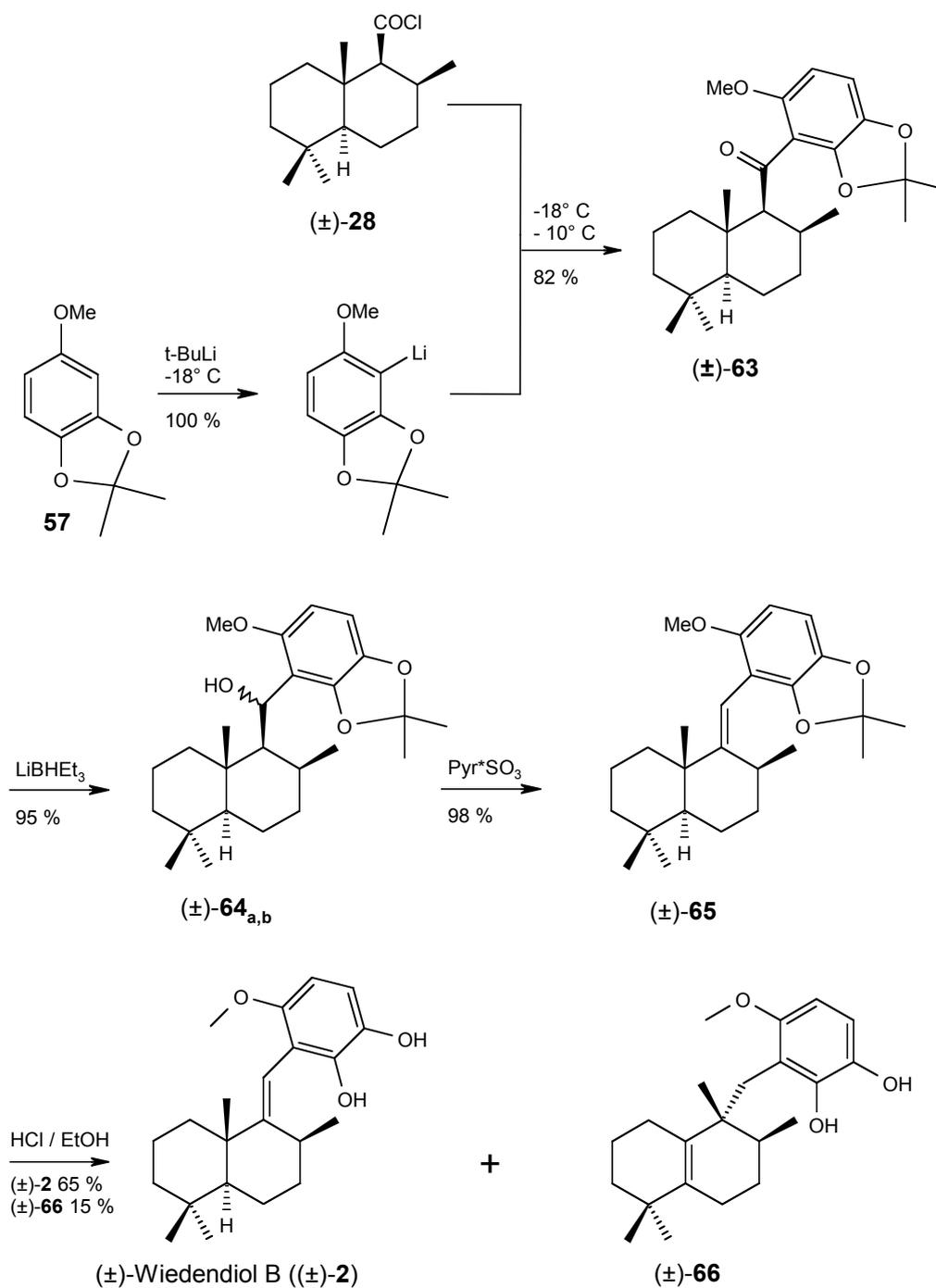


Scheme 6.4 Synthesis of siphonodictyal B derivate (\pm)-**55**

(±)-Wiedendiol B ((±)-2)

For the synthesis of (±)-wiedendiol B ((±)-2), the aromatic compound **57** was lithiated with *t*-BuLi and coupled with (±)-drimanic acid chloride ((±)-28) to give the ketone (±)-63. Reduction of the keto group with lithium triethyl boron hydride resulted in the diastereomeric benzylic alcohols (±)-64_{a,b}. For the elimination of water from the benzylic alcohols (±)-64_{a,b}, two new procedures were developed which work with chloral / *p*-toluene sulfonic acid and with pyridine*SO₃-complex and produce very good yields. The procedure using chloral / *p*-toluene sulfonic acid is especially useful for temperature-sensitive substrates. Deprotection of the isopropylidene moiety with HCl / EtOH led to (±)-wiedendiol B ((±)-2) and (±)-isowiedendiol B ((±)-66), a byproduct produced by a carbon skeleton rearrangement (Scheme 6.5)

The total yield for (±)-wiedendiol B starting from (±)-albicanic acid ((±)-7) was 40 % over eight steps.



Scheme 6.5 Synthesis of (±)-wiedendiol B ((±)-2)

Pharmacological testing results

Interesting pharmacological activities were found for some compounds which were prepared in the frame of the project "Synthesis of bioactive sesquiterpene quinones and sesquiterpene hydroquinones" (Scheme 6.6).

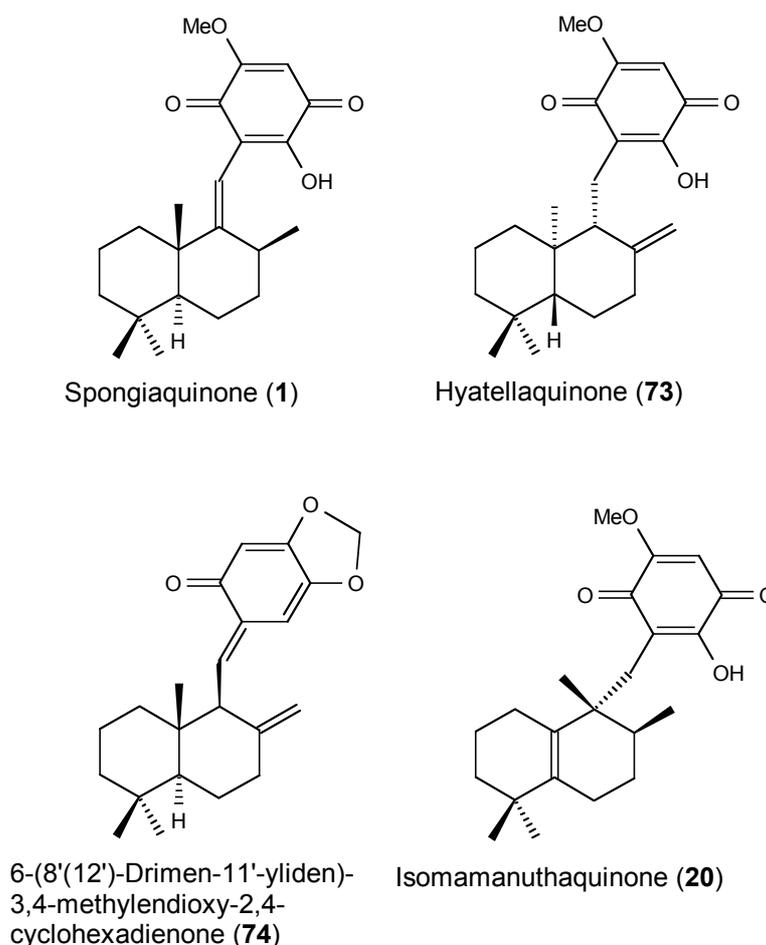


Abb. 6.6 Pharmacological active sesquiterpene quinones

(±)-Spongiaquinone ((±)-**1**) and (±)-hyatellaquinone ((±)-**73**) possess good anti-inflammatory properties. (±)-Spongiaquinone ((±)-**1**), (±)-isomamanuthaquinone ((±)-**20**), (±)-hyatellaquinone ((±)-**73**) and 6-(8'(12')-Drimen-11'-yliden)-3,4-methylenedioxy-2,4-cyclohexadienone ((±)-**74**) show a good antiproliferative activity against the tumor cell lines L-929 (murine fibroblasts) and K-562 (human leukemia). A good cytotoxic activity against the HeLa cell line (human cervix carcinoma) is found for the cyclohexadienone (±)-**74**. (±)-Spongiaquinone ((±)-**1**) possesses a high cytostatic/cytotoxic activity against the human tumor

cell lines HM02 (gastric adenocarcinoma) and HepG2 (hepatocellular carcinoma) and (±)-hyatellaquinone ((±)-**73**) against the human tumor cell line MCF 7 (breast carcinoma).

The cell cycle analysis of MCF 7 cells exposed to (±)-spongiaquinone ((±)-**1**) and (±)-hyatellaquinone ((±)-**73**) led to the following results: (±)-**1** and (±)-**73** lock the cells initially as 5-fluorouracil in the synthesis phase with replication of the DNA (S-phase). This is connected with a decrease in the cell number in the G1-phase. The apoptose of the cells is based on the blockade of the DNA replication (increase in the cell number of the SubG1-phase).

7. Literaturverzeichnis

- [1] D.J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snadet, *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, 215-234.
- [2] http://www.stern.de/wissenschaft/forschung/index.html?id=526305&nv=cp_L1_rt
- [3] R. J. Capon, *Studies in Natural Products Chemistry, Structure and Chemistry (Part C)*, Atta-ur-Rahman (Ed.), Elsevier, Amsterdam, **1995**, *15*, 289-326.
- [4] S. de Rosa, L. Minale, R. Riccio, G. Sodano, *J. Chem Soc. Perkin Trans.* **1976**, *1*, 1408-1414.
- [5] P. Proksch, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **1994**, *134* (51/52), 19-20, 23-27, 30-34.
- [6] S. Loya, R. Tal, Y. Kashman, A. Hizi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1990**, *34*, 2009-2012.
- [7] M.-L. Bourjuet-Kondracki, A. Longeor, R. Morel, M. Guyot, *Int. Immunopharmac.*, **1991**, *13*, 393-399.
- [8] H. S. Radeke, C. A. Digitis, S. D. Brunner, H. L. Snapper, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2823-2831.
- [9] J. C. Swersey, C. R. Barrows, C. M. Ireland, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *21*, 6687-6690.
- [10] T. Yoon, M. Danishefsky, S. de Gala, *Angew. Chemie* **1994**, *106*, 923-925.
- [11] J. M. Oclarit, H. Okada, S. Ohta, K. Kaminura, Y. Yamaoka, T. Lizuka, S. Miyashiro, S. Ikegami, *Microbios* **1994**, *78*, 7-16.
- [12] W. E. Müller, Vortrag, 3rd European Conference on Marine Natural Products, 2002.
- [13] <http://www.riffshop.de/korallen/Antibiose/antibiose.html>
- [14] <http://www.zdf.de/ZDFde/inhalt/28/0,1872,2065404,00.html>
- [15] R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. G. Warren, R. J. Wells, J. F. Blount, *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 2685-2697.
- [16] B. W. Sullivan, D. J. Faulkner, G. K. Matsumoto, C. H. He, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4568-4573.
- [17] S. J. Coval, M. A. Conover, R. Mierzwa, A. King, M. S. Puar, D. W. Phife, J.-K. Pai, R. E. Burrer, H.-S. Ahn *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 605-610.
- [18] R.F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**.
- [19] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **1995**.
- [20] A. Bernet, J. Schröder, K. Seifert, *Helv. Chim. Act.*, **2003**, *86*, 2009-2020.
- [21] J. Schröder, *Dissertation*, Universität Bayreuth, **2000**.

- [22] D. Herlem, J. Kervagoret, D. Yu, F. Khuong-Huu, A. S. Kende, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 607.
- [23] M. Liapis, V. Ragoussis, N. Ragoussis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 815-817.
- [24] V. Ragoussis, M. Liapis, N. Ragoussis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 987-982.
- [25] T. Laube, J. Schröder, R. Stehle, K. Seifert, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4299.
- [26] L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis* **1973**, *I*, 457-458.
- [27] E. Winterfeld, *Synthesis* **1975**, 617-630.
- [28] A. Mori, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4581-4584.
- [29] G. Piannacatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Synthesis* **1982**, 245-258.
- [30] S. Poigny, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5890-5894.
- [31] S. Abdel-Baky, A. Moussa, *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 1795-1800.
- [32] R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. G. Warren, R. J. Wells, J. F. Blount, *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 2685-2697.
- [33] S. Poigny, M. Guyot, M. Samadi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14791-14802.
- [34] S. Poigny, T. Huor, M. Guyot, M. Samadi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9318-9320.
- [35] R. J. Capon, D. R. Groves, S. Urban, R. G. Watson, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1245-1253.
- [36] A. Bernet, *Diplomarbeit*, Universität Bayreuth, **2002**.
- [37] V. Snieckus, M. P. Sibi, Communications, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935-1937.
- [38] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [39] D. Seebach, H. Neumann, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847-853.
- [40] H. Neumann, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *52*, 4839-4842.
- [41] A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chaboun, M. Cortez, V. Armstrong, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15181-15208.
- [42] A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, R. Chaboun, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5635-5650.
- [43] M. Tiecco, M. Tingoli, L. Testaferri, D. Chianelli, F. Maiolo, *Synthesis* **1982**, 478-480.
- [44] N. Hara, A. Mochizuki, A. Tatara, Y. Fujimoto, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1859-1868.
- [45] C. J. W. Brooks, M. T. Gilbert, J. D. Gilbert, *Analyt. Chem.* **1973**, *45*, 896-902.
- [46] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**, 213.

- [47] E. W. Colvin, *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, **1988**, 93.
- [48] A. R. Katritzky, H.-Y. He, Q. Long, X. Cui, J. Level, A. L. Wilcox, *ARKIVOC* **2000**, *I* (3), 240-251.
- [49] P. M. Dean, J. Goodchild, L. E. Houghton, J. A. Martin, R. B. Morton, B. Parton, A. W. Price, N. Somvichien, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *35*, 4153-4159.
- [50] R. G. Xie, L. S. Deng, H. Q. Gu, Y. M. Fan, H. M. Zhao, *Steroids* **1982**, *40*(4), 389-392.
- [51] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**, 410-412.
- [52] C. Cren-Olivé, S. Lebrun, C. Rolando, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 821-830.
- [53] E. R. Cole, G. Crank, H. Minh, *J. Agric. Food Chem.* **1982**, *30*, 719-724.
- [54] E. J. Corey, J. L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809-812.
- [55] R. L. Hinman, C. P. Bauman, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*(5), 1206-1215.
- [56] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2593-2598.
- [57] P. R. Brooks, M. C. Wirtz, M. G. Vetelino, D. M. Rescek, G. F. Woodworth, B. P. Morgan, J. W. Coe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9719-9721.
- [58] S. Teitel, J. P. O'Brien, *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (9), 1657-1658.
- [59] K. V. Rao, S. K. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1427-1429.
- [60] K. Kirschke, E. Wolff, *J. prakt. Chem.* **1995**, *337*, 405-408.
- [61] A. M. Bernard, M. R. Ghiani, P. P. Piras, A. Rivoldini, *Communications* **1989**, 287-289.
- [62] Y. Tanada, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1963-1966.
- [63] P. C. Meltzer, M. McPhee, B. K. Madras, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4133-4137.
- [64] E. R. Cole, G. Crank, H. Minh, *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 675-680.
- [65] T.-S. Li, L.-J. Li, B. Lu, F. Yang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3561-3564.
- [66] G. Podda, A. Maccioni, A. M. Fadda, S. Daolio, B. Pelli, P. Traldi, *Org. Mass. Spect.* **1984**, *19* (10), 496-501.
- [67] J. Lange, S. Hoogeveen, W. Veerman, H. Wals, *Heterocycles* **2000**, *53* (1), 197-204
- [68] G. T. Brooks, A. P. Ottridge, R. C. Jennings, D. W. Mace, B. A. Alexander, *Pestic. Sci.* **1985**, *16*, 571-588.
- [69] R. D. Rieke, S. E. Bales, P. M. Hudnall, T. P. Burns, G. S. Poindexter, *Org. Synth.* **2002**, *59*, 85-88.
- [70] Y.-H. Lai, *Synthesis* **1981**, 585-604.

-
- [71] E. Campaigne, W. L. Archer, *Org. Synth.* **1953**, *33*, 331-333.
- [72] K. Ogura, G.-I. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *34*, 3151-3154.
- [73] E. J. Corey, S. D. Hurt, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *45*, 3923-33924.
- [74] K. S. Ravikumar, D. Farquhar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1367-1368.
- [75] D.-S. Huang, S.-H. Ting, *J. Chem. Research* **1994**, 500-501.
- [76] S. Cabiddu, A. Maccioni, P. P. Piras, M. Secci, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *136*, 139-146.

8. Publikationen

Andreas Bernet, Jörg Schröder, and Karlheinz Seifert

Total Synthesis of the Marine Sesquiterpene Quinones Hyatellaquinone and Spongiaquinone

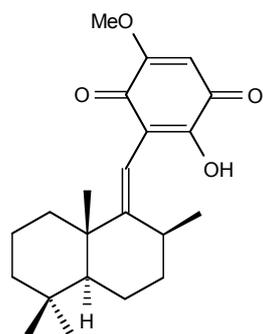
Helv. Chim. Act., **2003**, *86*, 2009-2020.

Andreas Bernet, and Karlheinz Seifert

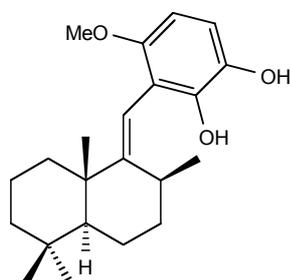
A New Approach to Sesquiterpene Arenes of the 9,11-Drimenyl-Type

Helv. Chim. Act. akzeptiert

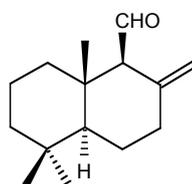
9. Strukturübersicht



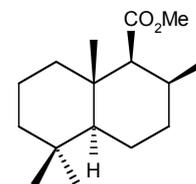
Spongiachinon (1)



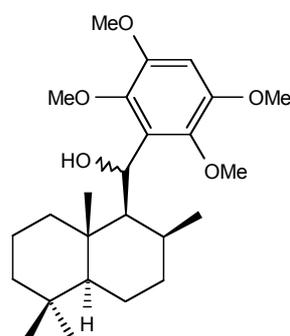
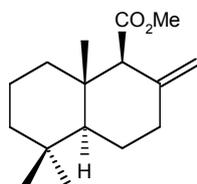
Wiedendiol B (2)



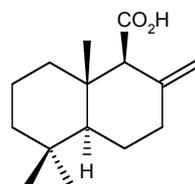
3



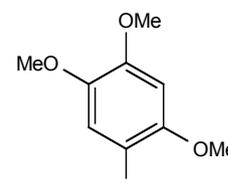
4

5_{a,b}

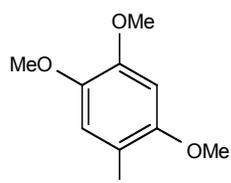
6



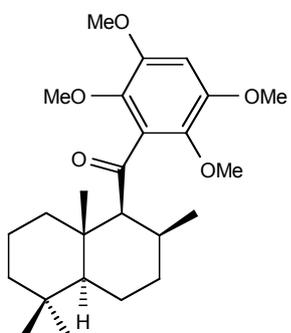
7



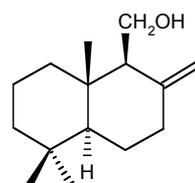
8



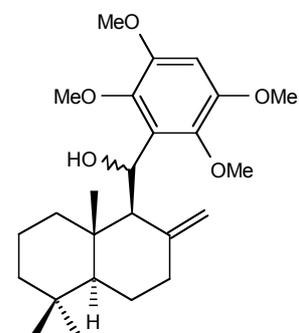
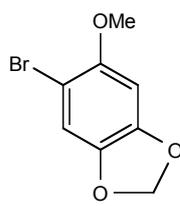
9



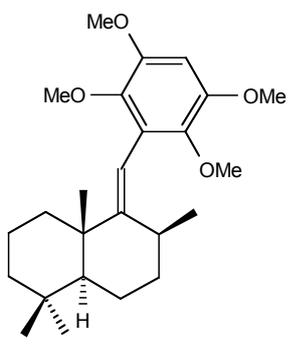
10



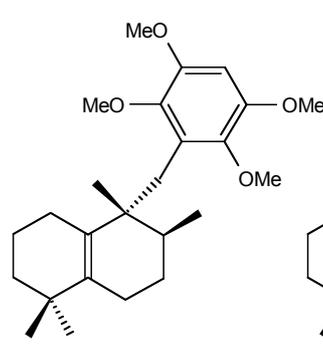
11

12_{a,b}

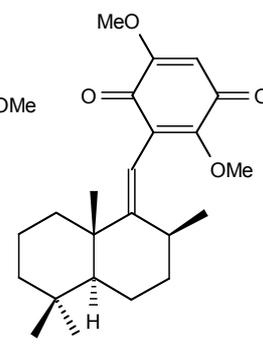
13



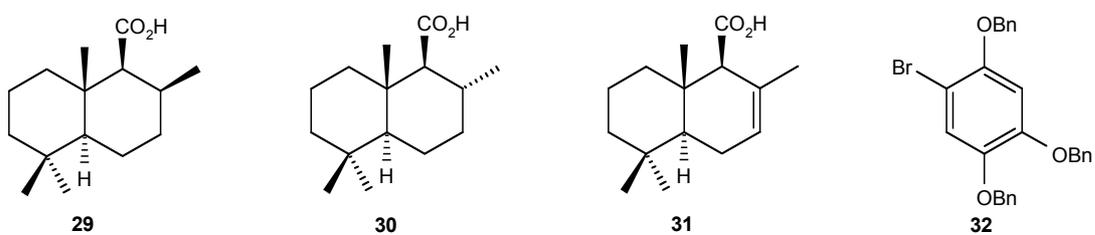
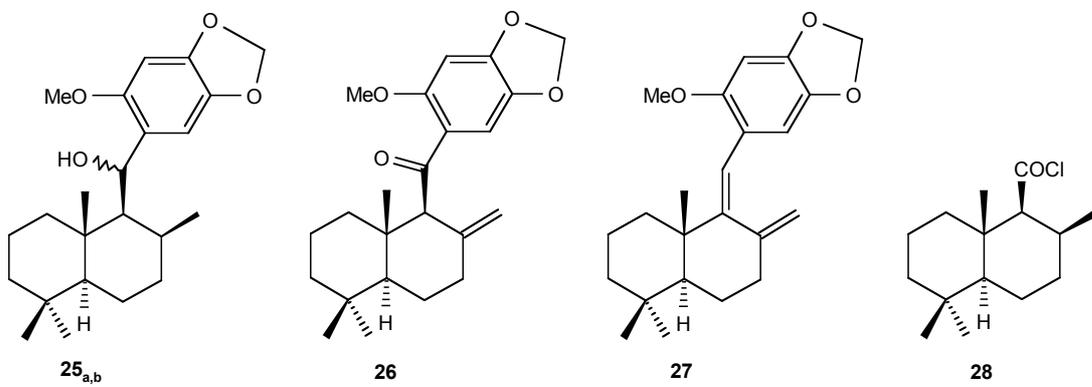
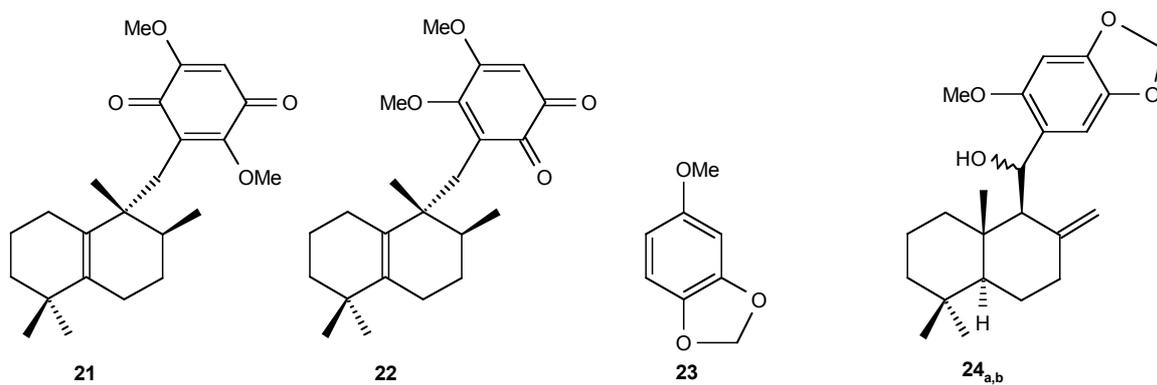
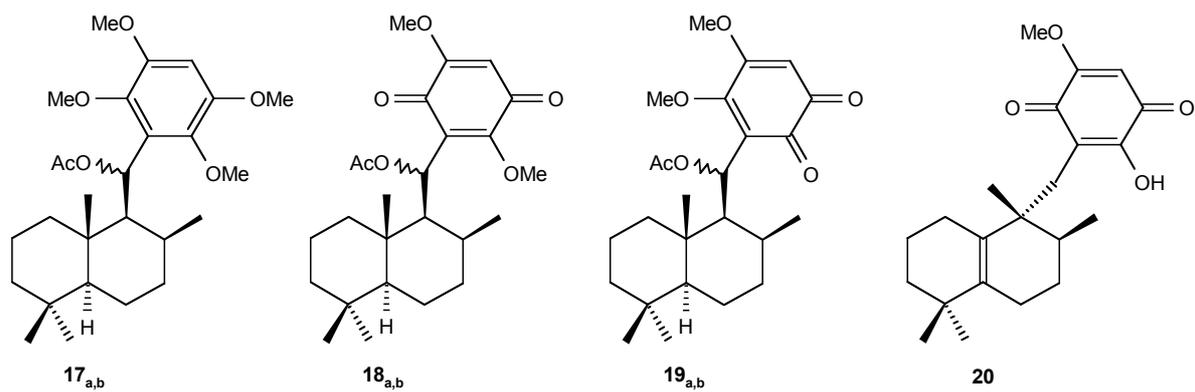
14

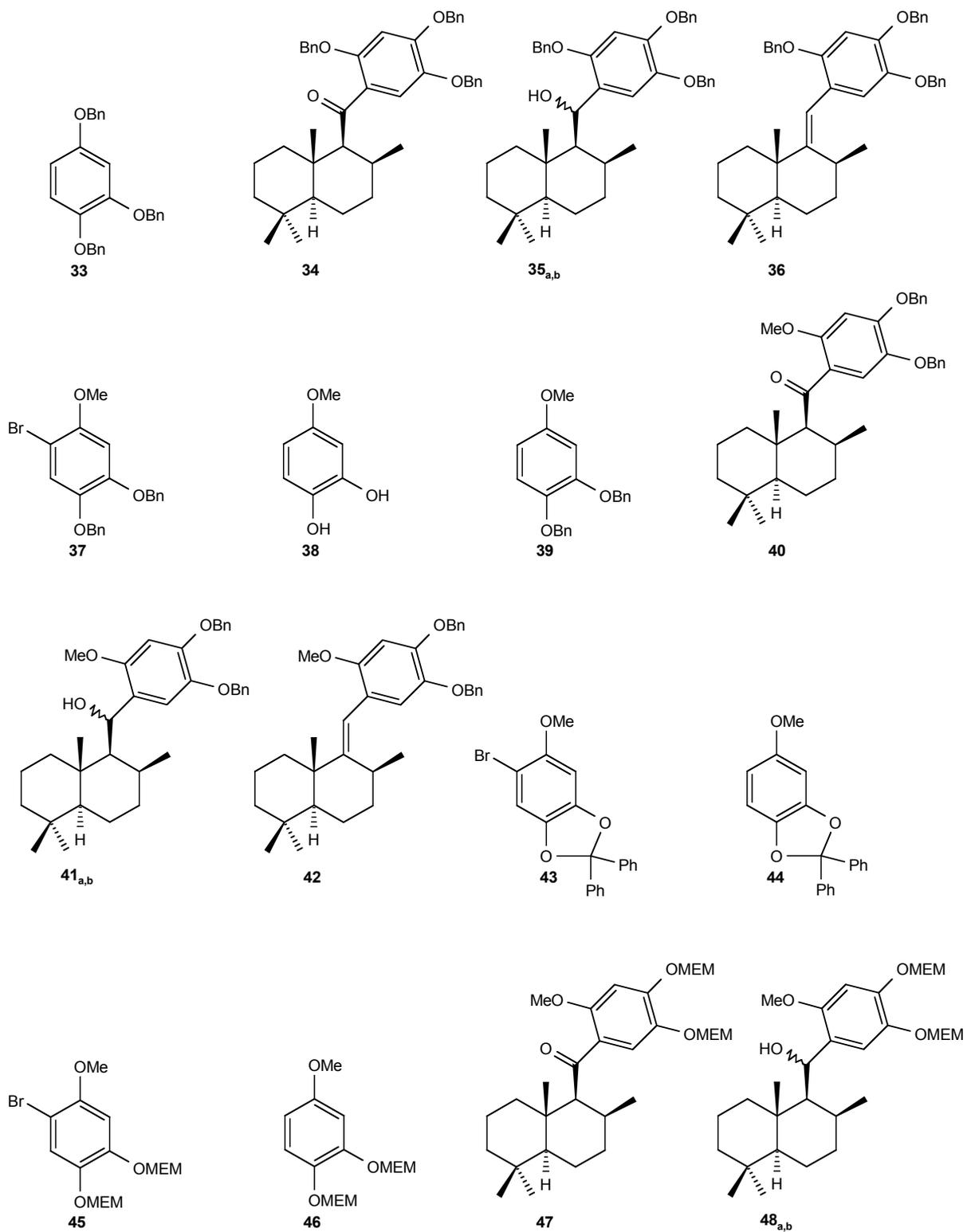


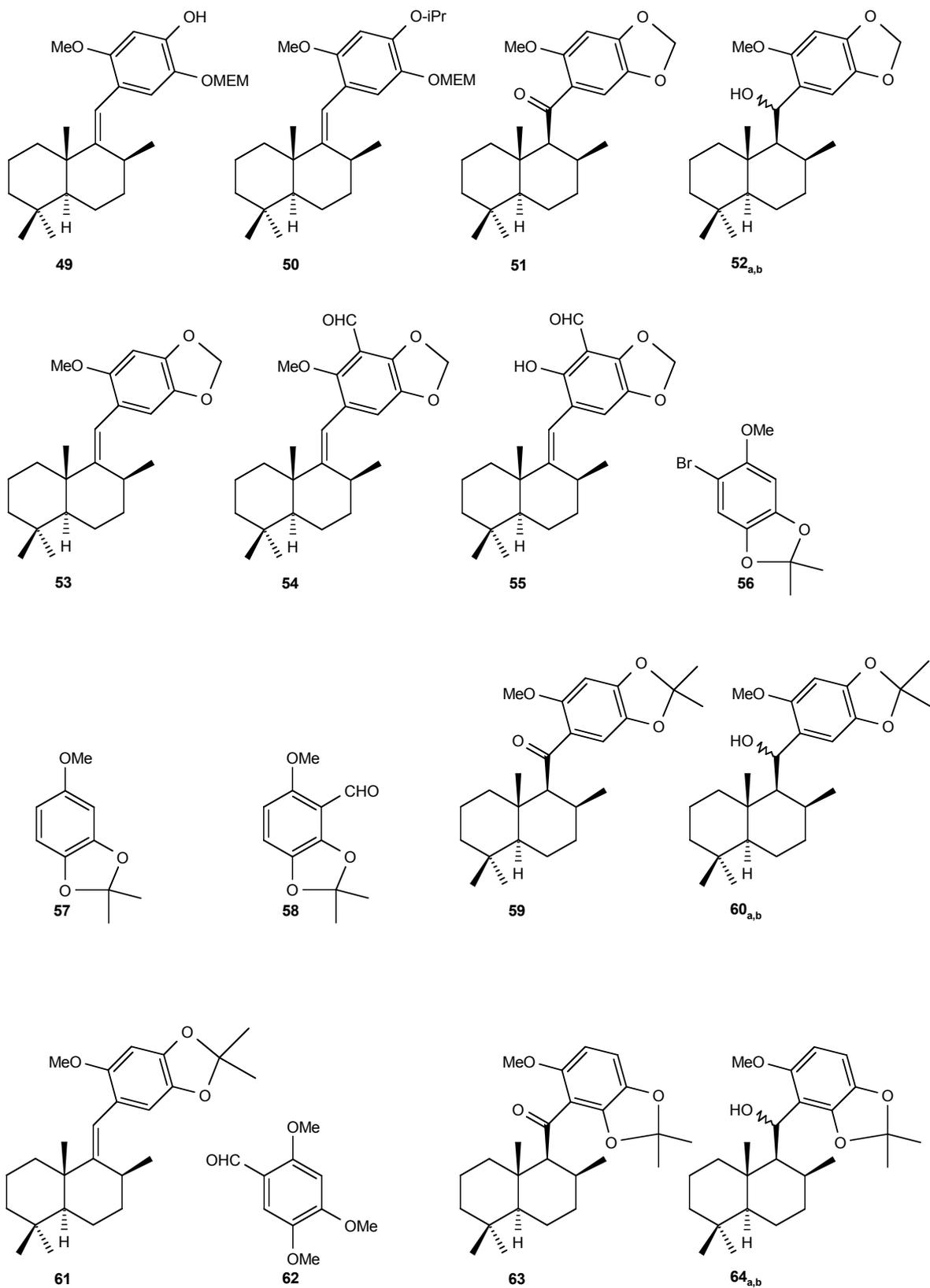
15

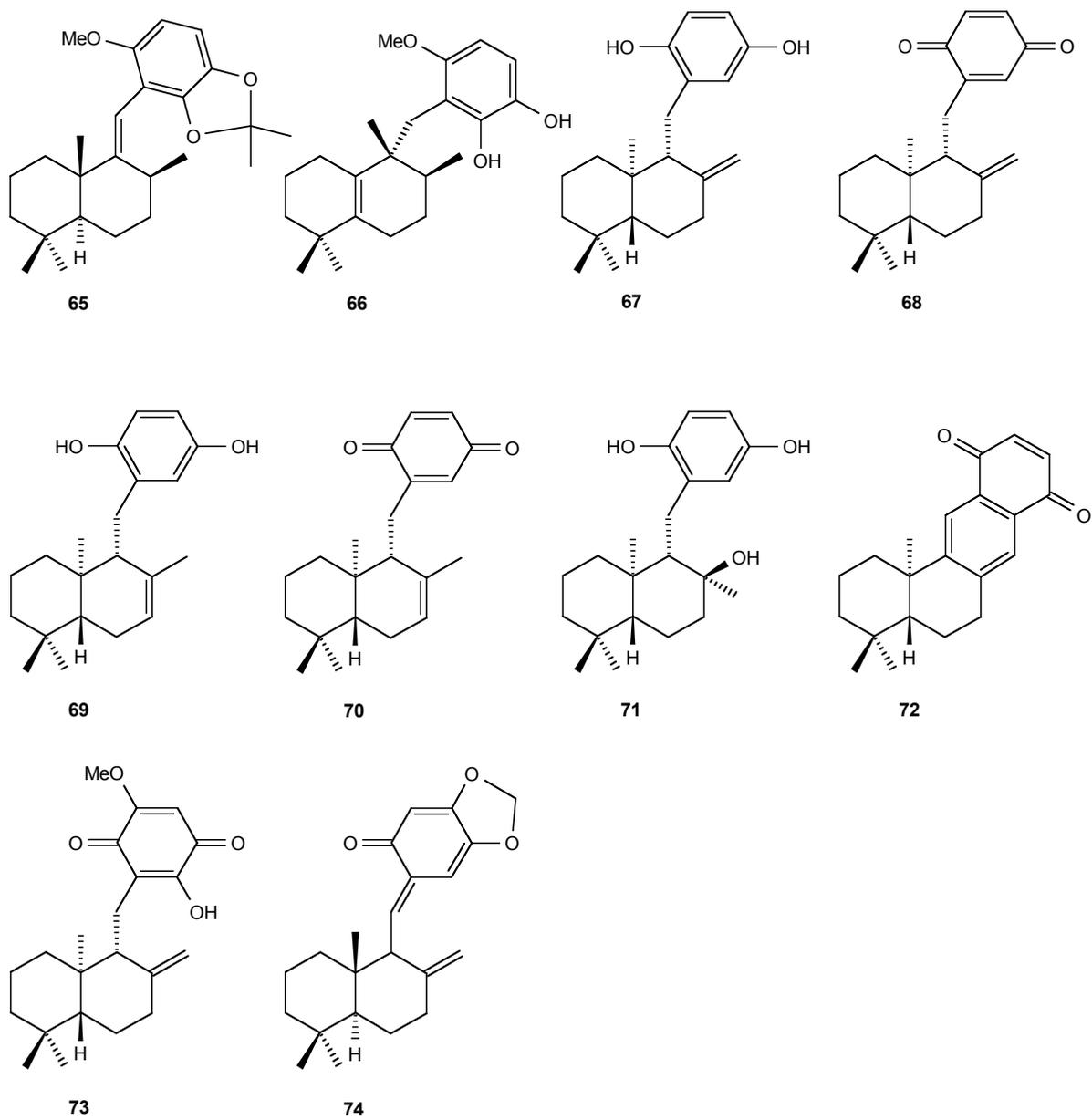


16









Dank

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn

Prof. Dr. Karlheinz Seifert

für die Überlassung des interessanten Themengebietes und die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Ohne notwendige Freiräume einzugrenzen, hat er durch seine ständige Gesprächsbereitschaft sehr zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Dr. Jörg Schröder danke ich für die Bereitstellung seiner Syntheseerfahrung auf dem Gebiet der Sesquiterpenchinone und -hydrochinone.

Dr. Burkhard Matthes danke ich für die Unterstützung bei Computerproblemen sowie für die gute Zusammenarbeit auf synthetischem Gebiet.

Dr. Katja Dockendorff und *Frau Daniela Grote* danke ich für die Aufnahme von NMR-Spektren.

Dr. Thorsten Laube danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Synthese von Sesquiterpenarenen und *Herrn Rüdiger Ulbrich* für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe für das angenehme Arbeitsklima.

Weiterhin möchte ich noch den von mir betreuten Praktikanten danken.

Frau Kerstin Hannemann und *Herrn Michael Glaeßner* danke ich für die Aufnahme von NMR- und Massenspektren.

Dank

Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die Arbeit selbst verfaßt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ferner erkläre ich, daß ich weder an der Universität Bayreuth noch anderweitig versucht habe, eine Dissertation einzureichen oder mich der Doktorprüfung zu unterziehen.

(Andreas Bernet)