

**Knipholon und verwandte Phenylanthrachinone:
Isolierung, Strukturaufklärung und erste,
stereoselektive Totalsynthese**

sowie

**Atropselektive Darstellung des AB-Biarylfragmentes
von Vancomycin**

**DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
NATURWISSENSCHAFTLICHEN DOKTORGRADES
DER BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
WÜRZBURG**

**vorgelegt von
Dirk Menche
aus
Hofheim/Taunus**

Würzburg 2002

Eingereicht am: _____

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

der Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

der mündlichen Prüfung

Tag der mündlichen Prüfung: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit
von November 1998 bis Februar 2002
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt

Herrn Prof. Dr. G. Bringmann danke ich
für vielfältigste wissenschaftliche Anregungen
und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von
Publikationen^[37,49,50,123,144,184,199,202] sowie von Postern und Vorträgen

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL	1
1 Einleitung	1
2 Stereoselektive Totalsynthese axialchiraler Naturstoffe: über Biaryl-Lactone^[56]	6
2.1 Das Prinzip des 'Lacton-Konzeptes'.....	6
2.2 Ausgewählte Anwendungen der Methode in der Naturstoffsynthese.....	8
2.2.1 Naphthylisochinolin-Alkaloide.....	8
2.2.2 Mastigophoren A und B.....	11
2.2.3 Isokotanin A.....	12
2.3 Zusammenfassung.....	14
3 Atropselektive Darstellung des AB-Biarylfragmentes von Vancomycin	16
3.1 Vancomycin, ein Biaryl-Glycopeptid aus <i>Amycolatopsis orientalis</i>	16
3.2 Strategien zur stereoselektiven Synthese des AB-Biarylfragmentes.....	17
3.3 Retrosynthetische Analyse.....	23
3.4 Entwicklung einer effizienten Darstellung des Biaryllactons durch Modifizierung des A-Ringfragmentes.....	24
3.5 Atropselektive Ringöffnung des Lactons und konfigurative <i>Labilität</i> des erhaltenen Alkohols.....	30
3.6 Atropselektive Synthese eines <i>konfigurativ stabilen</i> AB-Biarylfragmentes.....	34
4 Erste, stereoselektive Totalsynthese von Knipholon und weiteren natürlich vorkommenden Phenylanthrachinonen	40
4.1 Knipholon-artige Phenylanthrachinone aus Pflanzen der Gattung Asphodelaceae: Isolierung, antiplasmodiale Aktivität und absolute Konfiguration.....	40
4.2 Modellstudien zur Entwicklung einer Synthesestrategie.....	45

4.2.1	Retrosynthetische Analyse	45
4.2.2	Modelle zur Einführung der Acetylgruppe und zum Kupplungsschritt.....	46
4.2.3	Synthese eines vereinfachten Dideoxy-Analogons von Knipholon.....	48
4.2.4	Entwicklung einer Schutzgruppenstrategie.....	51
4.3	Synthese des Anthrachinon-Kupplungsbausteins 160	53
4.4	Synthese des Biaryllactons und dessen atropselektive Öffnung.....	61
4.5	Vervollständigung der Totalsynthese von Knipholon und weiteren natürlichen Phenylanthrachinonen	64
4.6	Untersuchungen zur Bestätigung der absoluten Konfiguration von Knipholon	68
4.7	Überlegungen zum Mechanismus der Oxazaborolidin-assistierten Ringöffnung von Biaryllactonen	74
5	Isolierung und Strukturaufklärung neuer Phenylanthrachinone aus afrikanischen Heilpflanzen der Gattung <i>Bulbine</i>.....	79
5.1	Die Pflanzengattung <i>Bulbine</i>	79
5.2	Nachweis bekannter Phenylanthrachinone	80
5.3	Bulbine-Knipholon aus <i>B. abyssinica</i>	81
5.3.1	Isolierung.....	81
5.3.2	Gezielte, stereoselektive Darstellung.....	82
5.4	4'- <i>O</i> -Demethylknipholon-4'- β -D-glucopyranosid aus <i>B. frutescens</i>	84
5.5	Gaborochinon A und B aus <i>B. frutescens</i>	86
6	Antiplasmodiale Aktivität natürlicher und unnatürlicher Phenyl- anthrachinone	90
7	Zusammenfassung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
8	Summary	98

EXPERIMENTELLER TEIL 103

1	Allgemeine Methoden	103
1.1	Verwendete Meßgeräte	103
1.2	Chromatographische Methoden	104
1.3	Vorbereitung der Versuche	105
1.4	HPLC-Analytik der axialchiralen Biarylverbindungen	107
1.5	Analytische und präparative HPLC von Knipholon und verwandten Phenylanthrachinon-Naturstoffen	108
2	Atropselektive Darstellung von (<i>M,R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-<i>N</i>-carbonsäure-<i>tert</i>-butylester	110
2.1	Synthese von (<i>R</i>)-4-(2'-hydroxymethyl-6-hydroxy-4',6'- <i>tert</i> -butoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butyl-ester (86)	110
2.1.1	3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (65)	110
2.1.2	3,5-Di- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-benzoesäuremethylester (66)	110
2.1.3	Bromierung von 3,5-Di- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-benzoesäuremethylester (66)	111
2.1.4	3,5-Di- <i>tert</i> -butoxy-benzoesäuremethylester (67)	112
2.1.5	Bromierung von 3,5-Di- <i>tert</i> -butoxy-benzoesäuremethylester (67)	113
2.1.6	2-Brom-3,5-di- <i>tert</i> -butoxy-benzoesäure (72)	114
2.1.7	(<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[-4-(2'-brom-3',5'-di- <i>tert</i> -butoxy-benzoyloxy)-phenyl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (73)	115
2.1.8	Kupplung des Esters 73	116
2.1.9	Ringöffnung des Lactons 74 mit LiAlH ₄ zu (<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-di- <i>tert</i> -butoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (86)	119
2.1.10	Trennung von (<i>P,R</i>)-4-(2'-hydroxymethyl-6-hydroxy-4',6'- <i>tert</i> -butoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butyl-ester [(<i>P,R</i>)- 86]	120
2.1.11	Isomerisierung von atrop-diastereomerenreinem (<i>P,R</i>)-4-(2'-hydroxymethyl-6-hydroxy-4',6'- <i>tert</i> -butoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butyl-ester [(<i>P,R</i>)- 86]	121
2.2	(<i>R</i>)-4-(2'-benzyloxymethyl-6,4',6'-trimethoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure- <i>tert</i> -butyl-ester (81)	122
2.2.1	Iodierung von 3,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (77)	122

2.2.2	2-Iod-3,5-dimethoxybenzoesäure (80).....	123
2.2.3	(<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[-4-(2'-iod-3',5'-dimethoxybenzoyloxy)-phenyl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (81).....	124
2.2.4	(<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[-4-(2'-brom-3',5'-dimethoxybenzoyloxy)-phenyl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (41).....	125
2.2.5	(<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[3',5'-dimethoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-7'-on]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (42).....	126
2.2.6	Atropselektive Ringöffnung des Lactons 42 zu (<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (43).....	128
2.2.7	Versuch der Öffnung des Lactons 42 mit (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-Natriummentholat	130
2.2.8	Trennung von (<i>P,R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (43).....	130
2.2.9	Isomerisierung von atrop-diastereomerenreinem (<i>P,R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (43).....	131
2.2.10	(<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[3',5'-dimethoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (83).....	132
2.2.11	Oxidatives Recycling von 43 zu 42	133
2.2.12	(<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (209)	133
2.3	(<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (99).....	135
2.3.1	(<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[2,6-dichlor-4-(2'-iod-3',5'-dimethoxybenzoyloxy)-phenyl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (97).....	135
2.3.2	(<i>R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[2,6-dichlor-3',5'-dimethoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-7'-on]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (98).....	136
2.3.3	Atropselektive Ringöffnung des Lactons 98 zu (<i>M,R</i>)- bzw. (<i>P,R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (99) im analytischen Maßstab.....	137
2.3.4	Versuch der Öffnung des Lactons 98 mit (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-Natriummentholat	139
2.3.5	Atropselektive Ringöffnung des Lactons 98 zu (<i>P,R</i>)- bzw. (<i>M,R</i>)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin- <i>N</i> -carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (99) im präparativen Maßstab.....	139
2.3.6	Reduktive Hydrodehalogenierung von (<i>M</i>)- 99	142

3	Synthese von (<i>rac</i>)-3-Methyl-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-anthrachinon (126).....	143
3.1	Ringöffnung des Lactons 120 zu 3-Hydroxymethyl-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-anthrachinon (122)	143
3.1.1	Ringöffnung mit LiAlH ₄	143
3.1.2	Atropselektive Ringöffnungen mit (<i>S</i>)- 15 •BH ₃ und (<i>R</i>)- 15 •BH ₃	144
3.1.2.1	Analytischer Maßstab.....	144
3.1.2.2	Präparativer Maßstab: (<i>P</i>)-3-Hydroxymethyl-4-(4',6'-Dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-anthrachinon [(<i>P</i>)- 122]	144
3.1.3	Reduktive Acetylierung von 2-Methylanthrachinon.....	145
3.1.4	(<i>M</i>)-9,10-Diacetoxy-3-acetoxymethyl-4-(2'-acetoxy-4',6'-dimethoxyphenyl)-anthracen [(<i>M</i>)- 123]	146
3.1.5	(<i>rac</i>)-4-(4',6'-Dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methylanthrachinon [(<i>rac</i>)- 124].	147
3.1.6	(<i>rac</i>)-4-(2'-Acetoxy-4',6'-dimethoxyphenyl)-3-methylanthrachinon [(<i>rac</i>)- 125] .	148
3.1.7	(<i>rac</i>)-4-(3'-Acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methylanthrachinon [(<i>rac</i>)- 126].....	149
4	Atropselektive Totalsynthese von (+)-Knipholon und verwandten Phenylanthrachinon-Naturstoffen.....	150
4.1.1	1,8-Dihydroxy-3-methylanthrachinon (Chrysophanol) (105).....	150
4.1.2	3-Hydroxymethyl-1,8-dihydroxyanthrachinon (Aloe-Emodin) (147) aus 105	152
4.1.3	Nitrierungen von 1,8-Dialkoxyanthrachinonen	152
4.1.3.1	1,8-Dimethoxyanthrachinon (150a).....	152
4.1.3.2	1,8-Dimethoxy-4-nitroanthrachinon (151a).....	153
4.1.3.3	1,8-Dimethoxy-3-hydroxymethylanthrachinon (150c).....	153
4.1.3.4	Nitrierung von 1,8-Dimethoxy-3-hydroxymethylanthrachinon (150c)	154
4.1.3.5	1,8-Dimethoxy-3-methylanthrachinon (150b).....	154
4.1.3.6	Nitrierung von 1,8-Dimethoxy-3-methylanthrachinon (150b)	155
4.1.3.7	1,8-Dimethyl-4,5-dinitro-3-methylanthrachinon (153).....	156
4.1.4	Bromierungen von 1,8-Dialkoxyanthrachinonen.....	157
4.1.4.1	Bromierungen von 3-Hydroxymethyl-1,8-diisopropoxyanthrachinon (155).....	157
4.1.4.2	1,8-Dimethoxyanthrachinon-3-carbaldehyd (210).....	158
4.1.4.3	1,8-Diisopropoxyanthrachinon-3-carbaldehyd (164).....	159
4.1.4.4	4-Brom-1,8-diisopropoxyanthrachinon-3-carbaldehyd (162).....	160
4.1.4.5	Versuch der Darstellung von 162 durch eine DOM-Strategie	160
4.1.4.6	1,8-Diisopropoxyanthrachinon-3-carbonsäure (165).....	161
4.1.4.7	4-Brom-1,8-diisopropoxyanthrachinon-3-carbonsäure (163).....	162
4.1.4.8	Versuch der Darstellung von 163 durch eine DOM-Strategie	163
4.1.4.9	3-Acetoxymethyl-1,8-diisopropoxyanthrachinon (161)	163
4.1.4.10	3-Acetoxymethyl-4,5-dibrom-1,8-diisopropoxyanthrachinon (167)	164

4.1.4.11	3-Hydroxymethyl-4,5-dibrom-1,8-diisopropoxyanthrachinon (160).....	165
4.1.4.12	4,5-Dibrom-1,8-diisopropoxy-anthrachinon-3-carbaldehyd (168).....	166
4.1.4.13	4,5-Dibrom-1,8-diisopropoxyanthrachinon-3-carbonsäure (169).....	167
4.2	Atropselektive Verknüpfung der Molekülhälften.....	168
4.2.1	4,5-Dibrom-1,8-diisopropoxyanthrachinon-3-carbonsäure-3',5'- dimethoxyphenylester (170).....	168
4.2.2	Intramolekulare Kupplung des Esters 170	169
4.2.3	Ringöffnungsexperimente des Lactons 171	172
4.2.3.1	Reduktion mit LiAlH ₄	172
4.2.3.2	Lactonöffnungen mit Alkali-Mentholaten.....	173
4.2.3.3	Analytische Ringöffnungen mit den Oxazaborolidinen (<i>R</i>)- 15 und (<i>S</i>)- 15	174
4.2.3.4	(<i>P</i>)-5-Brom-1,8-diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-2- hydroxymethylanthrachinon [(<i>P</i>)- 174].....	175
4.2.3.5	(<i>M</i>)-5-Brom-1,8-diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-2- hydroxymethylanthrachinon [(<i>M</i>)- 174].....	176
4.2.4	(<i>P</i>)-1,8-Diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-2-hydroxymethyl- anthrachinon [(<i>P</i>)- 197].....	177
4.2.5	9,10-Diacetoxy-1,8-dimethoxy-3-acetoxymethylanthracen (195).....	178
4.2.6	1,8-Diisopropoxy-3-methylanthrachinon (193).....	179
4.2.7	Reduktive Acetylierung von 193	180
4.2.8	Reduktive Acetylierung von (<i>P</i>)- 197	181
4.2.9	Oxidation und Recyclisierung von 174 zu 171	182
4.2.10	13-Brom-1,3-dimethoxy-8,10-diisopropoxy-9-hydroxy-6H-anthra[2,1- c]benzopyran-6,14-dion (177).....	182
4.2.11	Reduktive Biarylsplaltung von (<i>P</i>)- 174	184
4.2.12	13-Brom-1,3-dimethoxy-8,10-diisopropoxy-6H-anthra[2,1-c]benzopyran- 9,14-dion (180).....	184
4.2.13	(<i>P</i>)-1,8-Diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methyl- anthrachinon [(<i>P</i>)- 179].....	185
4.2.14	(<i>M</i>)-1,8-Diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methyl- anthrachinon [(<i>M</i>)- 179].....	186
4.2.15	(<i>P</i>)-1-(2'-Acetoxy-4',6'-dimethoxyphenyl)-1,8-dihydroxy-3-methyl- anthrachinon [(<i>P</i>)- 181].....	187
4.2.16	(<i>P</i>)-1,8-Dihydroxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methyl- anthrachinon [(<i>P</i>)- 182].....	188
4.2.17	(<i>M</i>)-1,8-Dihydroxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methyl- anthrachinon [(<i>M</i>)- 182].....	189
4.2.18	(<i>P</i>)-6'- <i>O</i> -Methylknipholon [(<i>P</i>)- 103].....	190
4.2.19	(<i>M</i>)-6'- <i>O</i> -Methylknipholon [(<i>M</i>)- 103].....	191

4.2.20	(<i>M</i>)-4'- <i>O</i> -Demethylknipholon [(<i>M</i>)-104].....	191
4.2.21	(<i>M</i>)-Knipholon [(<i>M</i>)-6]	192
4.2.22	(<i>M</i>)-Knipholon-Anthron [(<i>M</i>)-100].....	194
4.2.23	Dibenzoat 187 von Chrysazin (149)	195
4.2.24	Pentabenzoat (<i>M</i>)- 189 von Knipholon [(<i>M</i>)-6].....	195
4.2.25	Disulfonat 186 von Chrysazin (149).....	196
4.2.26	Pentasulfonat (<i>M</i>)- 188 von Knipholon [(<i>M</i>)-6].....	198
5	Nachweis, Isolierung und Strukturaufklärung von Phenyl-anthrachinonen aus verschiedenen Arten der Gattung <i>Bulbine</i>	199
5.1	Phytochemischer Nachweise bekannter Phenylanthrachinone	199
5.1.1	Herstellung der Pflanzenextrakte	199
5.1.2	HPLC-Untersuchungen der Pflanzenextrakte.....	200
5.2	Isolierung von Knipholon [(<i>M</i>)-6] aus <i>B. frutescens</i>	200
5.3	Bulbine-Knipholon [(<i>P</i>)- 183].....	201
5.3.1	Isolierung aus <i>Bulbine abyssinica</i>	201
5.3.2	Reduktive Spaltung von (<i>P</i>)- 183	201
5.3.3	Gezielte, atropselektive Synthese.....	201
5.3.3.1	Regiodivergente <i>O</i> -Demethylierung von Xanthoxyllin (106)	201
5.3.3.2	Regioselektive Spaltung der 6'-OMe Gruppe von (<i>P</i>)- 103	203
5.4	4'- <i>O</i> -Demethylknipholone-4'-β-D-glucopyranosid (<i>M</i>)- 206 aus <i>Bulbine frutescens</i>	205
5.4.1	<i>O</i> -Demethylierung von Knipholon	208
5.4.2	Spaltung von (<i>M</i>)- 206	209
5.5	Gaborochinon A [(<i>M</i>)- 207] aus <i>Bulbine frutescens</i>	209
5.6	Gaborochinon B [(<i>M</i>)- 208] aus <i>Bulbine frutescens</i>	211
5.7	Reduktive Deoxygenierung von Gaborochinon A [(<i>M</i>)- 207].....	214
5.8	Reduktive Deoxygenierung von Gaborochinon B [(<i>M</i>)- 208].....	215
	LITERATUR UND ANMERKUNGEN.....	216

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

‘If a definitive history of the twentieth century science is ever written, one of the highlights may well be a chapter on the chemical synthesis of complex molecules [...] Humanity will be enriched beyond measure if the twenty-first century is a period of continued vigorous development of synthetic chemistry’

(E.J. Corey, Harvard University)^[1]

Diese Worte eines der zweifellos größten Meister organischer Synthesekunst mögen zunächst sehr euphorisch erscheinen, dennoch hat die chemische Herstellung organischer Moleküle zu Beginn dieses neuen Jahrtausends in unterschiedlichsten Bereichen unseres täglichen Lebens in der Tat eine ganz zentrale Bedeutung erlangt. Heutzutage wird eine überwältigende Fülle von Gebrauchsartikeln, die nicht zuletzt auch für unseren beachtlichen Lebensstandard sorgen, wie Bau-, Kunst- und Farbstoffe, Insektizide und Pestizide, Kleidung oder Kosmetika bis hin zu Ernährungsprodukten, wie Vitamine oder Getränke, chemisch dargestellt.^[2] Auch zu unserer hohen Lebenserwartung trägt die Chemie durch die Entwicklung und Synthese von Arzneimitteln bei. Dabei liefert sie immer wieder wichtige Impulse für Biologie und Medizin.^[3] Sie hat aber auch auf andere Nachbardisziplinen, wie z.B. die Materialwissenschaft einen wichtigen Einfluß.^[4] Die Dynamik organischer Synthese manifestiert sich nicht zuletzt auch in der Häufigkeit, mit der der Nobelpreis für Chemie für Verdienste in diesem Bereich vergeben wurde.^[5]

Wie läßt sich jedoch diese anhaltende Dynamik und Bedeutung der Synthese als *Wissenschaft* erklären? Entscheidende Impulse verdankt sie sicherlich der Naturstoffchemie. Die Natur ist ein schier unerschöpfliches Reservoir von Verbindungen unterschiedlichster Größe, Komplexität, Struktur und Eigenschaften. Durch moderne Methoden der Stukturaufklärung werden immer herausforderndere Substanzen entdeckt, die darüber hinaus oftmals nur in äußerst geringen Mengen vorkommen.^[6] Deren Synthese verlangt Hingabe, Fleiß, Kreativität, experimentelles Geschick und Durchhaltevermögen.^[7] Neben der Strukturbestätigung tritt hierbei die Entdeckung und Untersuchung neuer Verbindungen sowie das Interesse an deren biologischen Eigenschaften immer mehr in den Vordergrund.^[8] Naturstoffe fordern durch ihre Vielseitigkeit aber auch neue Synthesemethoden oder stellen den Praxistest für bekannte Verfahren dar.^[7] So ermöglichte beispielsweise erst die Anwendung der von Barton

entwickelten Photolyse organischer Nitrit-Ester ('Barton-Reaktion')^[9,10] einen effizienten Zugang zu Steroiden wie dem Mineralcorticoid Aldosteron (**1**, Abb. 1).^[10,11] Eine elegante Darstellung des C11-funktionalisierten Steroid-Grundgerüsts wurde durch Arbeiten von Stork und Eschenmoser zur hochgradig stereoselektiven biomimetischen kationischen Cyclisierung von Squalen begründet.^[12,13] Ein weiteres, ganz aktuelles Beispiel stellt das als Zielmolekül lange Zeit heiß umkämpfte cyclische Heptapeptid Vancomycin (**2**) dar,^[14-16] das erstmals aus *Streptomyces orientalis* isoliert wurde.^[17] Die Synthese seines Aglycons gelang erst in allerjüngster Zeit durch nunmehr drei monumentale Totalsynthesen.^[18-20] Neue Wege zu einem synthetischen Zugang seiner in vielfacher Hinsicht einzigartigen und neuartigen Struktur mußten gefunden werden, darunter Verfahren zur Darstellung seltener Aminosäuren^[21] sowie Methoden zur Biarylether-Synthese.^[22,23]

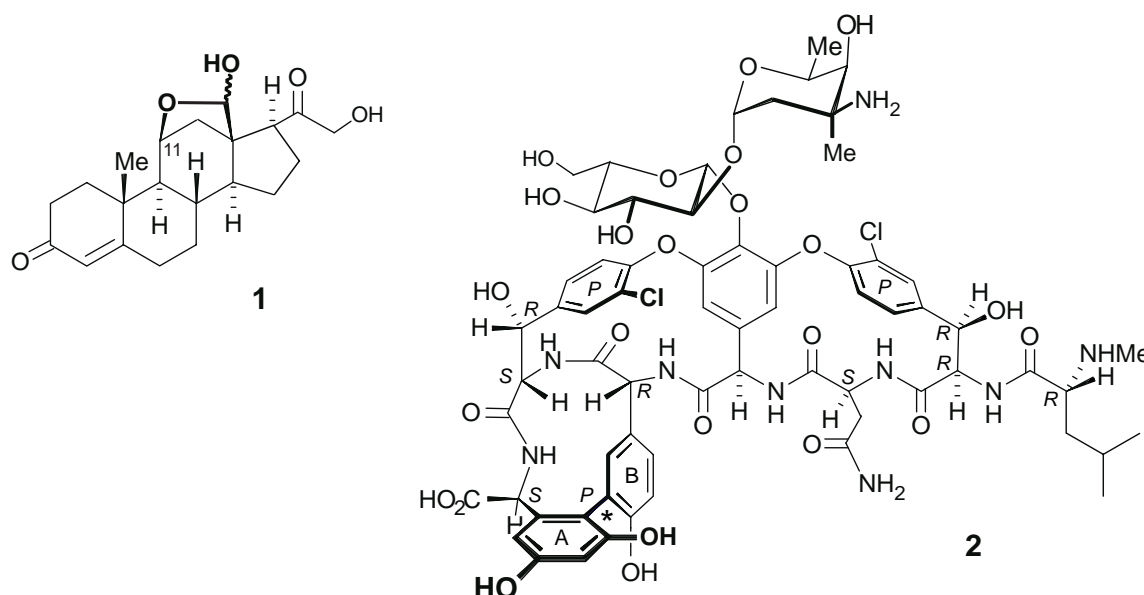
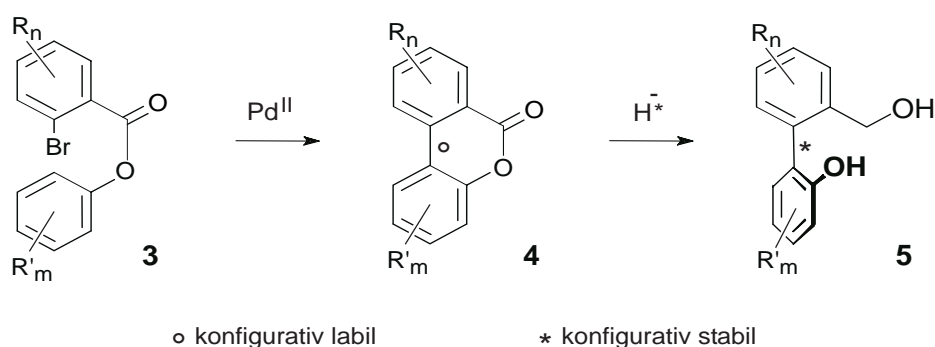


Abb. 1. Aldosteron (**1**) und Vancomycin (**2**): Zwei Naturstoffe, zu deren Darstellung neue Synthesemethoden entwickelt wurden

Die Wittig-^[24] oder die Diels-Alder-Reaktion,^[25] die von Brown entwickelte Hydroborierung,^[26] asymmetrische Verfahren wie die Sharpless-Epoxidierung^[27] und asymmetrische Dihydroxylierung,^[28] Coreys Oxazaborolidin-assistierte Reduktion von Ketonen^[29] oder die asymmetrische Hydrierung von Alkenen^[30] sind nur eine Auswahl weiterer berühmter, vielfach in der Totalsynthese bewährter Verfahren.^[31] Zu bekannten aktuellen Beispielen gehören Noyoris asymmetrische katalytische Hydrierung von Ketonen^[32]

sowie die Olefinmetathese von Grubbs.^[33] Schließlich wurde auch erst durch die Totalsynthese das umfangreiche Wissen zu Schutzgruppen-Strategien entwickelt.^[34,35]

Eine weitere raffinierte Synthesemethodik ist das in unserem Arbeitskreis entwickelte 'Lacton-Konzept' zum regio- und stereoselektiven Aufbau von Biarylverbindungen.^[36,37] Dieses Verfahren beruht auf einer Vorfixierung der beiden Aromatenhälften über eine Esterbrücke wie in **3**, um diese Bausteine dann in einem ersten Schritt unter Palladium-Katalyse *intramolekular* zu kuppeln. Auf der Stufe der so erhaltenen cyclischen Verbindung **4** bewirkt die Esterbrücke eine dramatische Senkung der Atropisomerisierungsbarriere an der Achse, so daß diese 6-Ring-Lactone im Gegensatz zu den offenen Biarylen vom Typ **5** üblicherweise noch konfiguratив labil sind. In einem zweiten Schritt kann dieses Schlüsselintermediat **4** nun mit chiralen Nucleophilen hochgradig atropselektiv im Rahmen einer dynamischen kinetischen Racematspaltung zu **5** umgesetzt werden.



Schema 1. Das 'Lacton-Konzept': Ein effizientes Verfahren zum regio- und stereoselektiven Aufbau von Biarylverbindungen

Unter Verwendung des 'Lacton-Konzeptes' sollte nun im Rahmen dieser Arbeit ein stereoselektiver Zugang zu dem AB-Biarylfragment von Vancomycin eröffnet werden. Es stellt eines der zentralen synthetischen Herausforderungen dieses Heptapeptides dar. Bisherige synthetische Ansätze beruhen größtenteils auf unselektiver Biarylkupplung entsprechend funktionalisierter Bausteine mit nachfolgender chromatographischer Auftrennung der erhaltenen Atropdiastereomere.^[14,18-20,23,38,39,40] Ein effektiver, stereoselektiver Zugang zu dem authentischen Biarylfragment war zu Beginn dieser Arbeiten nicht bekannt.^[41]

Naturstoffe sind aber nicht nur Inspirationsquelle für Synthetiker. Die belebte Natur stellt vielmehr auch eine reiche Quelle von Molekülen mit therapeutischem Potential dar.^[42,43] So reguliert das Steroid Aldosteron (**1**) den Elektrolythaushalt des Organismus,^[44] und Vancomycin (**2**) ist der Prototyp einer großen Familie klinisch angewandeter Antibiotika.^[45] In Übersichten^[42-43] wird darauf hingewiesen, daß z.B. 1994 acht der 20 meistverkauften Arzneimittel Naturstoffe oder Naturstoffderivate waren.^[46] Im Bereich der Antitumor- und infektionshemmenden Substanzen liegt deren Anteil sogar bei 60%.^[43]

Auf der Suche nach neuen Wirkstoffen ist im Sinne ethnobotanischer Forschung das Inhaltsspektrum volksmedizinisch verwendeter Pflanzen von besonderem Interesse.^[42] Eine solche Heilpflanze ist die Fackellilie *Kniphofia foliosa* (Asphodelaceae),^[47] die in den bergigen Regionen Zentral- und Nordäthiopiens weitverbreitet ist und deren Wurzeln in der Naturheilkunde zur Behandlung von Magenkrämpfen eingesetzt werden.^[48] Aus dieser Pflanze wurde 1984 von Dagne und Steglich das axialchirale Phenylanthrachinon Knipholon (**6**, Abb. 2) isoliert.^[47] Wie unser Arbeitskreis in Zusammenarbeit mit dem Tropeninstitut in Basel fand, zeigt diese Verbindung *in vitro* eine beachtliche antiplasmodiale Aktivität gegen *Plasmodium falciparum*,^[49] den Überträger der *malaria tropica*. Die absolute Konfiguration von Knipholon ist erst in jüngster Zeit in unserem Arbeitskreis durch quantenchemische CD-Berechnungen als *M* aufgeklärt worden.^[50]

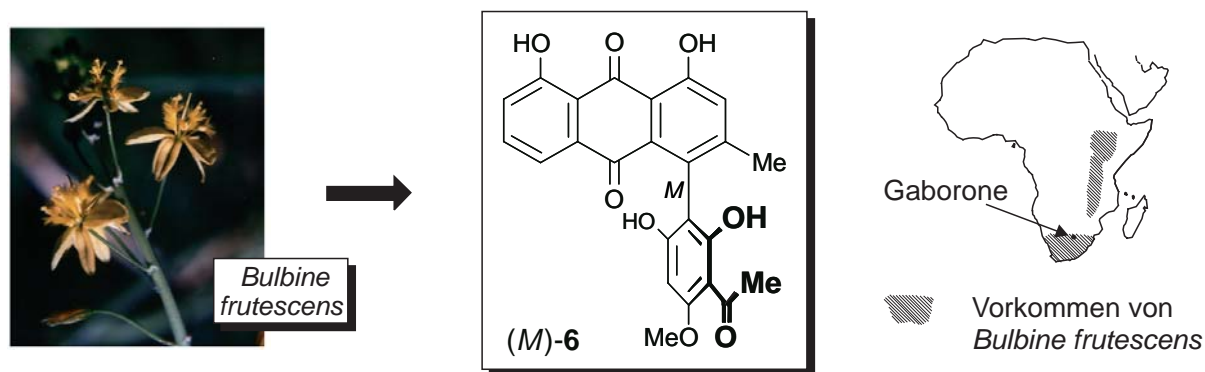


Abb. 2. Knipholon [(M)-6], ein antimalaria-aktives Phenylanthrachinon aus verschiedenen afrikanischen Heilpflanzen, u.a. aus *Bulbine frutescens*

Strukturell gehört Knipholon [(M)-6] zu den über hundert bekannten axialchiralen Biarylanthrachinonen.^[16] Am Beispiel dieses Phenylanthrachinons sollte nun unter Verwendung des Lacton-Verfahrens ein erster stereoselektiver Zugang zu dieser Substanzklasse erschlossen werden. Hierbei sollte zunächst an Hand von Modellsystemen

eine Synthesestrategie erarbeitet und diese Methodik anschließend auf die erste (zudem atropselektive) Totalsynthese von Knipholon angewendet werden. Nach gezielter Darstellung weiterer, strukturell modifizierter Phenylanthrachinone waren Untersuchungen zu deren antiplasmodialem Potential geplant.

Neben *Kniphofia*^[51] stellen Pflanzen der Gattung *Bulbine* (Asphodelaceae) eine weitere natürliche Quelle von Knipholon dar.^[52,53] Diese Gattung ist fast ausschließlich^[52] auf Afrika begrenzt, wo sie in den Gebirgen des tropischen Afrikas und im südlichen Teil weit verbreitet sind^[54] und eine zum Teil beachtliche Bedeutung in der Naturheilkunde besitzt, wo sie unter anderem gegen bakterielle und fungale Krankheiten, Hautausschläge, Geschlechtskrankheiten und Rheuma eingesetzt wird.^[55] Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz an der University of Botswana (Afrika) sollten phytochemische Untersuchungen zu dem Inhaltsspektrum einiger ausgewählter *Bulbine*-Arten durchgeführt werden.

Für die vorliegende Arbeit ergaben sich folgende Aufgabenstellungen:

1. Stereoselektiver Aufbau des AB-Biarylfragmentes von Vancomycin (**2**) unter Anwendung des 'Lacton-Konzeptes',
2. Entwicklung einer Synthesestrategie zur erstmaligen Synthese axialchiraler Phenylanthrachinone,
3. atropselektive Totalsynthese von Knipholon [(*M*)-**6**] sowie
4. phytochemische Untersuchungen afrikanischer Heilpflanzen der Gattung *Bulbine*.

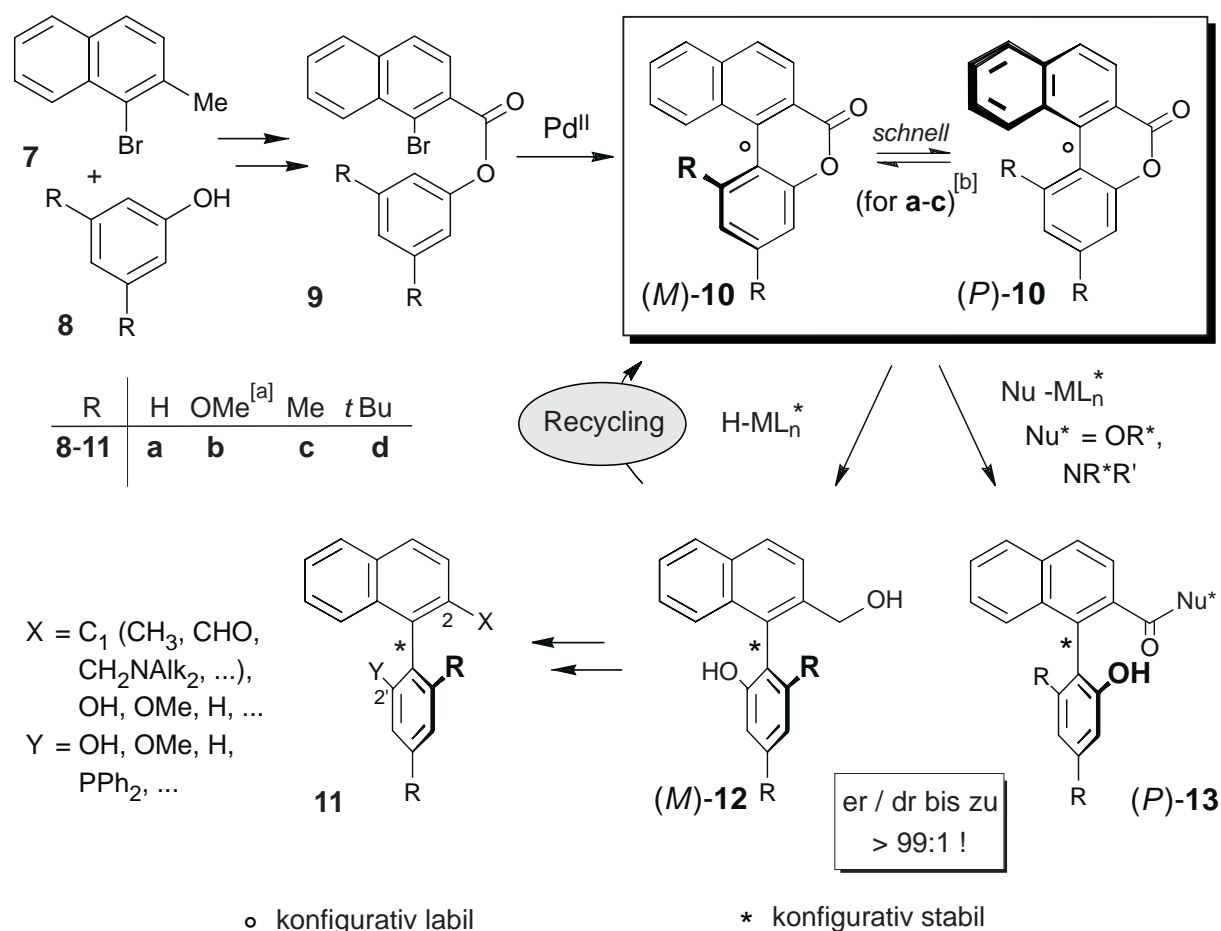
2 Stereoselektive Totalsynthese axialchiraler Naturstoffe: über Biaryl-Lactone^[56]

80 Jahre nach der ersten Beobachtung von Axialchiralität^[57] wird dieses Phänomen immer noch sehr unterschiedlich behandelt. Auf der einen Seite werden sogar heute noch Strukturen von offensichtlich rotationsgehinderten neuen Biarylnaturstoffen flach publiziert, wobei nicht das Prinzip von Atropisomerie berücksichtigt wird und oftmals sind nicht einmal Drehwerte angegeben.^[58] Auf der anderen Seite gewinnt Axialchiralität immer mehr an Bedeutung. Atropisomere können eine stark unterschiedliche Bioaktivität aufweisen^[59] und sind in der Natur weit verbreitet.^[16] Immer dort, wo phenolische Verbindungen unterschiedlichster biogenetischer Herkunft in lebenden Organismen auftreten, muß mit entsprechenden symmetrischen oder unsymmetrischen 'Dimeren' gerechnet werden. Weiterhin gehört Axialchiralität zu den stereochemischen Schlüsselmerkmalen moderner synthetischer Chemie. Neben zentrochiralen Verbindungen werden rotationsgehinderte Biaryle mit ihrem starren Grundgerüst sehr erfolgreich als Reagenzien, Liganden und Katalysatoren eingesetzt.^[60]

Aufgrund des hohen Bedarfs an chiralen Biarylen und ihrer großen Bedeutung ist es nicht verwunderlich, daß eine Reihe von Verfahren entwickelt wurden, die auf oxidativen, 'redox-neutralen' oder reduktiven Kupplungsschritten beruhen.^[61,62] Trotzdem gibt es nur relativ wenige wirklich effiziente Methoden, die in der konkreten Synthese verschiedenster Biarylnaturstoffe angewendet werden können.^[18,19,20,62,63] Eine Kupplungsmethode sollte insbesondere regioselektiv, atrop-divergent (d.h. die Synthese der beiden möglichen Atropisomere gestattend) und wirtschaftlich (d.h. die Möglichkeit zum Recycling ungewünschter, stereoisomerer Nebenprodukte bietend) sein und nicht zuletzt hohe chemische und optische Ausbeuten selbst für sterisch gehinderte Biaryle liefern. Das 'Lacton-Konzept' stellt ein solches konzeptionell einzigartiges und präparativ nützliches Verfahren dar, das in der Tat eben diese Forderungen erfüllt und hocheffizient in der Naturstoffsynthese angewendet werden kann.

2.1 Das Prinzip des 'Lacton-Konzeptes'

Die Grundprinzip des 'Lacton-Konzeptes'^[36] zur regio- und stereoselektiven Totalsynthese von axialchiralen Biarylen ist in Schema 2 dargestellt. Hierbei wird die Achse in zwei Stufen atropselektiv aufgebaut: dem Kupplungsschritt und der asymmetrischen Induktion.



^[a]Aufgrund des CIP-Formalismus haben die Biaryle **12** und **13** (aber nicht **10**) mit R = OMe einen entgegengesetzten Deskriptor im Vergleich zu denen mit R = H oder Alkyl.

^[b]Aufgrund der großen *ortho-t*Butyl-Gruppe ist das Lacton **10d** bei Raumtemperatur konfigurativ stabil^[64]

Schema 2. Das Grundprinzip: Darstellung und atropselektive Ringspaltung konfigurativ labiler Lactone

Die Biarylkupplung verläuft hierbei *intramolekular* nach Vorfixierung der beiden aromatischen Hälften, **7** und **8**, über eine Esterbrücke wie in **9**. Diese Brücke bewirkt zum einen eine räumliche Nähe der beiden Aromaten-Bausteine, so daß die Palladium-katalysierte Cyclisierung selbst bei großer sterischer Hinderung glatt verläuft, z.B. > 80% Ausbeute für **9d** mit R = *t*Bu!^[64] Aber die wichtigste Funktion der Esterbrücke ist, daß sie dramatisch die Atropisomerisierungsbarriere an der Achse senkt, so daß, im Gegensatz zu den 'offenen' Biarylen (z.B. **11**, **12** und **13**), 6-gliedrige Biaryl-Lactone vom Typ **10** (außer mit R = *t*Bu) noch konfigurativ labil sind und als racemische Mischung sich schnell ineinander umwandelnder Atrop-Enantiomere, (*M*)-**10** \rightleftharpoons (*P*)-**10**, vorliegen. Auf diese Weise kann nun

ausgehend von dem Lacton die benötigte Achsenkonfiguration in einem unabhängigen zweiten Schritt generiert werden werden: aus diesem racemischen Gemisch heraus kann **10** mit hoher Stereoselektivität mit einer Reihe chiraler *H*-,^[65] *O*-^[66] oder *N*-Nucleophile^[67] gespalten werden, um so die nun konfigurativen stabilen Biarylverbindungen, wie (*M*)-**12** oder (*P*)-**13** zu erhalten. Bei Verwendung des anderen, enantiomeren Nucleophils (d.h. *ent*-Nu*-ML_n oder *ent*-H-ML_n*) kann das jeweils andere isomere Produkt gleichermaßen im Sinne einer atrop-enantio- oder atrop-diastereo-divergenten Reaktion dargestellt werden. Mechanistisch stellt diese Ringöffnung eine dynamische kinetische Racematspaltung dar und erlaubt es somit, im Gegensatz zu einer 'normalen' (d.h. nicht-dynamischen) Enantiomer-differenzierenden Reaktion praktisch das gesamte Ausgangsmaterial in das gewünschte Atropisomer zu überführen. Kleine Mengen des möglicherweise gleichzeitig erhaltenen falschen Atropisomeren sind hierbei nicht verloren, sondern können zurück zu dem Lacton **10** recycelt und anschließend wiederum atropselektiv geöffnet werden.

Obwohl dieses Konzept ursprünglich für Biaryle mit einer OH- und einer C₁-Einheit in entgegengesetzten *ortho*-Positionen neben der Achse entwickelt wurde, ist die Methode keineswegs auf dieses Zielstruktur beschränkt. Durch Standardtransformationen kann die korrekt konfigurierte Biarylstruktur **12** oder **13** in Biaryle mit praktisch jedem Substitutionsmuster überführt werden (z.B. in die verschiedenen Formen von **11**, unter anderem durch Umwandlung der C₁-Einheit an C-2 in eine Methyl-,^[68] eine Aminomethyl-^[69] oder eine Hydroxy-Funktion^[70] - oder ihre komplette Entfernung.^[70] Exemplarische Umwandlungen der OH Gruppe an C-2' sind ihre reduktive Eliminierung^[71] oder ihre Substitution, durch eine Phosphin-Gruppe.^[72]

2.2 Ausgewählte Anwendungen der Methode in der Naturstoffsynthese

2.2.1 Naphthylisochinolin-Alkaloide

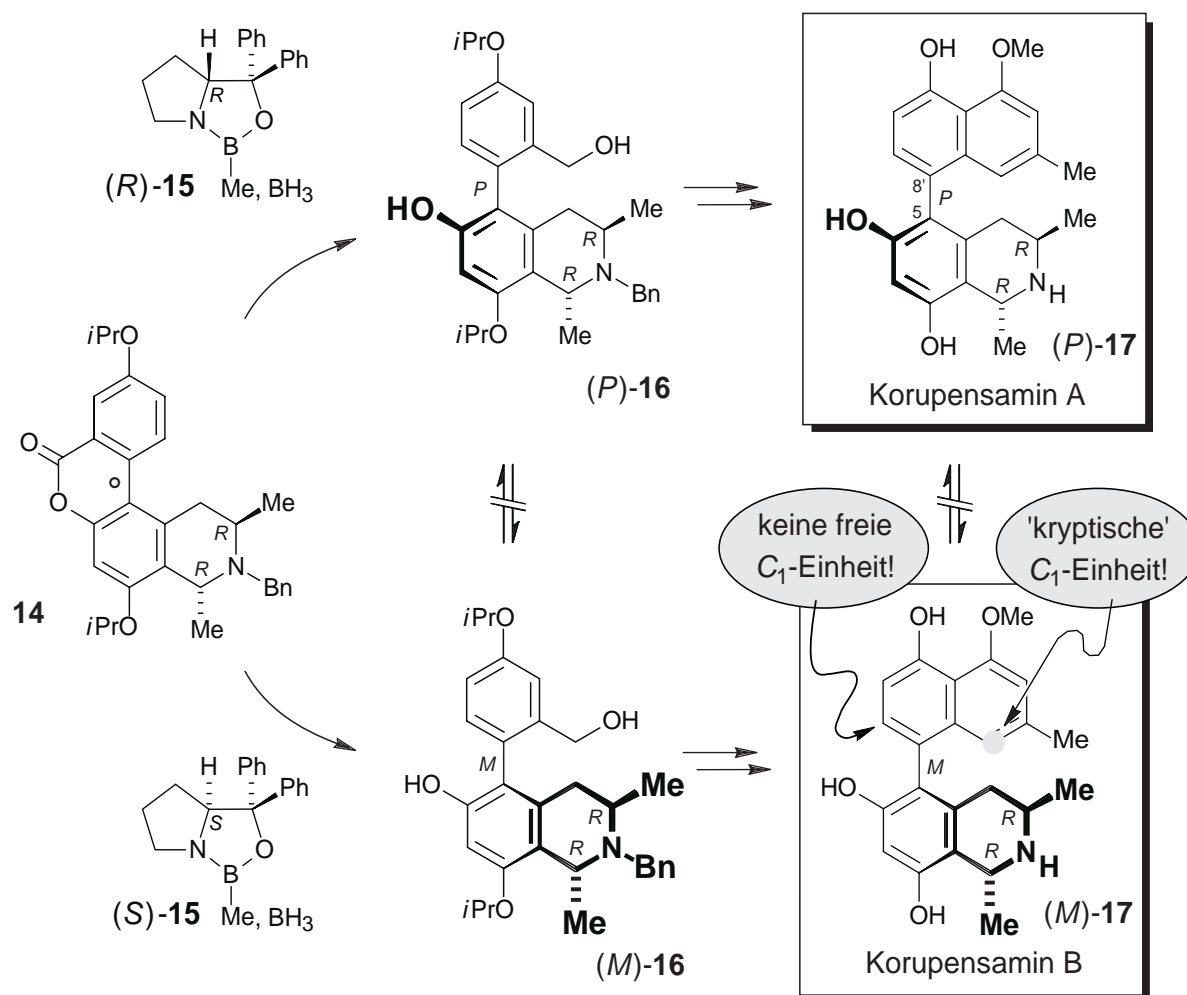
Die Naphthylisochinolin-Alkaloide^[73] sind konstitutionell unsymmetrische Biarylverbindungen, die aus zwei unterschiedlichen Aromatenhälften, einem Naphthalin- und einem Di- oder Tetrahydroisochinolin-Baustein, aufgebaut sind und zusätzlich zu der zumeist stereogenen Achse bis zu drei weitere Stereozentren aufweisen. Diese acetogeninen^[74] Naturstoffe zeigen eine Vielzahl biologischer Aktivitäten, unter anderem gegen Malaria^[75] und Leishmania.^[76] Weiterhin weisen einige ihrer Dimere eine hohe anti-HIV-Aktivität auf,^[77] was sie zu vielversprechenden Leitstrukturen zur Entwicklung neuer Arzneimittel macht. Die Notwendigkeit eines effizienten synthetischen Zugangs zu dieser Naturstoffklasse war der ursprüngliche Anreiz, das 'Lacton-Konzept' zu entwickeln.^[36,73]

Eine der aktuelleren Anwendungen in diesem Bereich und gleichermaßen ein instruktives Beispiel der Methodik ist die erste atrop-divergente Totalsynthese der Korupensamine A [(*P*)-**17**] und B [(*M*)-**17**, Schema 3]. Diese biologisch aktiven 5,8'-gekuppelten Alkaloide aus *Ancistrocladus korupensis*^[78] haben besonderes Interesse geweckt, da sie die monomeren Bausteine natürlich vorkommender Naphthylisochinolin-Alkaloid-Dimere darstellen, wie z.B. des Michellamins B, das aufgrund seiner hohen anti-HIV-1- und HIV-2-Aktivität für Aufsehen gesorgt hat.^[77]

Insbesondere diese vielversprechende Aktivität hat eine Vielzahl an Bemühungen zur Entwicklung geeigneter Syntheserouten ausgelöst. Eine Anwendung des 'Lacton-Konzeptes' schien auf den ersten Blick bei diesen Zielmolekülen aufgrund des offensichtlichen Fehlens einer potentiellen C₁-Brückenkopf-Einheit nicht anwendbar. So beruhten alle anfänglichen synthetischen Bemühungen^[79] – einschließlich der ersten Totalsynthese aus unserem Arbeitskreis^[35] – auf *intramolekularen* Kupplungsschritten mit oftmals nur mäßigen chemischen Ausbeuten und geringer asymmetrischer Induktion (immer zu Gunsten von *P*), ohne die Möglichkeit, die Reaktion *stereo-divergent* zu führen.^[80]

Bei genauerer Betrachtung ist jedoch in der Tat eine – wenngleich versteckte ('kryptische') - *ortho* C₁-Einheit neben der Achse als Teil des zweiten Naphthalin-Ringes vorhanden, die eine Anwendung des 'Lacton-Konzeptes' selbst in diesem speziellen Fall gestattet. Die in unserem Arbeitskreis realisierte Synthese der Korupensamine A und B^[81] wurde deshalb über die entsprechenden Atropisomere von **16** (Schema 3) geplant. Diese Phenyltetrahydroisochinoline besitzen in der Tat eine C₁-Einheit in der Nähe der Achse: sowohl als Brückenkopfatom für den nachfolgenden Aufbau des zweiten Naphthalinringes als auch für deren Synthese aus der gemeinsamen Lactonvorstufe **14**. Als Reagenz der Wahl zur atropselektiven Ringöffnung des Lactons **14** erwies sich das Oxazaborolidin-Boran-System **15**. Dieses Reagenz, das ursprünglich zum Enantioseiten-differenzierenden Angriff von Carbonylfunktionen, insbesondere von Ketonen, entwickelt wurde,^[29] hat sich als höchst effizient zur atrop-enantio- oder atrop-diastereoselektiven Ringspaltung konfigurativ labiler Biaryllactone erwiesen.^[36,65] In diesem Beispiel wurde das Lacton **14**, das durch intramolekulare Kupplung aus dem entsprechenden Bromester (nicht gezeigt) zugänglich ist, reduktiv mit diesem CBS-System gespalten, wobei unter Verwendung des entsprechenden Oxazaborolidin-Enantiomers, (*R*)-**15** oder (*S*)-**15**, die beiden möglichen atropisomeren Produkte, (*P*)-**16** oder, wahlweise (*M*)-**16**, mit hoher asymmetrischer Induktion (dr 94:6 oder 4:96) aus **14** als gemeinsamer Vorstufe erhalten werden können. Diese erste atrop-divergente Synthese wurde durch eine Stobbe-Reaktion mit nachfolgendem Ringschluß zu Korupensamin A [(*P*)- **17**] aus (*P*)-**16**

und Korupensamin B [(*M*)-17] aus (*M*)-16 vervollständigt. Durch Dimerisierung (oder gemischter Kreuzkupplung) dieser beiden Komponenten durch phenolische Oxidation waren die entsprechenden Michellamine zugänglich.^[82]



Schema 3. Keine 'freie' C₁-Einheit neben der Achse, dennoch: Atrop-divergente Totalsynthese der Korupensamine A und B nach der Lactonmethodik

Neben den Korupensaminen A und B wurden mit dieser Methode ca. 20 weitere Naphthylisochinolin-Alkaloide dargestellt: mit unterschiedlichsten Substitutionsmustern, Kupplungspositionen und Konfigurationen an Zentren und Achsen.^[83] Abb. 3 zeigt mit Ancistrocladisin [(*P*)-18]^[84,85] und Dioncophyllin C [(*P*)-19]^[71,86] zwei Beispiele sehr verschiedener Zielmoleküle, die durch das 'Lacton-Konzept' erstmals synthetisch erschlossen wurden.

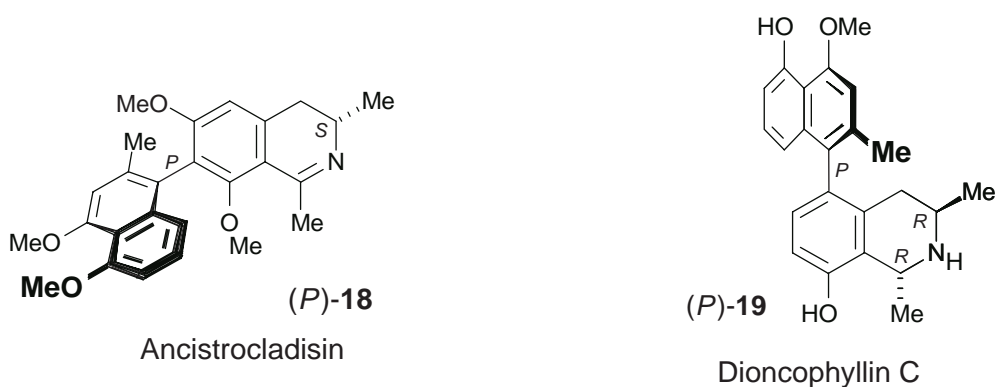


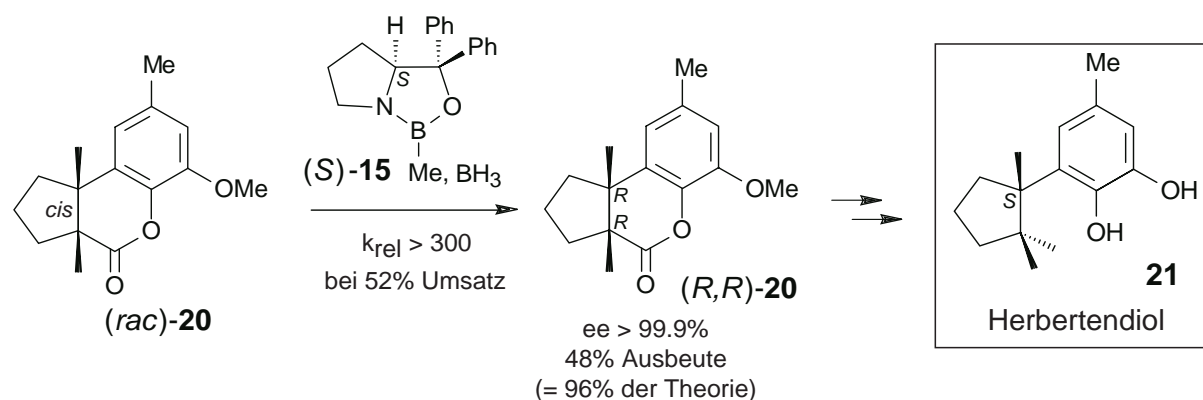
Abb. 3. Ancistrocladisin [(P)-18] und Dioncophyllin C [(P)-19]: Zwei weitere erfolgreich synthetisierte Zielmoleküle aus dem Bereich der Naphthylisochinolin-Alkaloide

2.2.2 Mastigophoren A und B

Wie die Synthese der Korupensamine A und B stellt die Totalsynthese der Mastigophorene A [(P)-24] und B [(M)-24] den ersten atrop-divergenten Zugang zu diesen konstitutionell symmetrischen ‘dimeren’ Sesquiterpene aus dem Lebermoos *Mastigophora diclados*, die zwei (homochirale) Stereozentren besitzen und somit atrop-diastereomer zueinander sind,^[87] dar.^[68] Neben ihrer interessanten C_2 -symmetrischen Struktur hat insbesondere die starke nervenwachstumfördernde Wirkung^[87] dieser Verbindungen eine Reihe synthetischer Anstrengungen ausgelöst. Die erste Synthese gelang durch biomimetische oxidative Kupplung ihrer (teilweise geschützten) gemeinsamen monomeren Hälfte, Herbertendiol (**21**), wobei die beiden atropisomeren Produkte in einem Diastereomeren-Verhältnis von 40:60 erhalten wurden.^[88] Unter Anwendung der Oxazolin-vermittelten asymmetrischen Ullmann-Kupplung erhielt Meyers^[89] höhere Stereoselektivitäten für Mastigophoren A (dr 75:25) und Mastigophoren B (dr 13:87, unter Verwendung eines nahezu enantiomeren Oxazolins) in dem entscheidenden Kupplungsschritt, die allerdings in Bezug auf Atrop-diastereodivergenz und asymmetrische Induktion noch Raum für weitere Optimierung ließen.

Die in unserem Arbeitskreis realisierte Mastigophoren-Synthese,^[68] verwendet enantio- und diastereo-differenzierende Reaktionen von Lacton-Intermediaten sowohl für den regio- und stereoselektiven Aufbau der Biarylachse (Schema 5), als auch um die korrekte Konfiguration an dem Stereozentrum einzuführen (Schema 4). Das Schlüsselintermediat dieser neuen Modifikation ist das ‘aromatisch-aliphatische’ Lacton **20**, das (natürlich) konfiguratativ stabil ist. Es erwies sich als ideales Substrat für eine praktisch perfekte ($k_{rel} > 300!$) – nun nicht-dynamische kinetische Racematspaltung von (*rac*)-**20** durch das Oxazaborolidin-Boran-

System, wodurch das zurückbleibende Enantiomer, (*R,R*)-**20**, in exzellenten chemischen und optischen Ausbeuten erhalten wurde.

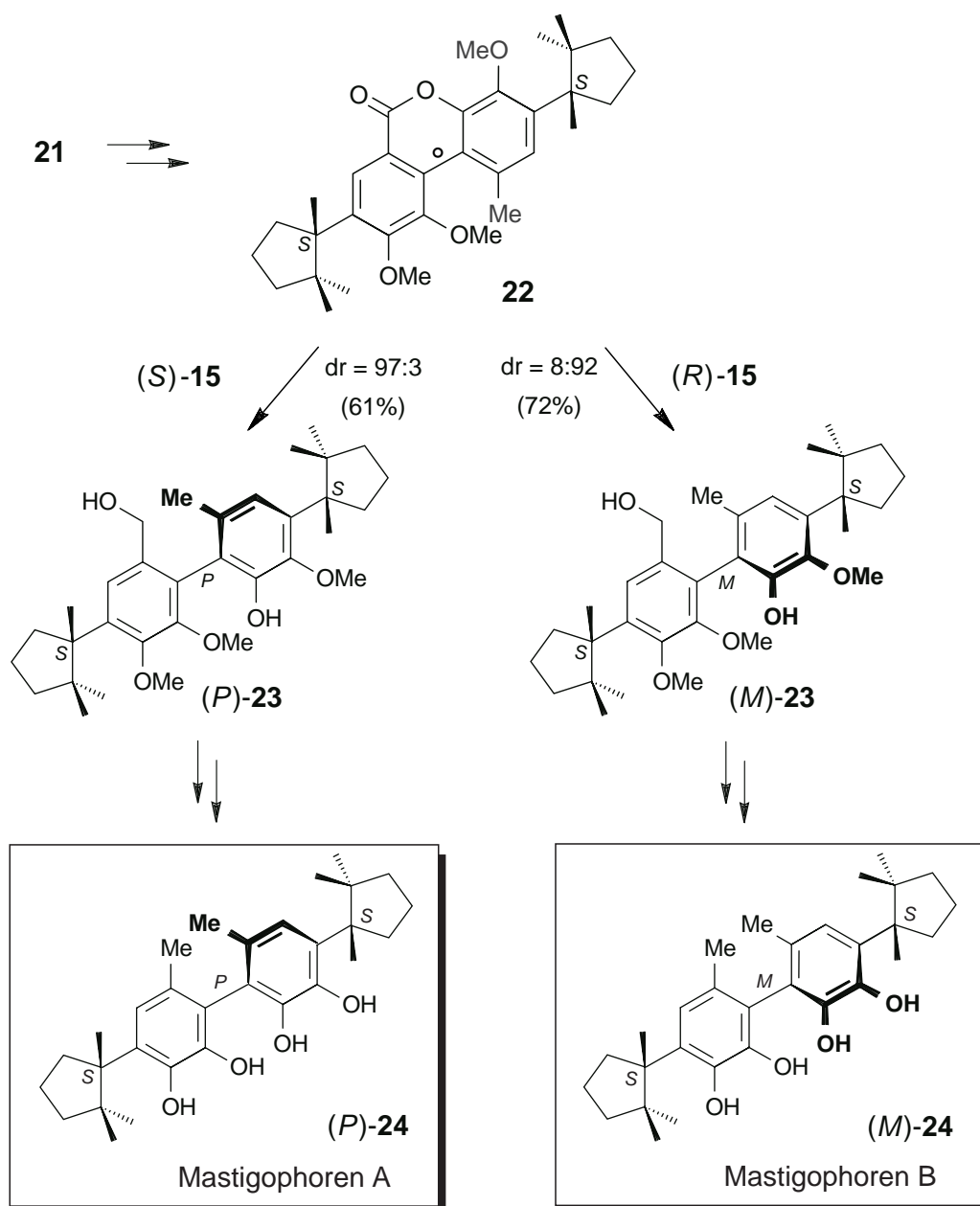


Schema 4. Kontrolle von Zentrochiralität: Synthese des Sesquiterpens Herbertendiol

Nach seiner Umwandlung in das natürliche Monomer^[90] Herbertendiol (**21**) wurde das Biaryl-Lacton **20** aus dem entsprechenden Bromester erhalten. Die (erwartete) konfigurative Labilität von **20** erlaubte es wiederum, die anschließende Ringspaltung im Sinne einer dynamischen Racematspaltung zu führen (Schema 5): Reduktion von **20** mit (*S*)-**15** ergab (*P*)-**23** (dr 97:3), während (*R*)-**15** (dr 92:8) in ebenfalls hohen asymmetrische Induktionen zu (*M*)-**23** führte. Aus den konfigurativen stabilen Alkoholen, (*P*)-**23** und (*M*)-**23**, wurden die atropisomeren Mastigophorene A [(*P*)-**24**] und B [(*M*)-**24**] in glatter Reaktionsfolge erhalten.

2.2.3 Isokotanin A

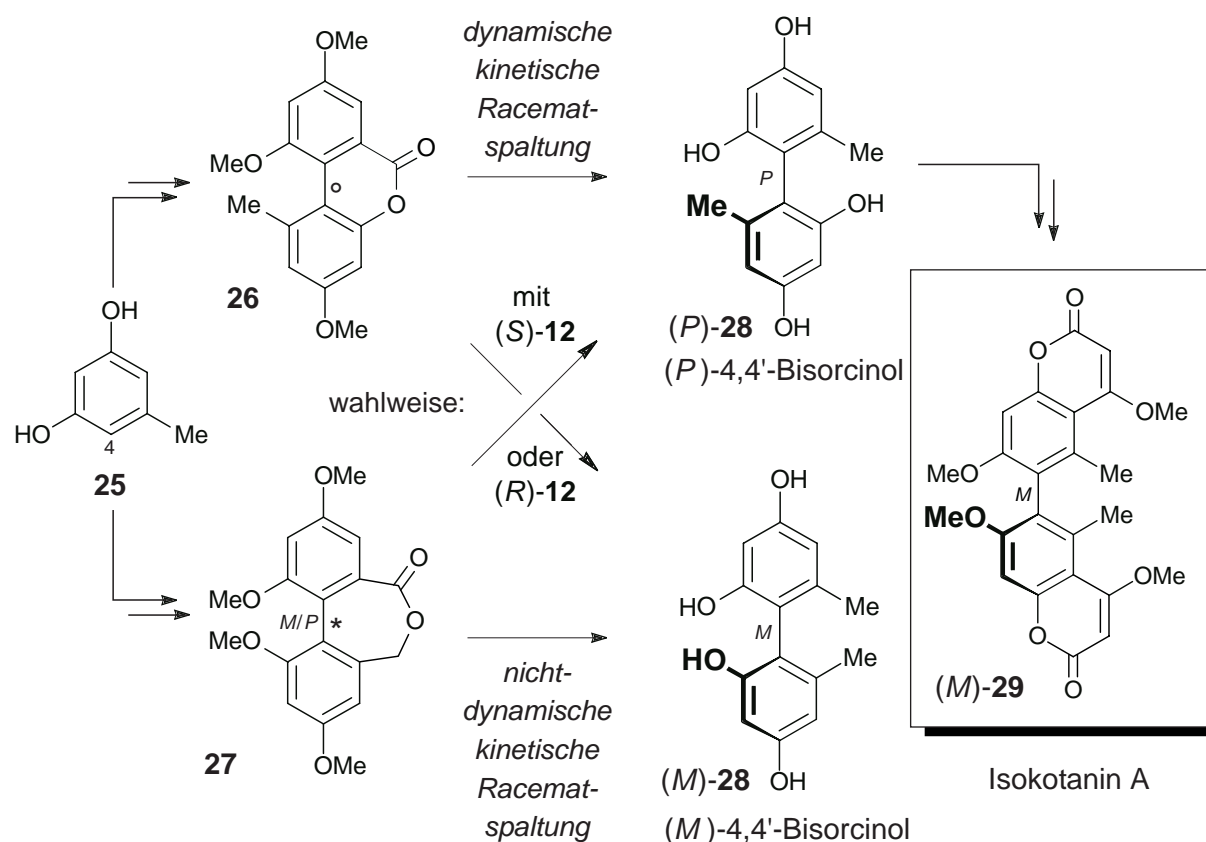
Wiederum C_2 -symmetrisch, aber ohne Stereozentren, sind die atrop-enantiomeren Formen von 4,4'-Bisorcin, (*P*)- und (*M*)-**28**, potentielle natürliche Vorstufen von Pflanzenfarbstoffen in Flechten.^[91] Unter Verwendung des 'Lacton-Konzeptes' wurde der monomere Baustein, Orcin (**25**), enantiodivergent unter Verwendung des jeweiligen Oxazaborolidin-Enantiomers, (*S*)- oder (*R*)-**15**, wahlweise entweder in (*P*)-**28** - oder (*M*)-**28** - überführt (Schema 6). In einer weiteren Variante wurde das 'Lacton-Konzept' auch auf 7-gliedrige Lactone wie **27** als gleichermaßen nützliche Intermediate ausgeweitet.^[64,92] Aufgrund der zusätzlichen Methylengruppe in der Brücke sind diese Biaryle konfigurativen stabil unter den



Schema 5. Kontrolle von Axialchiralität: Synthese der Sesquiterpen-Dimere Mastigophoren A und B

Reaktionsbedingungen. Deren atrop-enantioselektive Reduktion mit dem Oxazaborolidin-Boran-System verläuft im Sinne einer nicht-dynamischen kinetischen Racematspaltung, mit hohen relativen Geschwindigkeitskonstanten ($k_{\text{rel}} = 43$). Das hierbei übrigbleibende, nicht abreagierte Enantiomer von **27** kann nach kurzer thermischer Racemisierung ($t_{1/2} = 6$ min, 100°C) in einer weiteren Ringspaltung wieder verwendet werden. Solche 7-gliedrigen Lactone sind durch eine Sequenz Ullmann-Kupplung \rightarrow Cannizzaro-Reaktion \rightarrow Cyclisierung,^[92] oder wiederum durch intramolekulare Kupplung der über eine Esterbrücke

vorfixierten molekularen Hälften, wenn sie aus zwei verschiedenen Aromatenhälften aufgebaut sind, zugänglich.^[93]



Schema 6. Dynamische vs. nicht-dynamische Racematspaltung: Atropenantiodivergente Synthese von Bisorcin und dem Bicumarin Isokotanin A

Als eine weitere Anwendung des 'Lacton-Konzeptes' in der Naturstoff-Synthese wurde (*M*)-**21** in Isokotanin A [*(M)*-**29**],^[94,95] ein insektenfraßhemmendes Bicumarin aus dem Pilz *Aspergillus alliaceus*, überführt.^[96]

2.3 Zusammenfassung

Biaryllactone sind als wertvolle Intermediate für die stereoselektive Totalsynthese axialchiraler Naturstoffe etabliert. Sie sind leicht zugänglich durch intramolekulare Kupplung – selbst bei sterisch großer Hinderung. Eine Schlüsseleigenschaft dieser Lactone ist ihre - im Gegensatz zu den entsprechenden (nichtverbrückten) Zielmolekülen - konfigurative Labilität, die eine atrop-divergente Ringöffnung im Sinne einer *dynamischen kinetischen*

Racematspaltung erlaubt, wodurch praktisch das gesamte racemische Lacton in die stereochemisch sauberen Produkte mit gewünschter Konfiguration überführt werden kann. Unerwünschte stereoisomere Nebenprodukte können zusätzlich zu dem Lacton zurückgeführt werden, was die Effizienz des Verfahrens steigert. Am Beispiel der Naphthylisochinoline, dimerer Sesquiterpene und Bicumarine sowie in ersten Untersuchungen auch der Biscarbazole^[97] wurde die Anwendbarkeit des 'Lacton-Konzeptes' erprobt.^[98] Weiterhin gelang die Darstellung C_1 -, C_2 - und C_3 -symmetrischer axialchiraler Reagenzien und Liganden.^[36,69,72] Das Grundprinzip der Lactonmethodik wurde weiterhin auf konfiguratив stabile Biaryle und sogar auf aliphatisch-aromatische Lactone ausgeweitet.

3 Atropselektive Darstellung des AB-Biarylfragmentes von Vancomycin

3.1 Vancomycin, ein Biaryl-Glycopeptid aus *Amycolatopsis orientalis*

Seit seiner Entdeckung^[17] vor 45 Jahren aus Bodenbakterien der Streptomyceten-Art *Amycolatopsis orientalis* hat das Biaryl-Glycopeptid Vancomycin (**2**) in vielfacher Hinsicht für besonderes Interesse gesorgt.^[99] Aufgefallen war zunächst seine außergewöhnlich starke antibiotische Aktivität. So wurde es bereits 1959, drei Jahre nach seiner ersten Isolierung, klinisch und hierbei insbesondere gegen *Staphylococcus-aureus*-Stämme eingesetzt und hat in dieser Funktion eine enorme Bedeutung erlangt.^[45,99] Es stellt die derzeit einzige Waffe gegen dieses multiresistente, oftmals tödliche Bakterium dar.^[99] Aufbauend auf einem neuartigen Wirkungsmechanismus, der auf einer Hemmung der Zellwandbiosynthese durch Komplexierung an Peptidvorstufen, die mit der Sequenz L-Lys-D-Ala-D-Ala enden, beruht waren lange Zeit keine Resistenzen bekannt und erst allerjüngst gibt es erste Meldungen vom Scheitern des Antibiotikums.^[15]

Trotz umfangreicher Untersuchungen konnte seine Struktur erst 1982 aufgeklärt werden.^[100] Vancomycin besteht aus einem Heptapeptid-Grundgerüst, das sich in drei Makrocyclen aufgliedern läßt: einen 12-gliedrigen AB-Biaryl-Ring und zwei 16-gliedrige Biarylether-Einheiten, den C-O-D und den D-O-E-Ring. Die Komplexität dieses Grundgerüsts, des Vancomycin-Aglycons (**30**), wird durch das äußerst seltene, aus D-Glucose und L-Vancosamin bestehende, Disaccharid **31** komplettiert (Abb. 4). Bemerkenswert sind neben einer Reihe gleichermaßen äußerst seltener, zum Teil *R*-konfigurierter Aminosäuren aus stereochemischer Sicht besonders die drei Macrocyclen von Interesse. So weisen alle drei gehinderte Rotation um die Biarylether-Einheit bzw. um die Biarylachse auf, wodurch das Phänomen der Planar- und der Axialchiralität begründet wird.

Wegen seiner biologischen Aktivität, aber auch aufgrund seiner äußerst reizvollen und herausfordernden Struktur hat das Heptapeptid Synthesechemiker jahrelang in ihrem Bann gehalten und war ein lange Zeit heiß umkämpftes Synthesziel. Nach umfangreichen Vorarbeiten und der Entwicklung neuer Synthesemethoden, u.a. zur Darstellung von Biarylethern^[22,23] und Aminosäuren,^[21] gelang es erst in jüngster Zeit, das Aglycon in nunmehr drei Monumentalsynthesen präparativ zu erschließen.^[18-20] Allerjüngst gelang auch die Synthese des kompletten Zielmoleküls **2**.^[101]

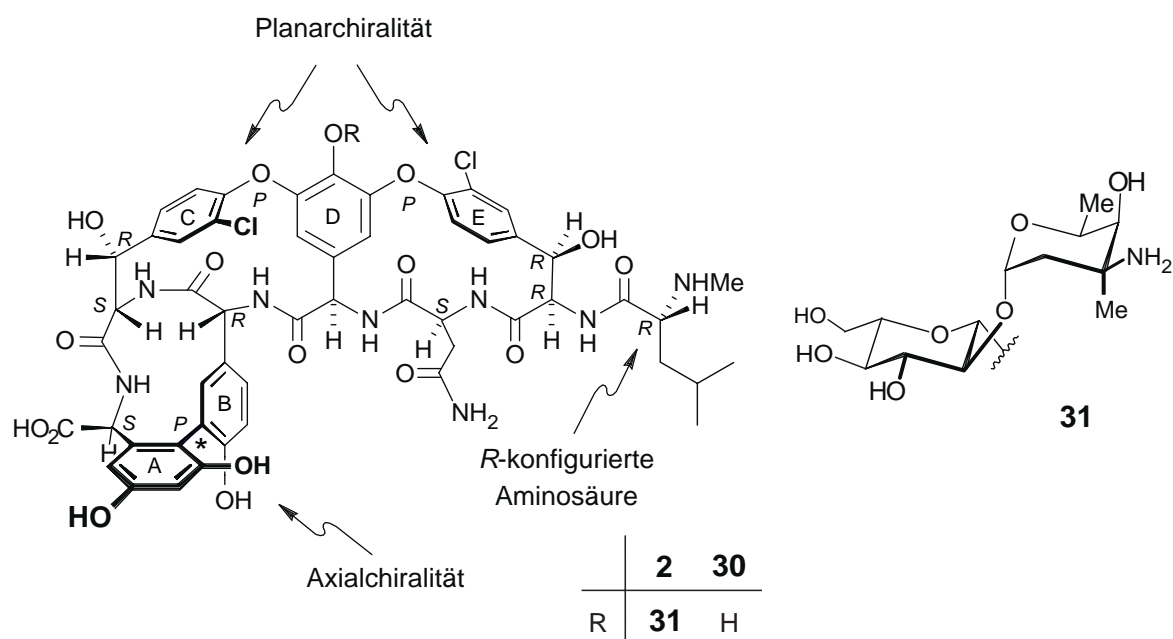
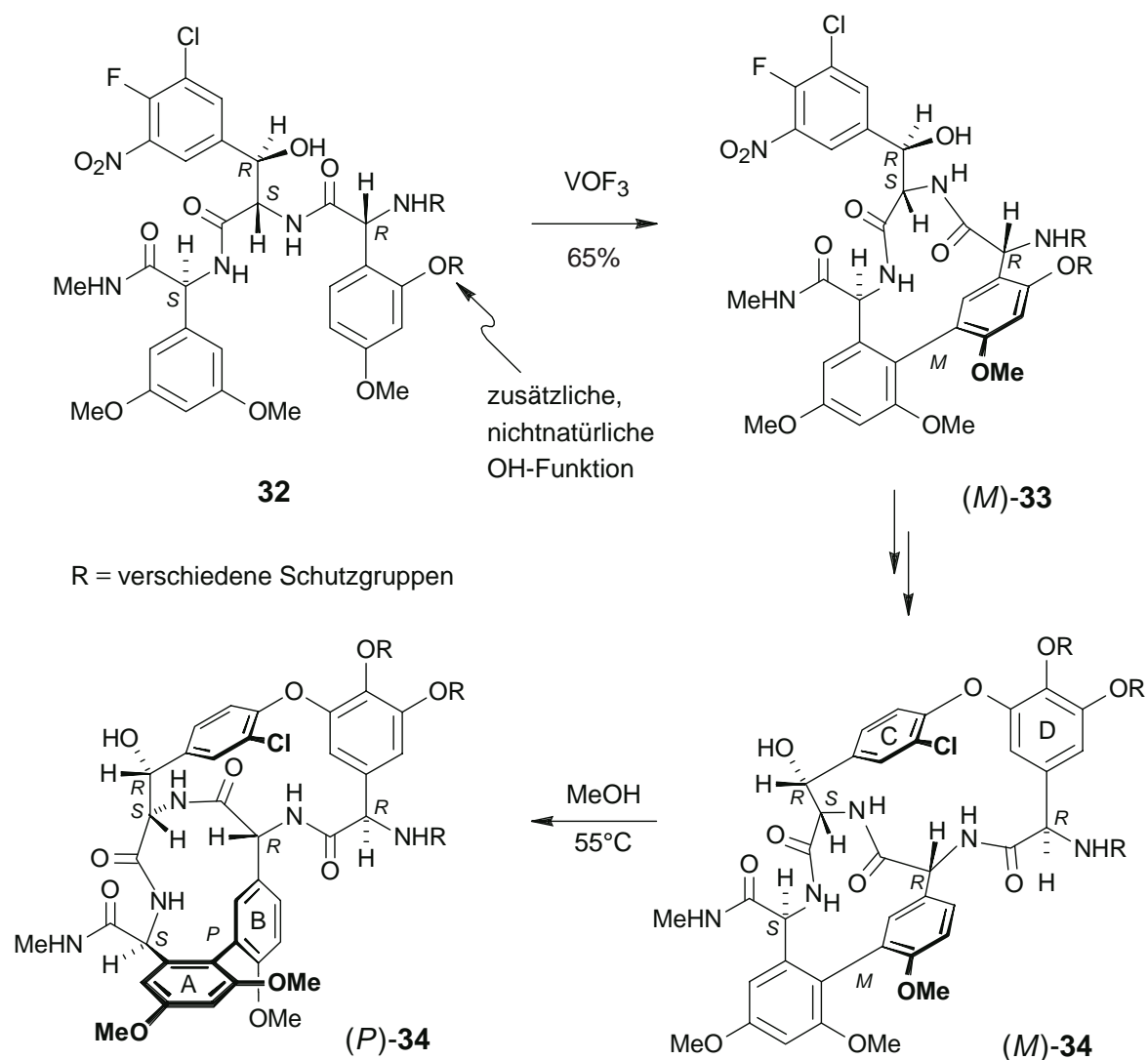


Abb. 4. Strukturelle Besonderheiten des Biaryl-Heptapeptides Vancomycin (**2**)

3.2 Strategien zur stereoselektiven Synthese des AB-Biarylfragmentes

Ein zentrales Hauptproblem bei allen synthetischen Bemühungen stellt der stereoselektive Aufbau des AB-Biarylfragmentes dar. Hierzu wurden eine Vielzahl unterschiedlicher Ansätze untersucht.^[102]

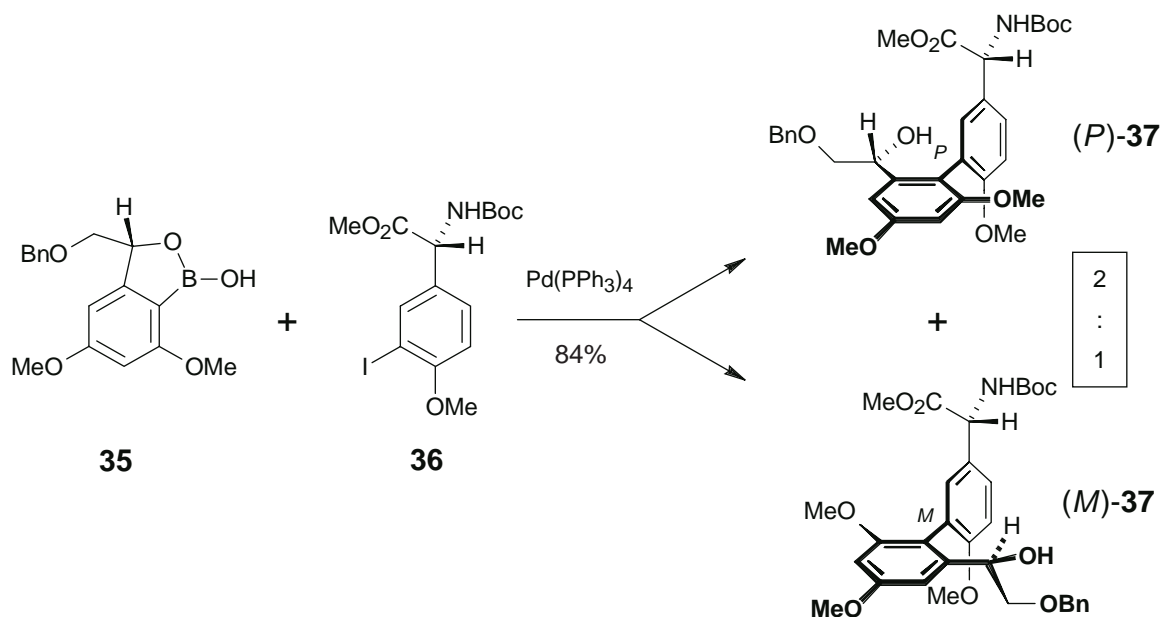
Im Rahmen der ersten Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons näherte sich Evans^[18] diesem Strukturelement durch eine biomimetische phenoxidative Kupplung (Schema 7). Hierbei baute seine Arbeitsgruppe zunächst den gesamten AB-Makrocyclus **32** auf, um die Kupplung somit intramolekular zu führen. Um akzeptable Ausbeuten (65%) zu erhalten, benötigte er eine zusätzliche, nichtnatürliche Hydroxy-Funktion, die zu einem späteren Schritt der Synthese wieder entfernt werden mußte. Die Biarylsynthese zu **33** verlief in exzellenten Atropisomenüberschüssen ($dr > 95:5$), führte allerdings nur zu dem falschen nichtnatürlichen Atropisomer (*M*)-**33**, das sich jedoch nach Aufbau des C-O-D-Ringes [(*M*)-**34**] durch thermische Isomerisierung in das benötigte Diastereomer (*P*)-**34** überführen ließ.



Schema 7. Oxidative Kupplung des Tripeptides **32** zu (unnatürlichem) **(M)-33** und dessen thermische Atropisomerisierung zu dem natürlichen Atropisomer **(P)-34** nach Aufbau des C-O-D-Makrocyclus **(M)-34** von Evans^[18]

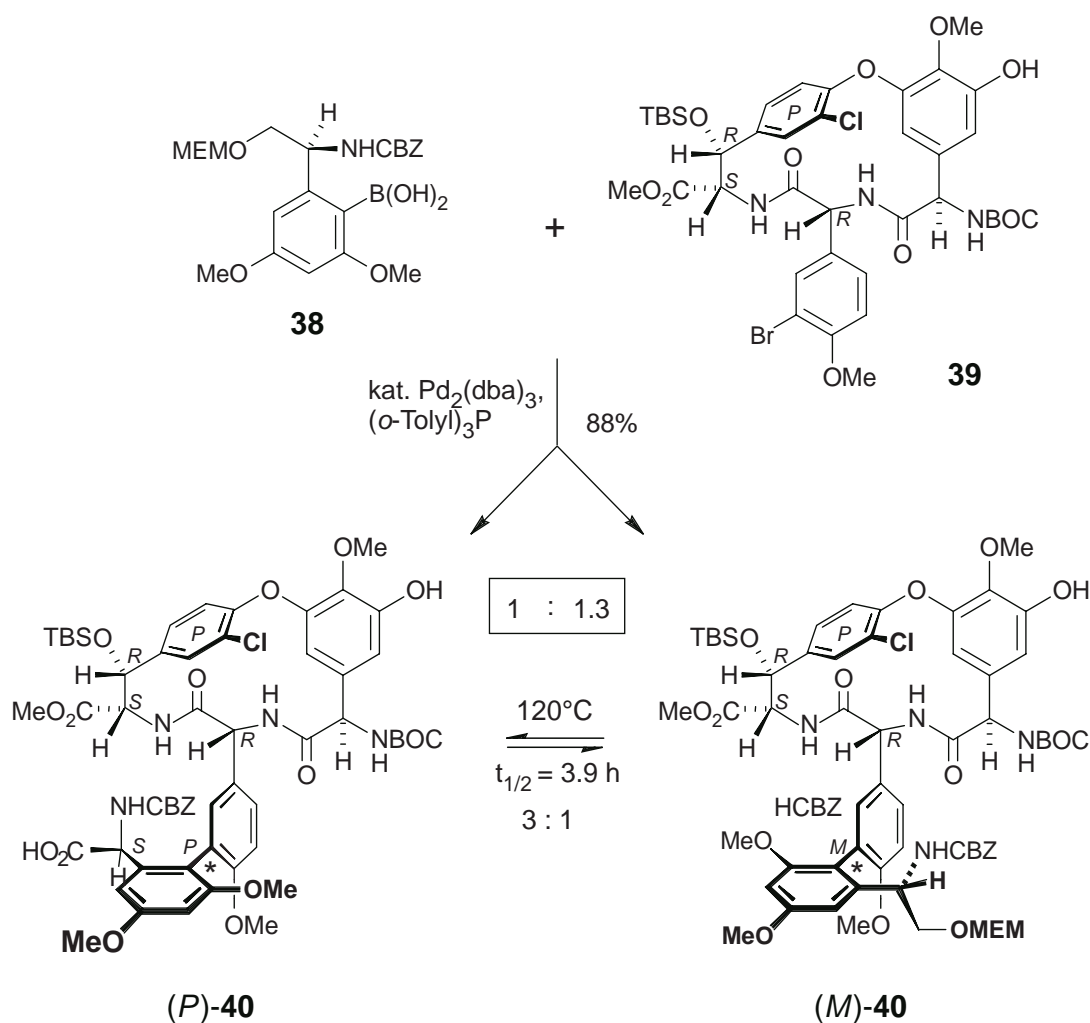
Im Gegensatz zu Evans baute Nicolaou das AB-Biarylfragment zu Beginn seiner Synthese des Aglycons **30** auf,^[19] die kurze Zeit später in die erste und bisher einzige Synthese des kompletten Zielmoleküls **2** mündete.^[101] Er verwendete hierbei eine intramolekulare Suzuki-Kupplung der Boronsäure **35** mit dem Halogenid **36** (Schema 8). Nach umfangreichen synthetischen Studien unter Modifikation der Kupplungspartner, des Katalysatorsystems und unter Verwendung verschiedenster, auch chiraler Liganden^[38b] konnte er hierbei zwar eine sehr gute Ausbeute (84%) erzielen, die erhaltene Stereoselektivität war allerdings trotz der Anwesenheit zweier chiraler Zentren nur mäßig (2:1 zugunsten des erwünschten Diastereomers **(P)-37**). Im Gegensatz zu Evans gelang es Nicolaou auch nicht, das unerwünschte Atropisomer **(M)-37**, das er zwar chromatographisch abtrennen konnte, wieder

thermisch zu recyclen. Weiterhin war es ihm auf der Stufe der Biarylverbindungen **37** nicht möglich, deren Achsenkonfiguration zu ermitteln, was weitere Umsetzungen beider Isomere erforderte.



Schema 8. Suzuki-Kupplung zu dem Biaryl (*P*)-**37** nach Nicolaou^[19]

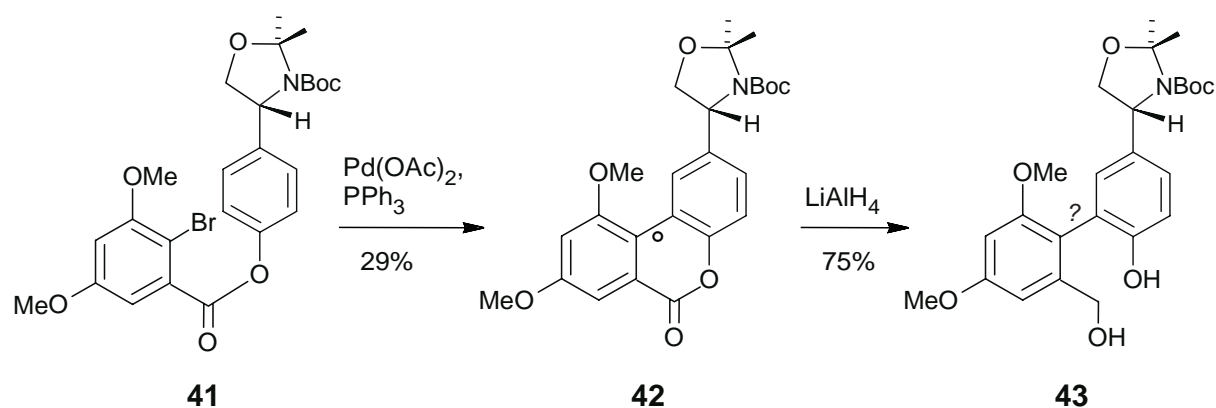
Die chronologisch dritte unabhängige Totalsynthese des Vancomycin-Aglycons (**30**) stammt von Boger.^[20] Wie Nicolaou verwendete auch er im zentralen Schritt zum Aufbau des AB-Fragmentes eine Suzuki-Kupplung, in diesem Fall der Boronsäure **38** mit dem Halogenid **39** (Schema 9). Diese verlief zwar wiederum in sehr guten Ausbeuten, jedoch nahezu ohne asymmetrische Induktion, wobei das unerwünschte Atropisomer (*M*)-**40** im Verhältnis von 1.3 : 1 sogar leicht überwog. Aufbauend auf früheren Studien zur Bestimmung von Atropisomerisierungs-Barrieren konnte Boger dieses Verhältnis jedoch durch thermische Atropisomerisierung zugunsten des erwünschten (*P*)-Konformers auf 3 : 1 verschieben. Nach chromatographischer Abtrennung konnte (*M*)-**40** wiederum isomerisiert werden, wodurch prinzipiell eine vollständige Umwandlung des Ausgangsmaterials in das benötigte Biaryl (*P*)-**40** ermöglicht wurde.



Schema 9. Suzuki-Kupplung der Boronsäure **38** mit dem Tripeptid **39** zu den Biarylfragmenten **(P)-40** und **(M)-40** nach Boger^[20]

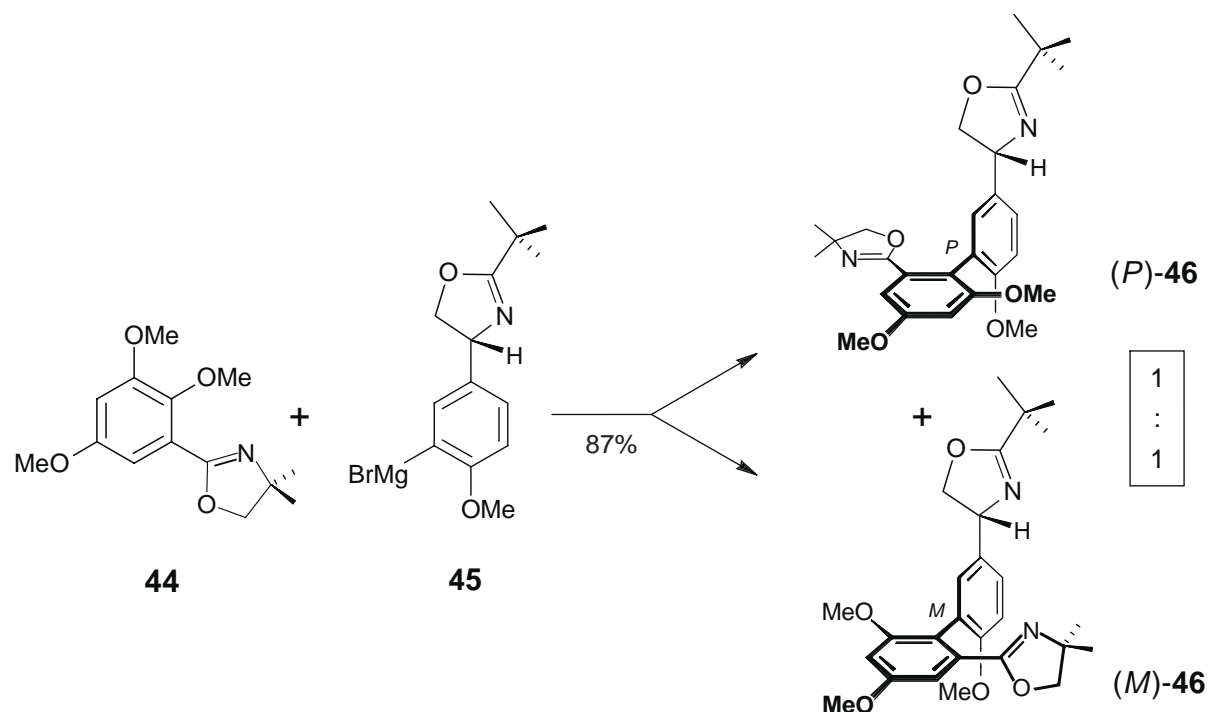
Neben diesen drei im Rahmen von Totalsynthesen des Aglycons erreichten Kupplungen gibt es eine Reihe synthetischer Studien, die sich ausschließlich mit dem Aufbau der Biarylachse von Vancomycin beschäftigen, von denen einige ausgewählte Fälle im folgenden diskutiert werden.^[102]

Ein erster synthetischer Ansatz war von Rao bereits 1992 realisiert worden.^[39] So hatte dieser durch intramolekulare Kupplung des Bromesters **41** das Lacton **42** in allerdings nur mäßigen Ausbeuten erhalten (Schema 10). Das nach reduktiver Öffnung erhaltene Biarylfragment **43** war flach publiziert worden. Auf die Konfiguration von **43** wurde nicht eingegangen.



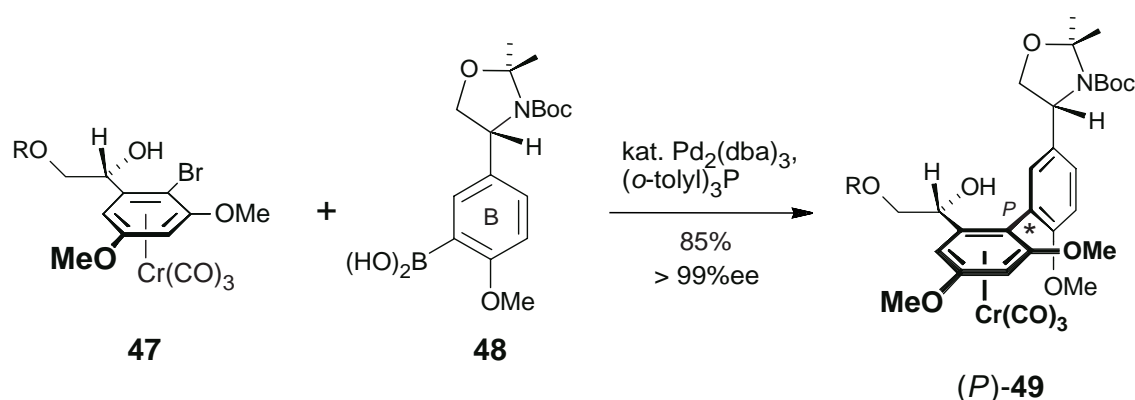
Schema 10. Synthese des AB-Biarylfragmentes **43** nach Rao^[39]

Die von Meyers entwickelte Oxazolin-Methode^[62a] wendete Zhu auf die Grignard-Verbindung **45** und das Elektrophil **44** an (Schema 11).^[40] Trotz chiralen Auxiliars erhielten sie bei diesem Magnesium-vermittelten Zugang die Biaryle (*P*)-**46** und (*M*)-**46** zwar in guten chemischen Ausbeuten, allerdings ohne assymetrische Induktion. Im Gegensatz zu den Ansätzen von Nicolaou und Boger konnten die beiden Atropisomere auch erst auf einer späteren Stufe chromatographisch getrennt werden. Eine thermische Isomerisierung gelang nicht.



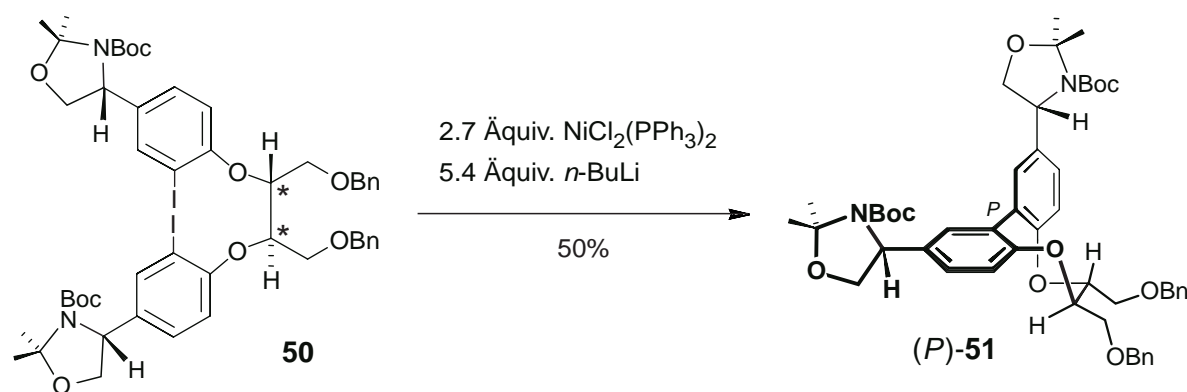
Schema 11. Magnesium-vermittelte intermolekulare Kupplung nach Zhu^[40]

Der erste und bisher einzig wirklich stereoselektive Zugang zu dem authentischen AB-Biarylfragment mit der benötigten Achsenkonfiguration wurde erst in jüngster Zeit durch Uemura realisiert (Schema 12).^[103,104] Hierbei verwendete er den planarchiralen Arylchromkomplex **47** und verknüpfte diesen wiederum in einer Suzuki-Kupplung mit der Boronsäure **48**. Durch Vorkomplexierung der *O*-Me-Gruppe dieses B-Ring-Bausteins an das Chrom-Fragment verläuft diese Biarylsynthese unter kinetischer Kontrolle hochgradig *syn*-selektiv in guten Ausbeuten (85%) und führt ausschließlich zu dem gewünschten Atropisomer (*P*)-**49** (>99% ee!). Bemerkenswert ist die vorhersagbare Stereoselektivität des Kupplungsschrittes sowie die Möglichkeit, durch thermische Isomerisierung gleichermaßen gezielt auch das hier nicht gewollte (*M*)-Isomer von **49** zu erzeugen. Neben diesen Vorteilen bedarf jedoch die Synthese des enantiomerenreinen planarchiralen Komplexes **47** einer langstufigen Sequenz,^[103,105] auch wird nicht darauf eingegangen wie eine Schwermetall-Freiheit des Endproduktes gewährleistet ist.



Schema 12. Atropselektive Synthese des Biarylfragmentes **49** unter Verwendung des planarchiralen Chrom-Komplexes **47** nach Uemura^[103]

Ein weiterer direkter Zugang zu der natürlichen (*P*)-Konfiguration des AB-Biarylfragmentes gelang Lipshutz,^[106] bisher allerdings nur am Beispiel des vereinfachten Analogons (*P*)-**51** (Schema 13). Er fixierte die beiden Aromatenbausteine über eine von Weinsäure abgeleitete Hilfsbrücke zu **50**. Wie bei Uemura verlief die nun intramolekulare Kupplung hochgradig atropselektiv und führt ausschließlich zu dem gewünschten Isomer (*P*)-**51**. Die hierbei erzielte Kupplungsausbeute blieb jedoch nur mäßig (50%) und war auch erst nach umfangreicher Optimierung erhalten worden.^[106]

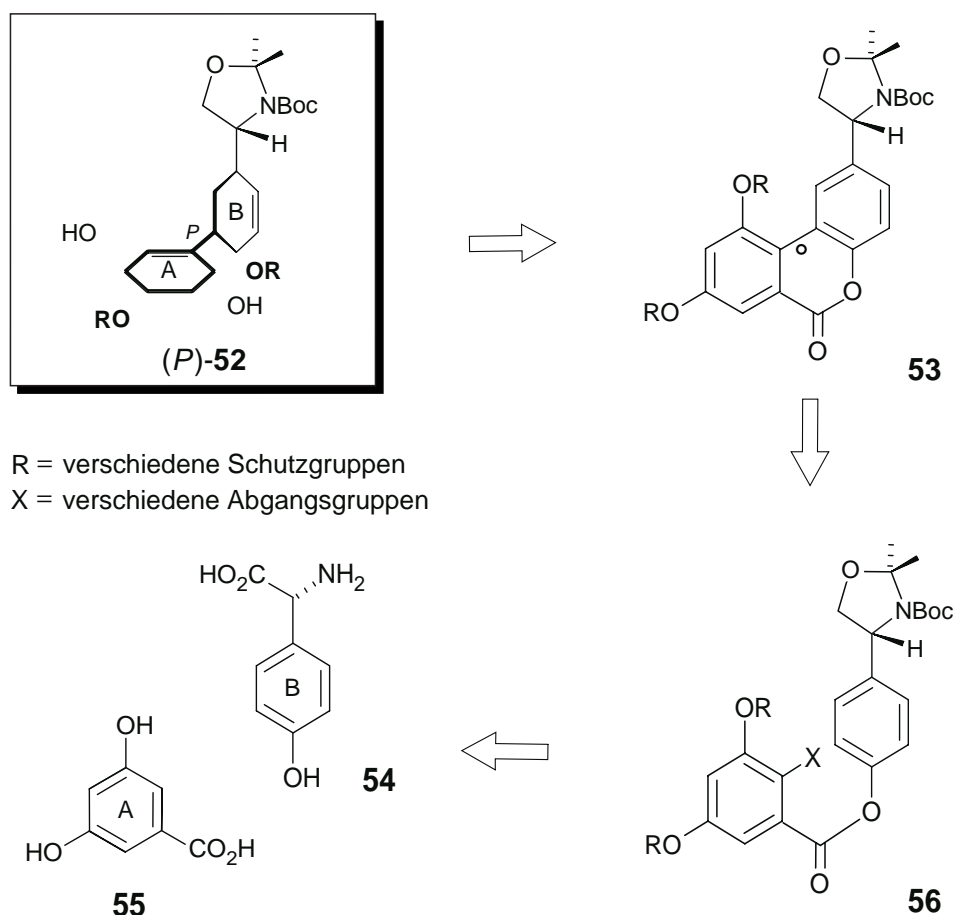


Schema 13. Atropselektiver Nickel-vermittelter Zugang zu einem vereinfachten Biaryl-Fragment von Vancomycin nach Lipshutz^[106]

3.3 Retrosynthetische Analyse

Unter Anwendung des Lactonverfahrens ergab sich der in Schema 14 gezeigte retrosynthetische Ansatz. Zielverbindung ist hierbei die Biarylverbindung (*P*)-**52**, die sich durch atrop-enantioselektive Ringöffnung des Lactons **53** darstellen lassen sollte. Neben der korrekten Achsenkonfiguration verfügt sie mit der noch geschützten Aminosäure-Einheit im B-Ring auch über eine C₁-Einheit im A-Ring, aus der sich mit einer Reihe von Standardmethoden die benötigte zweite Aminosäure-Einheit leicht aufbauen lassen sollte.^[21,39,103] Wie bereits im Rahmen der in unserem Arbeitskreis realisierten Korupensamin-Synthese gezeigt werden konnte, lassen sich derartige Hydroxymethylgruppen trotz der sterischen Hinderung des *ortho*-ständigen Biarylsystems leicht weiteren chemischen Transformationen unterziehen (Kap. 2.2.1). Das Lacton **53** wiederum sollte durch intramolekulare Cyclisierung des Esters **56** synthetisiert und die entsprechenden Aromatenbausteine aus der Aminosäure **54** und der Benzoesäure **55** erhalten werden.

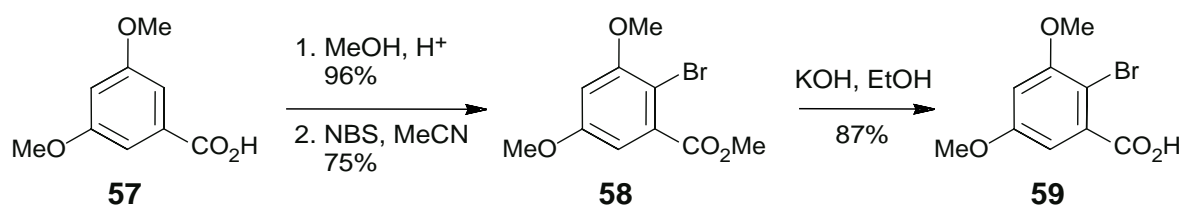
Ein dieser Retrosynthese analoger Ansatz war bereits von Rao^[39] mit allerdings nur mäßigen Kupplungsausbeuten durchgeführt worden und ohne das Phänomen der Axialchiralität zu berücksichtigen (Schema 10). Zur Entwicklung einer effizienten Reaktionsführung sollten geeignete Schutzgruppen R und verschiedene Abgangsgruppen X untersucht werden. Diese Arbeiten wurden in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. B.H. Lipshutz (University of California, Santa Barbara, USA) durchgeführt.^[111]



Schema 14. Retrosynthetische Analyse des AB-Biarylfragmentes von Vancomycin nach dem Lacton-Verfahren

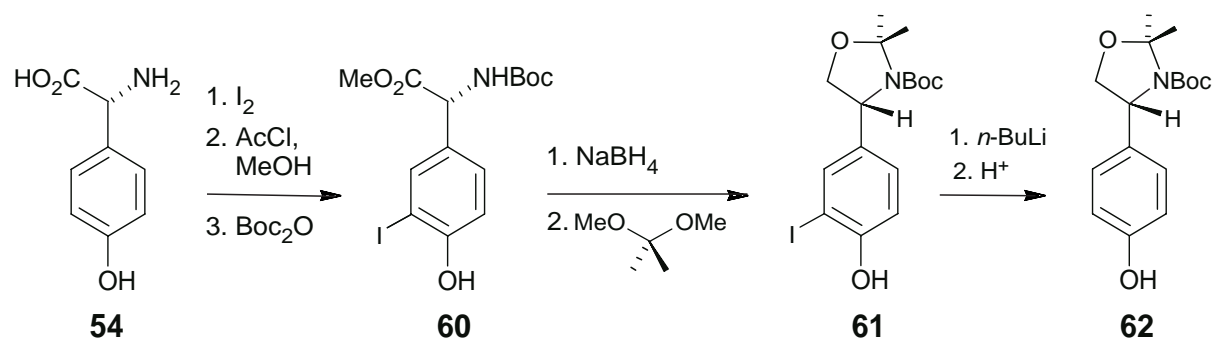
3.4 Entwicklung einer effizienten Darstellung des Biarylactons durch Modifizierung des A-Ringfragmentes

Zunächst sollten hierbei die Ergebnisse von Rao reproduziert werden, was die Säurekomponente **59** erforderte. Diese wurde in Anlehnung an Literaturvorschriften^[107-109] ausgehend von kommerziell erhältlicher Benzoesäure **57** in drei Stufen durch Veresterung und Bromierung zu **58** und anschließenden Verseifung in guten Ausbeuten dargestellt (Schema 15).



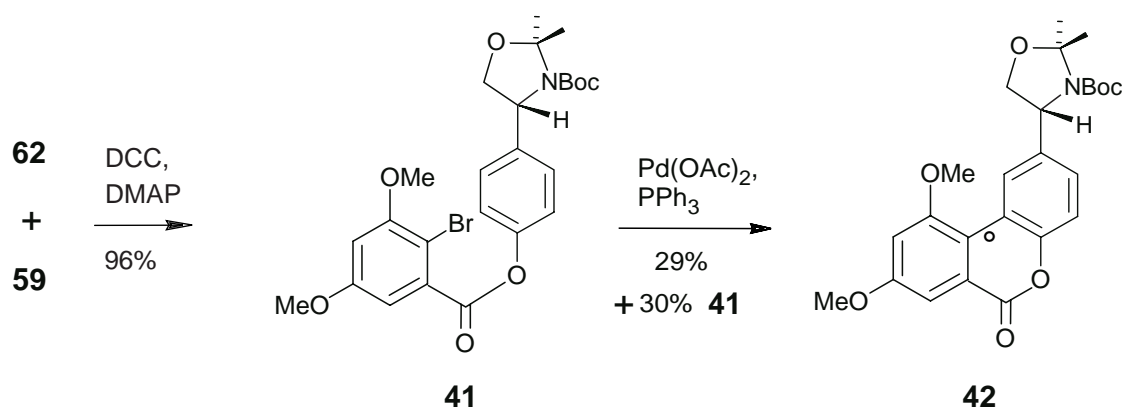
Schema 15. Synthese des Säurebausteins **59**

Das benötigte B-Ring-Fragment **62**^[110] war von der Arbeitsgruppe von Prof. Lipshutz aus **52** auf dem in Schema 16 gezeigten Weg dargestellt worden und wurde für diese Arbeiten zur Verfügung gestellt.^[106,111] Der Umweg über die Iodverbindungen **60** und **61** läßt sich dadurch erklären, daß **61** im Rahmen der atropselektiven Synthese des vereinfachten Vancomycin-Bausteins **51** (Schema 13) benötigt worden war.



Schema 16. Synthese des Phenolbausteins **62** durch Lipshutz

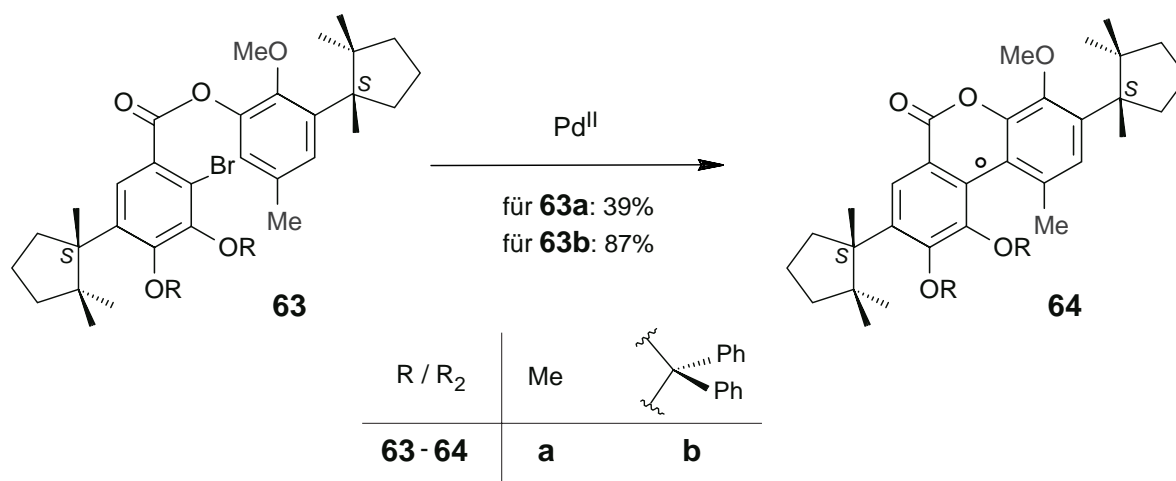
Die Cyclisierung des aus **59** und **62** erhaltenen Esters **41** zu **42** verlief allerdings wie von Rao beschrieben^[39] nur in mäßiger Ausbeute (Schema 17). Hauptproblem war es, vollständigen Umsatz zu erzielen. So wurde in einem typischen Reaktionsansatz neben **42** noch 30% unumgesetztes Edukt erhalten, welches sich auch bei längeren Reaktionszeiten und Erhöhung der Temperatur nicht komplett umsetzen ließ.



Schema 17. Eigene Kupplung zu dem Lacton **42**

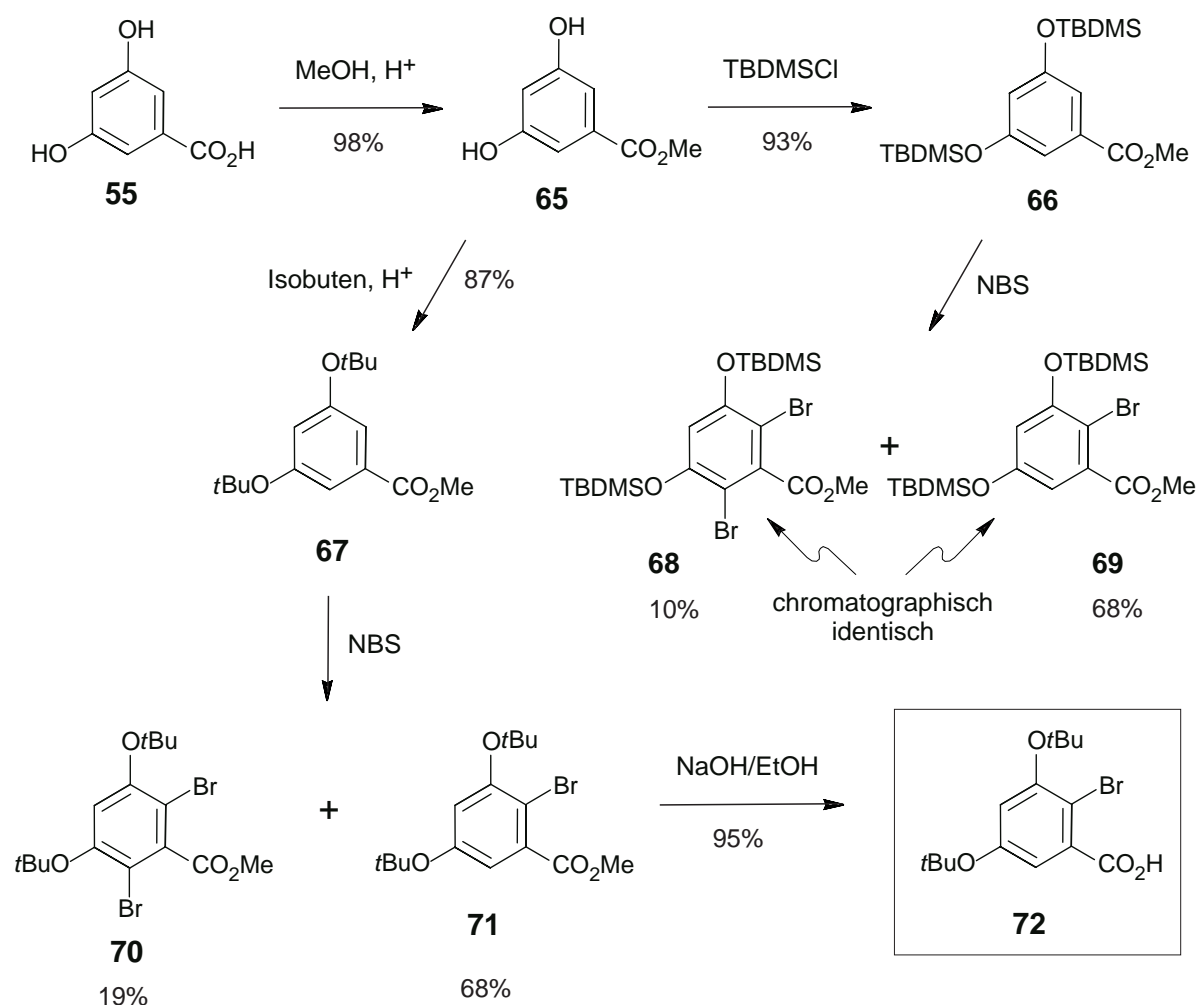
Eine Grund für die geringe Kupplungsausbeute könnte die Gegenwart der OCH_3 -Einheit in *ortho*-Stellung zur Kupplungsposition sein. So konnte Pabst im Rahmen der Mastigophoren-

Synthese bei der Cyclisierung zu den Lactonen **64a** und **64b** zeigen (vgl. Kap. 2.2.2), daß sich die Kupplungsausbeute bei Vermeidung einer solchen bei **63a** vorliegenden Einheit durch Einsatz einer Acetal-Schutzgruppe (**63b**) dramatisch steigern läßt (Schema 18).^[68] Dieser Befund wurde durch die Möglichkeit der C-H-Insertion der intermediär gebildeten Pd(0)-Spezies in die benachbarte OCH_x-Funktionalität begründet, was bei **63b** nicht mehr möglich ist.



Schema 18. Im Rahmen der Mastigophoren-Synthese.^[68] Eine dramatische Verbesserung der Kupplungsausbeute nach Entfernen der OCH₃-Einheit in *ortho*-Position zur Achse

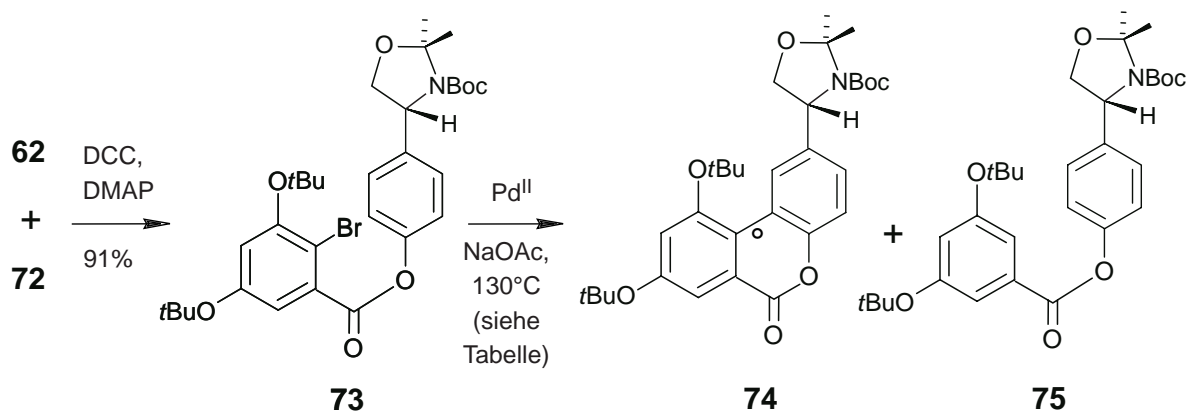
Im Falle des Esters **41** sollte deshalb die Methylgruppe durch eine *t*Butyl- oder eine *t*Butyldimethylsilyl-Gruppe (= TBDMS) ersetzt werden. Die Realisierung dieses Ansatzes ist in Schema 19 gezeigt. Nach Veresterung der Säure **55** zu **65** konnte durch Standardvorschriften sowohl der Silylether **66**^[112] als auch der Alkylether **67**^[113] in guten Ausbeuten erhalten werden. Deren NBS-Bromierungen ergab jeweils ein Gemisch der Mono- und Dibromverbindungen **68** und **69** bzw. **70** und **71**, das sich nur im letzteren Fall effektiv chromatographisch trennen ließ. Verseifung von **71** lieferte die benötigte Bromsäure **72**.



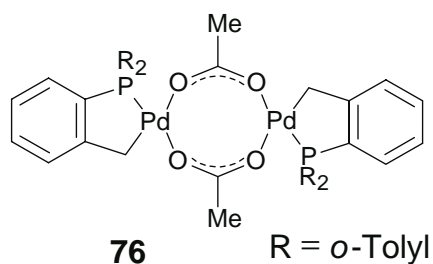
Schema 19. Synthese eines Säurebausteins **72** ohne OCH_3 -Einheit in *ortho*-Position zur Achse (**72**)

Bei der sich nach Veresterung zu **73** anschließenden Kupplung zu **74** wurden Einflüsse der Art und Menge des Katalysators, der Base und der Reaktionszeit untersucht. Die Ergebnisse sind in Schema 20 zusammengefasst. Wie schon bei **41** ergab sich allerdings auch hier die Schwierigkeit fehlender Reaktivität des Esters **73**. So konnte selbst bei langen Reaktionszeiten oder stöchiometrischen Mengen des ‘Katalysators’ kein vollständiger Umsatz erhalten werden, was nur teilweise durch nachträgliche Zugabe des Palladium(II)-Salzes umgangen werden konnte. Dadurch war das gewünschte Lacton **74** in immerhin 60% Ausbeute zugänglich, was eine beachtliche Verbesserung im Vergleich zu den bei der Kupplung von **41** erhaltenen 29% darstellt. Unter den dortigen Reaktionsbedingungen (Schema 17) wurden im Fall des Esters **73** allerdings nur 16% des Lactons **74** erhalten. Es erscheint deshalb durchaus fraglich, ob die erzielte Ausbeutesteigerung wirklich durch das Fehlen der OCH_x -Einheit begründet ist. Weiterhin verfügt die *t*Butylgruppe zwar nicht über

eine OCH_n -, jedoch über eine sehr flexible OCCH_x -Einheit, die gleichermaßen in die Koordinationssphäre der intermediär gebildeten $\text{Pd}(0)$ -Spezies gelangen könnte. Der ‘Herrmann-Beller-Katalysator’^[114] (**76**) erwies sich bei der Kupplung von **73** als weniger effektiv.



Katalysator	t [h]	73 [%]	74 [%]	75 [%]
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2 Äquiv.) PPh_3 (0.4 Äquiv.)	19	16	16	-
a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 Äquiv.) PPh_3 (0.2 Äquiv.)	3			
b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 Äquiv.) PPh_3 (0.2 Äquiv.)	2	58	18	-
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 Äquiv.)	6	62	32	-
a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 Äquiv.)	3			
b) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 Äquiv.)	2	26	60	13
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.3 Äquiv.)	16	48	28	-
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 Äquiv.)	5	22	27	-
76 (0.3 Äquiv.)	20	6	7	16

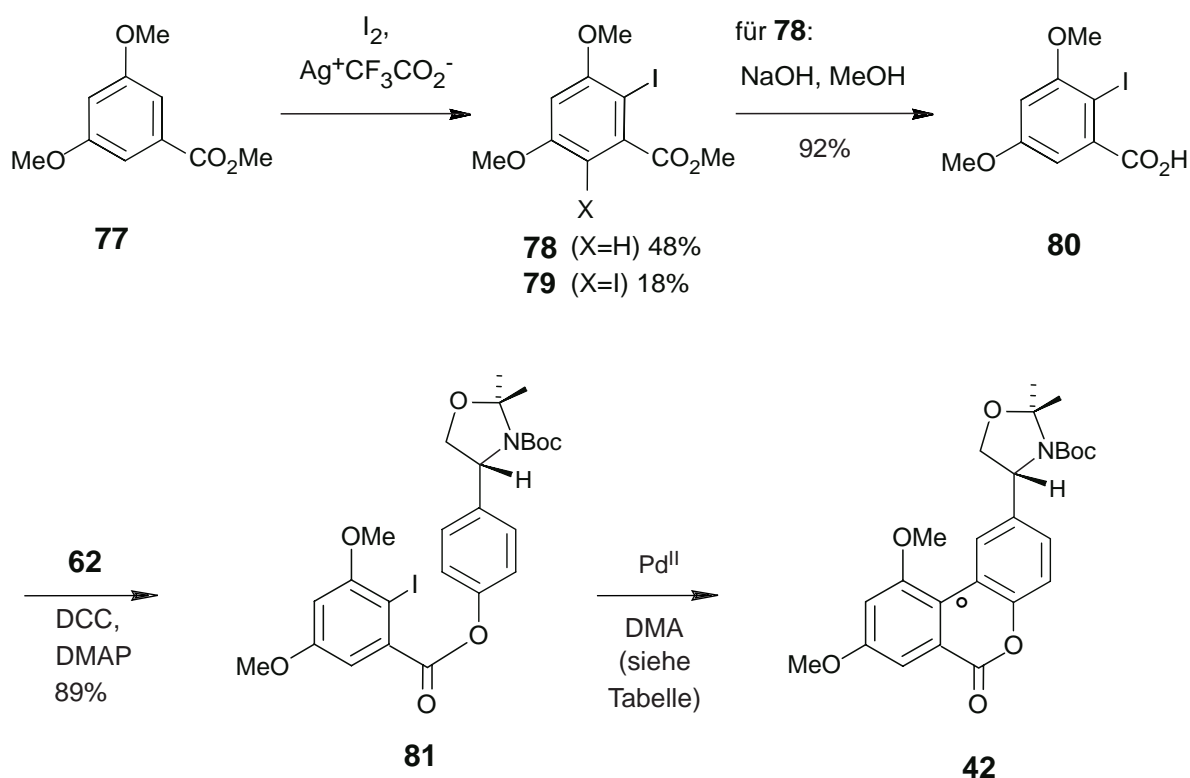


Schema 20. Eine moderate Verbesserung der Kupplungsausbeute: Synthese eines Lactons ohne OCH_x -Einheit in *ortho*-Stellung zur Achse

Eine akzeptable Ausbeutesteigerung war erhalten worden; diese war jedoch im Vergleich zu den intermolekularen Verfahren (vgl. 3.2) nicht konkurrenzfähig und erforderte weitere Optimierungen.

Neben der Schutzgruppe bietet auch die Abgangsgruppe eine Möglichkeit zur Variierung. So sind eine Reihe von intramolekularen Lacton-Kupplungen beschrieben, bei denen trotz Gegenwart einer OCH₃-Gruppe in *ortho*-Position durch Verwendung von X = I oder X = OTf sehr gute Ausbeuten erhalten wurden.^[115]

Konsequenterweise wurde die Iodsäure **80** durch Halogenierung von **77**,^[116] chromatographische Abtrennung der Monoiodverbindung **78** von **79** und anschließende Verseifung synthetisiert.



Katalysator	Base	T	t	42 [%]
Pd(OAc) ₂ (0.3 Äquiv.), PPh ₃ (0.6 Äquiv.)	NaOAc	130°C	4h	56
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.3 Äquiv.)	NaOPiv	120°C	6h	90

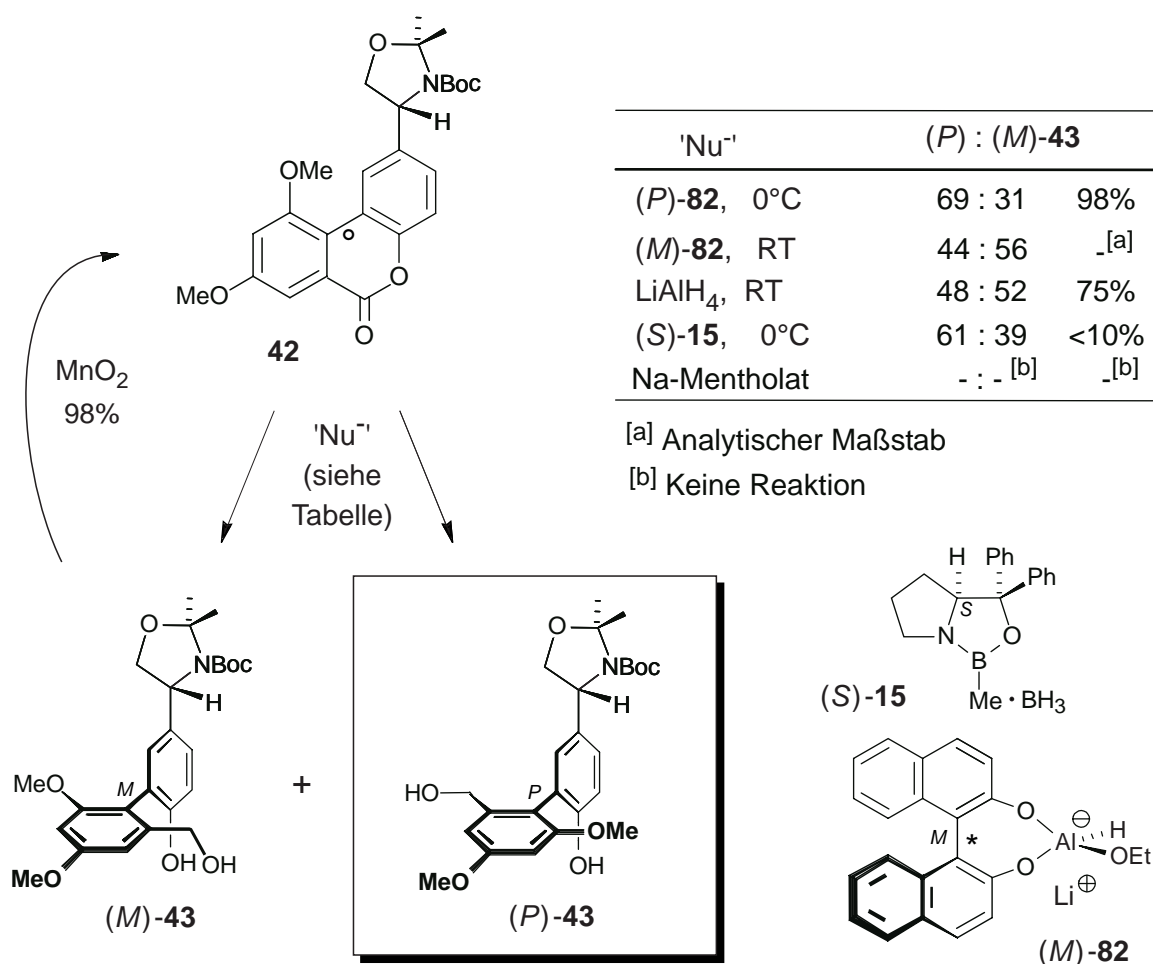
Schema 21. Effiziente Darstellung des Lactons **42** durch Kupplung des Iodesters **81**

Die Cyclisierung des entsprechenden Esters **80** verlief nun, wie erhofft, in glatter Reaktion. Ohne Bildung von Nebenprodukten wurde das gewünschte Lacton **42** in sehr guten Ausbeuten (90%) erhalten. Hierbei erwies sich die Katalysator-Kombination PdCl₂(PPh₃)₂ gegenüber PdOAc₂/PPh₃ als überlegen (Schema 21).

3.5 Atropselektive Ringöffnung des Lactons **42** und konfigurative *Labilität* des erhaltenen Alkohols

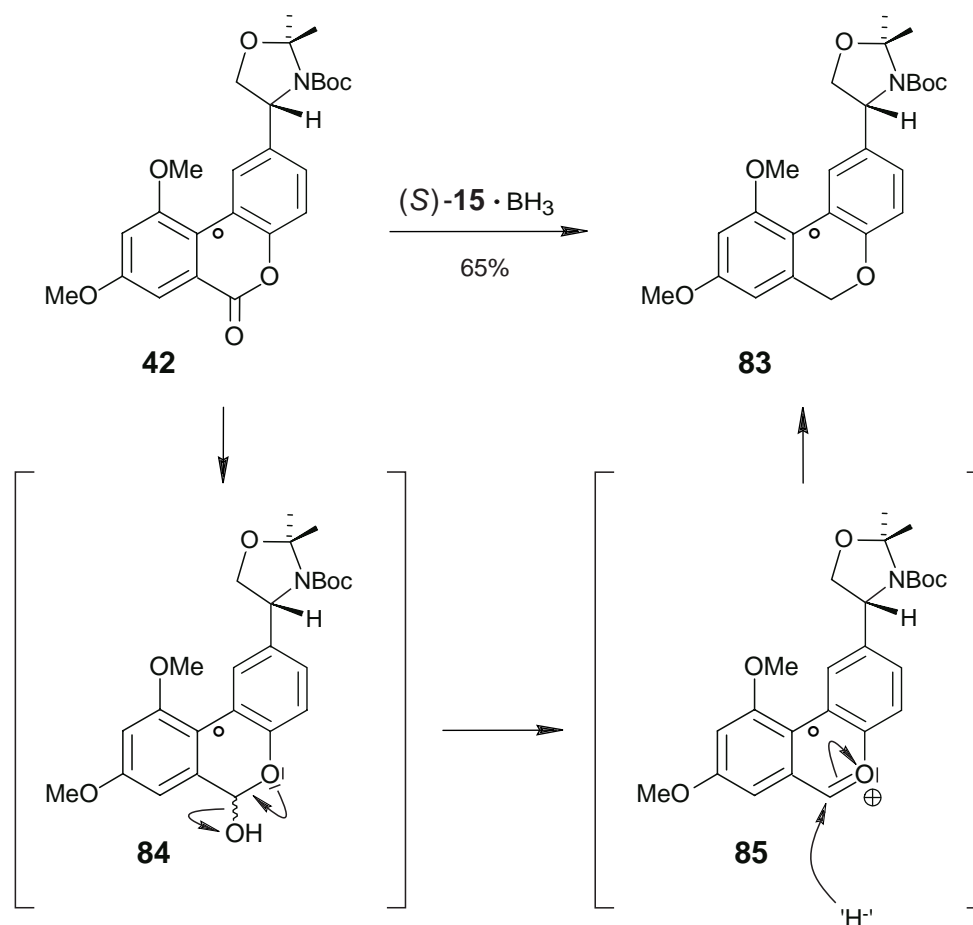
Nachdem nun somit ein effizienter Zugang zu dem Lacton **42** etabliert war, schlossen sich Untersuchungen zu dessen atropselektiver Ringöffnung an.

Unter reduktiven Bedingungen ergaben sich hierbei, wie erwartet, die beiden Atropdiastereomere (*M*)- und (*P*)-**43**, die sich durch präparative Dünnschichtchromatographie trennen ließen. Mit Lithiumaluminiumhydrid wurden diese in guter Ausbeute, jedoch nahezu ohne asymmetrische Induktion der chiralen Oxazolin-Einheit (dr 48:52) erhalten (Schema 22). Auch bei Verwendung chiraler Hydridübertragungsreagenzien blieben die erhaltenen Diastereomerenüberschüsse gering. Die besten Ergebnisse mit einem Verhältnis von (*P*):(*M*)-**43** von immerhin 69:31 ergab das Binal-H-System (**82**).^[117]



Schema 22. Atropselektive Ringöffnung des Lactons **42**

Interessanterweise versagte im Fall von **43** (vermutlich aufgrund der geringen sterischen Hinderung an der Biarylachse)^[64] die in anderen Fällen so erfolgreiche^[36] Reduktion mit dem Oxazaborolidin-Boran-System. Der Alkohol (*P*)-**43** wurde bei Verwendung von (*S*)-**15** nur in Spuren erhalten (dr 61:39). Hauptprodukt war der cyclische Ether **83**, dessen Bildung sich nach Primärreduktion zu dem Hydroxyaldehyd **84** und anschließender Umsetzung zu dem Oxocarbenium-Ion **85** mit nachfolgender zweiter Hydridübertragung erklären läßt (Schema 23).^[121]



Schema 23. Bildung des cyclischen Ethers **83**

Die absolute Konfiguration von **43** wurde von J. Mühlbacher durch quantenchemische CD-Berechnungen in unserem Arbeitskreis aufgeklärt.^[118] Aufgrund des hohen Maßes an konformativer Labilität an der Biarylachse wurde mit molekulardynamischen Simulationen ein Verfahren gewählt, das sich in früheren Untersuchungen bereits bewährt hatte.^[119] Das experimentelle CD-Spektrum (Abb. 5) des Hauptproduktes, das bei Verwendung von (*P*)-**82** oder (*S*)-**15** erhalten wurde, zeigte eine gute Übereinstimmung mit den für das (*P*)-Isomer berechneten CD-Daten. Dem Hauptprodukt wurde deshalb (*P*)-Konfiguration zugeordnet.^[120]

Hiermit in Übereinstimmung war das CD-Spektrum des jeweiligen Nebenproduktes nahezu spiegelbildlich zu den berechneten Daten.

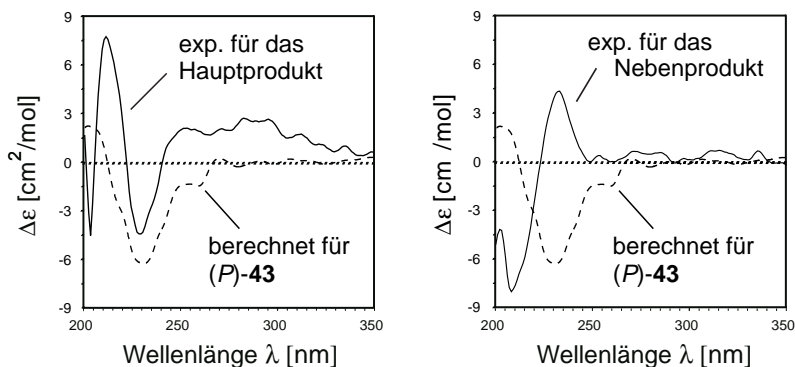


Abb. 5. Aufklärung der absoluten Konfigurationen des Haupt- und des Nebenproduktes der Ringöffnung von **42** mit (*P*)-**82** oder (*S*)-**15** durch Vergleich ihrer experimentellen CD-Spektren (—) mit den von J. Mühlbacher quantenchemisch berechneten Daten für (*P*)-**43** (---)

Die erhaltenen niedrigen Atropselektivitäten des Ringöffnungsschrittes ließen vermuten, daß diese nicht die wirkliche asymmetrische Induktion, wie sie ursprünglich im Reaktionsgemisch vorliegt, representieren, sondern daß zumindest ein teilweiser Verlust an stereochemischer

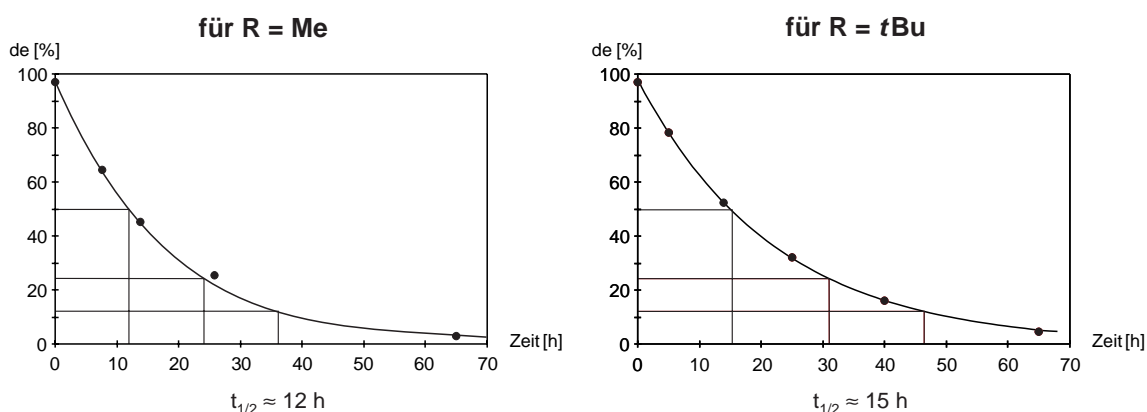
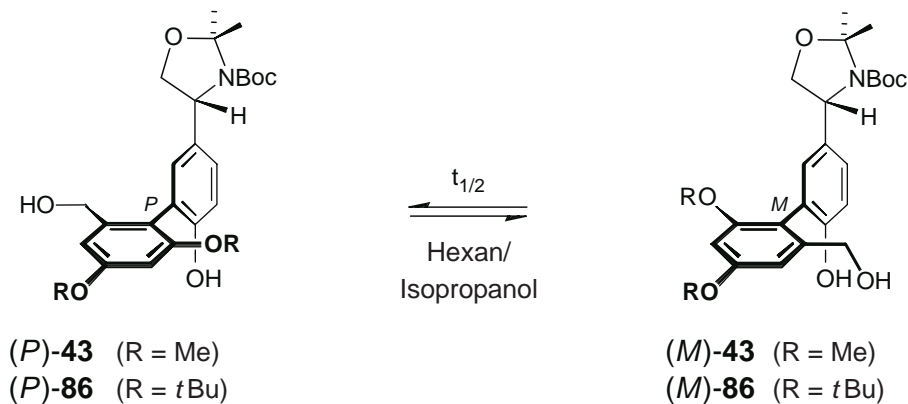


Abb. 6. Atropisomerisierung der Alkohole **43** und **86** bei Raumtemperatur

Reinheit nach dem eigentlichen Ringöffnungsschritt stattgefunden hat. In der Tat isomerisiert die Biarylverbindung (*P*)-**43** bereits bei Raumtemperatur langsam, wobei schließlich ein ca. 1:1-Gemisch der beiden Atropisomere (*P*)- und (*M*)-**43** resultiert (Abb. 6). Als ebenfalls labil erwies sich der entsprechende *t*Butyl-Ether **86**, dessen konformative Stabilität im Vergleich zu der von **43** nur in geringem Maße erhöht war [$t_{1/2} = 15$ h für (*P*)-**86** vs $t_{1/2} = 12$ h für (*P*)-**43**].

Diese stereochemische Labilität von (*P*)-**43** und (*P*)-**86** war hinsichtlich der konfigurativen Stabilität der strukturell nahe verwandten Biaryle (*M*)-**87** und (*P*)-**37**, die sich neben der OMe-Gruppe (statt OH) entweder durch einen größeren, 16-gliedrigen Ring anstelle des Oxazolidin-Ringes oder durch einen zusätzlichen Substituenten in der Methylen-Einheit unterscheiden (Abb. 7), unerwartet.^[19,38b]

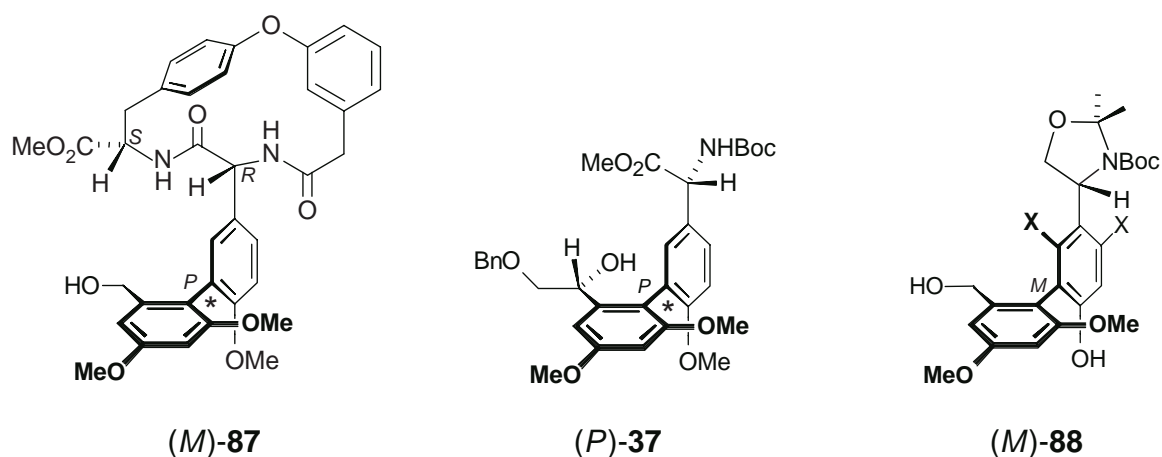
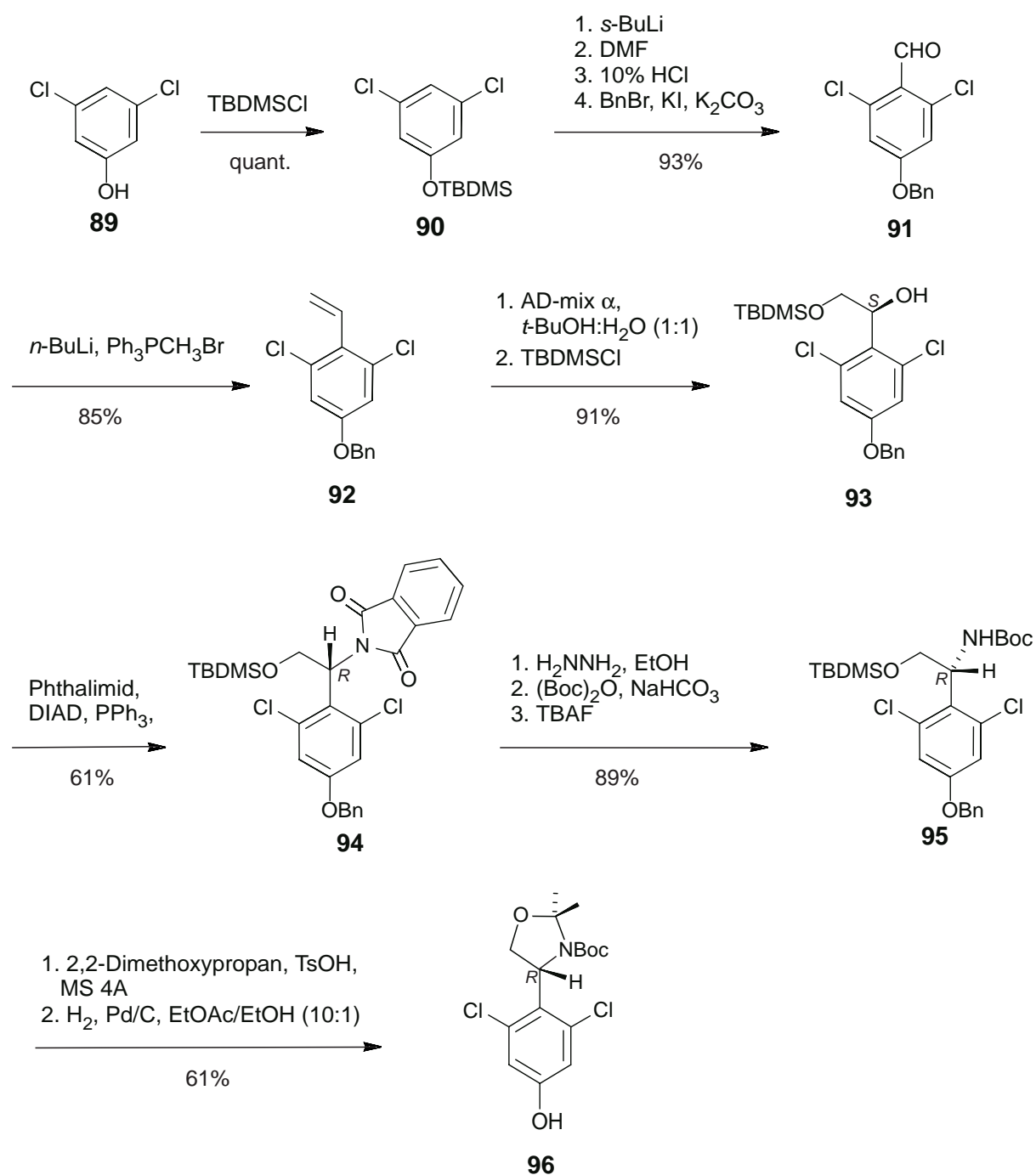


Abb. 7. Strukturell sehr ähnliche, jedoch konfiguratив *stabile* Biaryle **87** und **37** und das modifizierte Biarylfragment des allgemeinen Typs **88**

Trotz der konfigurativen Labilität von **43** und **86** bestätigten dennoch die guten chemischen Ausbeuten sowohl für die intramolekulare Kupplung von **81** zu **42** (Schema 21) als auch für die anschließende Ringöffnung [zusammen mit der Möglichkeit, das chromatographisch abtrennbare Minderatropisomer (*M*)-**43** durch eine ebenfalls fast quantitative einstufige Oxidation mit MnO₂ (Schema 22) zu recyclen] die generelle Effizienz des gewählten Ansatzes und rechtfertigten weitere synthetische Bemühungen, um nun ein hoffentlich konfiguratив stabiles AB-Fragment des allgemeinen Typs **88** (Abb. 7) zu erhalten, das einen zusätzlichen Substituenten (= X) neben der Biarylachse aufweist.

3.6 Atropselektive Synthese eines *konfigurativ stabilen* AB-Biarylfragmentes

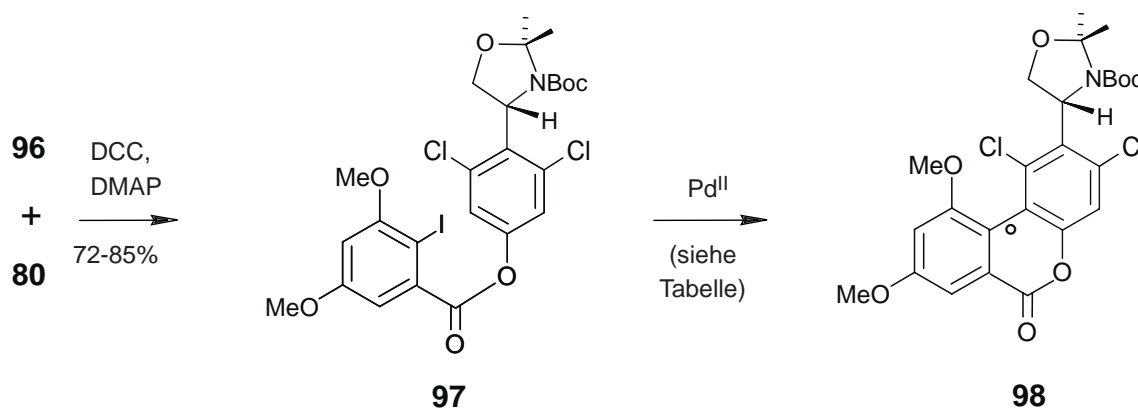
Ein für ein solches Fragment benötigter B-Ring-Baustein ist die neue Dichlorverbindung **96**, die wie **62** wiederum von der Arbeitsgruppe von Prof. Lipshutz eigens hierfür zur Verfügung gestellt wurde.^[111] Die Synthese erfolgte auf dem in Schema 24 dargestellten Weg.



Schema 24. Synthese des Dichlorphenols **96** durch Lipshutz^[111]

Aufbauend auf dem Dichlorphenol **89** war nach Schützen der phenolischen OH-Gruppe zu **90** und Formylierung über einer dirigierte *ortho*-Metallierung zu **91** mit anschließender Wittig-Reaktion das Styrolderivat **92** erhalten worden, das anschließend durch asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless in **93** überführt wurde. Mitsunobu-Reaktion zu **94**, Abspaltung der Phthalimid-Gruppe zu **95** und Anbringen geeigneter Schutzgruppen hatte den benötigten Baustein **96** ergeben.

Aufbauend auf den unter 3.4 erhaltenen Ergebnissen wurde **96** konsequenterweise mit der Iodsäure **80** verestert (Schema 25). Diese bei Raumtemperatur ablaufende Reaktion lieferte **98** in guter Ausbeute, wenn auch die Umsetzungsdauer bisweilen variierte. Außerdem erwies sich die Verwendung von DMF als Lösungsmittel gegenüber der ebenfalls untersuchten Variante mit CH₂Cl₂/DMF als überlegen. Schließlich war es entscheidend, die Produkte nicht durch Ausschütteln zu isolieren, sondern das Rohprodukt direkt säulenchromatographisch aufzureinigen.



Katalysatorsystem	Reaktionsbedingungen	98 [%]
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.3 Äquiv.), NaOPiv (3 Äquiv.)	Tempern bei 70°C	-[a]
Pd(OAc) ₂ (0.3 Äquiv.), PPh ₃ (0.6 Äquiv.), NaOAc (2 Äquiv.)	Tempern bei 70°C	-[a]
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.3 Äquiv.), NaOPiv (3 Äquiv.)	100°C, 1 h	17-47
Pd(OAc) ₂ (0.3 Äquiv.), PPh ₃ (0.6 Äquiv.), NaOAc (2 Äquiv.)	100°C, 1.5-2.5 h	26-47
Pd(OAc) ₂ (0.3 Äquiv.), PPh ₃ (0.6 Äquiv.), NaOPiv (2 Äquiv.)	100°C, 0.5-1.5 h	26-64

[a] Analytischer Maßstab

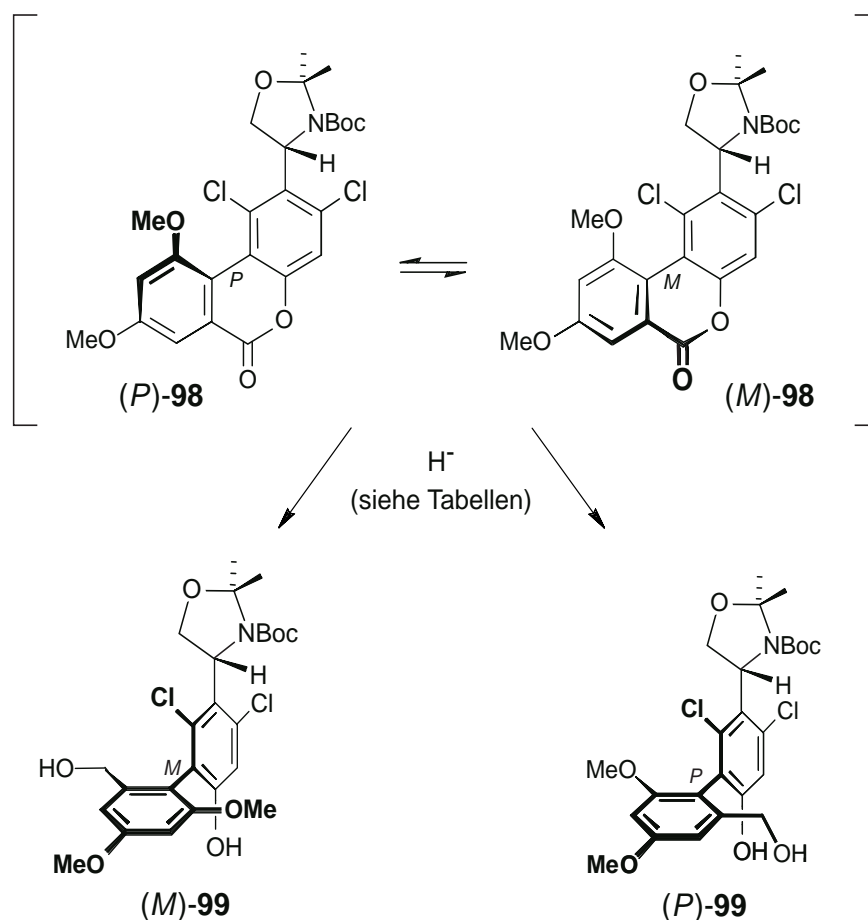
Schema 25. Intramolekulare Kupplung zum 6-Ring-Lacton **98**

Die intramolekulare Kupplung von **97** zum konfigurativ labilen 6-Ring-Lacton **98** (Schema 25) wurde mit drei verschiedenen Katalysatorsystemen bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt.

Die höchste Ausbeute konnte bei Verwendung des Pd(OAc)₂/PPh₃-Katalysatorsystems in Kombination mit Natriumpivalat als Base erzielt werden, wenngleich ein allgegenwärtiges Problem der Kupplung, das bei allen drei Katalysesystemen auftrat, die Varianz in der Ausbeute trotz scheinbar gleicher Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung war. Kupplungstemperaturen über 120°C und Erhitzen des Ansatzes im Feinvakuum auf ca. 70°C (Tempern) führte dagegen zur Zersetzung des Produktes bzw. zu komplexen Produktgemischen, die DC-analytisch detektiert wurden.

Die Öffnung des, wie erwartet, noch konfigurativ labilen Lactons **98** zum axialchiralen Biaryl **99** wurde zunächst im analytischen Maßstab unter Verwendung verschiedener Nucleophile durchgeführt (Schema 26). Die besten Ergebnisse wurden hierbei bei der Oxazaborolidin-assistierten Reduktion mit Boran erhalten, wobei hohe dr-Werte durch niedrige Reaktionstemperaturen begünstigt wurden. Die reduktive Lactonöffnung konnte atropdiastereodivergent unter Verwendung von (*S*)- oder (*R*)-**15** als chiraalem Auxiliar mit guten dr-Werten bis zu 94:6 bzw. 7:93 gestaltet werden. Mit Binal-H (**82**) wurden die bei der Öffnung des noch chlorfreien Lactons **42** ermittelten Diastereomerenüberschüsse (Schema 22) nicht ganz erhaltenen, wobei zur Öffnung des Dichlorlactons **98** im Vergleich zu **42** etwas höhere Reaktionstemperaturen nötig waren. Diese verringerte Reaktivität von **98** könnte durch +M-Effekt der beiden Halogene bedingt sein. Lithiumaluminiumhydrid ergab die beiden Atropdiastereomere in einem nahezu äquimolaren Verhältnis. Mit Natriummentholat wurde kein Umsatz beobachtet.

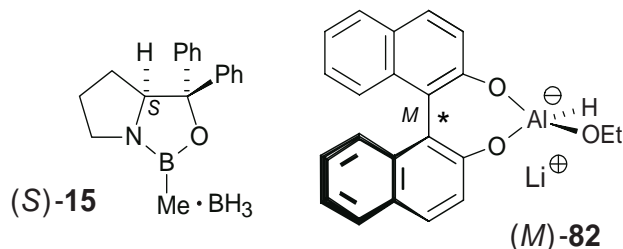
Aufbauend auf diesen analytischen Versuchen wurden die Ringöffnungen mit (*S*)- und (*R*)-**15** im präparativen Maßstab durchgeführt. Am effektivsten verlief die Reaktion bei -25°C. Bei niedrigeren Temperaturen war es schwierig, vollständigen Umsatz zu erzielen. Bei höheren Temperaturen waren die erzielten Diastereomerenverhältnisse bedeutend schlechter.



'H'	(M) : (P) ^[a]
BH ₃ , (S)-15, RT	84 : 16
BH ₃ , (S)-15, 0°C	84 : 16
BH ₃ , (S)-15, -30°C	94 : 6
BH ₃ , (R)-15, -30°C	7 : 93
(M)-82, RT	35 : 65
(M)-82, 0°C	- : -[b]
(M)-82, -30°C	- : -[b]
(P)-82, RT	62 : 38
(P)-82, 0°C	- : -[b]
(P)-82, -30°C	- : -[b]
Na-Mentholat	- : -[b]
LiAlH ₄	53 : 47

[a] Analytischer Maßstab

[b] Keine Reaktion



'H'	(M) : (P)	99 [%]
BH ₃ , (S)-15, -10°C	86 : 14	59
BH ₃ , (S)-15, -25°C	94 : 6	63
BH ₃ , (S)-15, -30°C	92 : 8	8
BH ₃ , (R)-15, RT	23 : 77	23
BH ₃ , (R)-15, -15°C	13 : 87	61

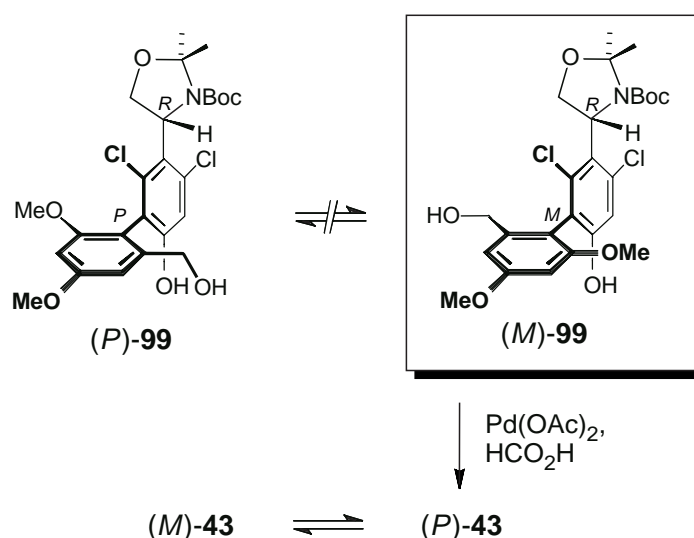
Schema 26. Atropdivergente Ringöffnung zu dem nun konfiguratив stabilen Alkohol 99

Die im Vergleich zu früheren Beispielen^[36] moderaten chemischen Ausbeuten dieser Reaktion könnten auf eine verringerte Reaktivität der Ester-Funktion bedingt durch den +M-

Effekt der beiden Chlor-Substituenten zurückgeführt werden. Ähnliche oder geringere Ausbeuten im Lactonöffnungsschritt mit **15** waren bei synthetischen Bemühungen im Bereich der Biscarbazole^[97] sowie bei den Totalsynthesen der Korupensamine^[81] und von Dioncopeltin A^[122] aufgetreten. Eine Verlustquelle könnte möglicherweise auch die Komplexierung von dem Oxazaborolidin **15** an das Oxazolidin-*N*-Atom oder das Carbonyl-*O*-Atom der Boc-Schutzgruppe des Substrates **98** darstellen.

Die erhaltenen AB-Fragmente (*P*)- und (*M*)-**99** zeigten bei Raumtemperatur keine Anzeichen von Isomerisierung und sind somit in der Tat, wie erhofft, konfiguratativ stabil.

Die Aufklärung der Achsenkonfiguration von **99** wurde durch die Tatsache, daß sein experimentelles CD-Spektrum weder dem von (*P*)-**43** noch dem von (*M*)-**43** ähnelte, behindert. In diesem Fall erlaubte auch die Gegenwart von zwei ‘Schweratom’-artigen Chlor-Substituenten nicht die Verwendung von quantenchemischen CD-Berechnungen, so daß die Achsenkonfiguration von (*M*)-**99** durch dessen Umwandlung zu dem entsprechenden, stereochemisch bekannten (siehe oben) hydro-dehalogenierten Biaryl (*P*)-**43** auf chemischen Wege aufgeklärt werden musste. Trotz der hierfür nötigen drastischen Reaktionsbedingungen (Schema 27) wurde **43** mit einem übriggebliebenem Diastereomerenüberschus von 66:34 wiederum zugunsten des (*P*)-Diastereomers erhalten, dessen Identität durch HPLC-Koelution und CD-Spektroskopie abgesichert wurde. Daß es sich hierbei nicht um das Gleichgewichtsverhältnis handelte, wurde durch weiteres Erhitzen der Probe unter denselben Reaktionsbedingungen, was schließlich ein ca. 53:47 Verhältnis ergab, belegt.



Schema 27. Konfigurative Stabilität von (*M*)-**99** und Aufklärung seiner absoluten Konfiguration durch Hydro-Dehalogenierung zu (*P*)-**43**

Zusammenfassend wurde somit ein neuer, hochgradig stereoselektiver Zugang zu dem AB-Fragment von Vancomycin (**2**) geebnet.^[123] Der Schlüsselschritt verlief im Sinne einer dynamischen kinetischen Racematspaltung eines Atrop-Diastereomergemisches des noch konfigurativ labilen Lacton-Intermediates **98** zu dem nun stereochemisch stabilen AB-Fragment (*M*)-**99**, welches nun für weitere synthetische Arbeiten zur Verfügung steht.

4 Erste, stereoselektive Totalsynthese von Knipholon und weiteren natürlich vorkommenden Phenylanthrachinonen

4.1 Knipholon-artige Phenylanthrachinone aus Pflanzen der Gattung Asphodelaceae: Isolierung, antiplasmodiale Aktivität und absolute Konfiguration

Unter den mehr als hundert bekannten Biarylanthrachinon-Naturstoffen wurde Knipholon (**6**) zehn Jahre lang als strukturell einzigartig erachtet.^[124,125] So stellte diese konstitutionell unsymmetrische Biarylverbindung seit ihrer ersten Isolierung 1984 aus *Kniphofia foliosa* (Asphodelaceae) durch Dagne und Steglich^[47] eine neuartige Substanzklasse dar, bei der ein Anthrachinon-Grundgerüst (in diesem Fall Chrysophanol) in 4-Position mit einer Acetylphloroglucinol-Einheit verknüpft ist (Abb. 8). Wiederum Dagne isolierte 1993 und 1994 gleichermaßen aus *Kniphofia foliosa* mit Knipholon-Anthron (**100**),^[126] Isoknipholon (**101**)^[127] sowie dessen Anthron (**102**)^[127] die nächsten Repräsentanten dieser Verbindungsgruppe. In den Folgejahren wurden Knipholone in verschiedensten Arten der Gattung *Kniphofia* durch dünnschichtchromatographischen Vergleich und/oder HPLC-Koelution nachgewiesen,^[51] was zu dem Vorschlag führte, die Stammverbindung als taxonomischen Marker dieser Pflanzengattung zu verwenden.^[51a] Arbeiten von Drewes^[53] und Abegaz^[128-130] ergaben jedoch bereits kurze Zeit später, daß diese Biarylverbindungen auch in Pflanzen der Gattungen *Senna*, *Bulbinella* und *Bulbine* vorkommen. Die Arbeitsgruppe von Abegaz konnte aus *Bulbine capitata* mit 6'-O-Methyl- (**103**)^[129] und 4'-O-Demethylknipholon (**104**)^[130] zwei weitere natürlich vorkommende Knipholon-Derivate erhalten.

Inzwischen sind derartige Phenylanthrachinone aus über 50 verschiedenen Pflanzen beschrieben.^[47,51,53,124-130] Diese besitzen zum Teil eine breite Verwendung in der Naturheilkunde und werden unter anderem zur Behandlung von Magenbeschwerden, Ruhr, Hautausschlägen oder Rheuma eingesetzt.^[55] Über eine biologische Aktivität der reinen Phenylanthrachinone war zu Beginn dieser Untersuchungen nichts bekannt.^[53]

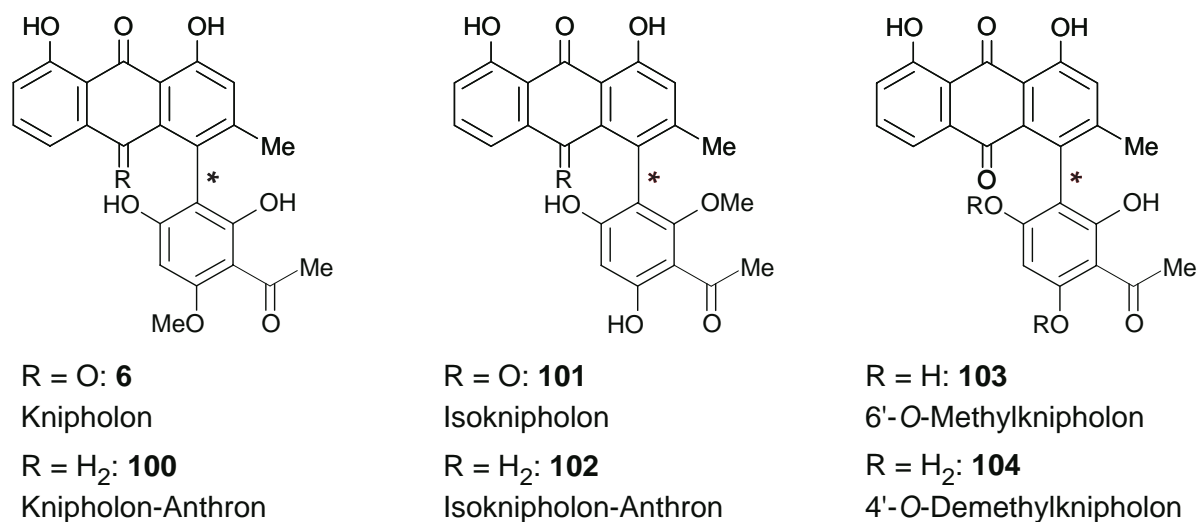


Abb. 8. Natürlich vorkommende Knipholon-artige Phenylanthrachinone

Hinsichtlich der dringenden Notwendigkeit, neue Anti-Malaria-Mittel zu entwickeln, aber auch aufgrund gewisser struktureller Ähnlichkeiten von Knipholon und seiner natürlichen Verwandten sowohl mit antiplasmodialen Naphtho- und Anthrachinonen^[131,132] als auch mit gleichermaßen aktiven Biarylnaturstoffen wie den Naphthylisochinolin-Alkaloiden,^[75,133] erschien eine Untersuchung der antiplasmodialen Aktivität der Phenylanthrachinone äußerst vielversprechend.

Die IC₅₀-Werte von Knipholon (**6**) und einigen seiner Derivate gegen den K1-Stamm von *P. falciparum* *in vitro* sind Abb. 9 gegeben.^[49] Diese Daten belegen, daß alle Phenylanthrachinone eine beachtliche Aktivität besitzen. Knipholon-Anthron (**100**) ist hierbei am aktivsten und vergleichbar mit dem Standard Chloroquin (**107**), während der 6'-O-Methylether **103** die geringste Aktivität aufweist. Von diesen vier Substanzen zeigt nur das Anthron **100** Zytotoxizität, während beispielsweise 4'-O-Demethylknipholon (**104**), das viermal weniger aktiv ist, nur geringe toxische Effekte auf menschliche Zellen hat. Von den drei Phenylanthrachinonen **6**, **103** und **104** hat **103** die geringste Aktivität. Dies deutet darauf hin, daß zumindest eine freie phenolische OH-Gruppe (zusätzlich zu der chelatisierten Hydroxylgruppe in 2'-Position) für gute antiplasmodiale Aktivität von Bedeutung ist. Um nun die strukturellen Voraussetzungen für diese biologische Aktivität weiter zu untersuchen, wurde eine Reihe verwandter synthetischer Substanzen, unter anderem die molekularen Hälften Chrysophanol (**105**) und Xanthoxyllin (**106**), gleichermaßen evaluiert. Diese Verbindungen waren in demselben Testsystem jedoch vollkommen inaktiv, was darauf hinweist, daß die antiplasmodiale Aktivität von Knipholon (**6**) und seinen natürlichen

Verwandten auf einer Kombination der hydroxylierten Anthrachinon-Einheit und des Acetylphloroglucinol-Bausteins beruht.

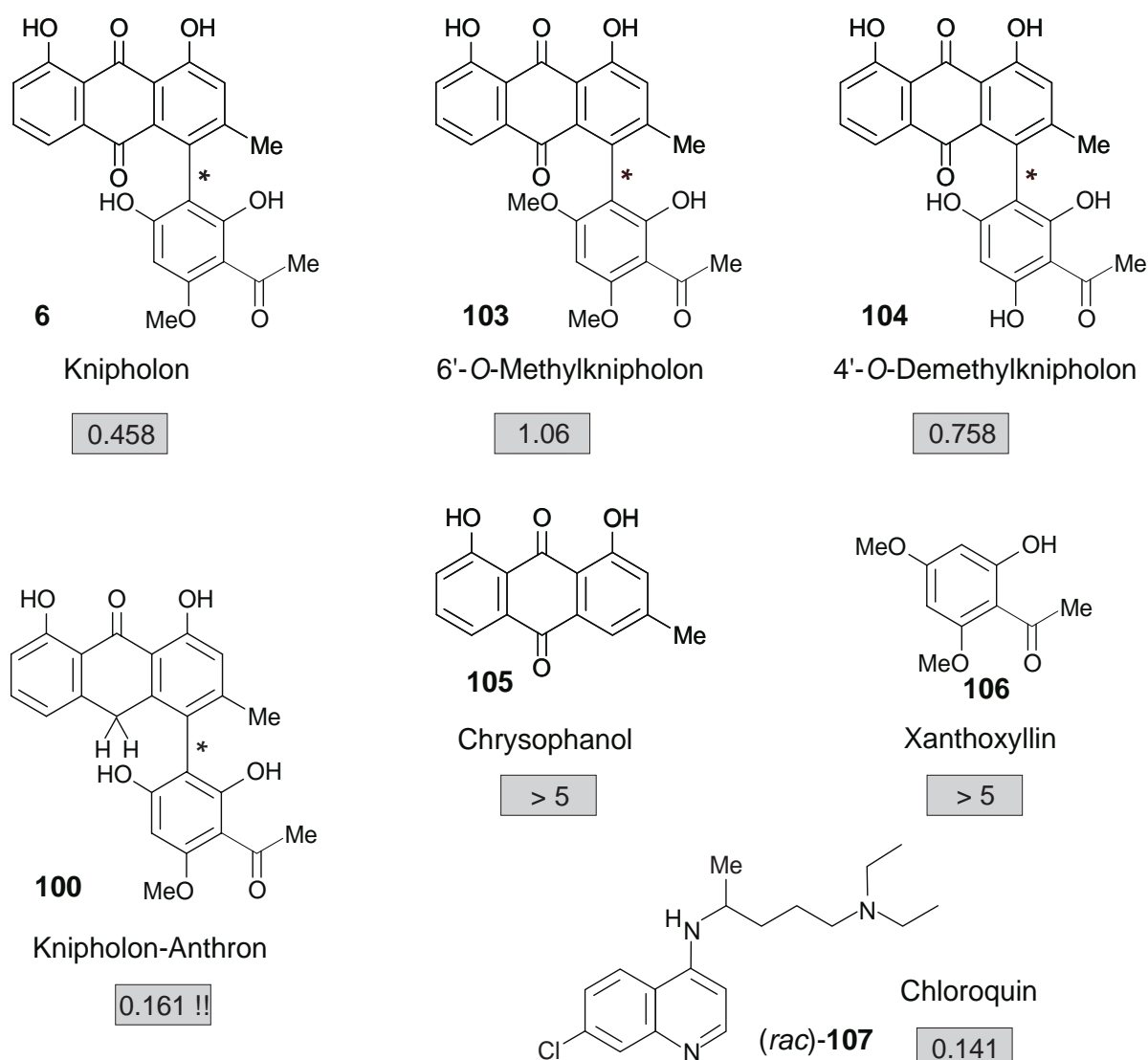


Abb. 9. Antiplasmodiale *in vitro*-Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* [IC_{50} -Werte in ng/ml]

Zentrales Strukturelement aller natürlich vorkommenden Phenylanthrachinone ist die Biarylachse. Diese sollte aufgrund des Substitutionsmusters (vier *ortho*-Substituenten) konfiguratив stabil sein. In der Tat sind alle natürlich vorkommenden Phenylanthrachinone optisch aktiv ($\alpha_D > 0^\circ$) und somit axialchiral; ihre absoluten Konfigurationen waren zu Beginn unserer Untersuchungen jedoch noch nicht bekannt.

Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von Knipholon (**6**) wählte man mit quantenchemischen CD-Berechnungen ein Verfahren, das bereits bei einer Reihe unterschiedlichster zentro- und axialchiraler Naturstoffe erfolgreich angewendet worden war.^[134] Diese Berechnungen wurden in unserem Arbeitskreis durch J. Kraus durchgeführt. Hierbei wurden sowohl für das (*P*)- als auch für das (*M*)-Enantiomer unabhängig voneinander die CD-Spektren berechnet und anschließend mit den experimentell erhaltenen Werten des authentischen Naturstoffes verglichen.^[50] Dieser war in eigenen Arbeiten durch präparative Dünnschichtchromatographie aus *Bulbine frutescens*, die im botanischen Garten in Würzburg kultiviert wird, isoliert worden.^[135] Wie in Abb. 10 gezeigt, stimmen die Lage und Intensitäten der Maxima der für (*M*)-Knipholon berechneten Daten sehr gut mit den experimentell bestimmten Werten des isolierten Naturstoffes überein. Der für das (*P*)-Isomer erhaltene Kurvenverlauf ist hingegen nahezu spiegelbildlich im Vergleich zum gemessenen CD-Spektrum. Damit kann Knipholon die (*M*)-Konfiguration zugeordnet werden.

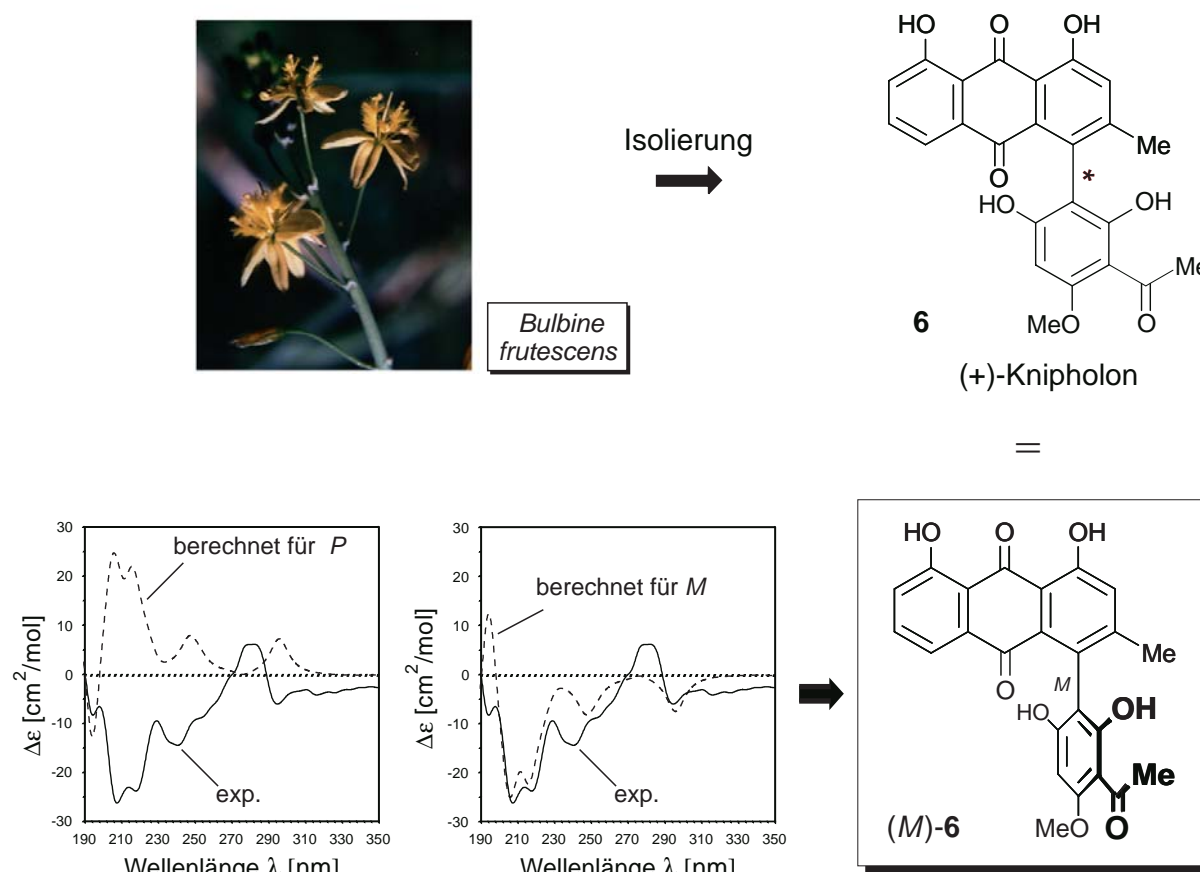
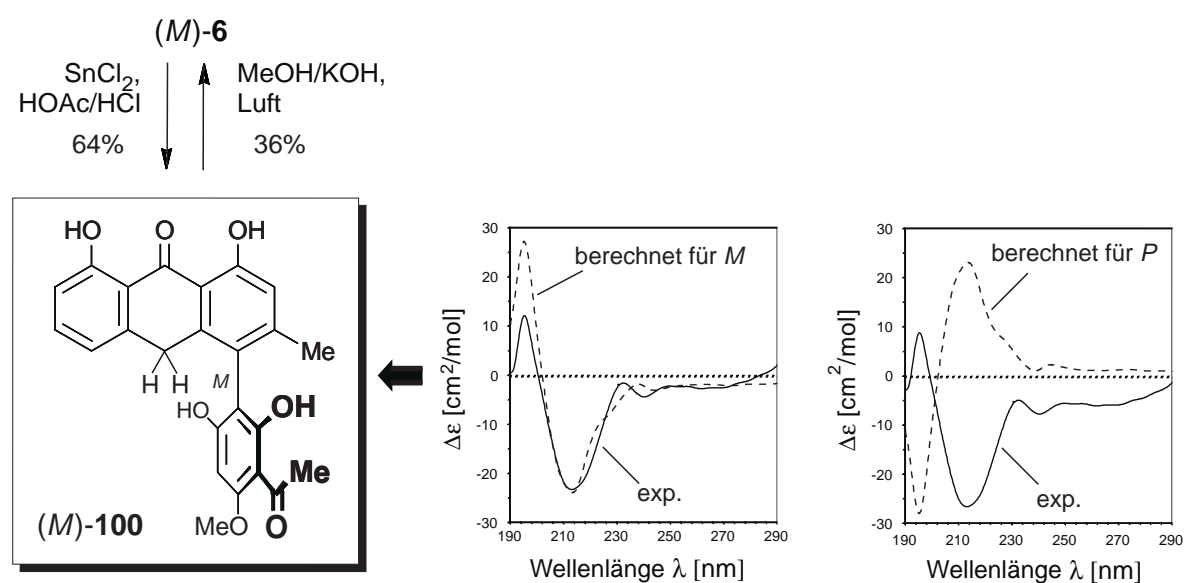


Abb. 10. Isolierung von Knipholon aus *Bulbine frutescens* und Aufklärung seiner absoluten Konfiguration durch quantenchemische CD-Berechnungen von J. Kraus

In gleicher Weise wurde das CD-Spektrum von Knipholon-Anthron, das über einen beachtlich unterschiedlichen Chromophor verfügt, berechnet. Diese Verbindung konnte partialsynthetisch aus Knipholon durch Reduktion nach einer Methode von Auerhoff und Scherff erhalten werden (Schema 28).^[136] *Vice versa* ließ sich das Anthron durch Oxidation mit Luftsauerstoff wiederum in Knipholon überführen.^[126] Diese beiden Verbindungen erwiesen sich als vollkommen identisch mit den authentischen Naturstoffen aus *Bulbine capitata*^[129] und *Kniphofia foliosa*.^[126]

Beim Vergleich des experimentellen CD-Spektrums von (+)-**100** mit dem für das (*M*)-Enantiomer wiederum von J. Kraus berechneten Spektrum wurde eine nahezu perfekte Übereinstimmung erhalten, während das theoretische Spektrum für (*P*)-**100** praktisch entgegengesetzt ist.^[50] Auf diese Weise kann (+)-Knipholon-Anthron gleichermaßen (*M*)-Konfiguration zugeordnet werden, was die Verlässlichkeit dieser Methode unterstreicht.



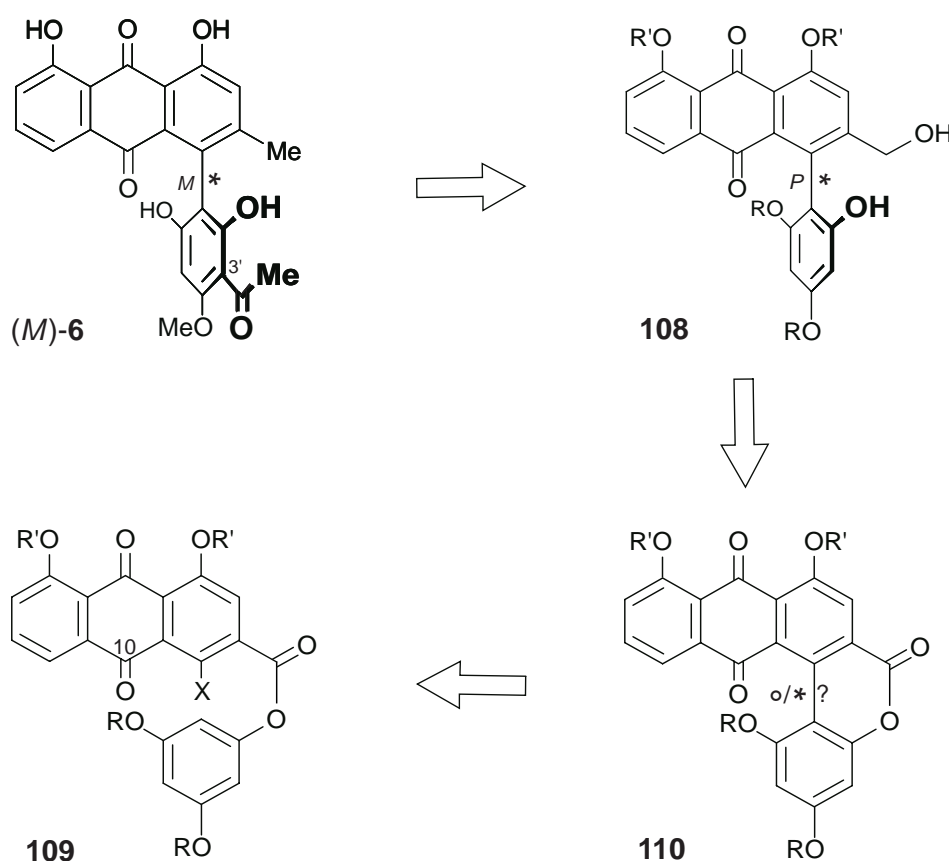
Schema 28. Gegenseitige Umwandlung von Knipholon [(*M*)-6] und Knipholon-Anthron [(*M*)-100] und Aufklärung von dessen absoluter Konfiguration durch quantenchemische CD-Berechnungen durch J. Kraus

4.2 Modellstudien zur Entwicklung einer Synthesestrategie

4.2.1 Retrosynthetische Analyse

Zu Beginn dieser Arbeit waren kein präparativer Zugang zu Phenylanthrachinonen und keine stereoselektive Darstellung eines der über hundert bekannten natürlich vorkommenden Biarylanthrachinone bekannt.^[124,125]

Unter Anwendung des Lactonverfahrens ergab sich die in Schema 29 gezeigte retrosynthetische Analyse von Knipholon [(*M*)-6]. Schlüsselverbindung stellt das Biaryllacton **110** dar, dessen Synthese durch intramolekulare Cyclisierung eines entsprechend funktionalisierten Esters **109** geplant war. Neben dessen Aufbau waren weitere wichtige Schritte die atropenantioselektive Öffnung von **110** zu dem ‘offenen’ Biaryl **108** und die regioselective Einführung einer Acetylgruppe an C-3’.



Schema 29. Retrosynthetische Analyse von Knipholon [(*M*)-6] nach dem ‘Lacton-Konzept’

Trotz der Erfolge des Lactonverfahrens warf dieser Ansatz auch eine Reihe von Fragen auf:

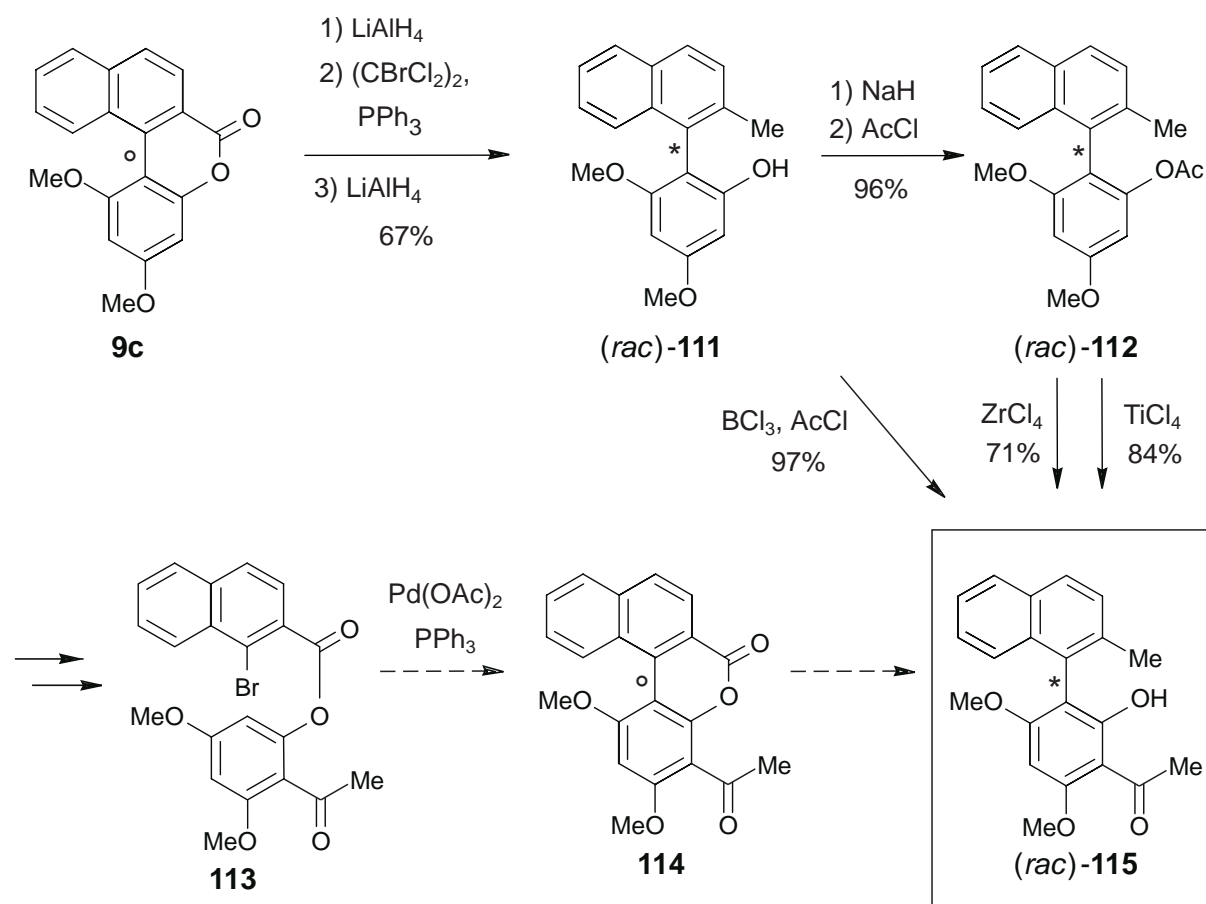
1. Wann und wie läßt sich die Acetylgruppe an C-3' am besten einführen?
2. Funktioniert die Cyclisierung des Esters **109** zu dem Lacton trotz der sterischen Hinderung der Carbonylgruppe an C-10? Was ist hierbei eine geeignete Abgangsgruppe X?
3. Ist das Lacton **110** konfiguratив labil und erfüllt somit die Voraussetzung für eine Anwendung des 'klassischen Lacton-Konzeptes', oder ist in diesem Falle alternativ eine 'nicht-dynamische' kinetische Racematspaltung durchzuführen (vgl. Kap. 2.3)? Gelingt es, selektiv die Lactonbrücke dieser chinoiden Verbindung nucleophil anzugreifen?
4. Was ist eine geeignete Schutzgruppenstrategie, um das spezielle Substitutionsmuster der Acetylphloroglucinol-Einheit von **6** präparativ zu erschließen?

Diese Fragen sollten zunächst im Rahmen von vereinfachten Modellstudien vor der eigentlichen Totalsynthese beantwortet werden.

4.2.2 Modelle zur Einführung der Acetylgruppe und zum Kupplungsschritt

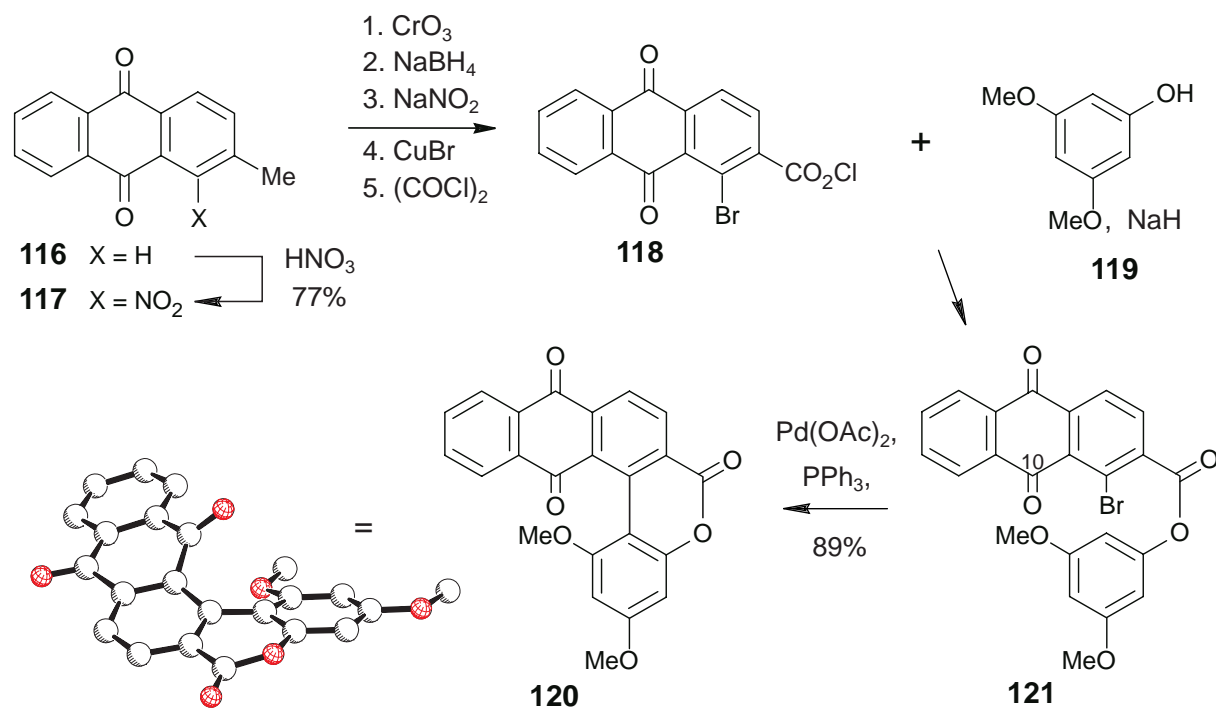
Methoden zum effektiven Einbringen der Acetylgruppe und zum Kupplungsschritt waren in eigenen Vorarbeiten entwickelt worden.^[137]

So war anhand einer ersten, stark vereinfachten Zielverbindung **115** (Schema 30) gezeigt worden, daß die beste Methode zur Einführung der Acetylgruppe an C-3' auf der Stufe des axialchiralen Modellbiaryls **111**, das ausgehend von dem bekannten Lacton **9c**^[138] erhalten wurde, entweder durch direkte Acylierung oder über eine Fries-Verschiebung erfolgt. Diese Technik erwies sich als überlegen gegenüber der gleichermaßen untersuchten Strategie, die Acetylgruppe bereits an früherer Stelle auf der Stufe des Esters **113** einzuführen und dann über das Lacton **114** das Biaryl **115** zu erhalten.



Schema 30. Ein erstes, vereinfachtes Modell zur Einführung der Acetylgruppe

Im Rahmen eines näheren Knipholon-Analogons **120** hatte sich ergeben, daß die Kupplung trotz sterischer Hinderung durch die Carbonylgruppe an C-10 möglich ist. So war ausgehend von 2-Methylanthrachinon (**116**) nach regioselektiver Nitrierung zu **117**^[139] und weiteren Standardtransformationen^[140-142] zunächst das Säurechlorid **118** erhalten worden, das anschließend mit dem Phenol **119** zu dem Ester **121** umgesetzt worden war (Schema 31). Dessen Palladium-katalysierte intramolekulare Cyclisierung war in glatter Reaktion verlaufen und hatte in guten Ausbeuten das Lacton **118** ergeben. Eine Röntgenstrukturanalyse belegte dessen helikal verdrillte Struktur.

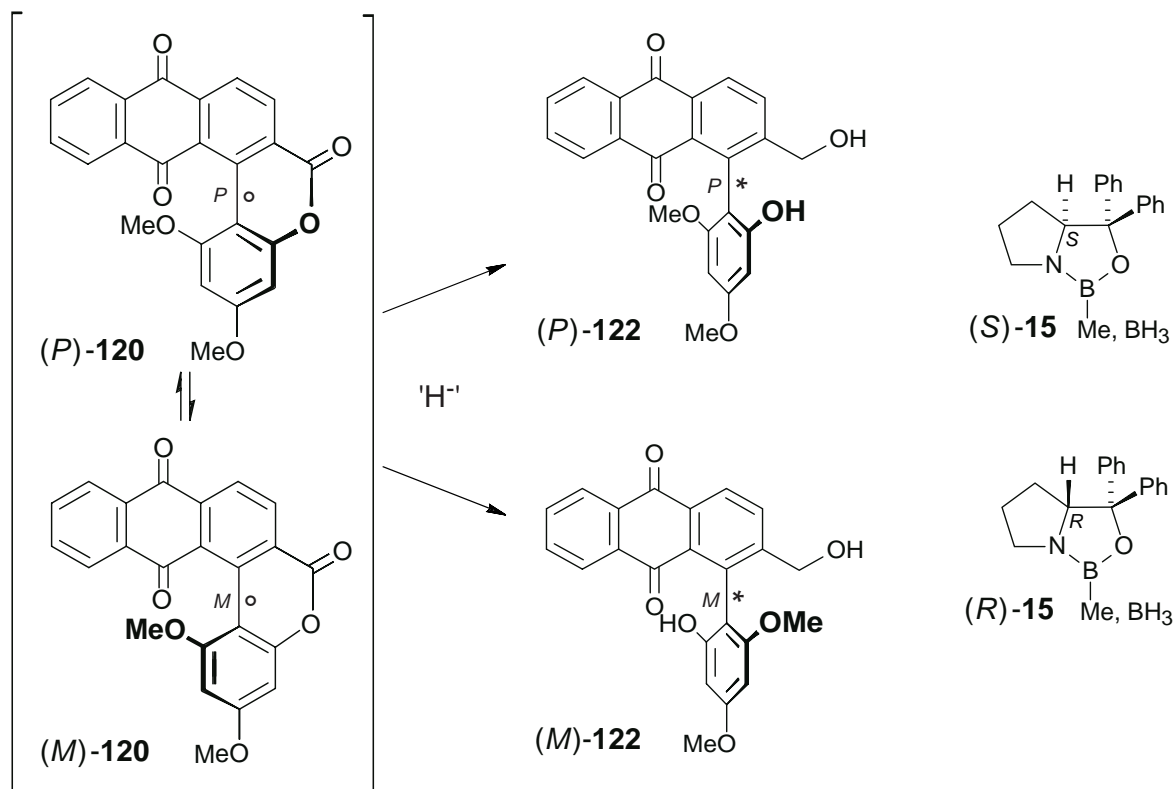


Schema 31. Synthese und Kristallstruktur des vereinfachten Modell-Lactons **120**

4.2.3 Synthese eines vereinfachten Dideoxy-Analogons von Knipholon

Im Rahmen dieser Arbeit wurde nun das Lacton **120** auf dem in Schema 31 dargestellten Weg im Gramm-Maßstab synthetisiert. Es sollten die zentrale Frage nach der konfigurativen Stabilität von **120** geklärt werden und erste vereinfachte Knipholon-Derivate für antiplasmodiale Testungen erhalten werden.

Ringöffnungsexperimente des Lactons **120** mit Hydridübertragungsreagentien ergaben zunächst, daß die Lactonbrücke wie erhofft selektiv reduziert werden kann (Schema 32), ohne daß das chinoide System nucleophil angegriffen wird. So wurde mit Lithiumaluminiumhydrid der Alkohol **122** (in racemischer Form) erhalten. Interessanterweise führte die Verwendung von NaBH_4 auch unter Variierung des Lösungsmittels in allen Versuchen nur zu einem komplexen Produktgemisch, wohingegen die Reduktion mit dem Oxazaborolidin-Boran-System sowohl chemo- als auch stereoselektiv verlief. Um so erfreulicher war hierbei, daß die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse und die chemischen Ausbeuten belegten, daß diese Ringöffnung im Sinne einer *dynamischen* kinetischen Racematspaltung abläuft (67% Ausbeute, er 85:15). Das Lacton **120** muß also konfigurativ labil sein und somit eine der



'H ⁻	<i>P</i> : <i>M</i>	122 [%]
BH ₃ , (<i>R</i>)- 15 , 25°C	25:75	-[a]
BH ₃ , (<i>S</i>)- 15 , 0°C	85:15	67
LiAlH ₄	50:50	71

[a] Analytischer Maßstab

Schema 32. Konfigurative Labilität und atropselektive Ringöffnung des Lactons **120**

zentralen Voraussetzungen für eine effektive Anwendung des ‘klassischen Lacton-Konzeptes’ erfüllen. Im Sinne einer atropdivergenten Reaktion kann hierbei, je nachdem welches Oxazaborolidin-Enantiomer eingesetzt wird, entweder der (*P*)- oder - wahlweise - der entsprechende (*M*)-Alkohol **120** erhalten werden. Weitere Ringöffnungsexperimente mit chiralen *O*-Nucleophilen wurden, aufgrund unerwarteter Schwierigkeiten,^[66] die entsprechenden Ester chromatographisch zu trennen, nicht näher verfolgt.

Die absolute Konfiguration des mit (*S*)-**15** erhaltenen Alkohols (*P*)-**122** wurde von J. Kraus durch quantenchemische CD-Berechnungen an dessen Anthracenderivat **123**, das durch reduktive Acetylierung zugänglich war, aufgeklärt.^[143,144] So wies das für (*M*)-**123** berechnete Spektrum eine gute Übereinstimmungen, insbesondere in dem analytisch entscheidendem kurzwelligen Bereich,^[134] mit der experimentellen Kurve auf, während das für das

entsprechende (*P*)-Enantiomer berechnete Spektrum nahezu spiegelbildlich ist (Abb. 11). Der mit (*S*)-**15** erhaltene Alkohol muß deshalb (*P*)-konfiguriert sein, und für die geplante Synthese des authentischen Naturstoffes sollte gleichermaßen (*S*)-**15** angewendet werden. Diese Konfigurationszuordnung steht im Widerspruch zu der beobachteten Atropselektivität bei allen bisherigen Oxazaborolidin-assistierte Boran-Reduktionen von Biaryllactonen.^[36] Eine genauere Diskussion findet sich in Kap. 4.7.

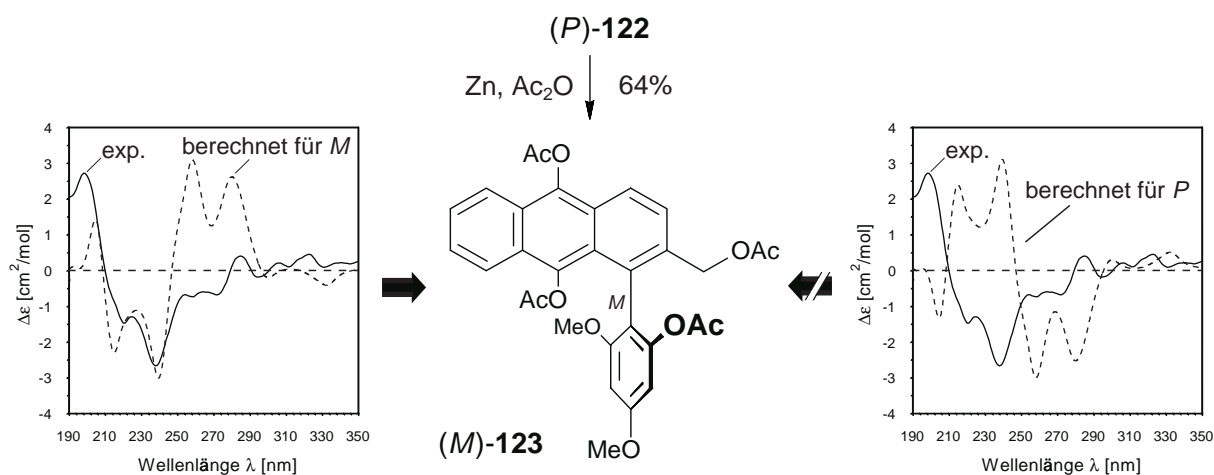
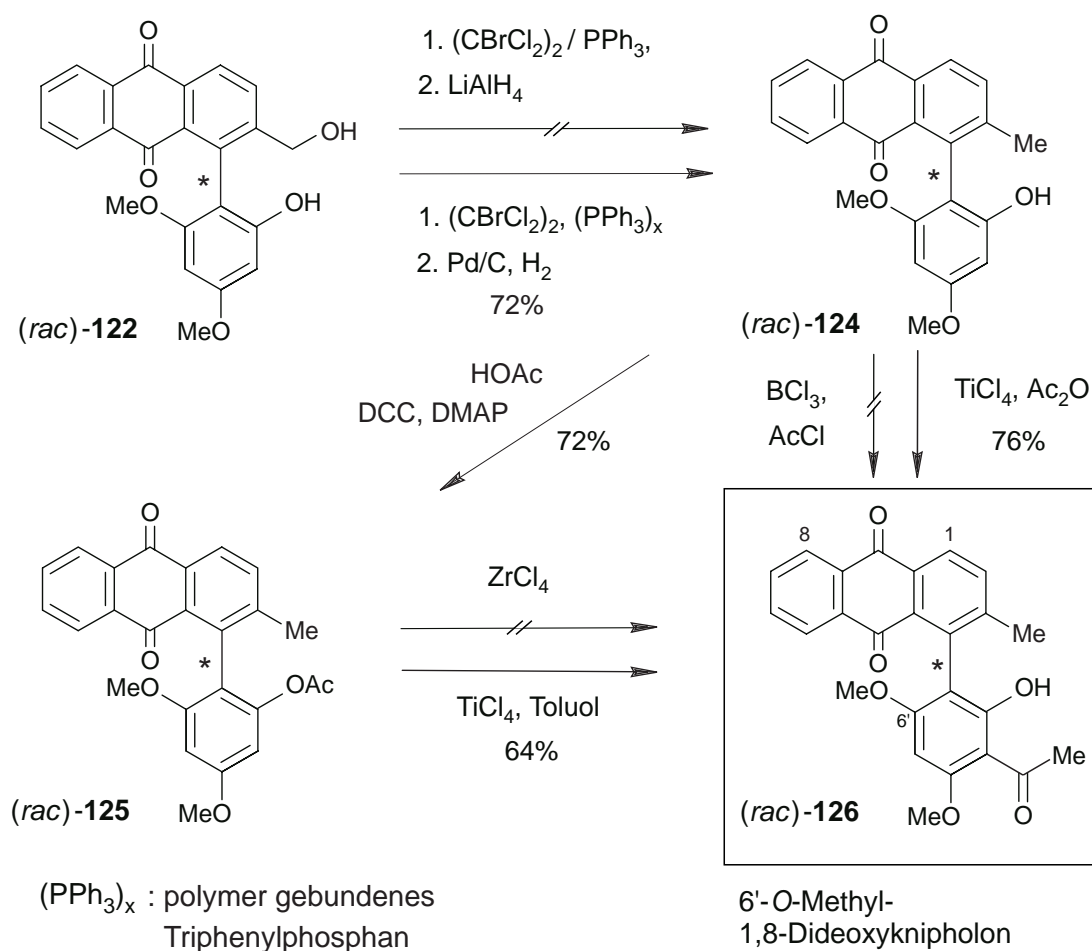


Abb. 11. Aufklärung der absoluten Konfiguration von (*P*)-**122** durch quantenchemische CD-Berechnungen seines Anthracenderivates (*M*)-**123**

Sich anschließende Versuche, den racemischen Alkohol **122** nach den unter 4.2.2 etablierten Methoden in die Zielverbindung **126** zu überführen, mißlingen. So wurde mit Lithiumaluminiumhydrid nach Hydroxy/Brom-Austausch^[145] vor allem das chinoide System reduziert, wobei eine anschließende Reoxidation auch unter Verwendung verschiedenster Oxidationsmittel nicht zum Erfolg führte (Schema 33). Erst durch Hydrogenolyse (nach Hydroxy/Brom-Austausch)^[145] in Gegenwart von Pd/C konnte die Methylgruppe von **124** erhalten werden.^[146] Polymer gebundenes Triphenylphosphan, leicht abtrennbar durch einfache Filtration, erhöhte die Ausbeute auf akzeptable 72%. In nun folgenden Versuchen, die Acetylgruppe einzuführen, wurde rasch offensichtlich, daß **124** im Vergleich zu der entsprechenden Naphthalinverbindung **111** weniger reaktiv ist: So wurden in diesem Fall mit BCl_3/AcCl ^[137,147] und auch bei der Fries-Verschiebung von **125** unter gleichen Bedingungen^[137,148,149] kein Umsatz beobachtet. Diese Problem ließ sich schließlich durch das stärkere Acylierungsreagenz $\text{TiCl}_4/\text{Ac}_2\text{O}$ ^[150] oder höhere Reaktionstemperaturen bei der Umlagerung von **125** lösen.



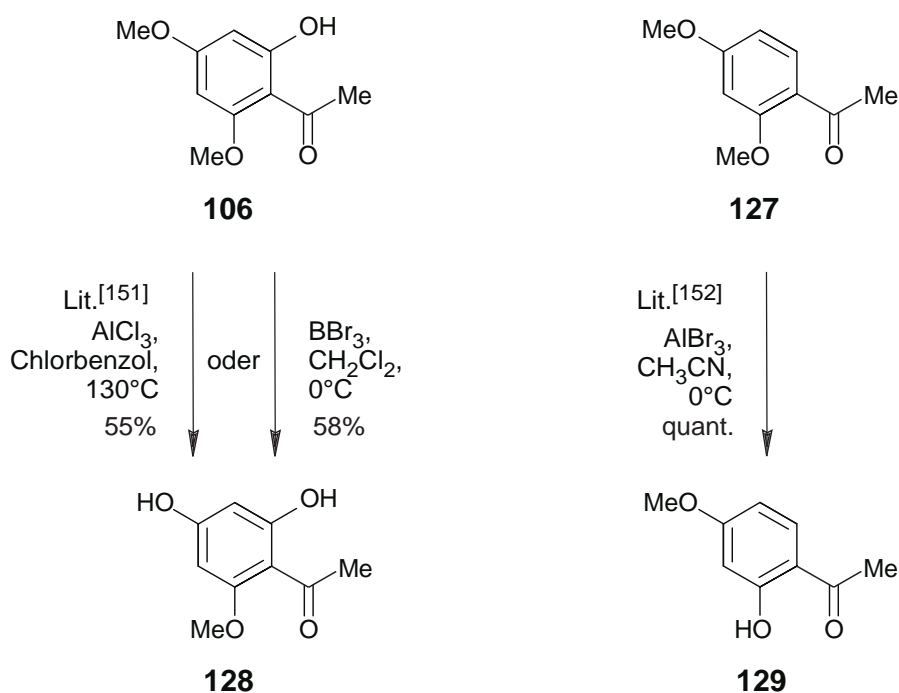
Schema 33. Synthese eines ersten vereinfachten, noch 'sauerstoffarmen' Knipholon-Analogons: das axialchirale Phenylanthrachinon **126**

Mit **126** war ein erstes vereinfachtes Knipholon-Analogon erhalten worden,^[144] das wie der authentische Naturstoff aus einem Anthrachinon-Grundgerüst mit einer Acetylphloroglucinol-Einheit in 4-Position aufgebaut ist. Einer der zentralen Unterschiede war neben dem fehlenden Oxygenierungsmuster an C-1 und C-8 die zusätzliche Methylgruppe an O-6'.

4.2.4 Entwicklung einer Schutzgruppenstrategie

Wie sollte sich das spezielle Substitutionsmuster der Acetylphloroglucinol-Einheit von Knipholon erschließen lassen? Würde es gelingen, eine 6'-O-Methylgruppe wie bei **126** (Schema 33) oder **103** (Abb. 8) selektiv zu spalten? Im Rahmen einer letzten Modellstudie an der noch Anthracen-freien Acetylphloroglucinol-Einheit Xanthoxyllin (**106**)^[147] wurde gezeigt, daß dies in der Tat möglich sein sollte (Schema 34). So gelang es zunächst in

Anlehnung an Arbeiten von Jain,^[151] mit AlCl_3 bei 130°C die Acetyl-entfernte Methoxy-Gruppe zu spalten und **128** zu erhalten. Unter Verwendung von BBr_3 konnte eine weitere Methode zur selektiven Demethylierung entwickelt werden, die bereits bei Raumtemp. abläuft, also viel milder ist und somit für die geplante Totalsynthese weitaus geeigneter erschien.



Schema 34. Regioselektive *O*-Demethylierung von **106** und **127**

Diese Selektivität mag zunächst überraschend erscheinen. So sind ja üblicherweise Methylether, die sich wie bei **127** in *ortho*-Position zu einer Acetylgruppe befinden, gegenüber einem nucleophilen Angriff durch Lewis-Säuren begünstigt. So wird **127** in glatter Reaktion mit AlBr_3 in der Acetyl-benachbarten Position zu **129** *O*-demethyliert. Dieser Befund wurde durch die Möglichkeit der Vorkomplexierung der Lewis-Säure an die Carbonylgruppe und der dadurch bedingten elektronischen Aktivierung des benachbarten Ethers begründet (vgl. **130**, Abb. 12).^[152,153] Die entgegengesetzte Selektivität bei Xanthoxyllin läßt sich, wie an **131** schematisch gezeigt, durch eine primäre Vorkomplexierung der Lewis-Säure an die freie OH-Gruppe mit anschließender Koordination an die benachbarte Acetylgruppe erklären. Im Gegensatz zu **130** ist nun eine Aktivierung der 6-*O*-Methyl-Gruppe nicht mehr gegeben. Im Gegenteil: Die benachbarte Acetylgruppe schirmt nun sterisch die 6-Position ab, wodurch die 4-*O*-Methylgruppe bevorzugt elektrophil

angegriffen werden kann. Dies sollte auch bei einer entsprechenden Knipholon-Vorstufe **132** möglich sein.

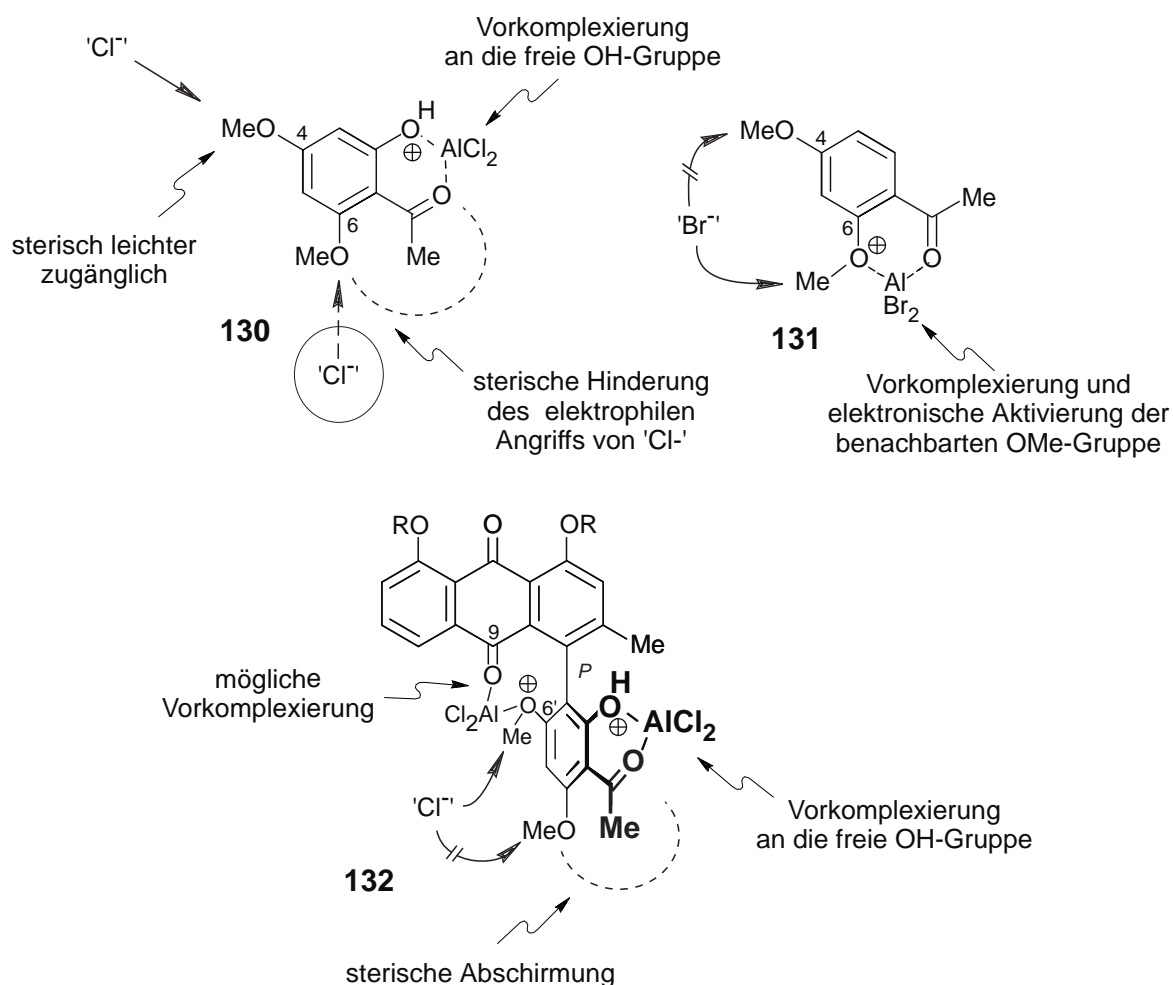


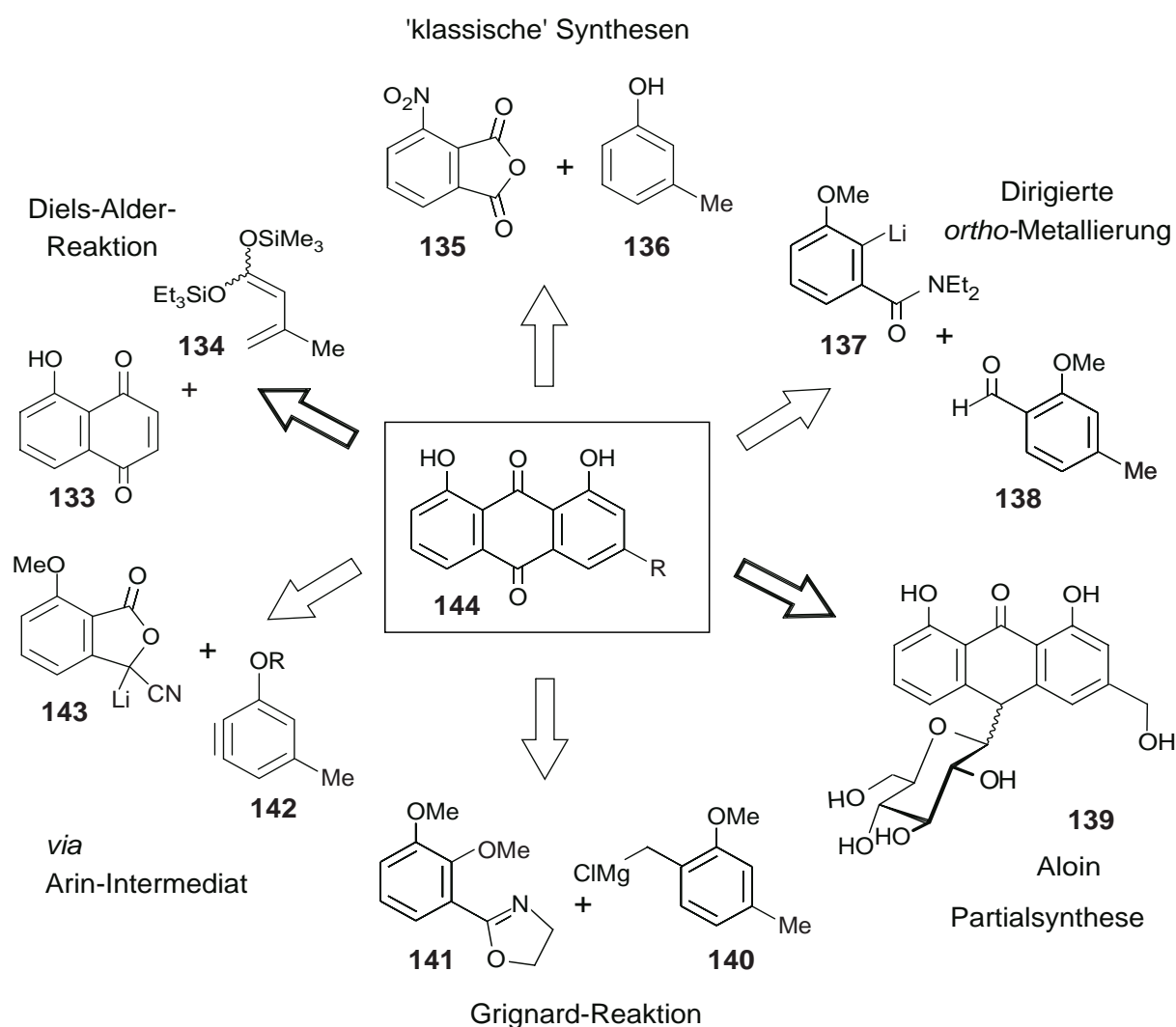
Abb. 12. Ein Erklärungsansatz zur Regioselektivität der beobachteten Demethylierungsreaktion

Alle zentralen in 4.2.1 gestellten Schlüsselfragen waren somit geklärt. Eine Synthesestrategie war an vereinfachten Modellverbindungen entwickelt worden und sollte nun auf die Synthese des authentischen Naturstoffes angewendet werden.

4.3 Synthese des Anthrachinon-Kupplungsbausteins **160**

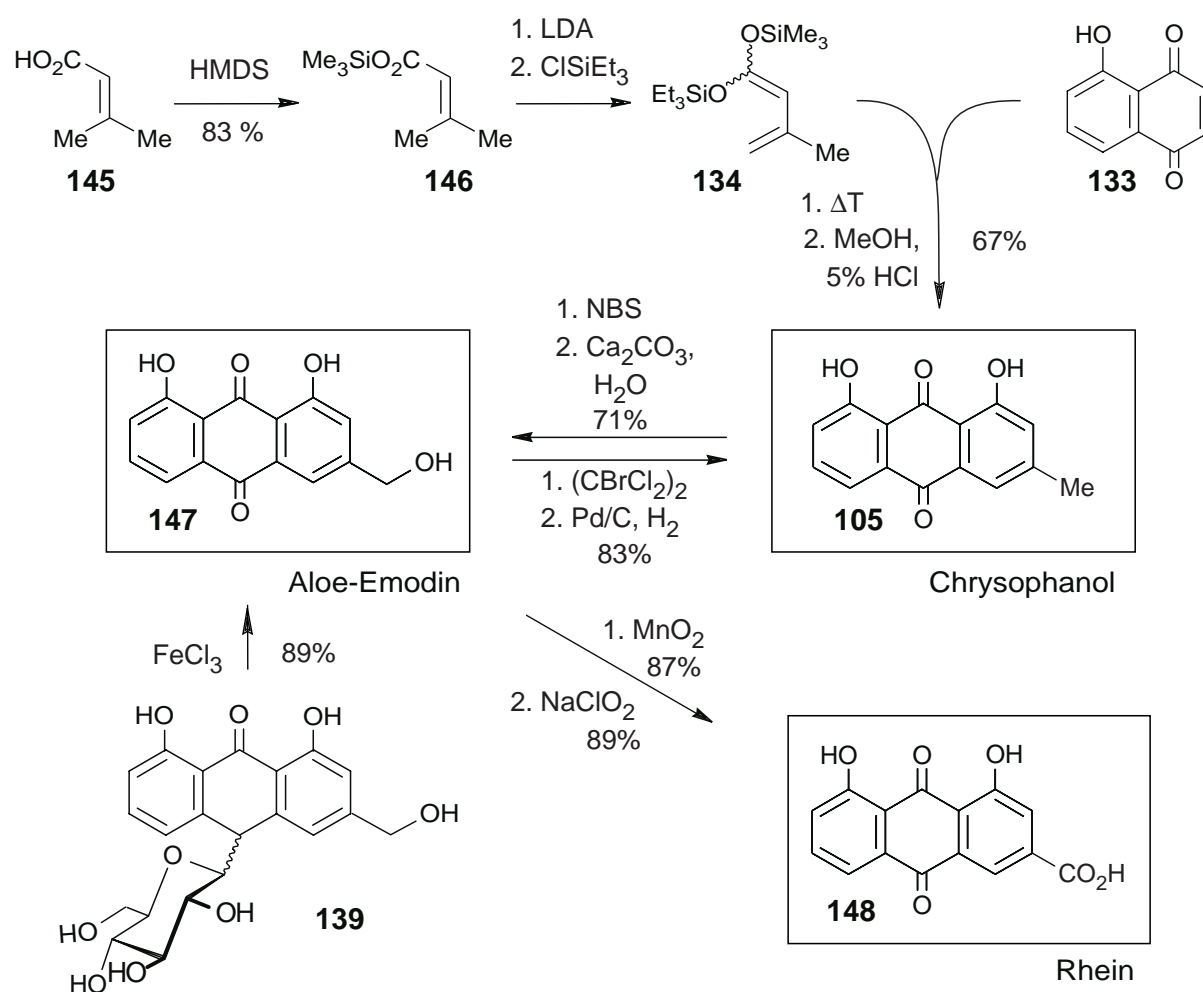
Die zum Aufbau eines geeignet funktionalisierten Anthrachinon-Kupplungspartners benötigten 1,8-Dihydroxyanthrachinone des Typs **144** (Schema 35) stellen weitverbreitete biologisch aktive Naturstoffe dar.^[125] So besitzt Chrysophanol (R = Me) antileukämische

Aktivität,^[154] Aloe-Emodin (R = CH₂OH) interkaliert in die DNA^[155] oder Rhein (R = CO₂H) zeigt antibiotische Eigenschaften.^[156] Eine effiziente Synthese dieser Substanzklasse hat seit langer Zeit für weites Interesse gesorgt, und verschiedenste Zugänge sind bekannt. Während frühe Arbeiten auf langen, vielstufigen Synthesen beruhen, und beispielsweise eine Friedel-Crafts-Acylierung von **136** mit **135** benützen,^[157] sind gerade in den letzten Jahren eine Reihe konvergenterer Methoden entwickelt worden: unter Verwendung einer dirigierten *ortho*-Metallierung (vgl. **137** und **138**),^[158] mit Hilfe einer Grignard-Reaktion (vgl. **140** und **141**),^[159] über Arin-Intermediate (vgl. **142** und **143**)^[160] und insbesondere durch Diels-Alder Reaktionen (vgl. **133** und **134**).^[161,162] Ein partialsynthetischer Zugang stellt die oxidative Spaltung von Aloin (**138**) dar.^[163]



Schema 35. Kenntnisstand zum Aufbau von 1,8-Dihydroxyanthrachinonen des Typs **144**

Diese Umsetzung war bereits in eigenen Vorarbeiten für einen ersten (wenngleich teureren) Zugang zu Aloe-Emodin (**147**) angewendet worden.^[137] Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun das Anthrachinon-Grundgerüst auch totalsynthetisch erschlossen werden. Aufgrund des leichten Zugangs zu den Ausgangsverbindungen, der Konvergenz und der beschriebenen hohen Ausbeuten entschieden wir uns für eine Methode von Schmidt,^[162] bei der das Naphthochinon **133** mit dem Dien **134** umgesetzt wird (Schema 36). Sowohl die dreistufige Synthese des Diens aus **145** über den Silylester **146** als auch die anschließende Diels-Alder-Reaktion verliefen glatt, obwohl die beschriebene Ausbeute des Cyclisierungsschrittes nicht ganz reproduziert werden konnte (67% statt 93%).

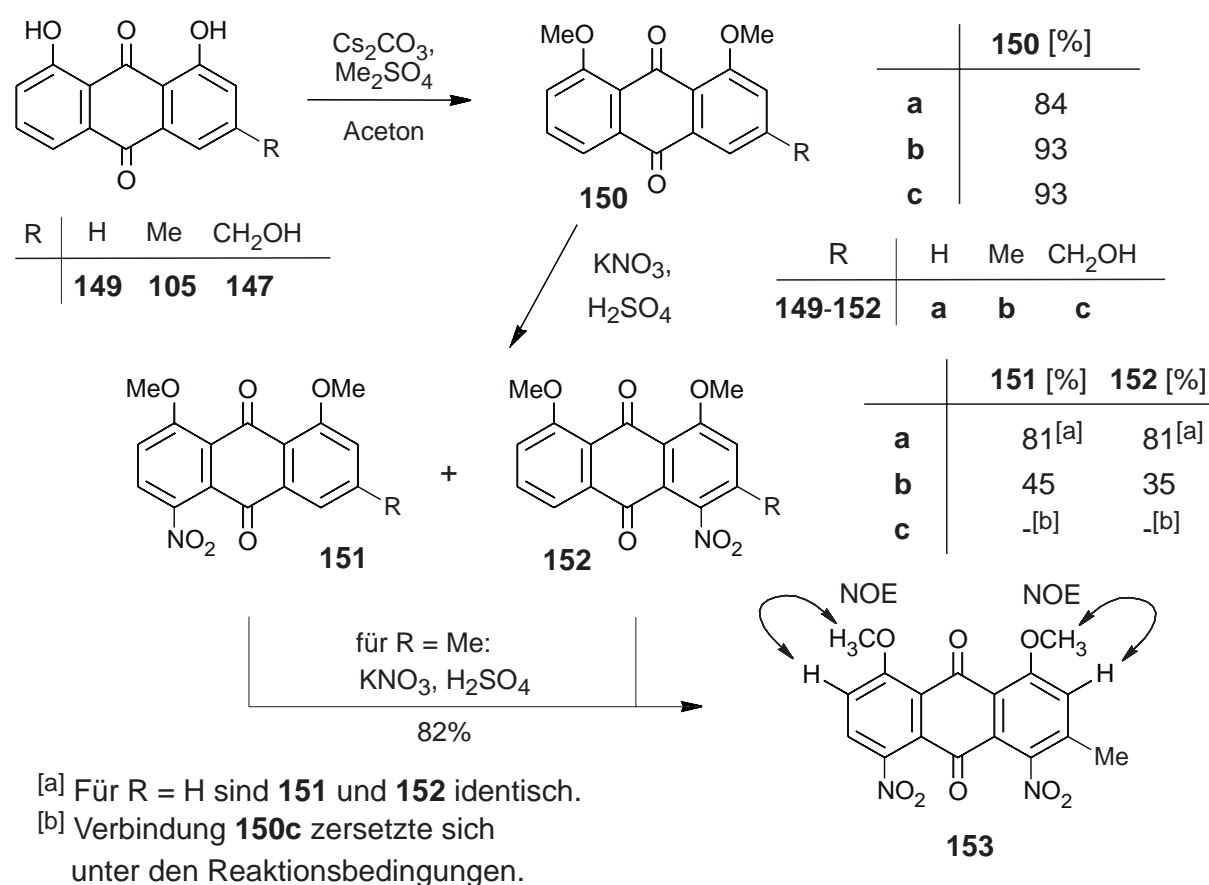


Schema 36. Total- und Partialsynthese von Chrysophanol (**105**), Aloe-Emodin (**147**) und Rhein (**148**)

In eigenen Arbeiten konnte nun gezeigt werden, daß sich die auf diese Weise erhaltenen Anthrachinone **147** und **105** synthetisch ineinander überführen lassen. Radikalische Seitenkettenbromierung von Chrysophanol (**105**) mit anschließendem Brom/Hydroxy-

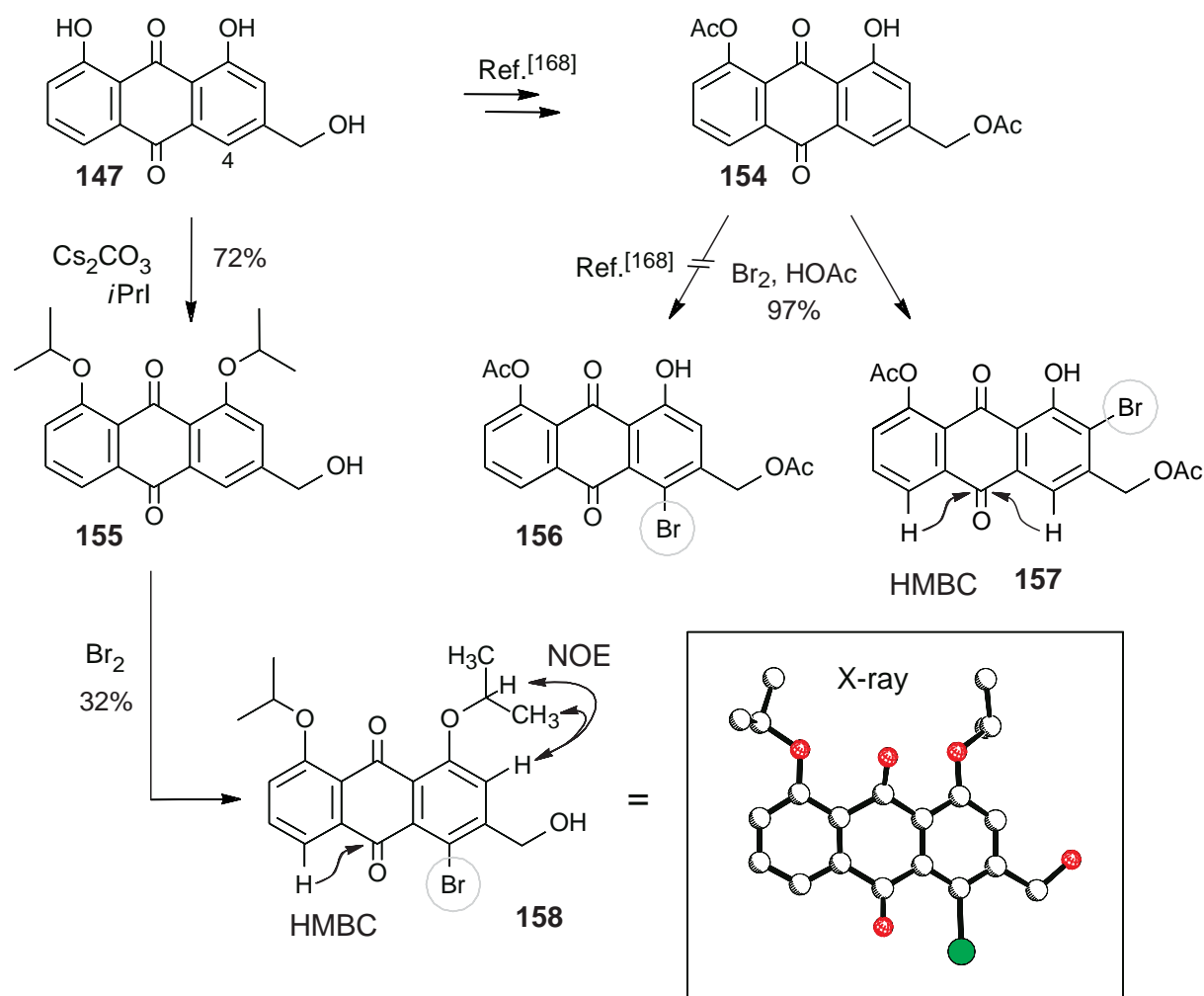
Austausch ergab Aloe-Emodin, und *vice versa* kann letztere Substanz nun durch Hydroxy/Brom-Austausch^[145] mit anschließender hydrogenolytischer Reduktion der Seitenkette in **105** überführt werden. Stufenweise Seitenkettenoxidation (MnO_2 , NaClO_2) von Aloe-Emodin ergab mit Rhein (**148**) einen weiteren biologisch aktiven Anthrachinon-Naturstoff.

Unterschiedliche Strategien für die nun benötigte Funktionalisierung in 4-Position wurden verfolgt. Ein erster Ansatz beruhte wie bei der entsprechenden Modellverbindung **116** auf einer selektiven Mononitrierung. Hierbei wurde eine Methode von Brockmann und Neeff zur Überführung von Chrysazindimethylether **150a**, das wie die entsprechenden in 3-Position funktionalisierten Verbindungen **150b** und **150c** leicht durch Methylierung aus **149** zugänglich ist, in die Mononitroverbindung **151a** angewendet (Schema 37).^[164] Bei analogen Umsetzungen des Aloe-Emodindimethylethers **150b** wurde nur Zersetzung beobachtet. Dieser Befund wird durch frühe Arbeiten gestützt, bei denen Aloe-Emodin (**147**) unter



Schema 37. Synthese und Nitrierungen der 1,8-Dimethoxyanthraquinone **150a-c**

ähnlichen Bedingungen gleichsam fragmentiert war.^[165] Unerwarteterweise verlief die Nitrierung des Chrysophanolderivates **147c** nahezu unselektiv und ergab die beiden Mononitroverbindungen **151c** und **152c** in einem Regioisomerenverhältnis von 1:0.76. Versuche, diese durch Chromatographie an Kieselgel oder durch fraktionierende Kristallisation zu trennen, waren erfolglos. Die Strukturen von **151c** und **152c** konnten nach Überführen in die Dinitroverbindung **153** durch eine NOE-Messung abgesichert werden. Eine direkte Halogenierung von Chrysophanol (**105**) in der benötigten 4-Position war bereits beschrieben,^[166] wobei jedoch verschiedene Verbindungen erhalten wurden.^[167] In eigenen Vorarbeiten war deshalb zunächst eine Methode von Mitscher, der das Diacetat **154** selektiv an C-4 funktionalisiert hatte, untersucht worden (Schema 38).^[168] Die Umsetzung unter den dort angegebenen Reaktionsbedingungen hatte in der Tat eine Monobromverbindung mit den veröffentlichten physikalischen Daten für **156** ergeben. Eine gründliche NMR-spektroskopische Untersuchung der Substanz hatte jedoch zweifelsfrei gezeigt,^[137] daß das

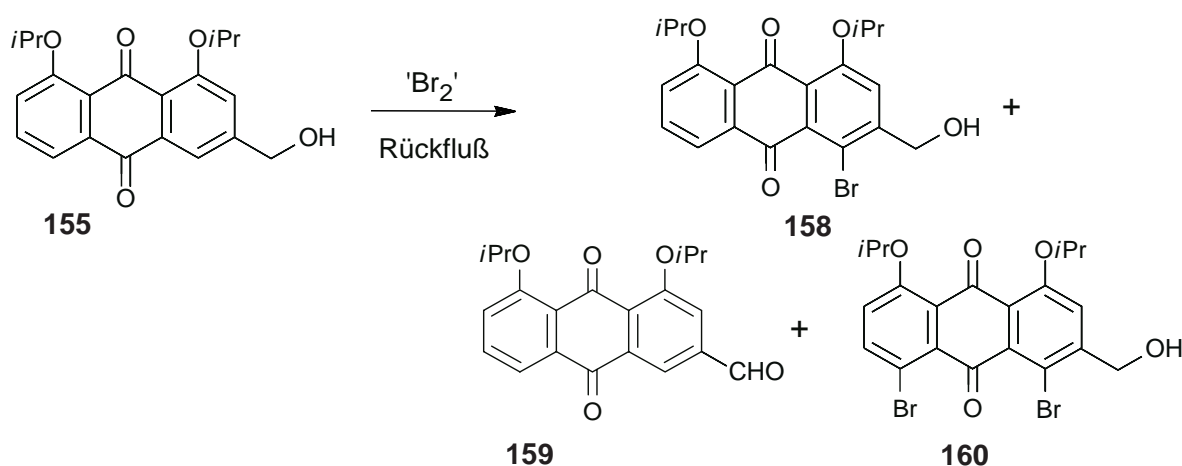


Schema 38. Regioselektive Bromierung von Aloe-Emodin (**147**) in 2- und 4- Position

Halogen nicht in der benötigten 4- (**156**), sondern tatsächlich in 2-Position (**157**) eingeführt worden war, so daß eine andere Strategie verfolgt werden mußte.

Die benötigte Funktionalisierung in 4-Position war schließlich nach sterischer Blockierung der 'oberen' Hälfte durch Isopropylierung (**155**) gelungen und die Struktur des somit erhaltenen Derivates **158** durch eine Röntgenstrukturanalyse abgesichert worden.^[137] Aufgrund der Bildung weiterer regioisomerer Produkte und der Labilität der Seitenkette gegenüber Oxidation waren die erhaltenen Ausbeuten jedoch nur moderat gewesen (32%).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nun Versuche zur Optimierung dieser Halogenierung durchgeführt (Schema 39). Hierbei stellte eines der Hauptprobleme die Reaktionsträgheit von chinoiden Systemen des Typs **155** dar.^[169] So konnte mit Br₂ in HOAc oder DMF gar keine



'Br ₂ '	Lösungs- mittel	t	155 [%]	158 [%]	159 [%]	160 [%]
Br ₂ (1 Äquiv.) / NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	2-3 h	46	6	32	0
Br ₂ (1 Äquiv.) / I ₂ (0.1 Äquiv.) / NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	2-3 h	20	27	40	0
Br ₂ (1 Äquiv.) / Fe (0.1 Äquiv.) / NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	2-3 h	40	7	38	0
Br ₂ (1 Äquiv.)	DMF	7 h	keine Reaktion			
Br ₂ (1 Äquiv.)	HOAc	6 h	keine Reaktion			
Br ₂ (1 Äquiv.) / FeCl ₃ (1 Äquiv.) / NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	1 h	Zersetzung			
Br ₂ (2 Äquiv.) / I ₂ (0.1 Äquiv.) / NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	1 h	16	-.[a]	30	-.[a]
Br ₂ (5 Äquiv.) / I ₂ (0.1 Äquiv.) / NaOAc (5 Äquiv.)	CCl ₄	30 min	0	0	14	62

[a] komplexes Produktgemisch

Schema 39. Bromierungen des Isopropylethers **155** unter verschiedenen Bedingungen

oder nur eine sehr langsame Reaktion beobachtet werden. Aufgrund der Labilität der Isopropylgruppen schied in diesem Fall auch die Möglichkeit, das Reagenz durch den Zusatz von Lewis-Säuren zu aktivieren, aus.^[170] So wurde beispielsweise in Gegenwart von FeCl₃ lediglich eine Abspaltung der Schutzgruppen beobachtet. Durch pulverförmiges Eisen konnte dies im Folgenden zwar weitestgehend vermieden werden,^[171] die erhaltenen Ausbeuten an **158** waren jedoch auch hier mit 7% sehr gering. Hauptprodukt war, wie auch bei Versuchen einer Aktivierung des Reagenzes durch Iod,^[166] der Aldehyd **159**. Bei einem Überschuß an Brom und den damit verbundenen kurzen Reaktionszeiten wurde die Dibromverbindung **160** als Hauptprodukt erhalten.

Drei weitere Substrate (**150b**, **150c** und **161**, Abb. 13) wurden in analogen Reaktionen eingesetzt. Die bei **155** beobachteten Probleme wie lange Reaktionszeiten, Labilität der Schutzgruppen unter den Bromierungsbedingungen und Regioselektivitätsprobleme konnten jedoch auch hierbei nicht zufriedenstellend gelöst werden.

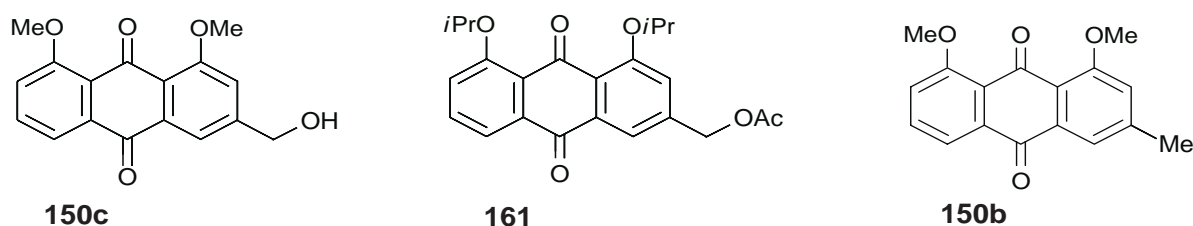
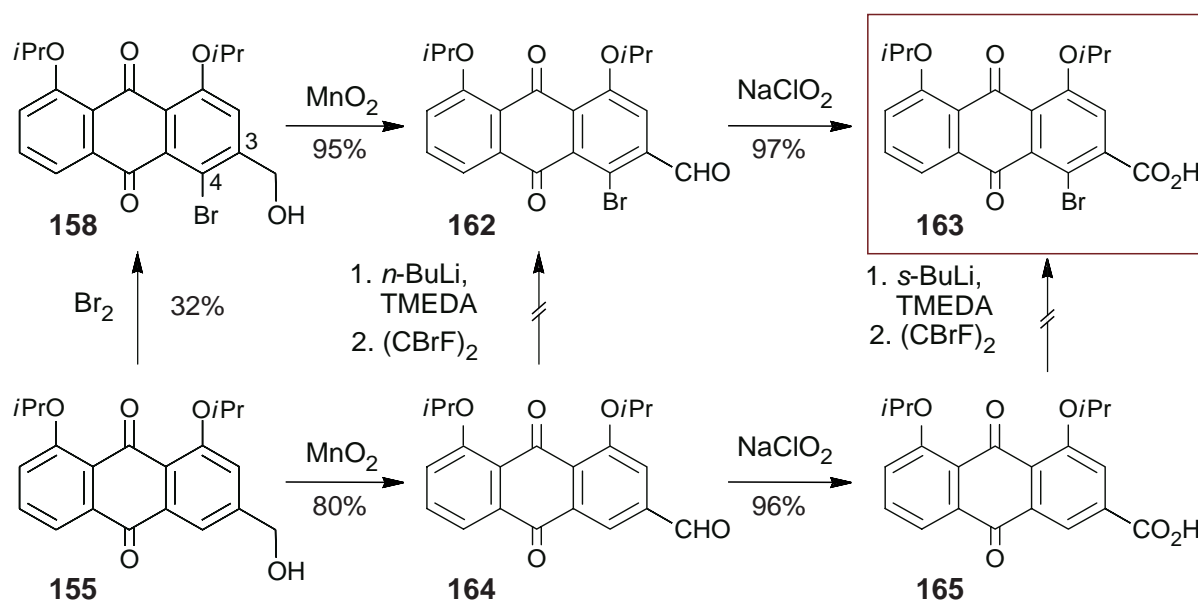


Abb. 13. Weitere Substrate, die in Bromierungsreaktionen eingesetzt wurden

Neben der elektrophilen aromatischen Bromierung wurde in den letzten Jahren der Umweg über eine dirigierte *ortho*-Metallierung (‘DOM‘) zur effizienten Einführung eines Halogens entwickelt.^[97,172-174] Hierbei wird eine nach aromatischer Deprotonierung intermediär gebildete lithiierte Spezies mit verschiedenen Elektrophilen, in diesem Fall z.B. mit (CBrF₂)₂, abgefangen. Durch die Gegenwart dirigierender Gruppen, wie einer Methoxymethyl-, Carbamat-, Carbonsäure- oder Aldehyd-Gruppe, wird die Position der Lithiierung und somit die nachfolgende Halogenierung gesteuert. Das Anthrachinon-Grundgerüst selbst konnte durch eine solche ‘DOM‘-Strategie aufgebaut werden und sollte somit unter den Reaktionsbedingungen stabil sein.^[158]

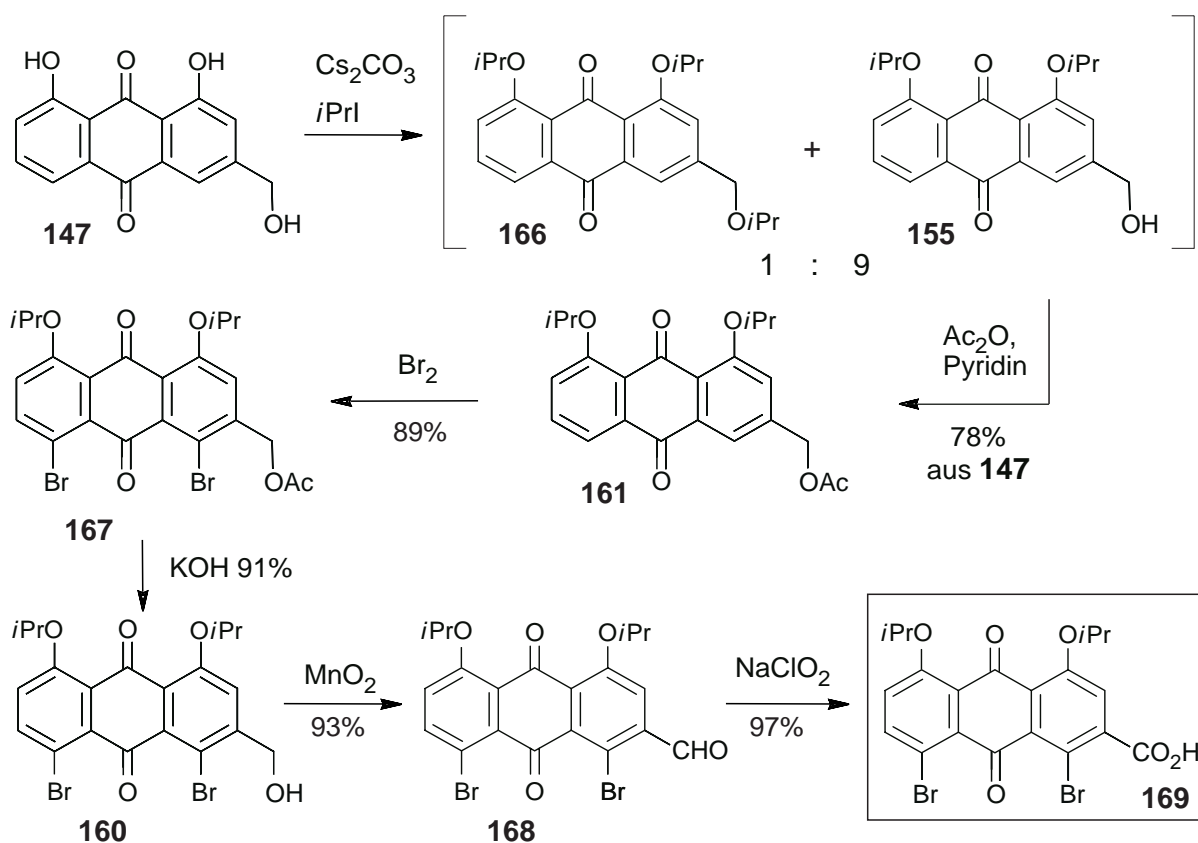
Eine Anwendung dieser Methodik erschien in unserem Fall auch dadurch vielversprechend, daß die für die Lactonmethodik benötigte Funktionalität der Seitenkette an C-3 nun

gleichermaßen als dirigierende Gruppe eingesetzt werden könnte. Konsequenterweise wurden der Aldehyd **164** und die Säure **165** durch stufenweise Oxidation aus **155** bereitgestellt (Schema 40). Nachfolgende Versuche, diese nun selektiv in 4-Position nach Lithiierung zu bromieren, waren allerdings erfolglos. In allen Fällen ergab sich lediglich ein sehr komplexes, chromatographisch kaum trennbares Produktgemisch, in dem die gewünschten Zielverbindungen **162** und **163**, die in unabhängiger Weise aus **158** dargestellt worden waren, kaum oder allenfalls in Spuren dünnschichtchromatographisch zu detektieren waren.



Schema 40. Synthese des Bromaldehydes **162** und der Bromsäure **163** und Versuche, diese Verbindungen auch durch eine 'DOM'-Strategie zu erhalten

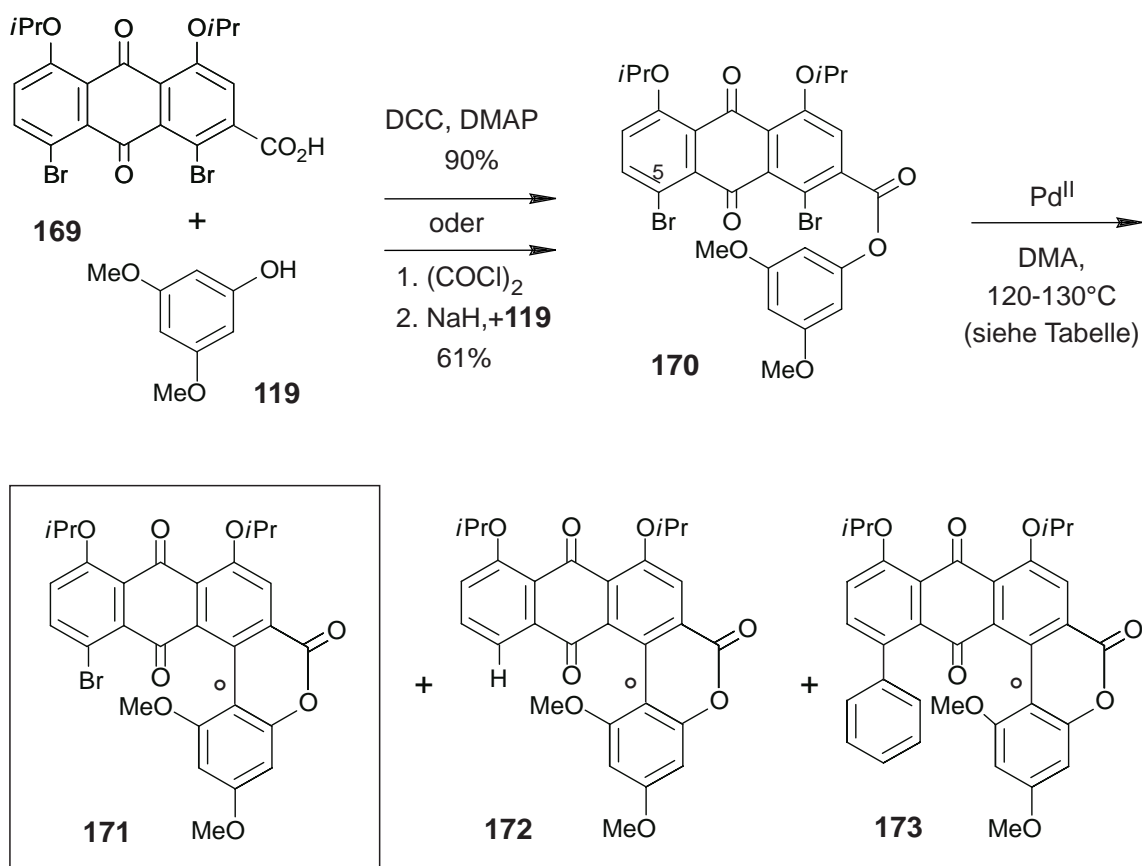
Auf weitere Versuche, eine effektive Methode zur Monobromierung zu entwickeln, wurde zu diesem Zeitpunkt verzichtet und statt dessen die weitere Synthese über die Dibromverbindung **167** geplant, die in glatter Reaktion aus dem Acetat **161** erhältlich war (Schema 41). Hierbei nutzte man gleichsam dessen gute Kristallisationseigenschaften aus, um das bei der Isopropylierung von **147** erhaltene Gemisch von **166** und **155** zu trennen. Verseifung von **167** zu dem Alkohol **160** und dessen stufenweise Oxidation über den Aldehyd **168** ergab mit der Säure **169** nun einen geeignet funktionalisierten Kupplungsbaustein, der aus **147** in glatter Reaktion und ohne eine einzige chromatographische Auftrennung im Multigramm-Maßstab bereitgestellt werden konnte.



Schema 41. Effiziente Synthese des Kupplungsbausteins **169**

4.4 Synthese des Biaryllactons und dessen atropselektive Öffnung

Aufbauend auf den unter 4.2.2 erhaltenen Ergebnissen wurde nun die Säure **169** konsequenterweise mit dem noch Acetyl-freien Phenolbaustein **119** verestert, wobei sich die Vorschrift von Steglich (DCC, DMAP, 90%)^[175] als überlegen gegenüber der gleichermaßen untersuchten Variante über die intermediäre Bildung des Säurechlorids erwies (61%) (Schema 42). Ursprüngliche Bedenken, daß das zusätzliche, nicht benötigte Bromatom an C-5 die Kupplung behindern oder zumindest erschweren würde,^[176] erwiesen sich als unbegründet. Der Ester **170** cyclisierte in glatter Reaktion zu dem gewünschten Lacton **171**. Am effektivsten erwies sich hierbei die Katalysator-Kombination Pd(OAc)₂/PPh₃, während mit PdCl₂(PPh₃)₂ signifikante Mengen der hydro-dehalogenierten Substanz **172** und der Phenylverbindung **173** erhalten wurden. Kurze Reaktionszeiten sowie die Verwendung der sterisch anspruchsvollen Base Natriumpivalat verbesserten die Ausbeuten (68%),^[177] während der ‘Herrmann-Beller’-Katalysator (**76**) weniger effektiv war.^[114]

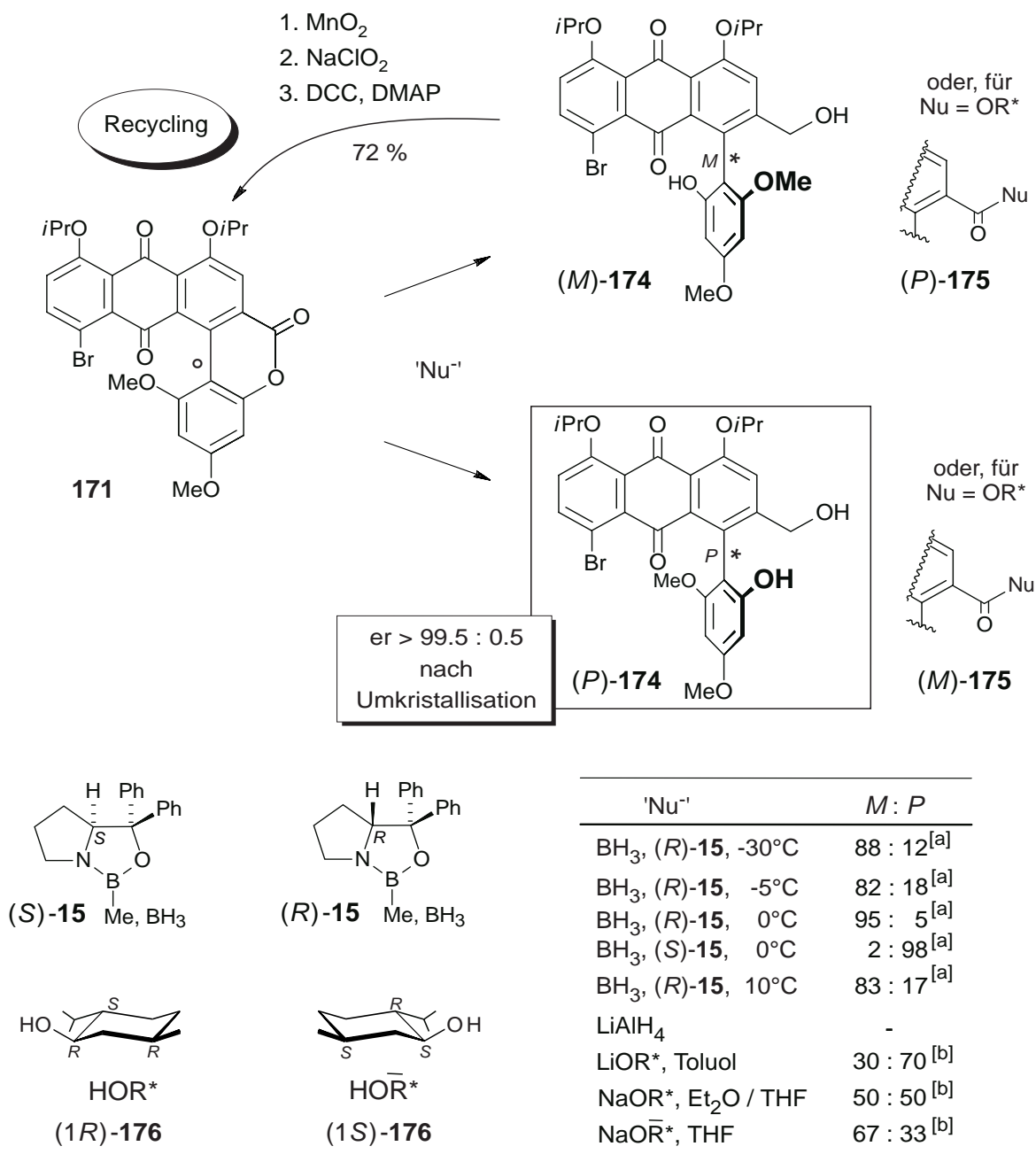


Katalysator	Base	t [h]	171 [%]	172 [%]	173 [%]
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.5 Äquiv.)	NaOAc	10	-	5.4	46
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.5 Äquiv.)	NaOAc	2	17	6	12
Pd(OAc) ₂ (0.2 Äquiv.), PPh ₃	NaOAc	6	36	12	-
Pd(OAc) ₂ (0.4 Äquiv.), PPh ₃	NaOAc	5	32	6	-
Pd(OAc) ₂ (0.6 Äquiv.), PPh ₃	NaOAc	4.5	59	7	-
Pd(OAc) ₂ (0.8 Äquiv.), PPh ₃	NaOAc	2	22	8	-
76 (0.6 Äquiv.)	NaOAc	2	14	-	-
Pd(OAc) ₂ , (0.6 Äquiv.), PPh ₃	NaOPiv	1-2	68	5	-

Schema 42. Synthese des Esters **170** und dessen intramolekulare Kupplung unter unterschiedlichen Bedingungen

Die atropselektive Ringöffnung des somit erhaltenen Lactons **171** wurde unter Variierung des chiralen Nucleophils, des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur optimiert (Schema 43). Wie zuvor wurden hierbei die besten Ergebnisse mit dem Oxazaborolidin-Boran-System erhalten (er bis zu 98:2), während Mentholate nur mäßige Überschüsse ergaben (dr bis zu 67:33). Die Enantiomerenüberschüsse des benötigten Alkohols (*P*)-**174** konnten durch Kristallisation (er > 99.5:0.5) noch weiter erhöht werden. Die Möglichkeit, das

Mutterlaugenmaterial zu oxidieren und anschließend zu dem Lacton zu cyclisieren^[178] und damit zu recyceln, erhöhte die Effizienz der Methodik. Interessanterweise und im Gegensatz zu entsprechenden Umsetzungen mit der Modellverbindung **120** (siehe 4.2.3) führte Lithiumaluminiumhydrid zur Reduktion des chinoiden Systems ohne Bildung des gewünschten Alkohols **174**.



[a] Konfiguration in Analogie zu (M)-/(P)-**122** (4.2.3) und aufgrund der stereochemisch bekannten Endprodukte (M)-**6** und (M)-**100**

[b] Konfigurationszuordnung in Analogie zu Lit.^[66]

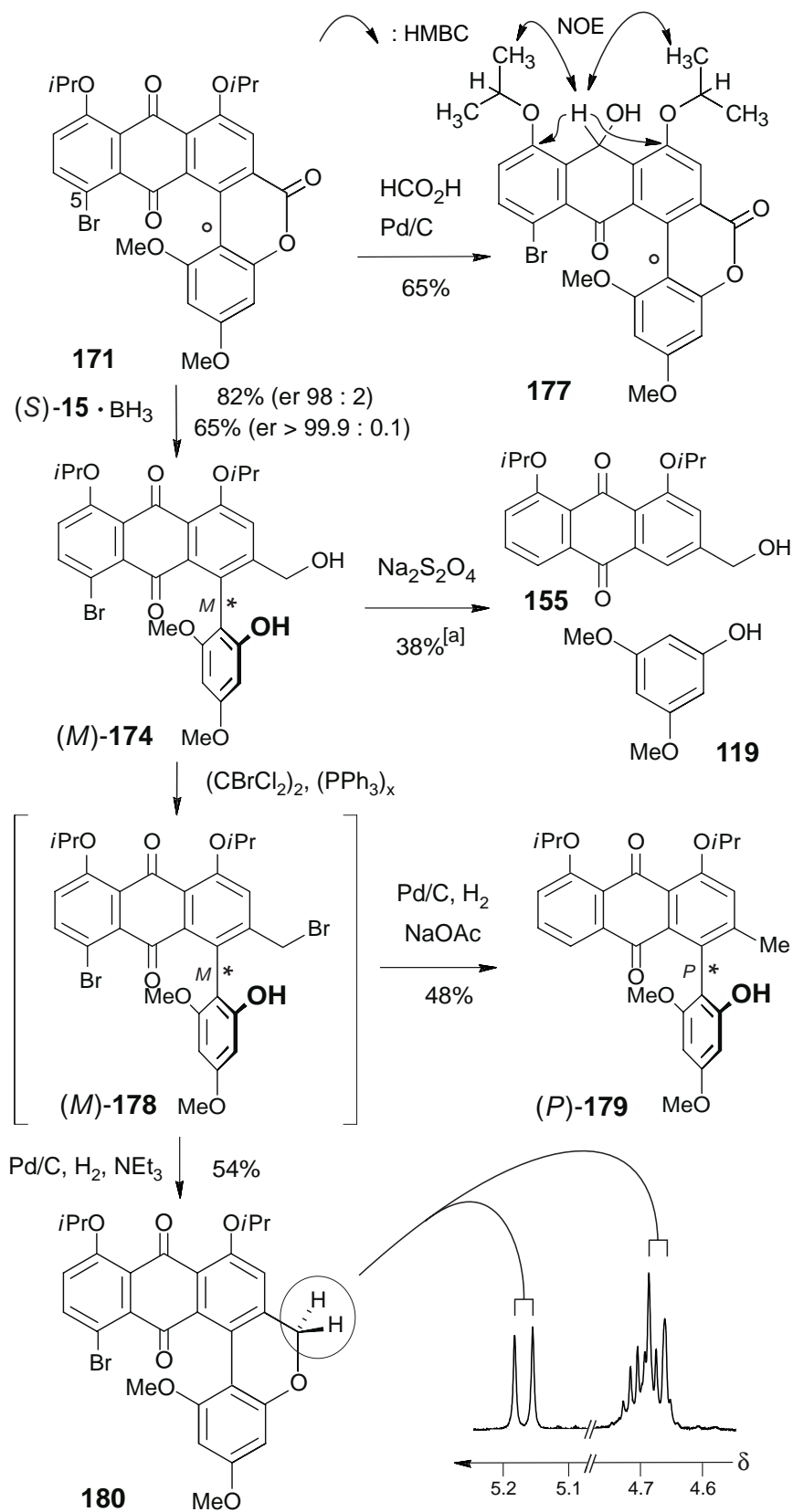
Schema 43. Atropselektive Ringöffnung des Lactons **171**

Die Konfigurationszuordnung von (*P*)-**174** erfolgte in Analogie zu (*P*)-**122** (siehe Kap.4.2.3) und auf der Basis der stereochemisch bekannten Endprodukte (*M*)-**6** und (*M*)-**100** dieser Synthese (vgl. Kap. 4.5). Diese Konfigurationszuordnung steht im Widerspruch zu den Atropselektivitäten, die bei sämtlichen bisherigen Oxazaborolidin-assistierten Boran-Ringöffnungen von Biaryllactonen beobachtet wurden (vgl. Kap. 4.7).

4.5 Vervollständigung der Totalsynthese von Knipholon und weiteren natürlichen Phenylanthrachinonen

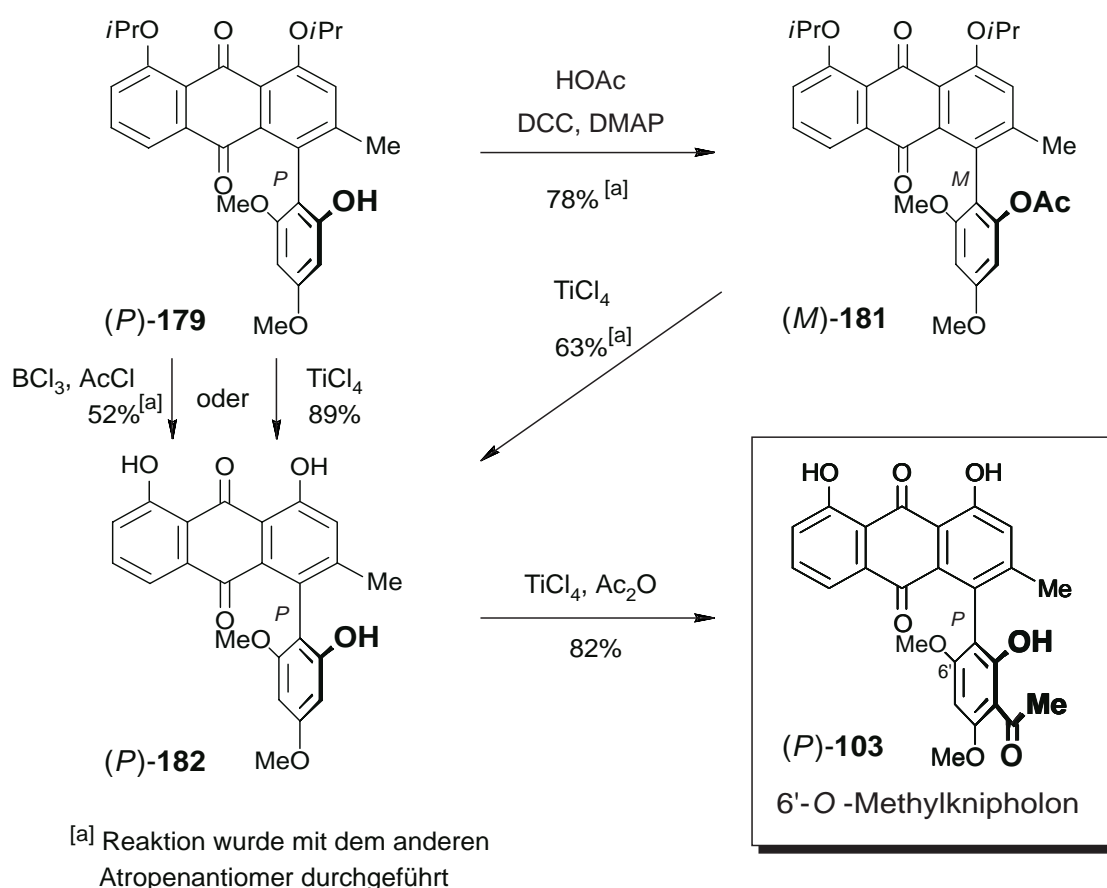
Die somit ausgewählte CBS-Reaktion erwies sich auch präparativ als gut anwendbar, und der benötigte Alkohol (*P*)-**174** wurde in guten Ausbeuten erhalten (82%, er 98:2; 65%, er > 99.5:0.5) (Schema 44). Nachdem nun das Phenylanthrachion-Grundgerüst mit der korrekten Achsenkonfiguration aufgebaut war, mußte im nächsten Schritt die benzyliche Sauerstoff-Funktion von **174** sowie die zusätzliche, nun nicht weiter benötigte Funktionalität an C-5 reaktiv entfernt werden.

Eine Reihe von Methoden zur aromatischen Hydro-Dehalogenierung ist bekannt. Die Verwendung von Na₂S₂O₄ ist eine der verbreitetsten aus dem Bereich der Anthrachinone.^[169] Interessanterweise dieses Verfahren im Fall von **174** lediglich zur Spaltung der Biaryleinheit^[180] und ergab die Bausteine **155** und **119**. Gleichmaßen versagte die Verwendung von Pd/C/Ameisensäure, eine Kombination, die sich als sehr effektiv bei einer Vielzahl aromatischer Systeme bewährt hatte.^[181] Wie im Fall des Lacton **171** gezeigt, wurde nun das chinoide System bevorzugt reduziert und **177** erhalten. Die Strukturzuordnung von **177** erfolgte auf der Basis einer NOE-Messung und wurde durch HMBC- und HMQC-Wechselwirkungen abgesichert. Erst nach Wechsel zu einer ähnlichen Hydrogenolyse-Vorschrift, wie sie auch bei der Modellverbindung **122** erfolgreich angewendet worden war, gelang die erwünschte Umsetzung zu **178**. Hierbei konnten die Reaktionsbedingungen so optimiert werden, daß im Sinne einer Eintopf-Reaktion nach Hydroxy/Brom-Austausch zu **179** gleichzeitig die Seitenkette zur Methylgruppe reduziert wurde. Im Gegensatz zur Modellverbindung **122** war hierzu die Gegenwart einer milde Base (z.B. NaOAc) zum Abfang des im Reaktionsverlauf gebildeten HBr nötig, um eine Abspaltung der Isopropylgruppen zu verhindern. Verwendung stärkerer Basen (z.B. NEt₃) führte zur Bildung des Ethers **180**, dessen konfigurative Labilität in dynamischen NMR-Messungen belegt werden konnte.^[182,183]



Schema 44. Entwicklung einer Methodik zur simultanen Reduktion der Seitenkette und aromatischen Hydro-Dehalogenierung des Phenylanthrachinons **174**

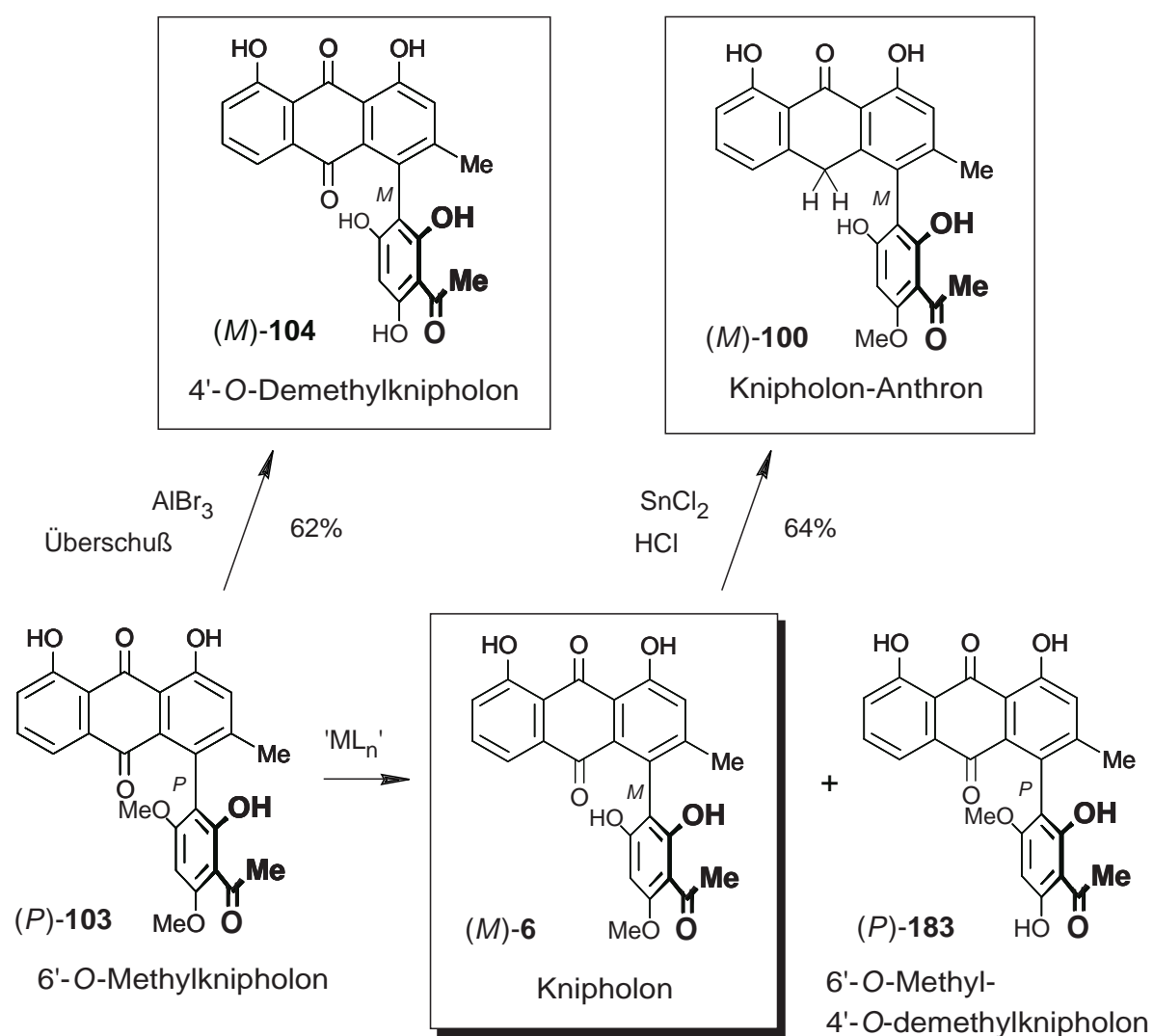
Nachdem erste Versuche, (*P*)-**178** nun entweder direkt zu acylieren oder den entsprechenden Ester **181** einer Fries-Verschiebung zu unterwerfen, erfolglos geblieben waren und lediglich zu einer Etherspaltung zu **182** geführt hatten (Schema 45), gelang die benötigte Einführung der C₂-Einheit an diesem nun komplett entschützten Phenylanthrachinon, wobei jedoch im Gegensatz zur entsprechenden Modellverbindung **124** ein zweifacher Überschuß an Acylierungsreagenz (Ac₂O) und Lewis-Säure (TiCl₄) nötig war. Unter diesen Bedingungen verlief die Reaktion glatt und ergab (*P*)-6'-*O*-Methylknipholon (**103**) in guten Ausbeuten (82%). Das synthetisch dargestellte Material erwies sich als chromatographisch und spektroskopisch vollkommen identisch mit authentischem Material aus *Bulbine capitata*.^[129] Diese erste und zugleich stereoselektive Totalsynthese bestätigte die von Abegaz vorgeschlagene Struktur in allen Details.



Schema 45. Erste Synthese eines natürlichen Phenylanthrachinons: 6'-*O*-Methylknipholon [(*P*)-**103**]

Zur Synthese von Knipholon [(*M*)-**6**] selbst galt es nun noch, die Methoxy-Gruppe an C-6' zu spalten. Nachdem erste Versuche mit BBr₃ lediglich zu Zersetzung geführt hatten, gelang

diese Umsetzung schließlich mit AlBr_3 . Im Einklang mit den unter 4.2.4 durchgeführten Modellstudien wurde Knipholon [(*M*)-6] hierbei in der Tat als Hauptprodukt neben seinem Isomeren (*P*)-183 in einem Verhältnis von ca. 2:1 erhalten (Schema 46).^[184] Mit 4'-*O*-Demethylknipholon [(*M*)-104] durch komplette Demethylierung von 103 unter Verwendung eines Überschusses an AlBr_3 und Knipholon-Anthron [(*M*)-100] durch Reduktion von (*M*)-6 (vgl. Kap. 4.1), wurden zwei weitere natürlich vorkommende Phenylanthrachinon-Naturstoffe dargestellt.^[144] Die synthetischen Verbindungen (*M*)-6, (*M*)-100 und (*M*)-104 erweisen sich wiederum in allen Aspekten als vollkommen identisch mit den authentischen Substanzen aus



'ML _n '	T	(<i>M</i>)-6 [%]	(<i>P</i>)-183 [%]
BBr_3 ,	0°C	Zersetzung	
AlBr_3 ,	80°C	41	18

Schema 46. Vervollständigung der Synthese von Knipholon [(*M*)-6] und Darstellung weiterer natürlich vorkommender Phenylanthrachinone

Bulbine capitata^[128,130] und *Kniphofia foliosa*,^[126] womit gleichsam deren Strukturen bestätigt wurden.

Die auf der Basis von Modellstudien entwickelte Synthesestrategie war somit aufgegangen. Die zuvor etablierten Schlüsselschritte, wie intramolekulare Kupplung zu dem chinoiden Lacton **171**, dessen atropselektive Ringöffnung, die späte Einführung der Acetylgruppe und nicht zuletzt die regioselektive Demethylierung von 6'-*O*-Methylknipholon [(*P*)-**103**], waren erfolgreich realisiert worden und ein erster, zudem atropselektiver Zugang zu Knipholon [(*M*)-**6**] gelungen. Diese Totalsynthese stellt nicht nur den ersten Zugang zu Phenylanthrachinonen überhaupt, sondern auch den ersten stereoselektiven Zugang zu Biarylthranthrinonen dar.

4.6 Untersuchungen zur Bestätigung der absoluten Konfiguration von Knipholon

Wie in den bisherigen Ausführungen dargelegt, gründet sich die Zuordnung der absoluten Konfiguration von Knipholon ausschließlich auf die quantenchemischen CD-Berechnungen von J. Kraus. Diese Zuordnung steht jedoch im Widerspruch zu den bei allen bisherigen Oxazaborolidin-aktivierten Boran-Reduktionen von Biaryllactonen beobachteten Atropselektivitäten (vgl. Kap. 4.7).

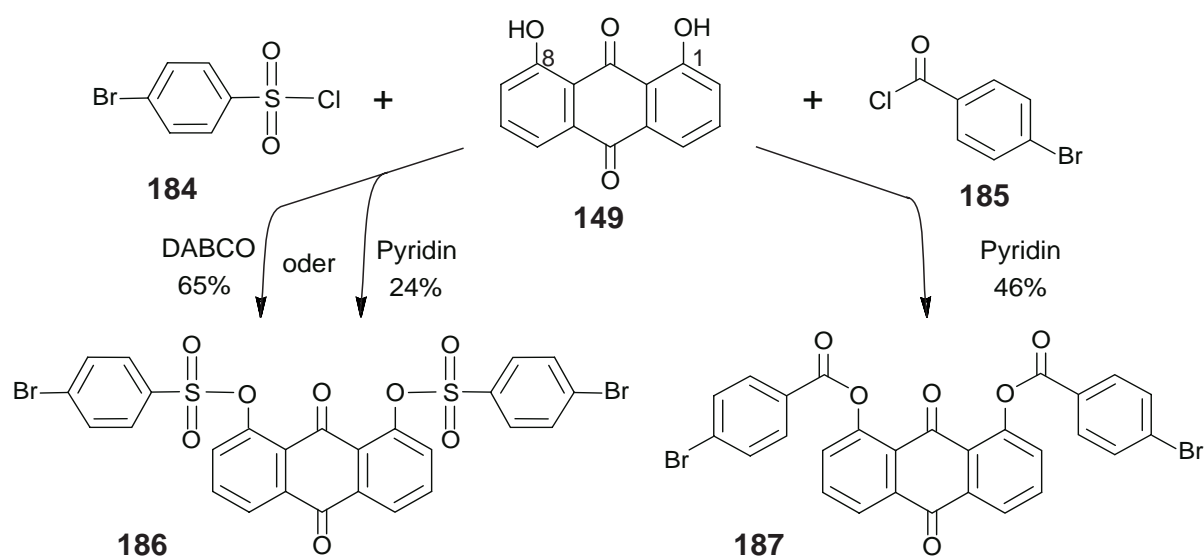
Es wurde eine Reihe von Versuchen unternommen, um eine unabhängige Konfigurationszuordnung zu erhalten, die idealerweise durch eine Kristallstrukturanalyse erfolgen sollte.

Bisher sind keine Röntgenbeugungen von Knipholon-artigen Phenylanthrachinonen bekannt, obwohl durch Isolierarbeiten durchaus eine geeignete Substanzbasis zur Verfügung stand. Beispielsweise fielen 15g von dem Anthon (*M*)-**100** durch Auskristallisation aus dem Rohextrakt an.^[126] Die Schwierigkeit, von dieser Substanzklasse geeignete Kristalle zu erhalten, wurde durch eigene, synthetische Arbeiten bestätigt. So gelang bei keinem der hier beschriebenen Phenylanthrachinone das Züchten von Einkristallen. Sämtliche Verbindungen fielen entweder als Öle, amorphe Feststoffe oder bestenfalls polykristallin an. Dies war insbesondere bei dem Alkohol **174** bedauerlich. Eine Kristallstrukturanalyse hätte aufgrund des vorhandenen Schweratoms (Brom) eine direkte Aufklärung der absoluten Konfiguration mittels anomaler Röntgenbeugung gestattet.

In früheren Untersuchungen unseres Arbeitskreises hatten sich Mentholate als kristallisationsfördernde Gruppen bewährt, und eine Reihe von Kristallstrukturanalysen von

Biarylmenthylestern konnten durchgeführt und erfolgreich zur Bestimmung der Achsenkonfiguration eingesetzt werden.^[185] Bei den entsprechenden in Kap. 4.4 (Schema 43) beschriebenen Phenylanththrachinon-Derivaten gelang dies nicht. So konnten die Mentholate (*P*)-**175** und (*M*)-**175** (Schema 43) unerwarteterweise nicht^[66] chromatographisch getrennt werden, und auch Versuche, diese reaktiv in die entsprechenden Alkohole **174** zu überführen, mißlingen. Hierbei wurde bevorzugt das chinoide System angegriffen.

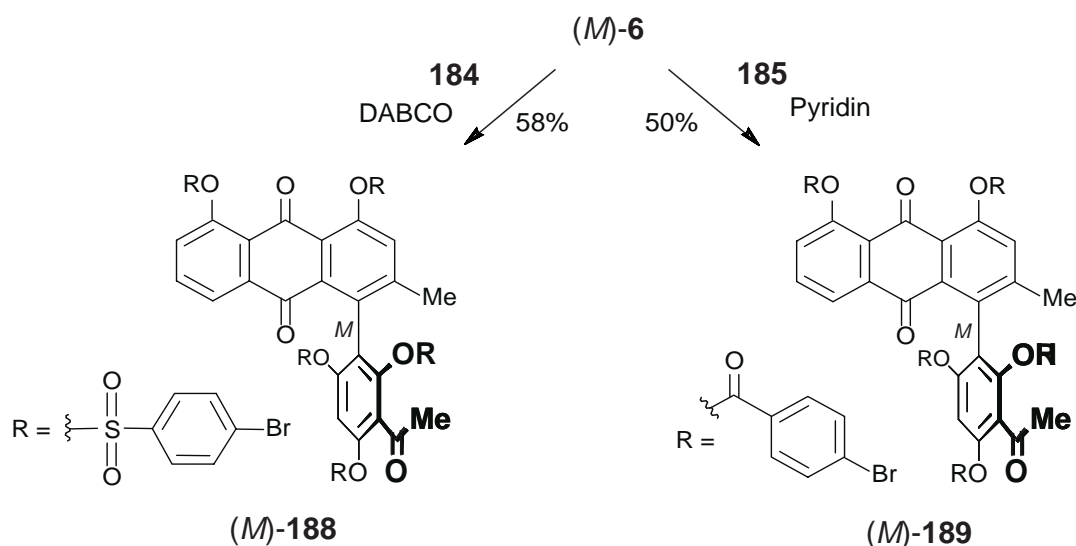
Vor diesem Hintergrund sollten kristallisationsfördernde Gruppen, die darüber hinaus ein Schweratom wie Brom zur Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels anomaler Röntgenbeugung enthalten, eingeführt werden. Derartige Elektrophile, die sich in einer Vielzahl von Fällen bewährt hatten, sind die Säurechloride **184** und **185** (Schema 47).^[186,187] Am Beispiel des noch acetylfreien Anthrachinons Chrysazin (**149**) wurden zunächst geeignete Reaktionsbedingungen zur Funktionalisierung in 1- und 8-Position entwickelt. Man erhielt das Sulfonat **186** und das Benzoat **187**. Im Falle von **186** erwies sich hierbei nach einer Methode von Hartung^[188] die Verwendung der Hilfsbase DABCO als überlegen gegenüber der gleichsam untersuchten Variante mit Pyridin.



Schema 47. Entwicklung von Methoden zur Funktionalisierung von Chrysazin (**149**) in 1- und 8-Position

Unter den somit optimierten Bedingungen wurde nun Knipholon [(*M*)-**6**], das sowohl synthetisch als auch durch eigene Isolierung zugänglich war (vgl. 5.2), in die entsprechenden Derivate **188** und **189** überführt (Schema 48). Beide Substanzen wurden einer Reihe unterschiedlichster Kristallisationsbedingungen unterworfen. In allen Versuchen fiel das Sulfonat (*M*)-**188** lediglich als Öl oder als amorphes Pulver an. Das Benzoat (*M*)-**189**

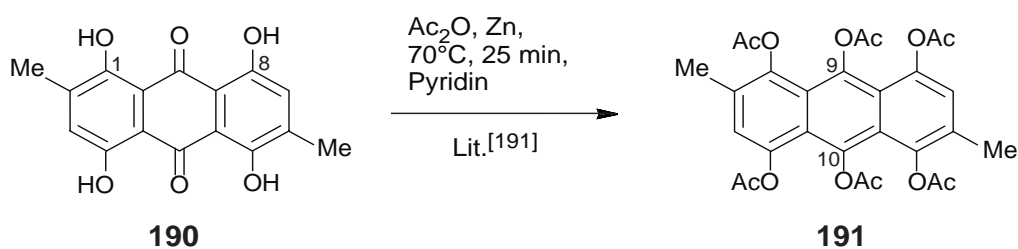
hingegen konnte aus Ethanol kristallin erhalten werden. Bei genauerer Untersuchung stellte sich jedoch heraus, daß die Verbindung jedoch lediglich polykristallin vorlag und somit für ein Röntgenbeugungsanalyse nicht ausreichende Qualität besaß.^[189]



Schema 48. Anwendung dieser Methoden zur Synthese des Persulfonates [(*M*)-188] und des Perbenzoates [(*M*)-189] von Knipholon [(*M*)-6]

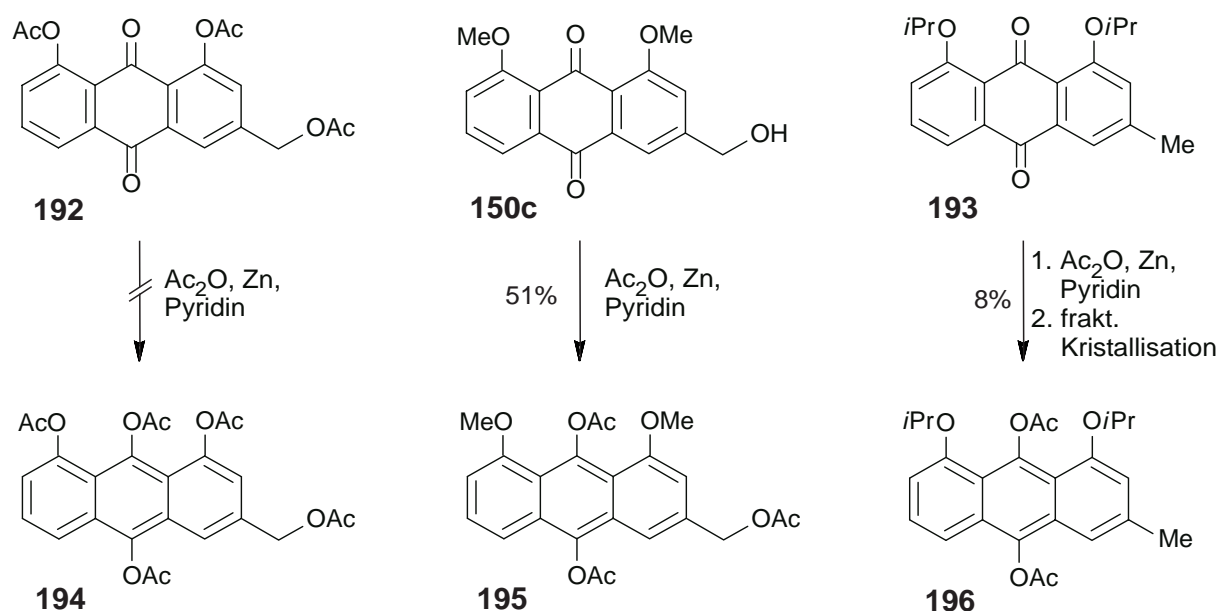
Neben Kristallisationsversuchen wurde in einem unabhängigen Ansatz versucht, durch Synthese eines weiteren Phenylanthrachinon-Derivates, das wiederum über einen beachtlich anderen Chromophor verfügt, die absolute Konfiguration nochmals durch quantenchemische CD-Berechnung abzusichern. Hierzu sollte, wie schon am Beispiel der Modellverbindung **124**, ein Anthracenderivat dargestellt werden.

Über Anthracenderivate des Typs **191** von 1,8-Dihydroxyanthrachinonen ist wenig bekannt.^[190,191] So wurde beispielsweise bei der reduktiven Acylierung von **190** als Produkt **191** postuliert (Schema 49). Die Strukturzuordnung von **191** hatte sich jedoch lediglich auf ein UV-Spektrum gegründet, und NMR-spektroskopischen Daten waren nicht angegeben.^[191]



Schema 49. Eine 'literaturbekannte' Methode zur Umsetzung eines 1,8-Dihydroxyanthrachinons in ein 9,10-Diacetoxyanthracenderivat^[191]

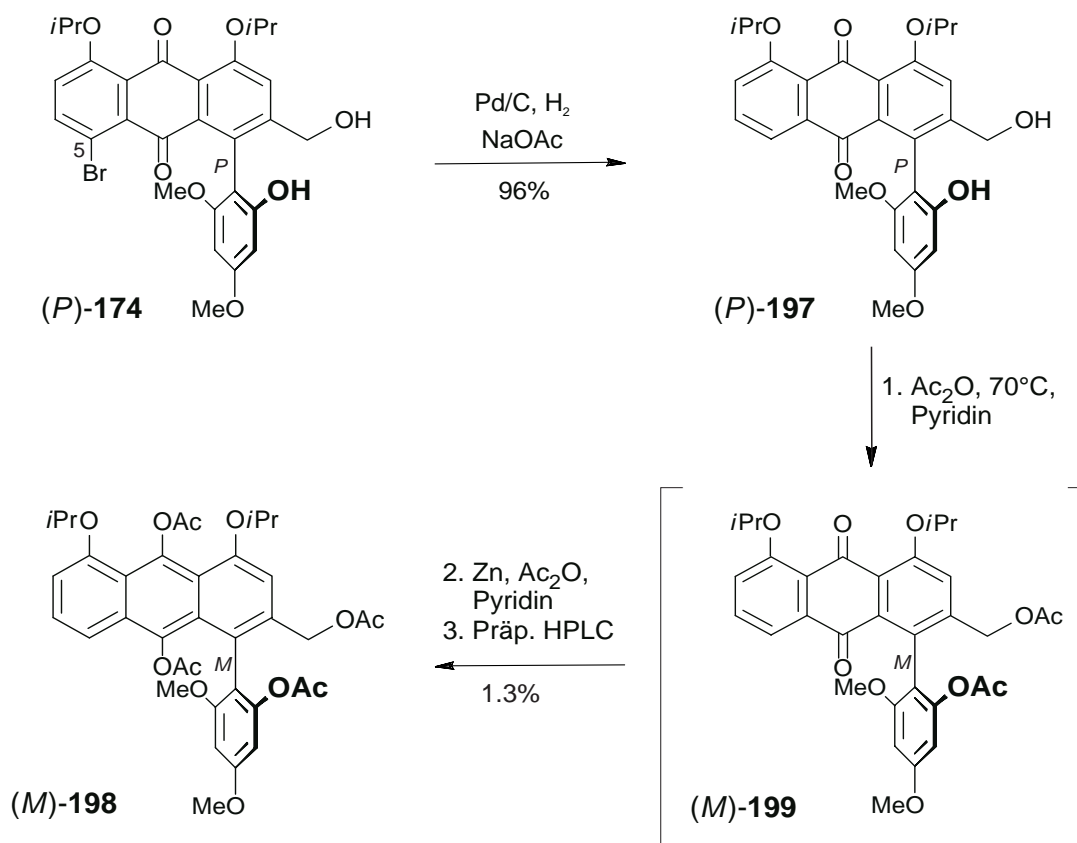
Die Eignung dieser Vorschrift wurde zunächst an dem Acetat **192** und den beiden Ethern **150c** und **193** untersucht (Schema 50). Während bei ersterer Verbindung kein einheitliches Produkt wie beispielsweise die erwartete Verbindung **194** erhalten werden konnte, gelang die Darstellung der reduzierten Verbindungen **195** und **196**. Hierbei ist insbesondere letztere von Interesse, da sie im Vergleich zu **195** bereits über die im Rahmen der Totalsynthese von Knipholon [(*M*)-**6**] verwendeten Isopropylschutzgruppen verfügt. Diese Substanz erwies sich als sehr instabil. So führten Versuche, **196** durch präparative Schichtchromatographie oder Säulenchromatographie an Kieselgel zu reinigen, zu Zersetzung. Lediglich durch fraktionierende Kristallisation gelang es, dieses Anthracen in reiner Form zu erhalten.



Schema 50. Reduktive Acetylierungen verschiedener Anthrachinone

Mit (*P*)-**197** wurde nun konsequenterweise ein Substrat ausgewählt, das über die gleichen Schutzgruppen wie **193** verfügt und sich somit gleichermaßen reaktiv acetylieren lassen sollte (Schema 51). Zu dessen Synthese ausgehend von (*P*)-**174**, das im Rahmen der Totalsynthese zu Knipholon umgesetzt worden war, galt es zunächst, den Halogensubstituent in 5-Position zu entfernen, da dieser 'Schweratom'-artige Substituent quantenchemische CD-Berechnungen in diesem Falle sonst unmöglich gemacht hätten. Die Hydro-Dehalogenierung von (*P*)-**174** zu (*P*)-**197** gelang durch Hydrogenolyse in guten Ausbeuten. Die anschließende Überführung in (*M*)-**198** wurde in zwei Stufen durchgeführt: zunächst vollständige Veresterung unter intermediärer Bildung von (*M*)-**199** und anschließender reduktiver Acetylierung. Hierbei wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, das sich aufgrund der

leichten Zersetzung von **198** und der chromatographischen Ähnlichkeiten der erhaltenen Verbindungen lediglich durch präparative HPLC trennen ließ. Auf diese Weise gelang es, die gewünschte Zielverbindung (*M*)-**198** aus dem Syntheseansatz in geringer Ausbeute zu isolieren.



Schema 51. Synthese des Anthracenderivates (*M*)-**198**

Beim Vergleich dessen experimentelles CD-Spektrums mit den von J. Kraus freundlicherweise für das (*P*)- und das (*M*)-Enantiomer berechneten Daten ergab sich unerfreulicherweise in keinem Fall eine zufriedenstellende Übereinstimmung. Eine nochmalige Bestätigung der absoluten Konfiguration von Knipholon wurde also auch mit diesem Ansatz nicht erhalten.^[143]

Alle bisher vorgestellten Berechnungen wurden auf der Basis eines Boltzmann-Ansatzes durchgeführt (Kap. 4.1 und 4.2.3).^[134] Mit moleküldynamischen ('MD') Berechnungen steht dem Arbeitskreis durch die Arbeiten von J. Mühlbacher seit neuester Zeit ein weiteres Instrumentarium zur Aufklärung der absoluten Konfiguration zur Verfügung, das sich bereits bei einer Reihe von Naturstoffen bewährt hat.^[118,119] Unter Anwendung dieser Methodik wurden von J. Mühlbacher die CD-Spektren von Knipholon [(*M*)-**6**] und dessen Anthron (*M*)-

100, die sich, wie in Kap. 4.1 gezeigt, chemisch ineinander überführen lassen und somit stereochemisch identisch sind, in zwei voneinander unabhängigen quantenchemischen Berechnungen ermittelt (Abb. 14). Hierbei ergab sich wiederum in beiden Fällen eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den für die (*M*)-Enantiomere berechneten Spektren und den experimentellen CD-Daten.

Es existieren somit von J. Kraus und J. Mühlbacher fünf in sich schlüssige CD-Berechnungen unterschiedlicher Phenylanthrachinon-Derivate mit verschiedenen Methoden, die alle auf eine (*M*)-Konfiguration von Knipholon hindeuten. Es kann somit mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, daß Knipholon in der Tat (*M*)-konfiguriert sein sollte.

Eine von quantenchemischen CD-Berechnungen unabhängige Aufklärung der absoluten Konfiguration von Knipholon oder verwandten Phenylanthrachinonen durch eigene synthetische Arbeiten gelang im Rahmen dieser Arbeit nicht.

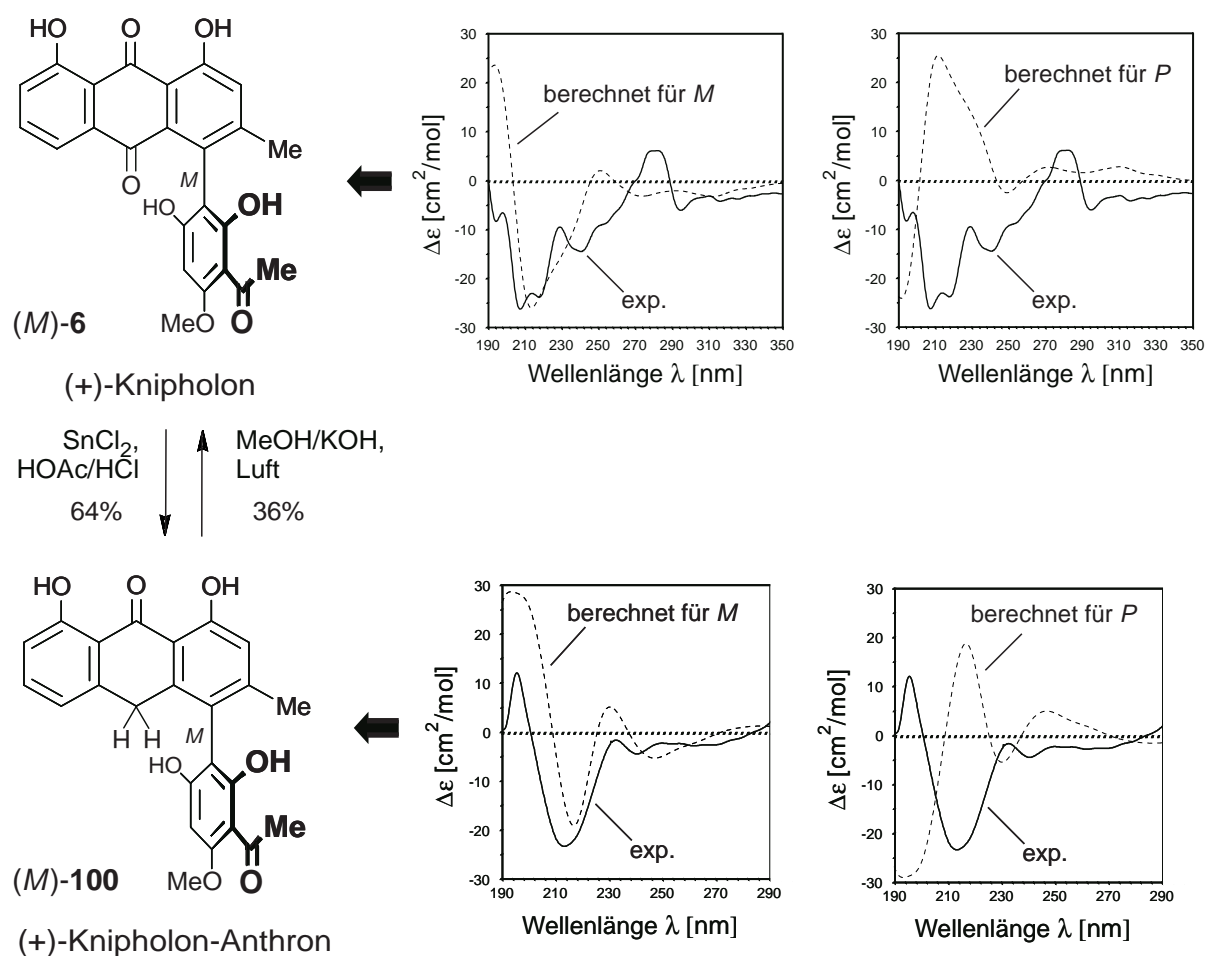


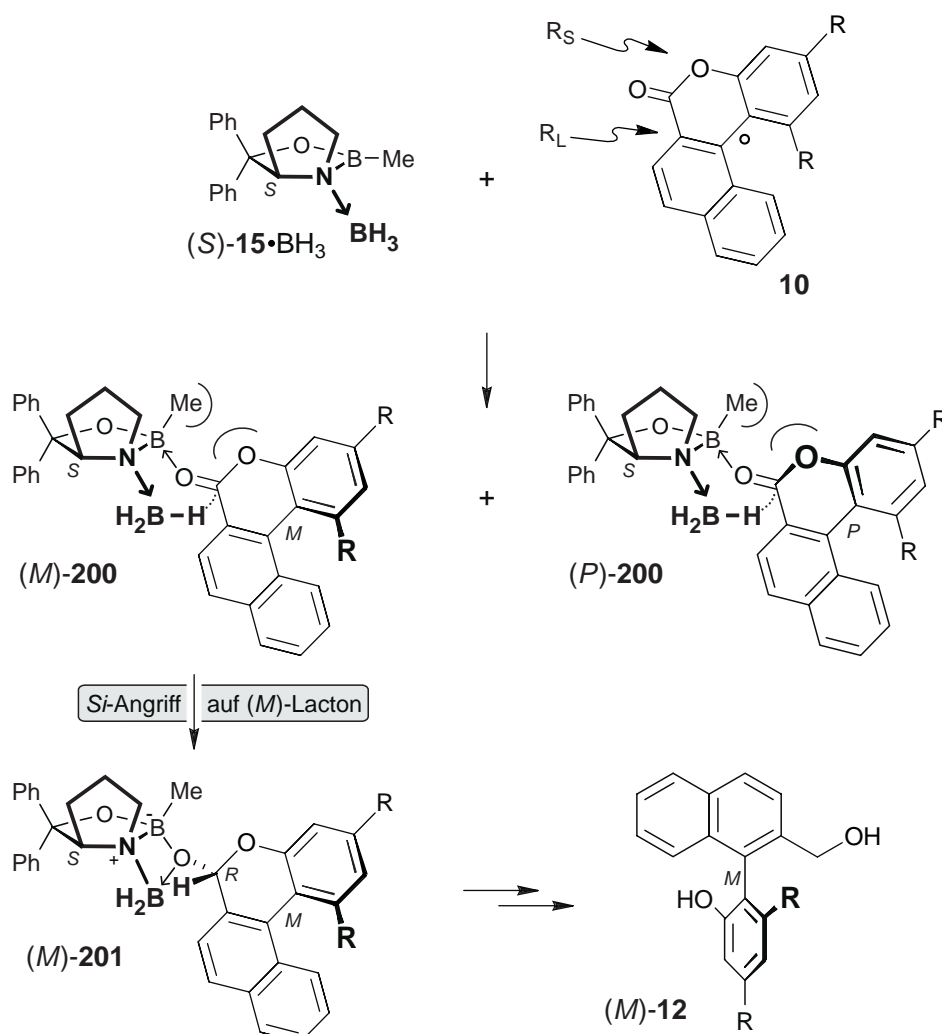
Abb. 14. Bestätigung der absoluten (*M*)-Konfigurationen von Knipholon [(*M*)-6] und dessen Anthron (*M*)-100 durch quantenchemische CD-Berechnungen durch J. Mühlbacher auf der Basis von MD-Simulationen

Im Folgenden soll nun einer der entscheidenden Schlüsselschritte der Synthese, die Oxazaborolidin-assistierte Boran-Ringöffnung, mechanistisch genauer diskutiert werden.

4.7 Überlegungen zum Mechanismus der Oxazaborolidin-assistierten Ringöffnung von Biaryllactonen

Der Mechanismus der Oxazaborolidin-assistierten Boran-Reduktion von Biaryl-Lactonen ist noch nicht endgültig geklärt.

Aufbauend auf quantenchemischen Berechnungen,^[190] die durch experimentelle Befunde gestützt wurden,^[191] war man von einem rein *intramolekularen* Mechanismus ausgegangen (Schema 52). In Analogie zu den entsprechenden Reduktionen von Ketonen^[192] sollte sich zunächst aus Oxazaborolidin (*S*)-**15** und BH_3 in einem vorgelagertem Gleichgewicht das Addukt (*S*)-**15**- BH_3 bilden, wodurch das eigentliche Reduktionsmittel BH_3 aktiviert wird. Das



Schema 52. Mechanistische Vorstellungen zu Oxazaborolidin-assistierten Boran-Ringöffnungen von Biaryllactonen des Typs **10**^[36,190,193]

Substrat koordiniert nun in der Weise, daß die Carbonylfunktion an das freie Boratom des Heterocyclus im Sinne einer Lewis-Säure/Lewis-Base-Reaktion 'andockt', wobei der sterisch anspruchsvollere Rest (R_L) des Lactons der ungünstigen Wechselwirkung mit der Methylgruppe am Boratom ausweicht. Im nächsten Schritt wird nun ein Hydridion des koordinierten Borans aus dem *Si*-Halbraum seitenselektiv auf (*M*)-**200** übertragen. Dieser Angriff ist gegenüber dem entsprechenden Angriff auf (*P*)-**200** begünstigt, da er im letzteren Fall aus einer ungünstigeren äquatorialen Konformation heraus erfolgen müßte.^[190] Die so erhaltene Lactolspezies **201** reagiert in einem zweiten, schnellen Hydridtransfer zu dem nun konfiguratativ stabilen Alkohol-Derivat ab.^[193,194]

Dies ist eine stark vereinfachende Darstellung. So muß beispielsweise berücksichtigt werden, daß die intermediär gebildete Lactolspezies **200** noch konfigurativ labil ist.^[190,36] Es ist somit durchaus denkbar, daß die nach dem ersten Hydridübertragungsschritt erhaltene Stereoinformation zunächst verloren geht, wenn der zweite Hydridtransfer nicht schnell genug erfolgt. Die asymmetrische Induktion würde dann erst in der zweiten Hydridübertragung auf das Hydroxyaldehyd/Lactol-Gleichgewicht erfolgen. Dieser Reaktionspfad scheint jedoch nur bei sterisch wenig gehinderten Lactonen (z.B. bei **10** für $R = H$) eine Rolle zu spielen.^[36]

Durch diesen Reaktionsmechanismus kann die Ringöffnungsrichtung aller unter Standardbedingungen mit (*S*)-**15**/ BH_3 (3 Äquiv. / 4 Äquiv.) ablaufenden Oxazaborolidin-assistierten Boran-Reduktionen von Biaryl-Lactonen richtig vorhergesagt werden. So wurden nicht nur bei den Lactonen des allgemeinen Typs **10** ($R = H, Me, OMe, tBu$, Schema 52), sondern auch bei allen in Abb. 15 gezeigten Biaryllactonen der jeweilige Alkohol mit der dem Biaryl **12** (Schema 52) entsprechenden Achsenkonfiguration erhalten.

Experimentelle Befunde von Hartung und Breuning belegen, daß der in Schema 52 skizzierte Reaktionspfad jedoch keinesfalls immer durchlaufen werden muß.^[193,194] So wurde bei einem Unterschub an BH_3 bei den Lactonen **10b**, **10d** (nicht aber bei **10c**) eine Umkehr der Ringöffnungsrichtung beobachtet (Schema 53). Den gleichen Trend zeigte **10e**.

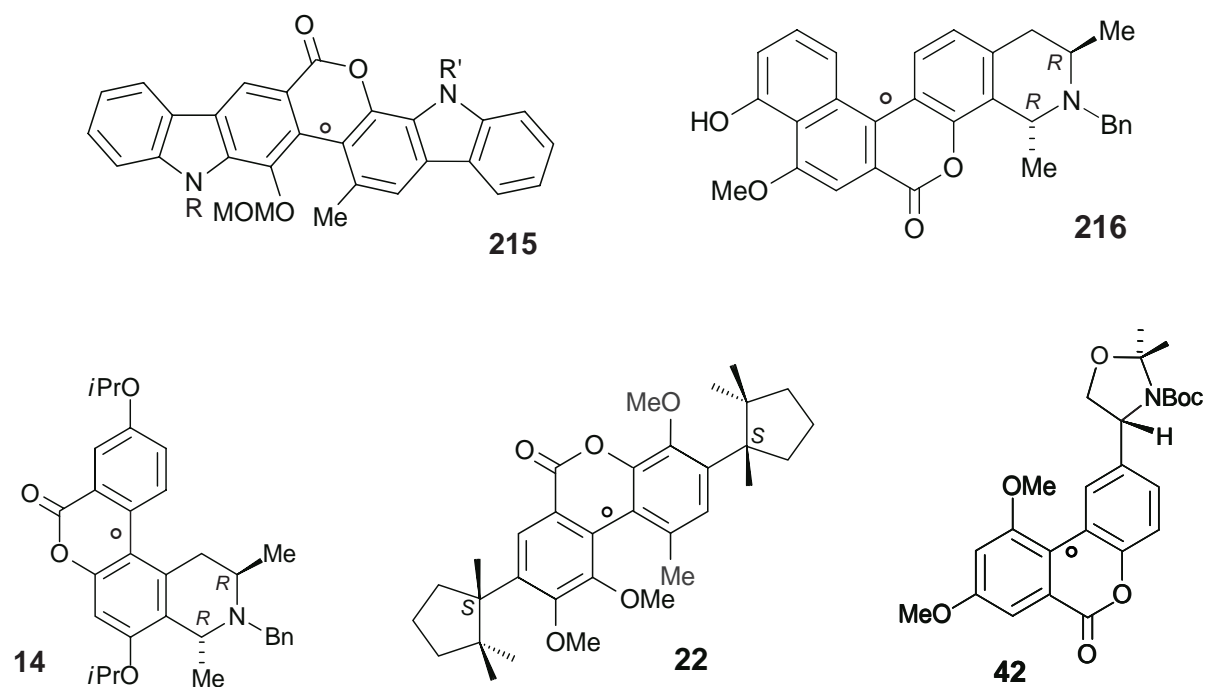
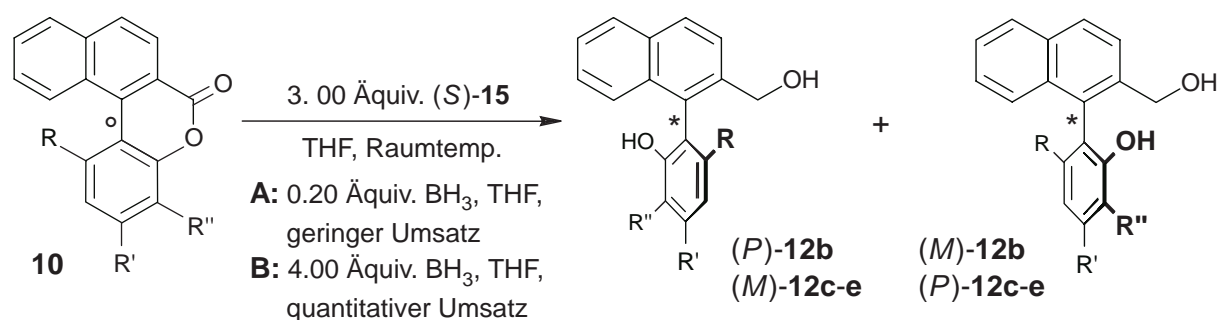


Abb 15. Biaryllactone, deren Ringöffnungsrichtung durch das in Schema 52 dargestellte Modell richtig vorhergesagt wird



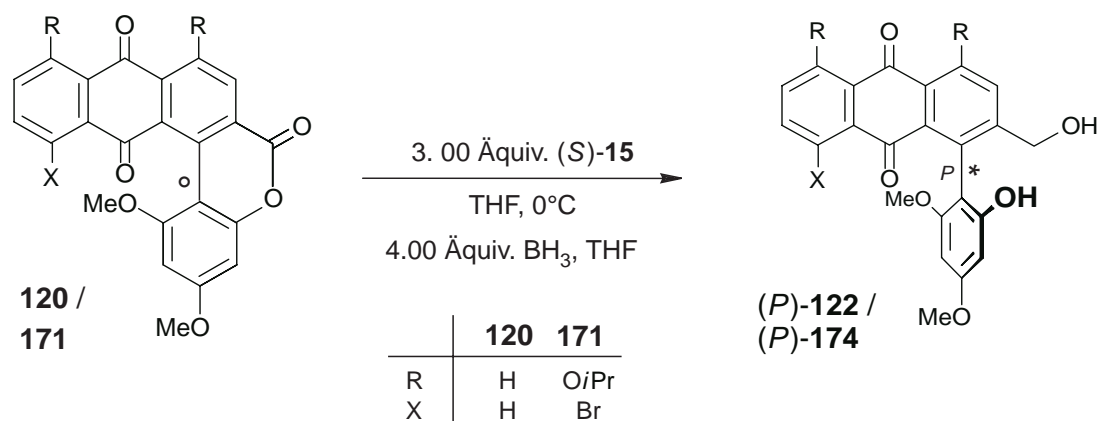
10, 12	b c d e				(M)- : (P)-			(P)- : (M)-	
	12c	12d	12e	12b					
R	OMe	Me	tBu	H	A	96 : 4	26 : 74 ^[a]	53 : 47	35 : 65
R'	OMe	Me	tBu	H		98 : 2	74 : 26	90 : 10	95 : 5
R''	H	H	H	iPr	B				

^[a] Kinetische Racematspaltung des konfigurativ stabilen Lactons **10d**

Schema 53. Oxazaborolidin-assistierte Boran-Reduktion bei einem Unter- und Überschuss an BH_3

Für diesen Fall wurde von Breuning ein Übergang von einem *intra*- (Unterschuss an BH_3) zu einem *intermolekularen* (Überschuss an BH_3) Mechanismus diskutiert, was im – bislang nicht abschließend geklärten – Widerspruch zu oben behandelten quantenchemischen Rechnungen

steht.^[193] Die computerchemische Behandlung der atropselektiven Reduktion unter Einbeziehung eines zweiten BH_3 -Moleküls wäre daher wünschenswert, scheiterte aber bislang an dem ungleich höheren Rechenaufwand.



Schema 54. Unerwartete Ringöffnungsrichtung der Lactone **120** und **171** bei der Oxazaborolidin-assistierte Boran-Reduktion

Die im Rahmen dieser Arbeit beobachtete Ringöffnungsrichtung der Lactone **120** und **171** (Schema 54) kann durch obigen Mechanismus nicht erklärt werden (Schema 54). So effizient diese auch verläuft (er 98:2), so war und ist die beobachtete Atropselektivität doch vollkommen unerwartet. Unter analogen Reaktionsbedingungen war bei bisherigen Ringöffnungsexperimenten von Lactonen (Abb. 15) unter analogen Bedingungen mit dem Oxazaborolidin-Boran-System stets eine entgegengesetzte Selektivität beobachtet worden.

Wie bei der Umkehr der Selektivitäten von einer Überschuss- zu einer Unterschussituation (Schema 53), so lassen sich auch für diese Befunde allenfalls Spekulationen anstellen, insbesondere aufgrund der Unsicherheit, welche Steuerungsprinzipien (*intra-* vs. *intermolekularer* Reaktionsablauf, *äquatorial* vs. *axial*, erste vs. zweite Hydridübertragung) oder welche Kombination daraus letztlich für die erhaltenen hohen Atropisomerenüberschüsse entscheidend sind. Weiterhin sind die bei den quantenchemischen Berechnungen von Vitt^[190] erhaltenen Energieunterschiede zwischen den einzelnen bei der Reduktion beteiligten Spezies so gering, daß durchaus auch ein anderer Reaktionspfad durchlaufen werden kann.

Eine genaue Differenzierung und Erklärung ist schwierig zu treffen, wie insbesondere die entgegengesetzte Ringöffnungsrichtung **10b** und **10d** im Vergleich zu **10c** bei

Unterschußsituation zeigt, obwohl diese beiden Lactone auf den ersten Blick strukturell sehr ähnlich sind (Schema 53).

Im Unterschied zu diesen untereinander doch sehr ähnlichen 'Standard-Lactonen' sind die Phenylanthrachinone **120** und **171** im Vergleich zu den entsprechenden in Abb. 15 gezeigten Lactonen insbesondere aufgrund der zusätzlichen Carbonylgruppen strukturell durchaus verschieden. Diese könnten beispielsweise weitere, für eine Induktionsumkehr entscheidende Lewis-Säure/Lewis-Base-Wechselwirkungen hervorrufen. So ist davon auszugehen, daß diese C=O-Gruppe mit **15**, aber auch mit BH_3 wechselwirkt. Weiterhin sind auch entscheidende Einflüsse der Carbonylgruppen selbst oder eines seiner Addukte auf das konformative Verhalten des Lactons (z.B. *äquatorial* vs. *axial*) oder auf eines seiner noch konformativ labilen Reaktionsintermediate auf dem Weg zu den Alkoholen möglich. Schließlich ist es auch vorstellbar, daß im Vergleich zu den in Abb. 15 gezeigten Lactonen im Falle der Substrate **120** und **171** aufgrund der teilweisen Komplexierung des Reagenzes an die freien Carbonylgruppen wie in Schema 54 formal eine 'Unterschußsituation' vorliegt und somit in ähnlicher Weise wie bei den in Schema 53 beschriebenen Systemen ein Induktionsumkehr hervorrufen könnte.

Eine zufriedenstellende mechanistische Erklärung der vollkommen unerwarteten Ringöffnungsrichtung bei der Oxazaborolidin-assistierten Boran-Reduktion von **120** und **171** gelang im Rahmen dieser Arbeit nicht.

5 Isolierung und Strukturaufklärung neuer Phenylanthrachinone aus afrikanischen Heilpflanzen der Gattung *Bulbine*

5.1 Die Pflanzengattung *Bulbine*

Durch Arbeiten von Dahlgren und Clifford wurde die Pflanzengattung *Bulbine* in die Familie Asphodelaceae eingeordnet.^[195] Insgesamt sind 50 Arten dieser Gattung bekannt, die bis auf zwei in Australien, alle in Afrika endemisch sind und dort zum Großteil in Südafrika vorkommen.^[196] Sie besitzen eine zum Teil beachtliche Bedeutung in der Naturheilkunde und werden unter anderem gegen bakterielle und fungale Erkrankungen, Hautausschläge, Geschlechtskrankheiten, Venenleiden und Rheuma eingesetzt.^[55] Frühere chemische Untersuchungen dieser Gattung führten zur Isolierung von antioxidativen Isofuranonaphthochinonen wie **204**,^[197] antileukämischen^[154] und DNA-interkalierenden^[155] Anthrachinonen wie Chrysophanol (**105**) und Aloe-Emodin (**147**),^[51,198] sowie antiplasmodialen Phenylanthrachinonen wie **6** und **101** (Abb. 16).^[49]

Im Rahmen eines Forschungsaufenthaltes in der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz (University of Botswana, Gaborone, Botswana) sollten bekannte natürliche Phenylanthrachinone als Referenzsubstanzen für Syntheseprodukte bereitgestellt. Weiterhin sollte auf der Basis eigener synthetischer Arbeiten gezielt nach neuartigen ‘Derivaten‘ von Knipholon gesucht werden.

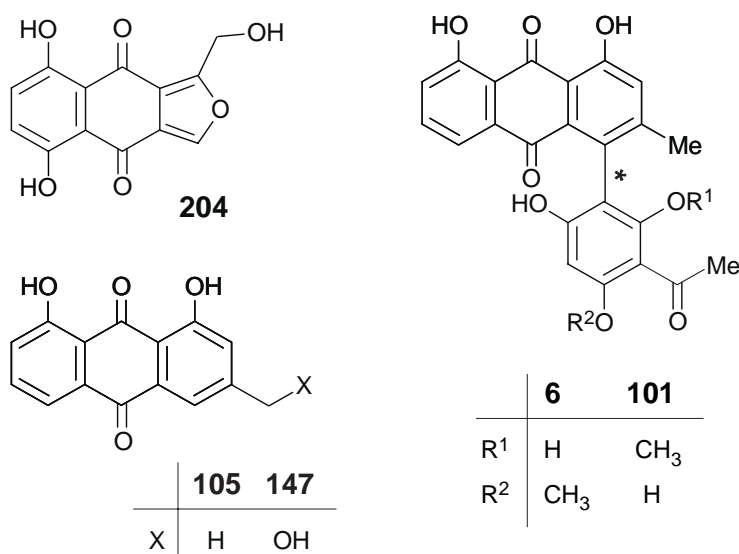


Abb. 16. Biologisch aktive Naturstoffe aus afrikanischen Pflanzen der Gattung *Bulbine*

5.2 Nachweis bekannter Phenylanthrachinone

In eigenen Vorarbeiten waren neben Knipholon (**6**) drei weitere natürlich vorkommende Phenylanthrachinone (**100**, **103**, **104**, Abb. 17) dargestellt worden (Kap. 4.5), die sich im Methylierungsmuster der Acetylphloroglucinol-Einheit sowie im Oxidationsmuster des Chrysophanol-Bausteins unterscheiden. Bei einem Vergleich dieser synthetischen Verbindungen mit den Daten der entsprechenden natürlich vorkommenden Verbindungen, die im Arbeitskreis von Prof. Abegaz vorhanden sind,^[126,129,130] erwiesen sich diese als vollkommen identisch. Die Strukturen der Naturstoffe wurden somit in allen Einzelheiten bestätigt.

Die phytochemischen Untersuchungen konzentrierten sich mit *Bulbine frutescens*, *B. abyssinica* und *B. capitata* auf drei Pflanzenarten, die im Medizinischen Garten des Chemischen Instituts der Universität von Botswana kultiviert werden, wobei die Wurzeln und die oberirdischen Teile jeweils getrennt untersucht wurden. Hierzu analysierte man die nach Trocknen des Pflanzenmaterials erhaltenen Rohextrakte (Extraktion mit CH₂Cl₂/MeOH 1:1) direkt per HPLC und verglich sie mit den synthetischen Referenzsubstanzen per Koelution. Eine effiziente HPLC-Analytik war hierfür im Vorfeld erarbeitet worden und wurde vor Ort eingesetzt. Dabei ergab sich die in Abb. 17 gezeigte Verteilung natürlich vorkommender Phenylanthrachinone.

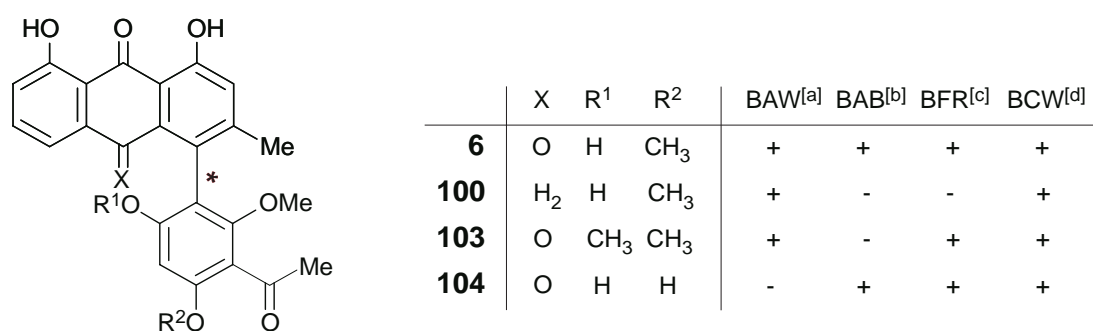


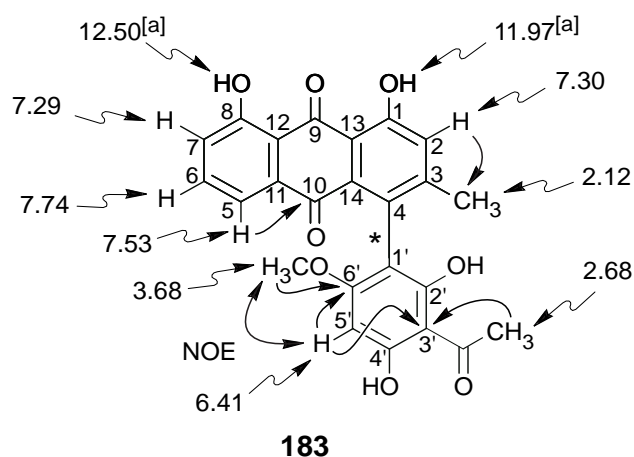
Abb. 17. Nachweis bekannter Phenylanthrachinone in verschiedenen Arten der Gattung *Bulbine*. ^[a]BAW: *B. abyssinica*, Wurzeln. ^[b]BAB: *B. abyssinica*, Blätter. ^[c]BFR: *B. frutescens*, Wurzeln. ^[d]BCW: *B. capitata*, Wurzeln

5.3 Bulbine-Knipholon aus *B. abyssinica*

6'-O-Methyl-4'-O-demethylknipholon (**183**, Schema 46) war im Rahmen der Knipholon-Synthese (Kap. 4.5) als Nebenprodukt erhalten worden. Dieses Phenylanthrachinon war vor dieser Arbeit noch nicht als Naturstoff beschrieben.

5.3.1 Isolierung

Ein erster Nachweis von **183** in den Wurzeln von *Bulbine abyssinica* gelang durch HPLC-Analyse des Rohextraktes. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel und präparative HPLC konnte dieses neue Phenylanthrachinon anschließend isoliert werden. Es erwies sich spektroskopisch als vollkommen identisch mit der synthetischen Verbindung. Wichtige NMR-Daten finden sich in Abb. 18. Wir haben für diesen neuen Naturstoff aufgrund seiner Herkunft den Namen Bulbine-Knipholon vorgeschlagen.^[199]

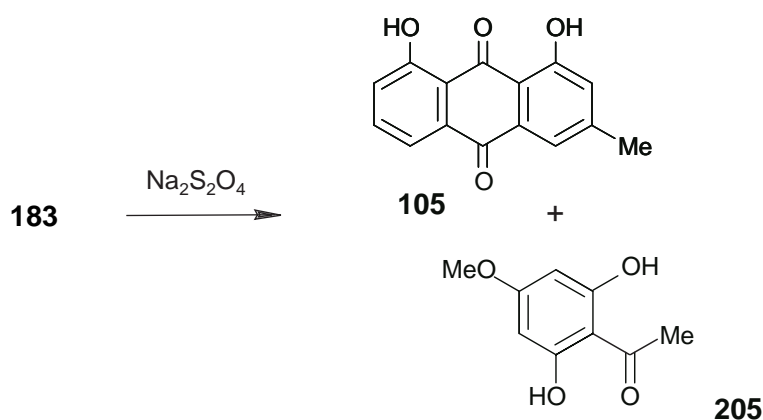


[a]: umgekehrte Zuordnung möglich

Abb. 18. Ausgewählte ¹H-NMR-Verschiebungen (δ Werte in ppm), sowie HMBC- (einfache Pfeile) und ROESY-Wechselwirkungen (Doppelpfeile) von Bulbine-Knipholon (**183**)

Eine weitere Absicherung der Konstitution von **183** ergab sich durch reduktive Spaltung seiner Biarylachse (Schema 55).^[180] Es wurden hierbei die erwarteten Arylfragmente, Chrysophanol (**105**) und 2,6-Dihydroxy-4-methoxyacetophenon (**205**, *alias* 2-Acetylphloroglucinol-5-O-methylether oder 3'-O-Demethylxanthoxyllin), gleichermaßen ein Naturstoff,^[200] erhalten. Beide Spaltprodukte waren in jeder Hinsicht mit authentischem

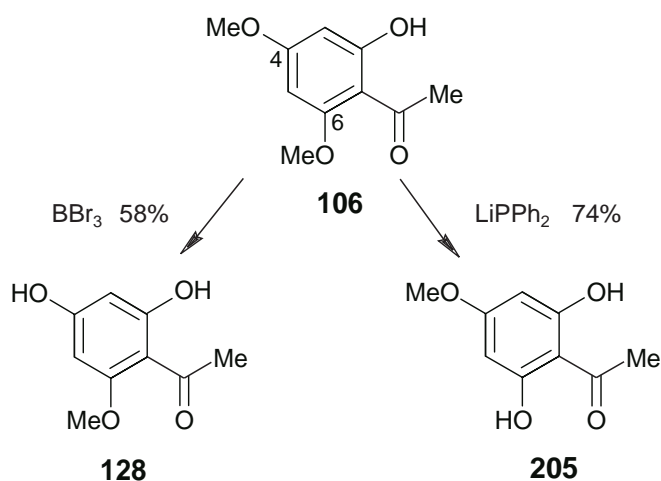
Material, das auf unabhängige Weise synthetisiert worden war (siehe 5.3.2), identisch (Schema 55).



Schema 55. Reduktive Spaltung von Bulbine-Knipholon (**183**) zu den bekannten Naturstoffen Chrysophanol (**105**) und 2,6-Dihydroxy-4-methoxyacetophenon (**205**)

5.3.2 Gezielte, stereoselektive Darstellung

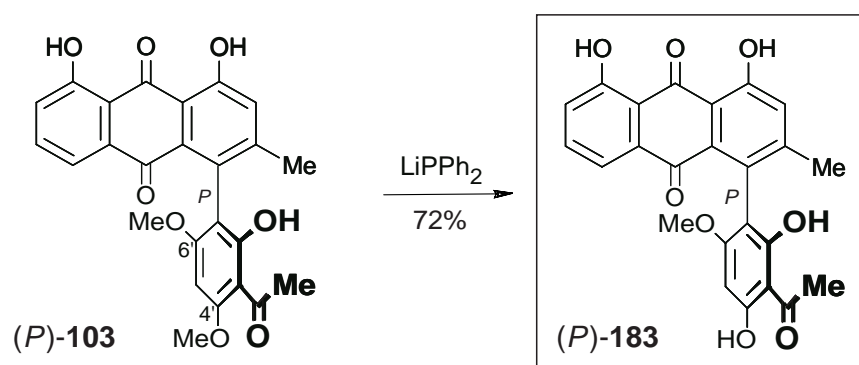
Weiterhin war die isolierte Verbindung auch chiroptisch nicht von synthetischen Material zu unterscheiden, wie in anschließenden Arbeiten in unserem Arbeitskreis per CD-Spektroskopie gezeigt werden konnte. Dadurch war gleichermaßen die absolute Konfiguration dieses neuen Naturstoffes als (*P*) aufgeklärt und es ergab sich die Möglichkeit, nun auch eine gezielte Synthese von **183** ausgehend von 6'-*O*-Methylknipholon [(*P*)-**103**] zu entwickeln. In diesem Fall mußte nun ein Reagenz verwendet werden, das selektiv die *O*-Methylgruppe an C-4', d.h. neben der Acetyl-Gruppe spaltet. Hierfür erwies sich das weniger gebräuchliche LiPPh_2 ,^[201] das zunächst wiederum an der Anthrachinon-freien Verbindung Xanthoxyllin (2-Hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenon, **106**) als Modellsubstrat getestet wurde (Schema 56), als Mittel der Wahl und ergab eine glatte, hochgradig regioselektive Abspaltung der Acetylbenachbarten Methylgruppe.



Reagenz	Lösungsmittel	T	128 [%]	205 [%]
BBr ₃ (2 eq.)	CH ₂ Cl ₂	RT	58	24
AlCl ₃ (1.8 eq.)	C ₆ H ₅ Cl	120-150°C	55	22
LiPh ₂ (2.2 eq.)	THF	RT	-	74
NaSEt (4.2 eq.)	DMF	80-140°C	-	-

Schema 56. Regiodivergente *O*-Demethylierung von Xanthoxyllin (**106**)

Im Gegensatz zu der Anthracen-freien Modellverbindung **106**, bei der 2.2 Äquivalente des Phosphor-Reagenzes benötigt wurden (Schema 56), waren für **183** nicht weniger als 6 Äquivalente nötig, um die benötigte Umwandlung zu erreichen, was sich durch die Gegenwart von zwei zusätzlichen sauren OH-Gruppen von **103** erklären läßt (Schema 57). Das Produkt erwies sich wiederum als chromatographisch und spektroskopisch identisch mit dem neuen Naturstoff aus *Bulbine abyssinica*.^[199]



Schema 57. Gezielte Synthese von Bulbine-Knipholon [(*P*)-**183**]

5.4 4'-O-Demethylknipholon-4'- β -D-glucopyranosid aus *B. frutescens*

Verbindung **206** war in der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz als rotes Pigment isoliert worden. Hochauflösende Massenspektroskopie ergab eine Summenformel von $C_{29}H_{27}O_{13}$. Das 1H -NMR-Spektrum von **206** ähnelte dem von **6** in so fern, als hier ebenfalls Signale, die typisch für eine Chrysophanol-Einheit sind, vorlagen (Abb. 19): das ABC-Muster der Protonen in 5-, 6- und 7-Position, ein 1-Protonen-Signal bei $\delta = 7.30$ für 2-H und ein 3-Protonen-Singulet für die Methylgruppe ($\delta = 2.13$). Weitere 1H -NMR-Signale deuteten mit Singulets für 5'-H ($\delta = 6.38$) und für COMe-Gruppe ($\delta = 2.77$) auf die die Gegenwart einer Acetylphloroglucinol-Einheit hin.

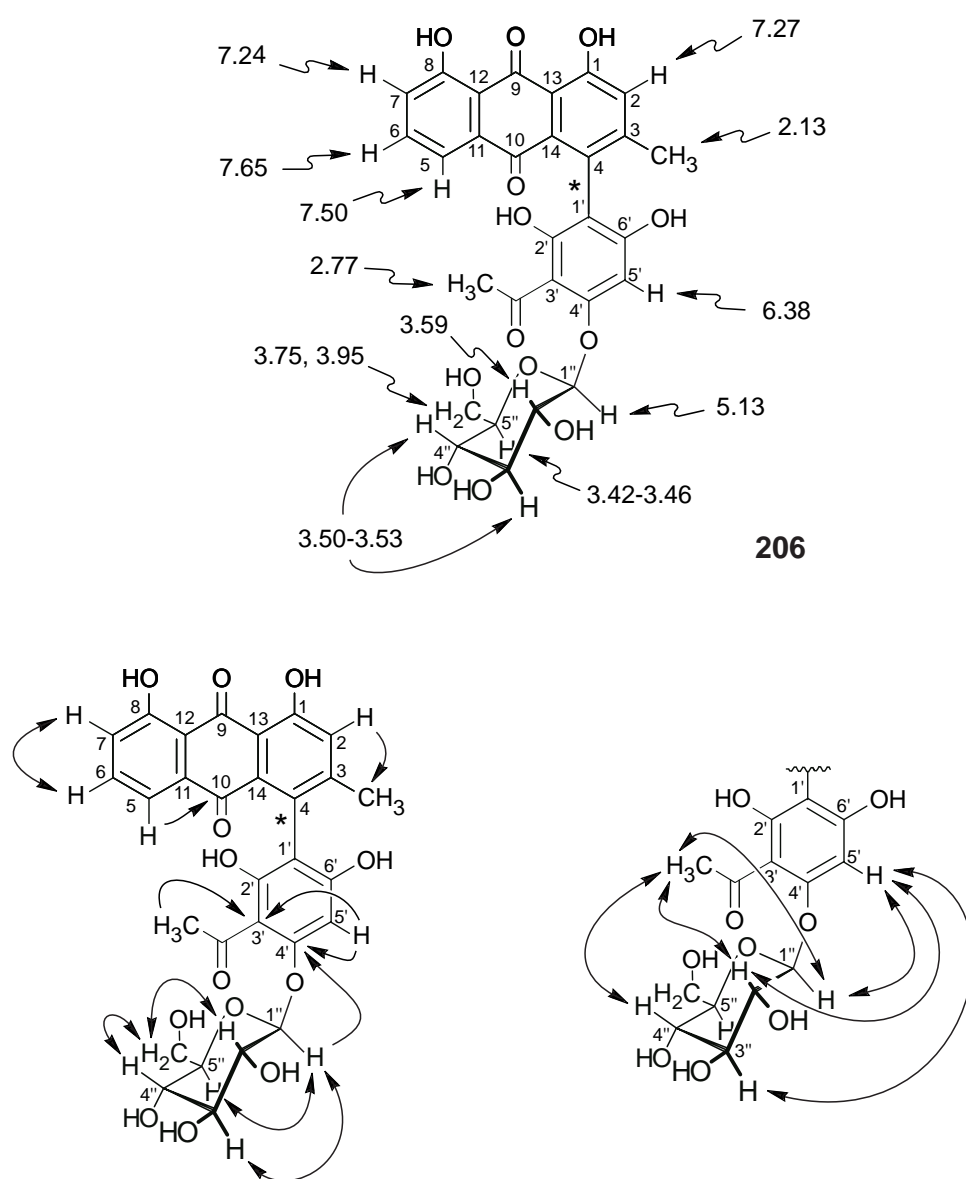
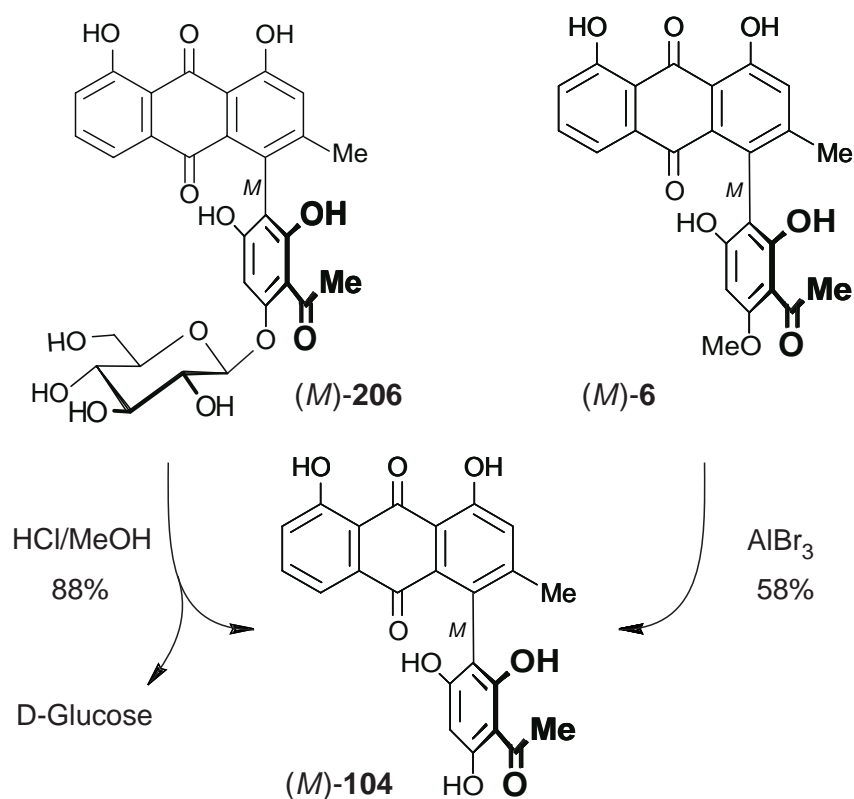


Abb. 19. Ausgewählte 1H -NMR-Verschiebungen (δ Werte in ppm), sowie HMBC (einfache Pfeile) und ROESY Wechselwirkungen (Doppelpfeile) von 4'-O-Demethylknipholon-4'- β -D-glucopyranosid

Die restlichen Resonanzen legten eine *O*-glycosidische Natur der Substanz nahe: ein Dublett bei $\delta = 5.13$ für das anomere Proton $1''\text{-H}$ und weitere Signale in der Region von $\delta = 3$ bis $\delta = 4$ ppm. Die Verschiebungen dieser Signale sowie die ^{13}C -Daten deutete auf Glucose hin, was ROESY-Interaktionen sowie Hydrolyse (Schema 58) bestätigten. Weitere ROESY Wechselwirkungen ergaben sich von $1''\text{-H}$, $2''\text{-H}$, und $3''\text{-H}/4''\text{-H}$ sowohl mit $5'\text{-H}$ als auch mit den COCH_3 -Protonen. Die Zucker-Einheit befindet sich also zwischen C- $3'$ und C- $5'$, d.h. in $4'$ -Position. Hiermit wurde der ursprüngliche Strukturvorschlag der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz, die auf der Basis von $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen die Zucker-Einheit in $6'$ -Position fixiert hatten, widerlegt. Das neue Glucosid muß die in Abb. 2 gezeigte Konstitution haben. Seine Struktur wurde durch HMBC- und HMQC-Wechselwirkungen abgesichert.^[202,203]

Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von **206** wurde dieser neue Naturstoff in konfiguratив authentisches $4'\text{-O}$ -Demethylknipholon [*(M)*-**104**] überführt, das gleichermaßen durch Demethylierung aus *(M)*-**6** erhalten wurde (Schema 58). Hierbei erwies sich das Aglycon **104**, das durch Deglycosylierung von **206** erhalten wurde, nicht nur als spektroskopisch vollkommen identisch mit synthetischem Material aus *(M)*-**6** sondern war



Schema 58. Stereochemische Identität des Glycosides **206** und Knipholon [*(M)*-**6**] durch deren jeweilige Umwandlung zu $6'\text{-O}$ -Demethylknipholon [*(M)*-**104**]

auch hinsichtlich seiner optischen Aktivität und seiner CD-Daten nicht von diesem zu unterscheiden. Das neue Glycosid ist deshalb stereochemisch identisch mit (*M*)-**6** und mit (*M*)-**104** und muß deshalb (*M*)-konfiguriert sein. Neben dem Phenylanthrachinon **104** ergab die Spaltung von (*M*)-**206** erwartungsgemäß gleichermaßen D-Glucose, das hinsichtlich ¹H-NMR, [α]_D und Cochromatographie (DC) identisch mit einer authentischen Probe war. Der neue Naturstoff **206** ist das erste Glucosid eines Phenylanthrachinons. Im Laufe dieser Untersuchungen berichtete die Gruppe von Karuso über ein weiteres Phenylanthrachinon-Glycosid, mit D-Gentobioside an *O*-8 und Knipholon selbst als Aglycon.^[203]

5.5 Gaborochinon A und B aus *B. frutescens*

Gaborochinon A (**207**) war von der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz aus *Bulbine frutescens* isoliert worden. Wie Knipholon [(*M*)-**6**] zeigte auch **207** im Aromatenbereich seines ¹H-NMR-Spektrums ein ABC-System der Protonen in 5-,6- und 7-Position ($\delta = 7.33, 7.59$ und 7.78) sowie Singulets bei 7.72 (2-H) und 6.29 (5'-H) (Abb. 20). Weitere Signale bei $\delta = 2.63$ (s, 3H) und 3.42 (s, 3H) konnten der COCH₃- und der OCH₃-Einheit einer Acetylphloroglucinol-Struktur zugeordnet werden. Der Molekülpeak wurde bei $m/z = 450$ beobachtet, was 16 Massen-Einheiten höher ist als bei Knipholon ($m/z = 434$). Ein weiterer Unterschied im Protonen-NMR-Spektrum von **207** war das Fehlen einer aromatischen Methylgruppe bei *ca.* $\delta = 2.1$ sowie die Gegenwart von zwei Dublets bei $\delta = 4.22$ und 4.51 (AB-System, $^2J = 16.5$ Hz). Aufgrund dieser Daten sollte **207** aus Aloe-Emodin, das mit einem Acetylphloroglucinol-Ether verbunden ist, aufgebaut sein. Die Position dieser Verknüpfung an C-4 ließ sich aus 2-D-Experimenten, insbesondere aus HMBC- und HMQC-Wechselwirkungen zwischen 2-H und chelatisiertem 1-OH ableiten (Abb. 20). Hiermit wurde der ursprüngliche Strukturvorschlag der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz, die auf der Basis von ¹H-NMR-Verschiebungen eine Kupplung in Position-2 vorgeschlagen hatte, widerlegt. Im Vergleich zur *O*-Methyl-Gruppe von **6** ($\delta = 3.90$) war das Methoxysignal von **207** Hochfeld-verschoben ($\delta = 3.42$), was auf den Einfluß eines Ringstrom-Effektes aufgrund der räumlichen Nähe eines Arylrestes (hier der Anthrachinon-Einheit) hinweist. Die Methoxygruppe muß sich deshalb in 2'- oder 6'-Position befinden. Beweis für die Fixierung an C-2' ergab eine ROESY-Messung, die Wechselwirkungen der Methoxygruppe sowohl mit der Acetyl-Einheit als auch mit der CH₂OH-Gruppe zeigte. Verbindung **207** muß deshalb die in Abb. 20 gezeigte Struktur haben: ein in der Seitenkette hydroxyliertes Isoknipholon. Diese Konstitution wurde durch HMBC- und HMQC-Wechselwirkungen abgesichert.^[202,204]

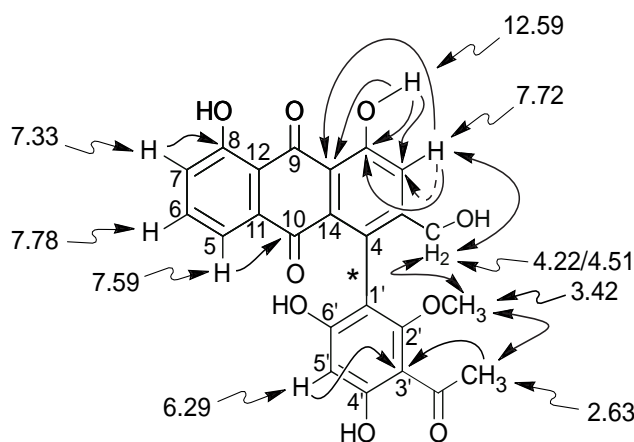
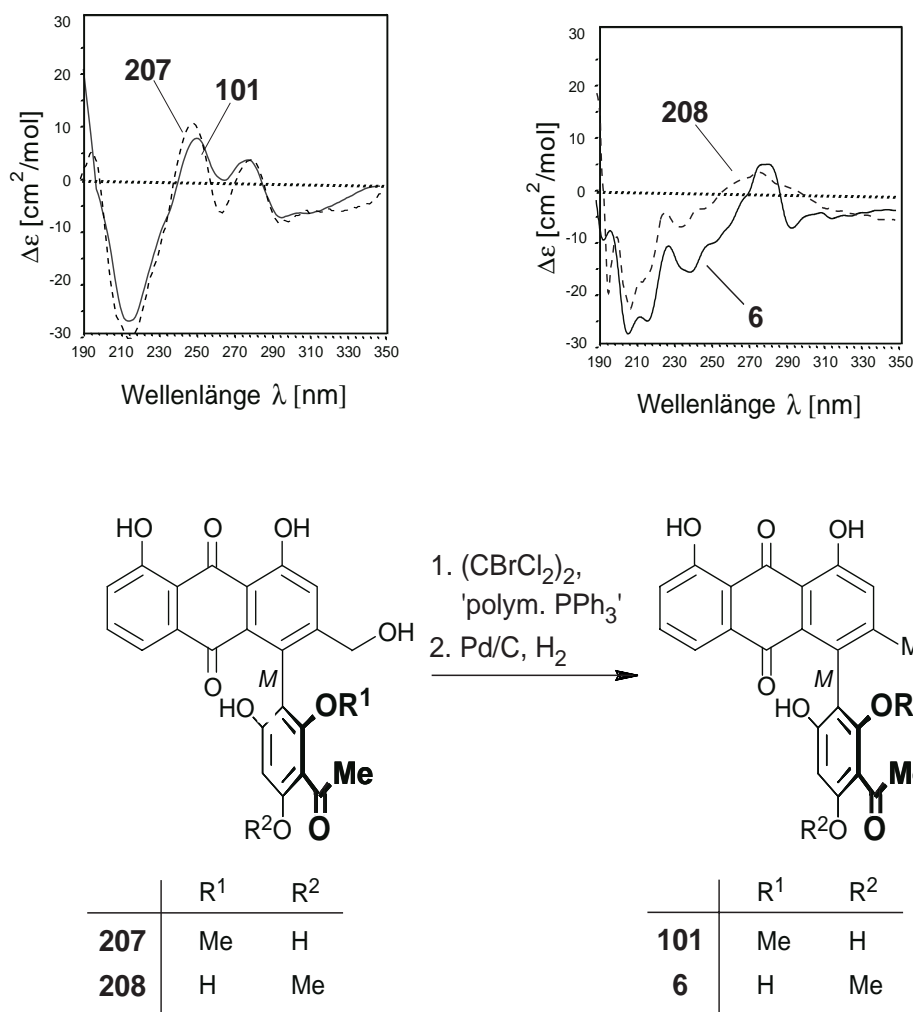
**207**

Abb. 20. Ausgewählte ^1H -NMR-Verschiebungen (δ Werte in ppm), sowie HMBC- (einfache Pfeile), HMQC- (gestrichelter Pfeil) und ROESY-Wechselwirkungen (Doppelpfeile) von Gaborochinon A (**207**)

Die starke Ähnlichkeit der CD Spektren von Gaborochinon A (**207**) sowohl mit authentischem Knipholon [(*M*)-**6**] als auch mit gleichermaßen natürlich vorkommendem Isoknipholon [(*M*)-**101**] (Schema 59) wies darauf hin, daß alle diese Verbindungen stereochemisch identisch sind und damit (*M*)-konfiguriert sein sollten. Die Stereostruktur von **207** wurde darüber hinaus durch reduktive Seitenketten-Deoxygenierung unter Verwendung der in Kapitel 4.5 etablierten zweistufigen Methode bestätigt. Hierbei wurde Isoknipholon [(*M*)-**101**] erhalten, das sich hinsichtlich seiner spektroskopischen (^1H -NMR), chiroptischen und chromatographischen Eigenschaften (DC) als vollommen identisch mit einer authentischen Probe aus *Bulbine capitata*^[129] erwies.



Schema 59. Absolute Konfiguration von **207** und **208** durch CD-Vergleich mit Isoknipholon [(*M*)-**101**] und Knipholon [(*M*)-**6**] und durch reduktive Seitenketten-Deoxygenierung von **207** und **208** zu (*M*)-**101** bzw. (*M*)-**6**

Die spektroskopischen Eigenschaften von Gaborochinon B (**208**) waren denen von Gaborochinon A [(*M*)-**207**] sehr ähnlich, und weitere Analyse der MS- und ¹³C-Daten von **208** ergab, daß Gaborochinon A und B zueinander isomer sind. Ein Unterschied war, daß die Methoxy-Gruppe von **208** im Vergleich zu der von **207** Tieffeld-verschoben war, was sich durch die in Abb. 21 eingezeichneten Wechselwirkungen erklären läßt, bei der sich die Methoxy-Gruppe nun an C-4' befindet und somit nicht länger im Einfluß des Ringstromes der benachbarten Anthrachinon-Einheit an C-1' befindet. Ein derartiger Unterschied ist bereits für Knipholon (**6**) und Isoknipholon (**101**) beschrieben.^[127,129] Alle Protonen- und Kohlenstoffsignale wurden komplett durch 1D- and 2D-NMR-Messungen zugeordnet. Wie bei Gaborochinon A [(*M*)-**207**] wurde die Konstitution durch reduktive Seitenketten-Deoxygenierung zu Knipholon [(*M*)-**6**] bestätigt, wobei gleichermaßen die stereochemische Identität dieser beiden Verbindungen abgesichert wurde (Schema 59). Gaborochinon A und B

stellen als erste, hydroxylierte Phenylanthrachinone einen neuen Strukturtyp dieser Naturstoffgruppe dar.

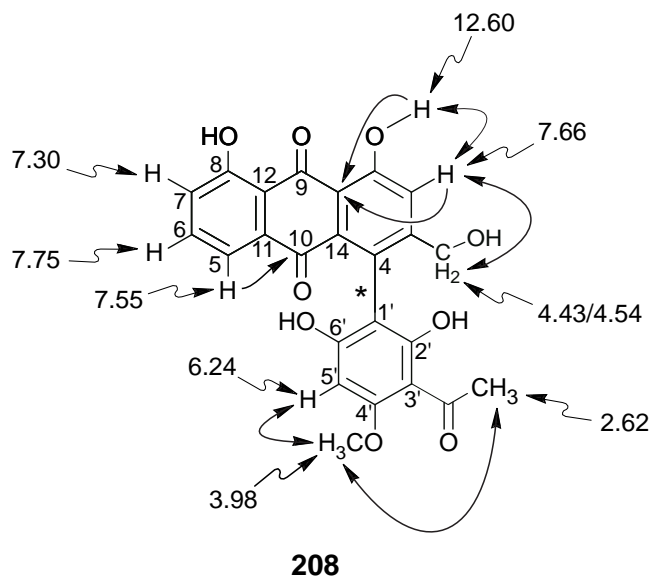


Abb. 21. Konstitution von Gaborochinon B (**208**) auf der Basis ausgewählter ¹H-NMR-Verschiebungen (δ Werte in ppm) und HMBC- (einfache Pfeile) und ROESY-Wechselwirkungen (Doppelpfeile)

Mit den hier vorgestellten vier neuen Naturstoffen sind nun insgesamt elf natürlich vorkommende Phenylanthrachinone beschrieben.^[203,204] Es ist in diesem Zusammenhang interessant anzumerken, daß alle natürlich vorkommenden Phenylanthrachinone, die bisher stereochemisch untersucht sind, die gleiche Anordnung an der Achse besitzen.^[144] Dies unterstützt unsere frühere biosynthetische Annahme^[184] einer 'direkten', Enzymkontrollierten Biaryl-Kupplung von Knipholon und Knipholon-artigen Phenylanthrachinonen in Pflanzen.

6 Antiplasmodiale Aktivität natürlicher und unnatürlicher Phenylanthrachinone

Jedes Jahr sterben weltweit *ca.* zwei Millionen Menschen an Malaria mit steigender Tendenz.^[205] Aufgrund zunehmender Verbreitung, aber auch wegen des Aufkommens von Resistenzen gegen das immer noch weitverbreitete Chloroquin, werden neue Heilmittel gegen diese schlimmste tropische Infektionskrankheit dringend benötigt.^[205,206] Hinsichtlich der vielversprechenden antiplasmodialen Aktivität einiger natürlicher Phenylanthrachinone *in vitro* gegen *Plasmodium falciparum*^[49] (vgl. 4.1) wurden die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Verbindungen gleichermaßen auf ihre antiplasmodialen Eigenschaft getestet.^[207]

Hierbei zeigten auch die neuen Phenylanthrachinon-Naturstoffe Bulbine-Knipholon [(*P*)-**183**] und das Glycosid (*M*)-**206** eine interessante Aktivität, die für beide Verbindungen im Bereich der bereits bekannten natürlich vorkommenden Phenylanthrachinone (*M*)-**6**, (*P*)-**103** und (*M*)-**104** lag (Tabelle 1). Interessanterweise war die hydroxylierte Verbindung (*M*)-**207** im Vergleich hierzu um den Faktor 10 weniger potent, und sein Isomer (*M*)-**208** zeigte keine Aktivität mehr. Sämtliche synthetischen biaryllischen Vorstufen, wie **174** und **178**, sowie die vereinfachten Dideoxyanaloga **122**, **124** und **126** zeigten moderate bis gute Aktivitäten mit IC₅₀-Werten von 0.326 µg/ml für (*P*)-**174** bis 1.17 µg/ml für (*rac*)-**126**. Das beste Ergebnis wurde nach wie vor (vgl. 4.1) für das Anthron (*M*)-**100** (IC₅₀: 0.161 µg/ml) erhalten, das im Bereich des Standards Chloroquin (IC₅₀: 0.141 µg/ml) liegt. Beim Vergleich von (*P*)-**174**, das nach (*M*)-**100** die aktivste Verbindung in diesem Test war, mit einer entsprechenden Acetylverbindung wie (*M*)-**104** fällt auf, daß die Carbonylfunktion in der 'unteren' Molekülhälfte für Aktivität nicht von Bedeutung sein sollte, ein Trend, der auch bei den Modellverbindungen (vgl. **124** und **126**) seine Entsprechung findet. Absolut notwendig ist jedoch das Vorliegen des kompletten dreidimensionalen Phenylanthrachinon-Grundgerüsts. Nicht nur die lactonartigen Strukturen, wie **177** oder **171**, sondern auch die reinen Anthrachinone (z.B. **105**, **139**, **147**, **161**) oder die Acetylphloroglucinol-Einheiten (z.B. **119**) sowie die vereinfachten Phenyl-naphthaline wie **115** sind vollkommen inaktiv. Gleichermäßen keinen Effekt hat das biaryllische Anthracen (*M*)-**123**. Keines der Phenylanthrachinone zeigte signifikante Zytotoxizität auf menschliche Zellen, so daß die antiplasmodiale Aktivität als recht spezifisch angesehen werden kann.

Tab. 1. Aktivitäten gegen *Plasmodium falciparum* (Stamm: K1), *Trypanosoma cruzi*, *T. brucei rhodesiense* und *Leishmania donovani* und Zytotoxizitäten gegen menschliche Zellen (L6) ausgewählter Phenylanthrachinone und davon abgeleiteten Verbindungen

Verbindung	IC ₅₀ [$\mu\text{g/mL}$]				IC ₅₀ / MIC [$\mu\text{g/ml}$] Zytotoxizität (L6)
	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. b. rhodesiense</i>	<i>L. donovani</i>	
Standard	0.141 ^[a]	0.398 ^[b]	0.0024 ^[c]	48.2 ^[d]	2.8 (IC ₅₀) ^[e] > 90 (MIC)
(M)-6	0.672	7.61	9.31	> 30	33(MIC)
(M)-100	0.149	1.5	13.12	n.e. ^[f]	3.7 (MIC)
(P)-103	1.06	n.d. ^[g]	n.d. ^[g]	n.d. ^[g]	n.d. ^[g]
(M)-104	0.512	13.65	5.7	> 10	30 (MIC)
(M)-183	0.751	5.58	9.99	10	> 90 (MIC)
(M)-206	0.410	6.8	0.7	> 30	90 (MIC)
(M)-207	0.480	33.1	5.1	> 30	> 90 (MIC)
(M)-208	> 5.00	>90	45.5	> 30	> 90 (MIC)
105	> 5.00	n.d. ^[g]	n.d. ^[g]	> 30	>90 (MIC)
106	> 5.00	86.0	24.2	> 30	n.a. ^[h]
(rac)-115	> 5.00	n.d. ^[g]	32.25	> 30	90 (MIC)
13	> 5.00	44.1	2.86	> 10	88.0 (IC ₅₀)
119	> 5.00	n.d. ^[g]	n.d. ^[g]	> 30	> 90 (MIC)
(M)-123	> 5.00	38.6	3.34	> 30	>90 (IC ₅₀)
(rac)-122	1.05	13.13	15.05	> 30	90
(rac)-124	0.677	13.26	2.91	22.7 ^[i]	67.4 (MIC)
(rac)-126	1.17	> 90	4.6	> 30	> 90 (MIC)
139	> 5.00	> 90	11.36	> 30	> 90 (MIC)
147	> 5.00	4.84	10.68	> 3.3	10 (IC ₅₀)
161	> 5.00	85.8	2.765	> 30	> 90 (IC ₅₀)
171	> 5.00	2.27	4.185	> 30	58.2 (IC ₅₀)
(M)-174	0.714	16.8	2.875	> 10	18.9 (IC ₅₀)
(P)-174	0.326	7.58	5.505	> 10	10.3 (IC ₅₀)
177	> 5.00	82.82	29.48	> 30	31.4 (MIC)
(P)-178	0.739	8.52	6.31	> 10	16.9 (MIC)

[a] Chloroquin. - [b] Benznidazol. - [c] Melarsoprol. - [d] Pentostam. - [e] Mefloquin. - [f] Nicht bestimmt aufgrund von Zytotoxizität. - [g] Nicht bestimmt. - [h] Nicht anwendbar; Aktivität überstieg Cytotoxizität nicht. - [i] Makrophagen mit Amastigoten infiziert.

Aufgrund dieser interessanten Aktivitäten erschien die Untersuchung weiterer antiprotozoischer Eigenschaften, nämlich gegen *Trypanosoma cruzi* (den Erreger der Chagas-

Krankheit), *T. brucei rhodesiense* (den Erreger der afrikanischen Schlafkrankheit) und *Leishmania donovani* (verantwortlich für Leishmania), vielversprechend. Knipholon [(M)-6], seine natürlichen Derivate (M)-100, (M)-104 und (M)-206 und einige seiner synthetischen Vorstufen wie 161, 174 und (P)-178 sowie die vereinfachten Dideoxyanaloga 122 und 124 zeigten moderate bis gute Aktivität gegen *T. cruzi*, wobei sich wiederum das Anthron (M)-100 am potentesten erwies (IC₅₀: 1.5 µg/ml). Interessanterweise war auch der reine Anthrachinon-Baustein 147, der keinen Effekt auf *P. falciparum* (siehe oben) hatte, aktiv gegen *T. cruzi*. Nur sehr geringe Aktivitäten der untersuchten Verbindungen gegen *T. b. rhodesiense* und zumeist keine Aktivität gegen *L. donovani* wurden beobachtet, was darauf hinweist, daß die beobachtete antiplasmodiale Aktivität relativ Pathogen-spezifisch ist.

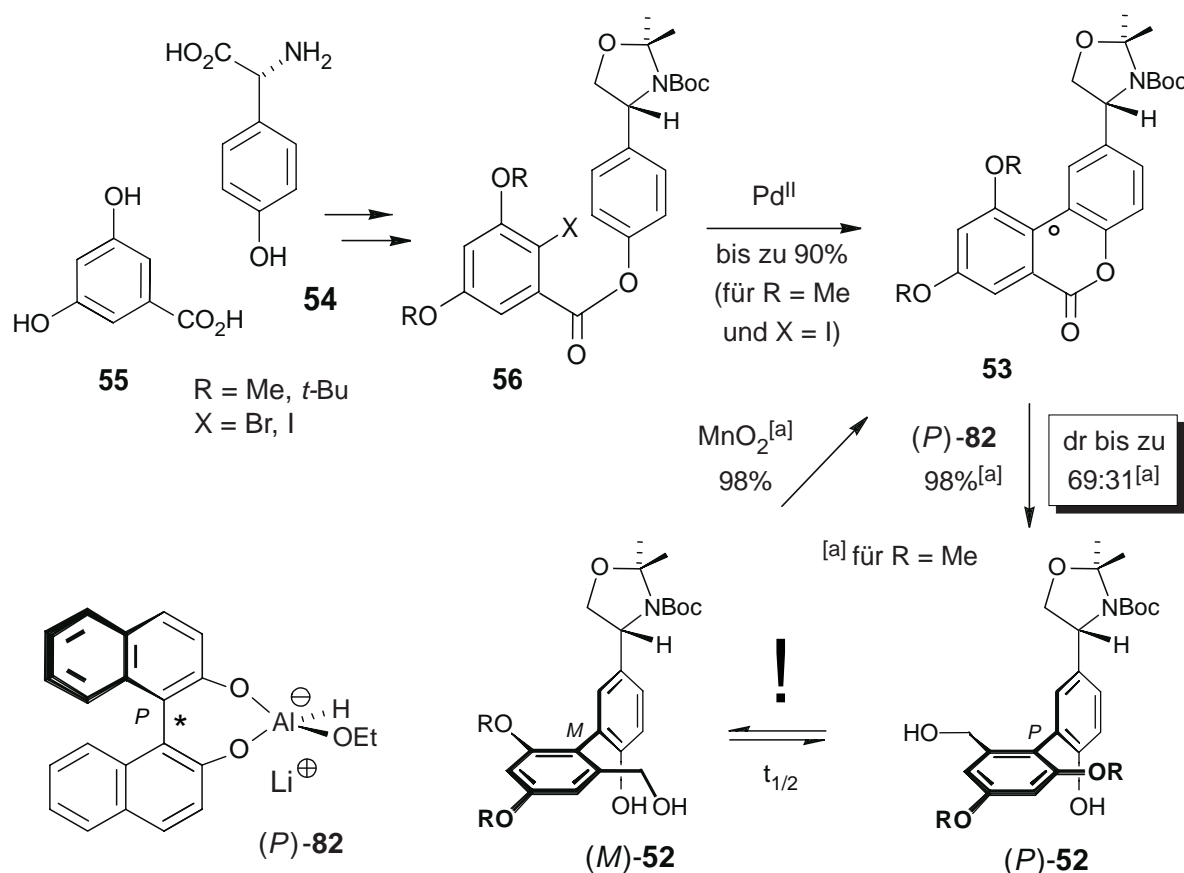
Zusammenfassend ist bei dieser grundlegenden Untersuchung zu antiprotozoischen Eigenschaften der im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Verbindungen die Tatsache bemerkenswert, daß die Aktivitäten der untersuchten dreidimensionalen Phenylanthrachinone relativ ähnlich sind. Eine Aktivitätssteigerung der Naturstoffe durch chemische Modifizierung gelang nicht. Es konnten jedoch erste vereinfachte, ebenfalls aktive Verbindungen gefunden werden. Durch die hier erhaltene breite Basis an Testwerten unterschiedlichster Substanzen werden CoMFA-Untersuchungen ermöglicht, die weitere Aufschlüsse über die strukturellen Voraussetzungen dieser biologischen Aktivitäten von Phenylanthrachinonen liefern könnten.

stereoselektiv aufzubauen. Weiterhin wurden die Strukturen neuer, bislang unbekannter Naturstoffe aus afrikanischen Heilpflanzen aufgeklärt.

Im einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt.

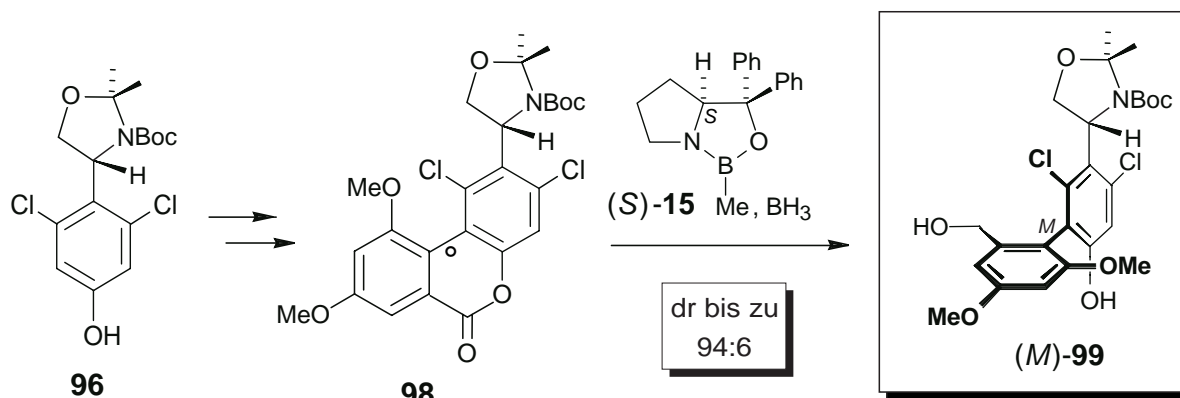
1. Stereoselektive Synthese des AB-Biarylfragmentes von Vancomycin (2)^[123]

Ausgehend von der Aminosäure **54** und der Benzoesäure **55** wurden eine Reihe unterschiedlich substituierter Ester **56** synthetisiert und diese anschließend in Cyclisierungsreaktionen zu dem Lacton **53** eingesetzt. Die besten Ergebnisse wurden hierbei mit einem Ioddimethoxyester erzielt. Die konfigurativen labilen, weil cyclischen Verbindungen **53** wurden in guten chemischen Ausbeuten atropselektiv zu (*P*)-**52** geöffnet, wobei es möglich war, das gleichermaßen erhaltene, chromatographisch abtrennbare Minderatropisomer (*M*)-**52** oxidativ zu dem Lacton zu recyceln. Die niedrigen Diastereoselektivitäten dieser Ringöffnungsreaktion wurden durch eine unerwartete, bei Raumtemperatur langsam ablaufende Isomerisierung von **52** erklärt.



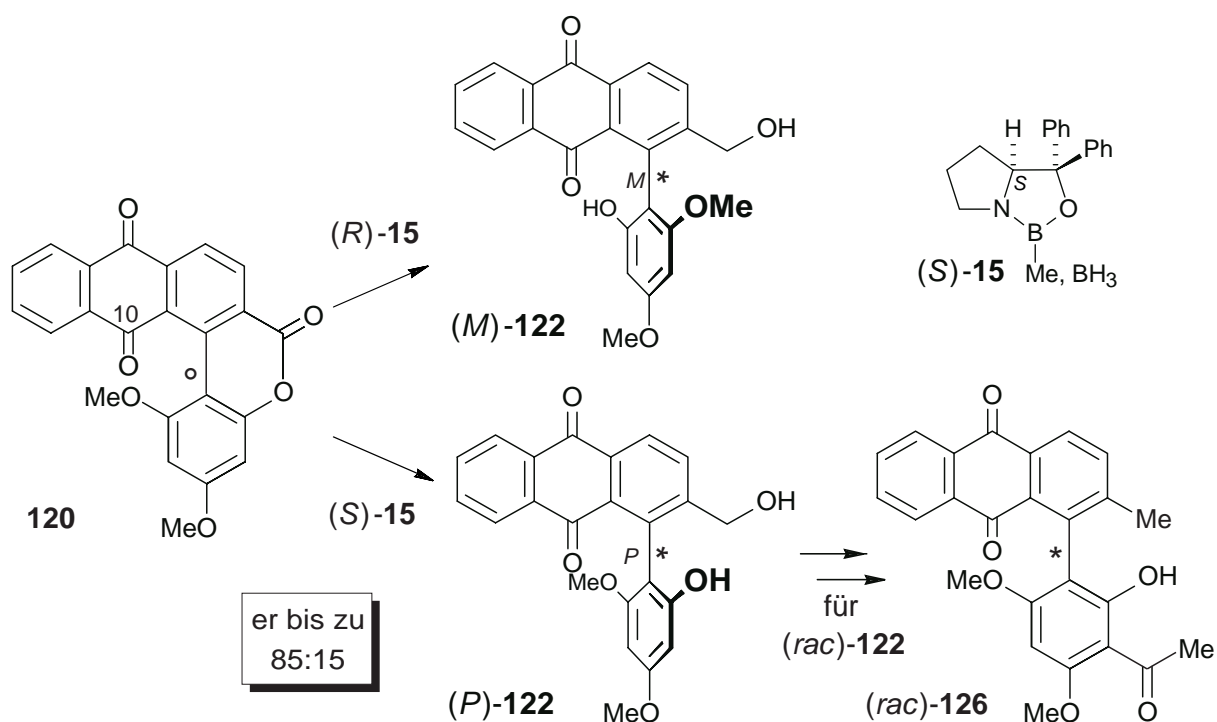
Unter Verwendung des Dichlorphenols **96** wurde das im Vergleich zu **53** sterisch gehindertere, aber immer noch konfigurativen labile Lacton **98** synthetisiert.

Ringöffnungsreaktionen dieses Intermediates verliefen in guten Atropselektivitäten zu (*M*)-**99**, das sich als konfiguratив stabil erwies und somit in zukünftigen synthetischen Arbeiten eingesetzt werden kann.

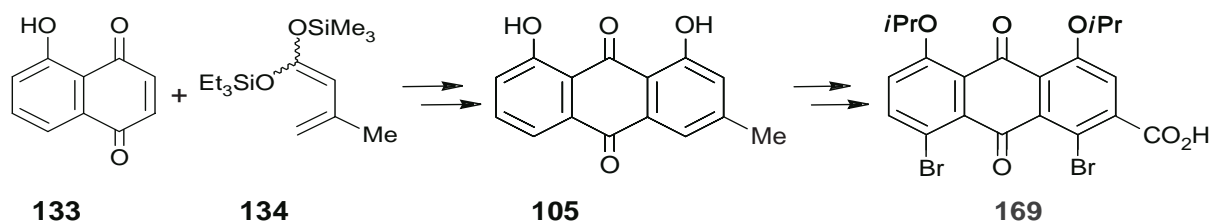


2. Erste, atropselektive Totalsynthese von Knipholon [(*M*)-**6**] und verwandten Phenylanthrachinon-Naturstoffen^[37,49,50,144,184,199]

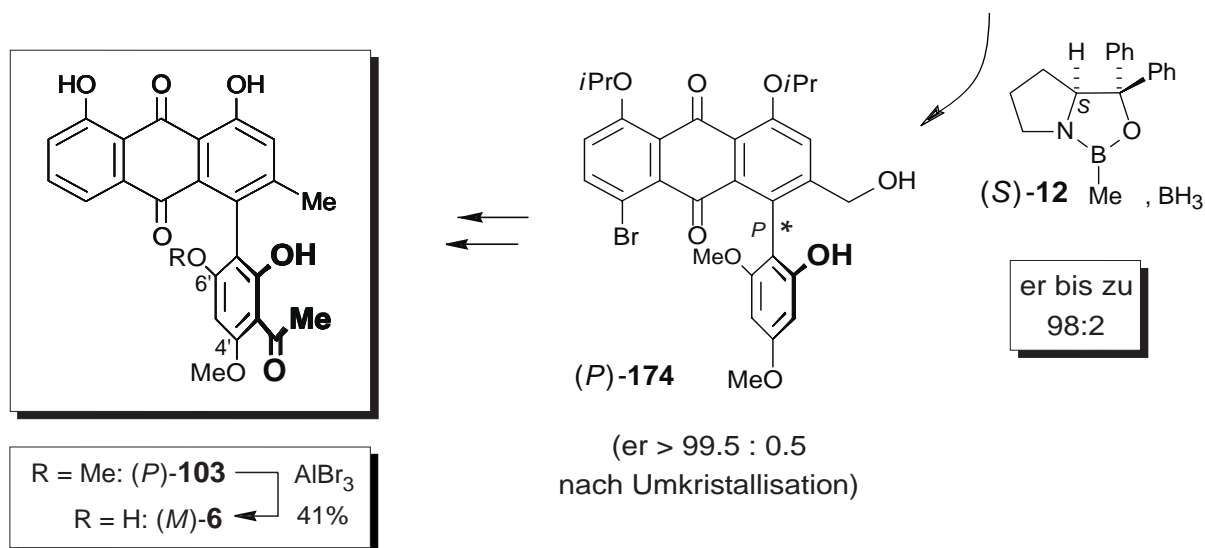
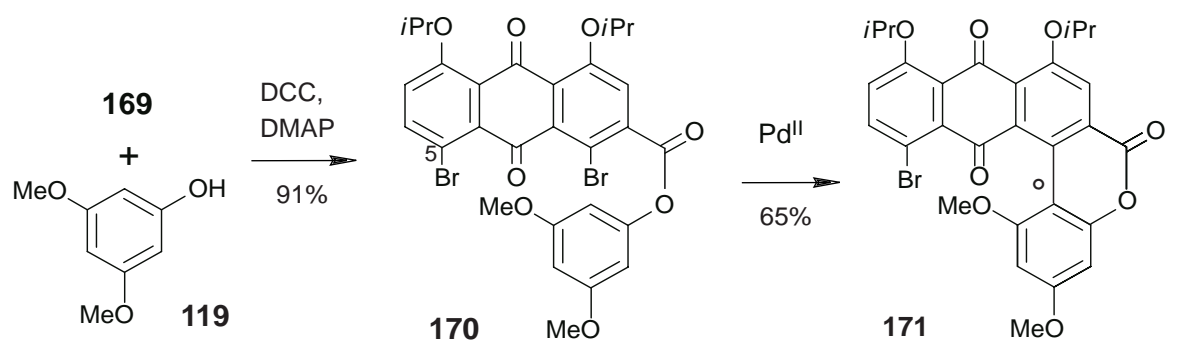
Im Rahmen eines vereinfachten Modellsystems konnte gezeigt werden, daß Lactone des Typs **120** trotz der sterischen Hinderung durch die Carbonylgruppe an C-10 noch konfiguratив labil sind. Sie lassen sich sowohl chemo- als auch stereoselektiv mit chiralen Nucleophilen atropdivergent wahlweise zu den nun konfiguratив stabilen Alkoholen (*M*)-**122** oder (*P*)-**122** überführen. Erste Knipholon-Analoga (z.B. **126**) wurden dargestellt. Einer der Schlüsselschritte war hierbei eine späte Einführung der Acetylgruppe durch regioselective Friedel-Crafts-Acylierung oder *ortho*-selective Fries-Verschiebung.



Bei der Synthese der authentischen Phenylanthrachinon-Naturstoffe erwies es sich aufgrund der Bildung regioisomerer Produkte als effektiver, gleich zwei Bromatome in das durch Cycloaddition aus **133** und **134** aufgebaute Anthrachinon-Grundgerüst **105** einzuführen und nach stufenweiser Seitenkettenoxidation die Säure **169** als chinoiden Baustein zu verwenden.

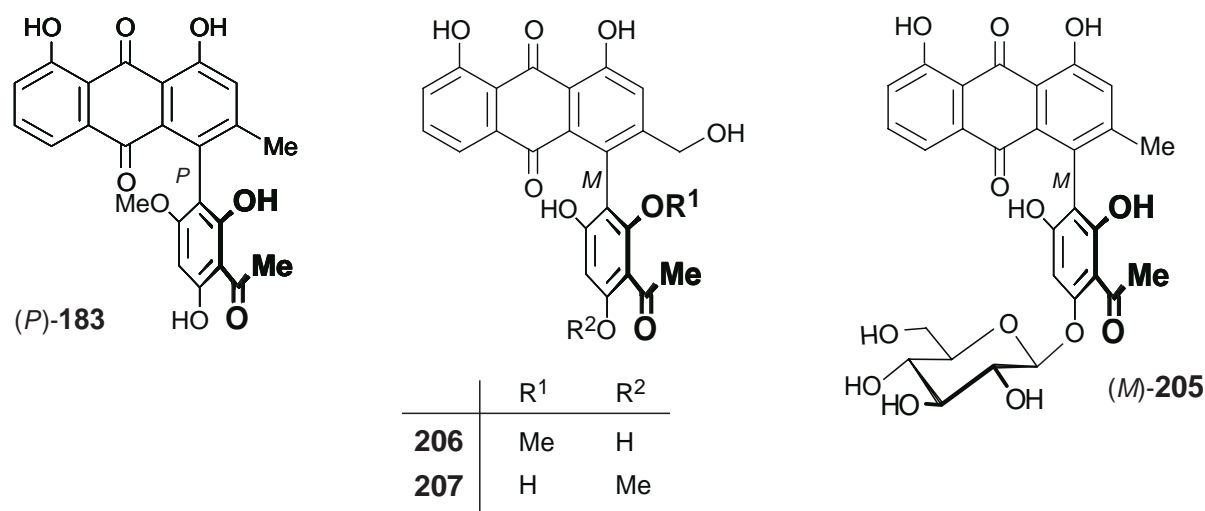


Der aus **169** und dem Phenolbaustein **119** erhaltene Ester **170** cyclisierte trotz des zusätzlichen Substituenten in 5-Position in glatter Reaktion zu **171**. Das so erhaltene Lacton wurde mit verschiedenen, teilweise chiralen, *H*- und *O*-Nucleophilen geöffnet, wobei hierbei die besten Ergebnisse mit Oxazaborolidin-assistiertem Boran erhalten wurden. Vervollständigung der Totalsynthese von Knipholon [(*M*)-**6**] gelang durch regioselektive Demethylierung des gleichermaßen natürlich vorkommenden 6'-*O*-Methylethers (*P*)-**103** nach einer zunächst an einem vereinfachten System entwickelten Methode. Nicht weniger als vier weitere natürlich vorkommende Phenylanthrachinone wurden totalsynthetisch erschlossen.



3. Isolierung und Strukturaufklärung neuer Phenylanthrachinon-Naturstoffe aus afrikanischen Heilpflanzen^[199,202]

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz (University of Botswana) wurden aus Pflanzen der Gattung *Bulbine* (Asphodelaceae), die eine zum Teil beachtliche Bedeutung in der Naturheilkunde besitzen, neuartige Phenylanthrachinon-Naturstoffe isoliert. Neben dem Knipholon-Isomer Bulbine-Knipholon [(*M*)-183] wurden die ersten hydroxylierten Phenylanthrachinone, Gaborochinon A und B [(*M*)-206, (*M*)-207], und das erste Phenylanthrachinon-Glucosid [(*M*)-205] entdeckt. Zur kompletten Strukturaufklärung fanden spektroskopische Methoden sowie chemische und synthetische Verfahren Anwendung. Bulbine-Knipholon [(*M*)-183] wurde mit Hilfe des 'Lacton-Konzeptes' dargestellt.



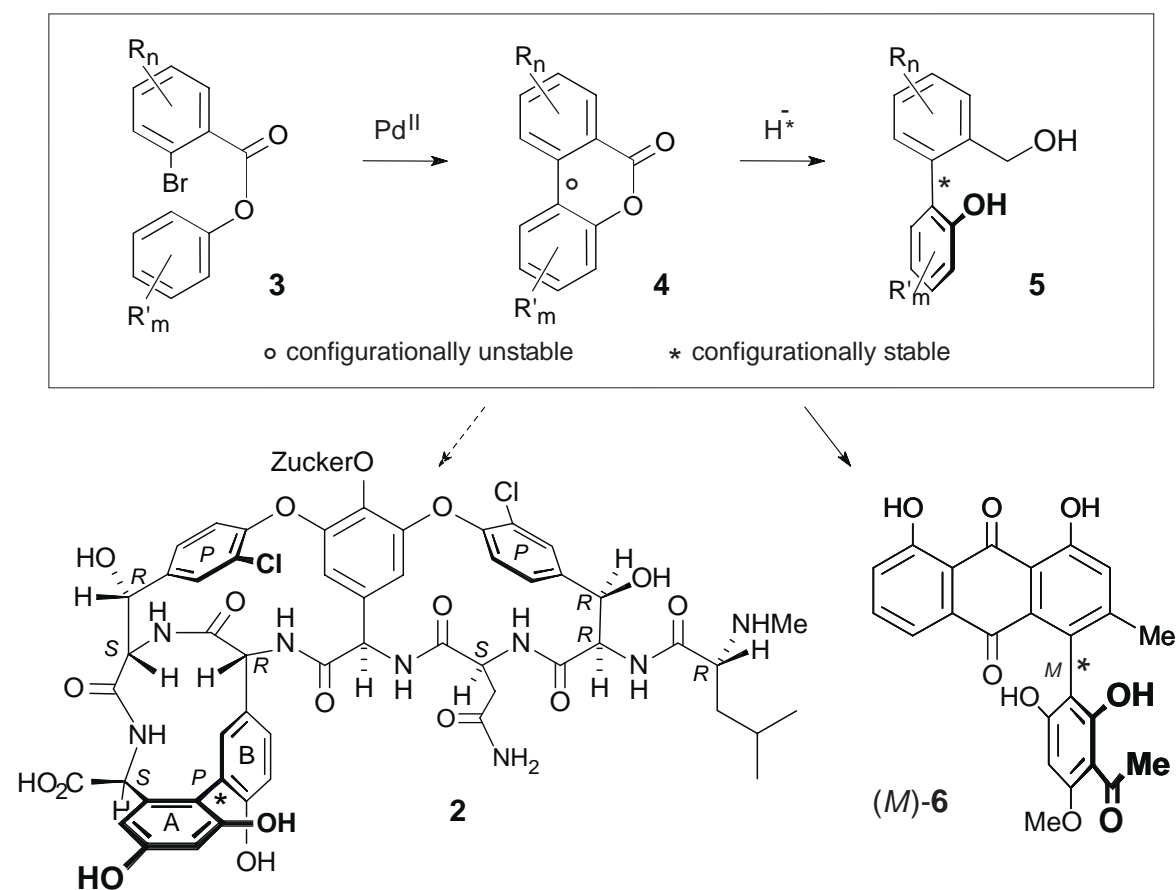
Die antiplasmodiale Aktivität von Phenylanthrachinonen und verwandten Verbindungen wurde am Tropeninstitut in Basel untersucht. Hierbei erwies sich eine Phenylanthron-Struktur am aktivsten. Erste gleichermaßen aktive, aber vereinfachte synthetische Analoga wurden gefunden.

Abschließend kann festgestellt werden, daß im Rahmen dieser Arbeit der stereoselektive Zugang zu einem konfigurativen Biarylfragment von Vancomycin (**2**) geebnet wurde, wobei verschiedene Schutzgruppenstrategien verfolgt wurden. Weiterhin gelang eine erste, zudem atropselektive Totalsynthese von Knipholon [(*M*)-6] und verwandten Phenylanthrachinonen, die den ersten stereoselektiven Zugang zu Biarylthrachinonen im allgemeinen darstellt. Die Entdeckung und Strukturaufklärung neuartiger natürlich vorkommender Phenylanthrachinone rundete diese Arbeit ab.

8 Summary

Axially chiral natural products are attractive synthetic targets due to their interesting three-dimensional structures and their biological activities. Representatives of this group of compounds are the biaryl heptapeptide vancomycin (**2**), a clinically valued antibiotic, and the phenylanthraquinone knipholone [(*M*)-**6**], which exhibits highly promising antiplasmodial activity.

For the regio- and stereoselective construction of biaryllic compounds the 'lacton concept' has been developed in our group. Accordingly, the two aromatic building blocks are first fixed together *via* an ester-type bridge as in **3** and subsequently coupled intramolecularly to give the biaryl lactone **4**. In a second step, this still configurationally labile key intermediate is cleaved atroposelectively using chiral nucleophiles in the sense of a dynamic kinetic resolution.



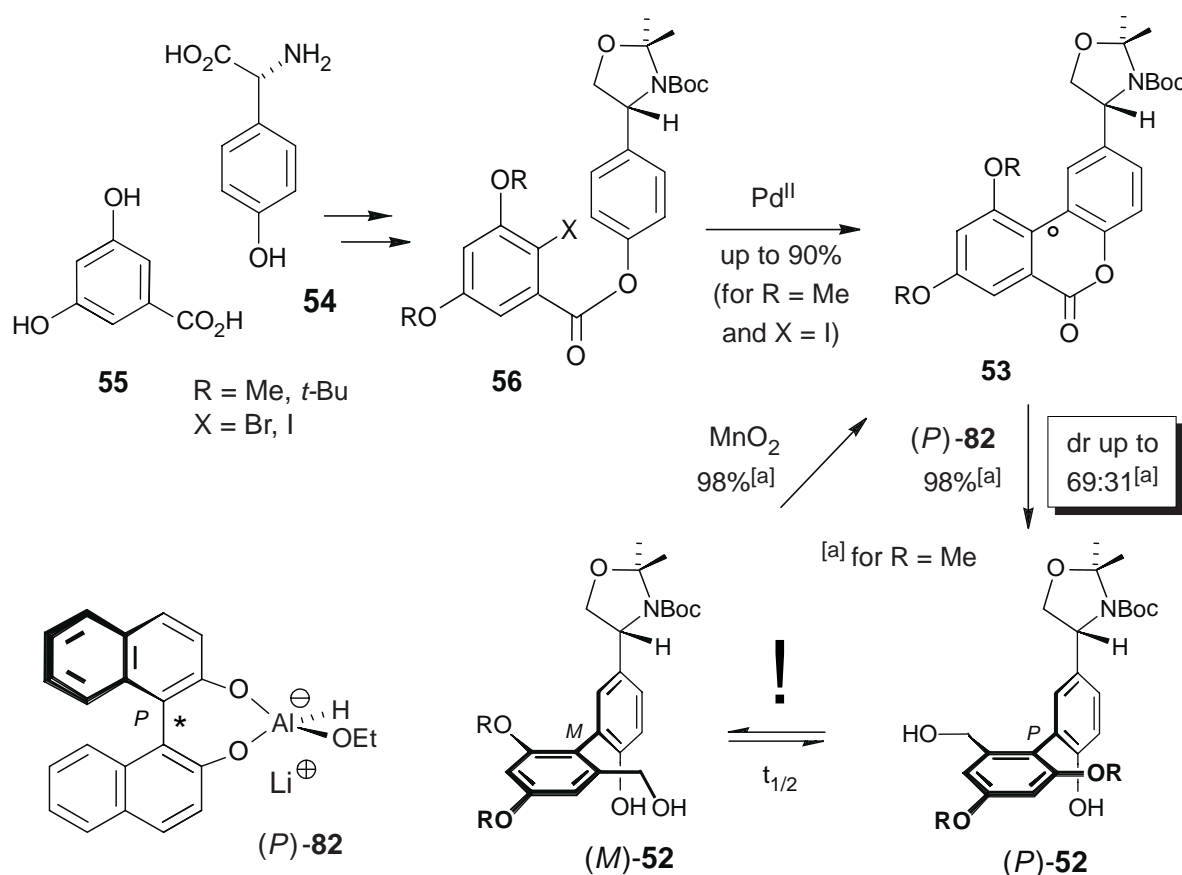
During this thesis by applying the procedure a first, moreover atroposelective total synthesis of knipholone [(*M*)-**6**] and related natural phenylanthraquinones was achieved and in cooperation with the group of Prof. B.H. Lipshutz (University of California, Santa Barbara, USA) a stereoselective preparation of the AB-Biaryl Fragment of vancomycin (**2**) succeeded.

Furthermore, the structure of new, previously unknown natural products from African medicinal plants was elucidated.

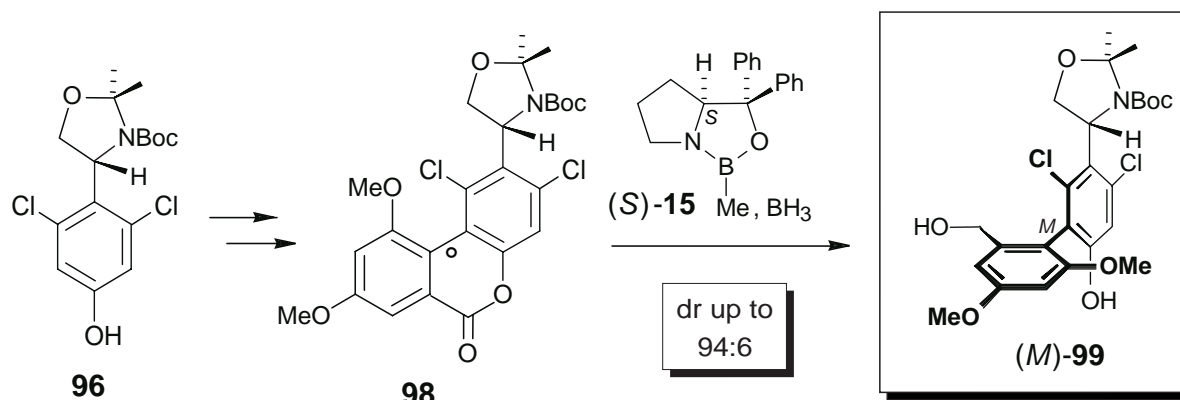
In detail, the following results were obtained.

1. Stereoselective Synthesis of the AB-Biaryl Fragment of Vancomycin (2)^[123]

Starting from amino acid **54** and benzoic acid **55** a number of differently substituted esters **56** were synthesized and subsequently submitted to cyclization reactions to give lactones of type **53**. Best results were attained with an iododimethoxyester. These configurationally labile, cyclic compounds **53** were cleaved atroposelectively in good chemical yields to give (*P*)-**52** along with the here undesired, chromatographically separable minor atropoisomer (*M*)-**52**, which can be recycled oxidatively back to lactone **53**. The low diastereoselectivities of this ring cleavage reaction were explained by an unexpected, slow isomerization of **52** at room temperature.

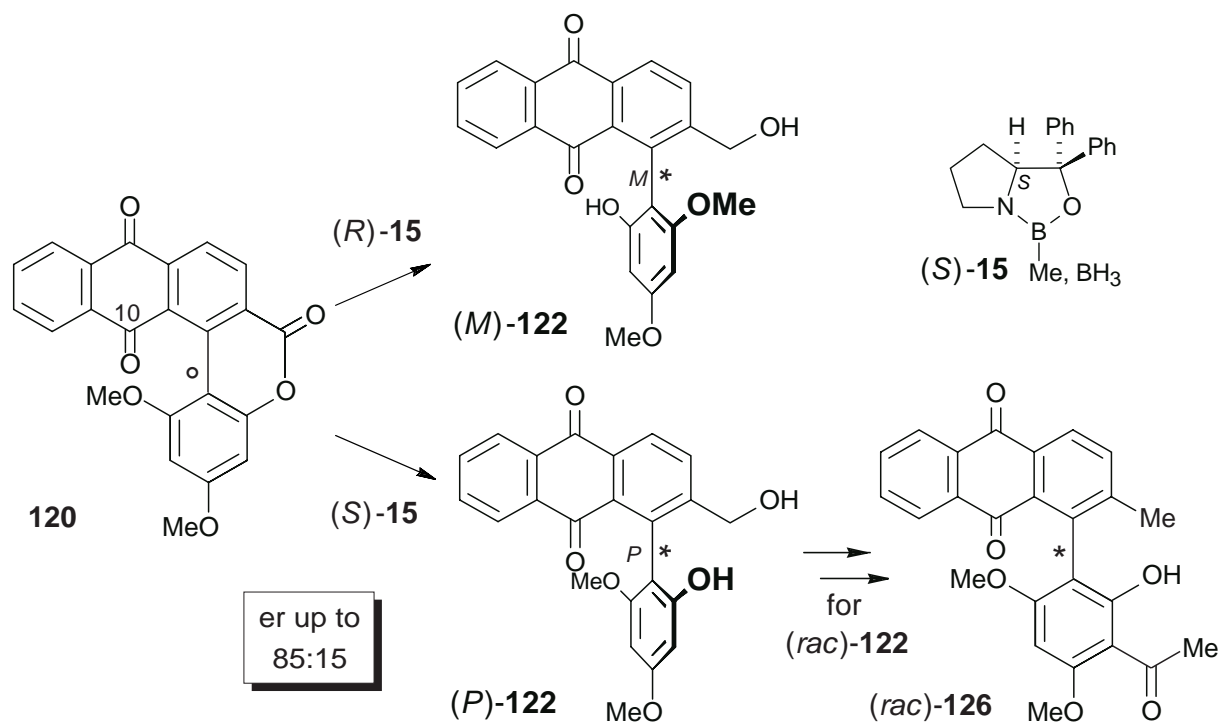


Using the dichlorophenol **96** the sterically more hindered (as compared to **53**), but still configurationally labile lactone **98** was synthesized. Ring cleavage of this intermediate proceeded with good atroposelectivities to give (*M*)-**99**, which was shown to be configurationally stable and can thus be used for further synthetic work.

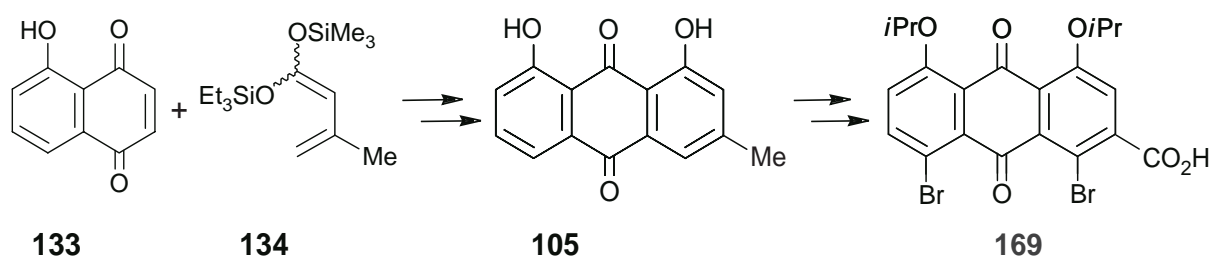


2. First, atroposelective total synthesis of knipholone [(*M*)-6] and related phenylanthraquinones^[37,49,50,144,184,199]

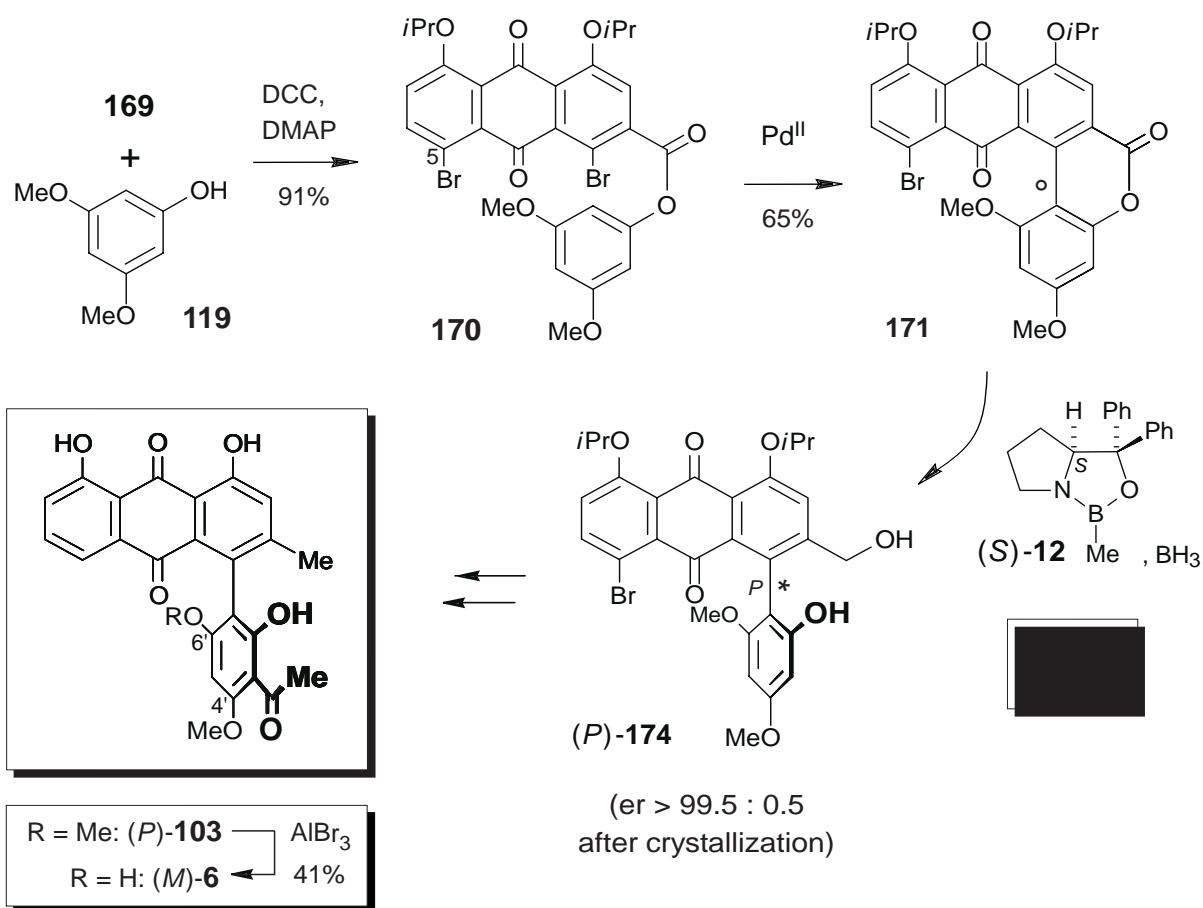
Within the scope of a simplified model system it was demonstrated that lactones of type **120** are configurationally labile despite the steric hindrance exerted by the carbonyl group on C-10. They can be cleaved both chemo- and stereoselectively using chiral nucleophiles to obtain either of the now configurationally stable alcohols, (*M*)-**122** or (*P*)-**122**. First knipholone-analogs like **126** were prepared by employing a late introduction of the acetyl group either by a regioselective Friedel-Crafts acylation or an *ortho*-selective Fries-rearrangement in one of the key steps.



In the course of the total synthesis of the authentic phenylanthraquinone natural products it proved to be more effective to introduce two bromine atoms into the anthraquinone core **105**, which was accessible by cycloaddition from **133** and **134**, and to use, after stepwise oxidation, the acid **169** as the quinoid building block.

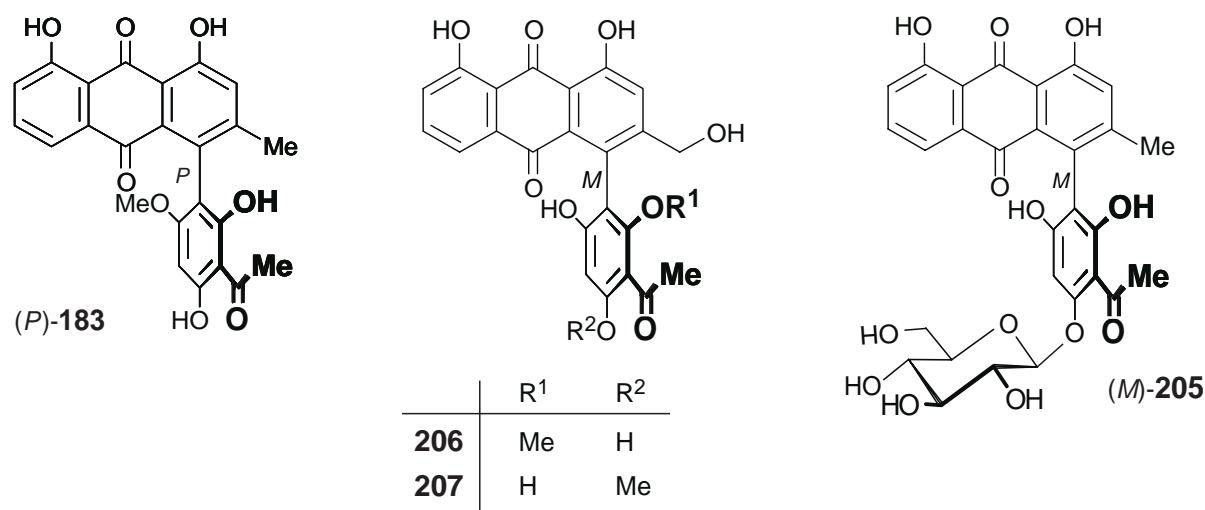


With kinetic control, the ester **170**, as obtained from **169** and the phenolic fragment **119**, cyclized smoothly, despite the additional substituent in the 5-position to give **171**. This lactone was cleaved with different, chiral and non-chiral, *H*- and *O*-nucleophiles, with oxazaborolidine-assisted borane giving best results. Completion of the total synthesis of knipholone [(*M*)-**6**] was effected by regioselective demethylation of the likewise natural 6'-*O*-methylether (*P*)-**103** using a method previously elaborated on a simplified system. No less than four further naturally occurring phenylanthraquinones were prepared by total synthesis.



3. Isolation and structure elucidation of new phenylanthraquinone natural products from African medicinal plants^[199,202]

In cooperation with the group of Prof. Abegaz (University of Botswana) new types of natural phenylanthraquinones were isolated from plants of the genus *Bulbine* (Asphodelaceae), which have for some part a considerable significance in traditional medicine. Besides the knipholone isomer bulbine-knipholone [(*M*)-**183**], the first hydroxylated phenylanthraquinones, gaboroquinone A [(*M*)-**206**] and B [(*M*)-**206**] and the first phenylanthraquinone glucoside [(*M*)-**205**] were discovered. For complete structural elucidation spectroscopic, as well as chemical and synthetic methods were applied. Bulbine-knipholone [(*M*)-**183**] was prepared using the 'lacton concept'.



The antiplasmodial activity of phenylanthraquinones and related compounds was evaluated at the tropical institute in Basel. A phenylanthrone-type structure was shown to be most potent. First, likewise active, but simplified synthetic knipholone-analogs were discovered.

In conclusion, during this thesis a stereoselective approach to a configurationally stable biaryl fragment of vancomycin (**2**) was established requiring the study of different protective group strategies. In addition, a first, moreover atroposelective total synthesis of knipholone [(*M*)-**6**] and related phenylanthraquinones was achieved, which furthermore presents the first stereoselective approach to biarylanthraquinones in general. Finally, this thesis was completed by the discovery and structure elucidation of new types of natural phenylanthraquinones.

EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

1.1 Verwendete Meßgeräte

Schmelzpunkte: Sämtliche Schmelzpunkte wurden an einem Kofler-Heiztisch-Mikroskop der Fa. *Reichert* bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Infrarotspektren (IR): Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem *Perkin-Elmer-1420*-Spektrometer. Die Wellenzahl ist mit $\tilde{\nu}$ bezeichnet. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$): $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden bei Umgebungstemp. an den Spektrometern AC 200, AC 250, WM 400, AMX 400 und DMX 600 der Fa. *Bruker* aufgenommen. Die chemische Verschiebung der Signale ist in ppm angegeben. Als interner Standard dienten die Resonanzsignale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei $^1\text{H-NMR}$ -Spektren [δ (CDCl_3) = 7.26 ppm, δ (CD_3SOCD_3) = 2.49 ppm, δ (CD_3OD) = 3.35 ppm, δ (CD_3COCD_3) = 2.05 ppm], bzw. ihre ^{13}C -Resonanzsignale bei $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren [δ (CDCl_3) = 77.01 ppm, δ (CD_3SOCD_3) = 39.70 ppm, δ (CD_3OD) = 49.30 ppm, δ (CD_3COCD_3) = 29.82 ppm]. Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multipllett und br = breit. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

Massenspektren: Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Massenspektren wurden die Geräte MAT-CH 7 der Fa. *Varian* und MAT 2000 der Fa. *Finnigan* verwendet. Die in Klammern gesetzten Zahlen geben die Intensität der Signale bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an.

Elementaranalysen: Die Bestimmung der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff und Schwefel wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg mit Hilfe des Gerätes *Leco CHNS-932* durchgeführt.

Drehwerte: Zur Ermittlung der optischen Aktivitäten diente ein Polarimeter der Fa. *Perkin-Elmer*. Bei einer Spaltbreite von 1 mm wurden die spezifischen Drehwerte α bei den

Wellenlängen $\lambda = 546$ nm und $\lambda = 579$ nm der Quecksilberdampfampe bestimmt. Dann wurde mit Hilfe der Drude-Gleichung^[208] auf die Natrium-D-Line ($\lambda = 589$ nm) extrapoliert:

$$\alpha_{589} = \frac{\alpha_{579} \times 3.199}{4.199 - \frac{\alpha_{579}}{\alpha_{546}}} \quad [\alpha] = \frac{\alpha \times 100}{c \times d}$$

α : gemessener Drehwert; c: Konzentration [g/100ml]; d: Schichtdicke [dm].

Circulardichroismus (CD): CD-Spektren wurden an einem *Jobin Yvon* Dichrograph CD 6 und einem *Jasco* J-715 Spectropolarimeter aufgenommen und mit der dazugehörigen Software verarbeitet. Die differentiellen Absorptionskoeffizienten $\Delta\epsilon$ [cm²/mol] bei einer bestimmten Wellenlänge λ [nm] wurden in Ethanol als Lösungsmittel bestimmt.

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Kieselgel-DC-Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Fa. *Merck* verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurden die Fluoreszenzlösung bei 254 nm, die Anregung der Eigenfluoreszenz bei 366 nm sowie das Färbeverhalten gegenüber ethanolischer Eisen(III)chlorid-Lösung genutzt.

Säulenchromatographie (SC) und Säulenfiltration (SF): Als Säulenfüllmaterial wurde Kieselgel 0.063 - 0.2 mm oder 0.032 – 0.063 mm der Fa. *Merck* benutzt. Desaktivierung des Kieselgels erfolgte mit 7.5 Gewichtsproz. konz. NH₃. Weiterhin fand Aluminiumoxid von *ICN* und Sephadex LH-20 der Fa. *Pharmacia* Verwendung. Die Säulen wurden naß befüllt.

Präparative Schichtchromatographie (PSC): Es wurden 20 x 20 cm Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. *Merck* mit Konzentrierungszone und einer Schichtdicke von 1 oder 2 mm benutzt.

Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) an chiraler Phase: Zur Bestimmung der Enantiomeren- und Diastereomeren-Verhältnisse wurde eine Anlage bestehend aus einer *Waters* 510 HPLC Pumpe, einem *Rheodyne* 7125 Syringe Loading Sample Injector, einem *ERC-7215-UV*-Detektor und einem *Shimadzu-C-R6-A*-Chromatopac-

Integrator verwendet. Als stationäre Phase diente die analytische Säule (4.6 x 250 mm) Chiralcel OD-H der Fa. *Daicel*. Die optimalen Analysebedingungen sind in Kap. 1.4 beschrieben.

Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) an achiraler Phase: Hier wurden zwei verschiedene Anlagen verwendet: siehe Kap. 5.1.

HPLC-CD-Kopplung: Das chromatographische System bestand aus einer PU-1580 HPLC-Pumpe der Fa. *Jasco*, einem Online-Entgaser der Fa. *Gastorr* und einem Gradientenmischer LG-980-02S (Fa. *Jasco*). Als CD-Detektor wurde ein J-715-Spectropolarimeter (Fa. *Jasco*) verwendet, das mit einer über ein *Besta*-Motorventil angesprochenen Standard-Flußzelle der Fa. *Jasco* betrieben wurde. Als Chromatographie-Software diente das Programm *Jasco-Borwin* Version 1.50, die Visualisierung und Bearbeitung der CD-Spektren erfolgte mit dem mitgelieferten Programmpaket der Fa. *Jasco*.

Alle Laufmittelzusammensetzungen für DC, SC, SF, PSC und HPLC sind in Vol.-% angegeben.

1.3 Vorbereitung der Versuche

Lösungsmittel: Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden^[209] gereinigt und getrocknet, absolute Lösungsmittel wurden unter Schutzgas destilliert und gelagert. Aceton, Acetonitril, *i*-Propanol, Hexan, Petrolether (50-70) und Essigsäureethylester destillierte man fraktionierend. Dichlormethan und Chloroform wurden über P₄O₁₀ erhitzt und abdesilliert. Diethylether und Toluol wurden von Na-Draht destilliert. Methanol und Ethanol erhitzte man über Mg-Spänen zum Sieden und destillierte ab. Tetrahydrofuran wurde nach Vortrocknen über Phosphorpentoxid unmittelbar vor Gebrauch über Kalium destilliert. Dimethylformamid (DMF) und Dimethylacetamid (DMA) wurden direkt vor Gebrauch über gepulvertem Calciumhydrid fraktioniert. Pyridin destillierte man von NaH. Wasser wurde über eine Milli-Q[®]-Anlage der Fa. *Millipore* entionisiert.

Eingesetzte Substanzen: 6-Hydroxy-2,4-dimethoxyacetophenon (Xanthoxyllin) (**106**),^[147] Aloe-Emodin (**147**),^[137,163] 3-Hydroxymethyl-1,8-diisopropoxy-anthrachinon (**155**),^[137] 2-

Methyl-1-nitroanthrachinon (**117**),^[137,139] 1-Bromanthrachinon-2-carbonsäure-3',5'-dimethoxyphenylester (**121**),^[137] 4-Brombenzoylchlorid (**185**),^[210] 1,3-Dimethoxy-6H-anthra[2,1-c]benzopyran-6,9,14-trion (**120**),^[138,178] (*M*)-2-Hydroxymethyl-1-(2'-hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-naphthalin [(*M*)-**12b**],^[178] und *trans*-Di(μ -acetato)-bis[*o*-di-*o*-tolylphosphino)benzyl]-di-palladium(II) (**76**),^[114] wurden nach Literaturangaben hergestellt.

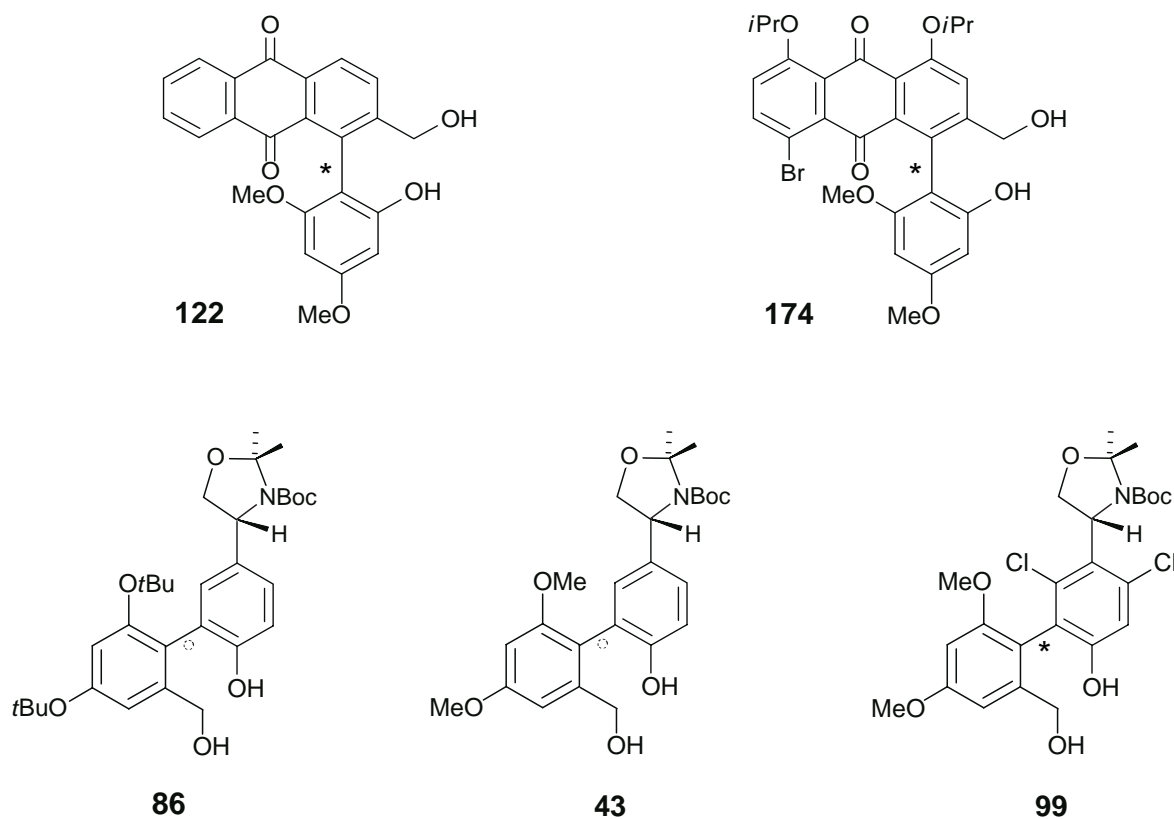
2-Brom-3,5-dimethoxybenzoesäure (**59**)^[107-109] wurde freundlicherweise von Dr. J. Hinrichs^[211,212] bereitgestellt. Die Alkohole (*R*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-4-(4-hydroxyphenyl)-1,3-oxazolidin (**62**) und (*R*)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-4-(2,6-dichlor-4-hydroxyphenyl)-1,3-oxazolidin (**96**) wurden dankenswerterweise von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. B. Lipshutz (University of California, Santa Barbara, USA) zur Verfügung gestellt.^[111] T. Msuta, Dr. M. Bezabih und Prof. Dr. B. Abegaz (University of Botswana, Botswana) isolierten Knipholon [(*M*)-**6**] und 6'-*O*-Methylknipholon [(*P*)-**103**] aus *Bulbine capitata*,^[129] Knipholon-Anthron [(*M*)-**100**] aus *Kniphofia foliosa*^[126] und 4'-*O*-Demethylknipholon-4'- β -D-glucopyranosid [(*M*)-**205**] und die Gaborochinone A und B [(*M*)-**206**, (*M*)-**207**] aus *Bulbine frutescens* und überließen großzügigerweise einen Anteil davon für diese Arbeiten.

Allgemeine Anmerkungen: Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden unter Schutzgas (Stickstoff, Argon) in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt. Sofern nicht anders angegeben sind alle unverzweigten Kohlenwasserstoffe und Alkohole ohne den Deskriptor 'n' angegeben (z.B.: Hexan statt *n*-Hexan). In allen Fällen, bei denen für bekannte Verbindungen nicht die kompletten Spektraldaten veröffentlicht und/oder mit veralteten Techniken bestimmt wurden (z.B. 60 MHz bei ¹H-NMR-Spektren) wurde der komplette Spektralsatz für diese Substanzen angegeben.

1.4 HPLC-Analytik der axialchiralen Biarylverbindungen

Die Enantiomeranalytik folgender Biarylverbindungen wurde auf der chiralen stationären Phase Chiralcel OD-H der Fa. *Daicel* durchgeführt (Detektion: $\lambda = 280$ nm) (Tab. 1.).

Tab. 1. HPLC-Analytik der axialchiralen Biarylverbindungen



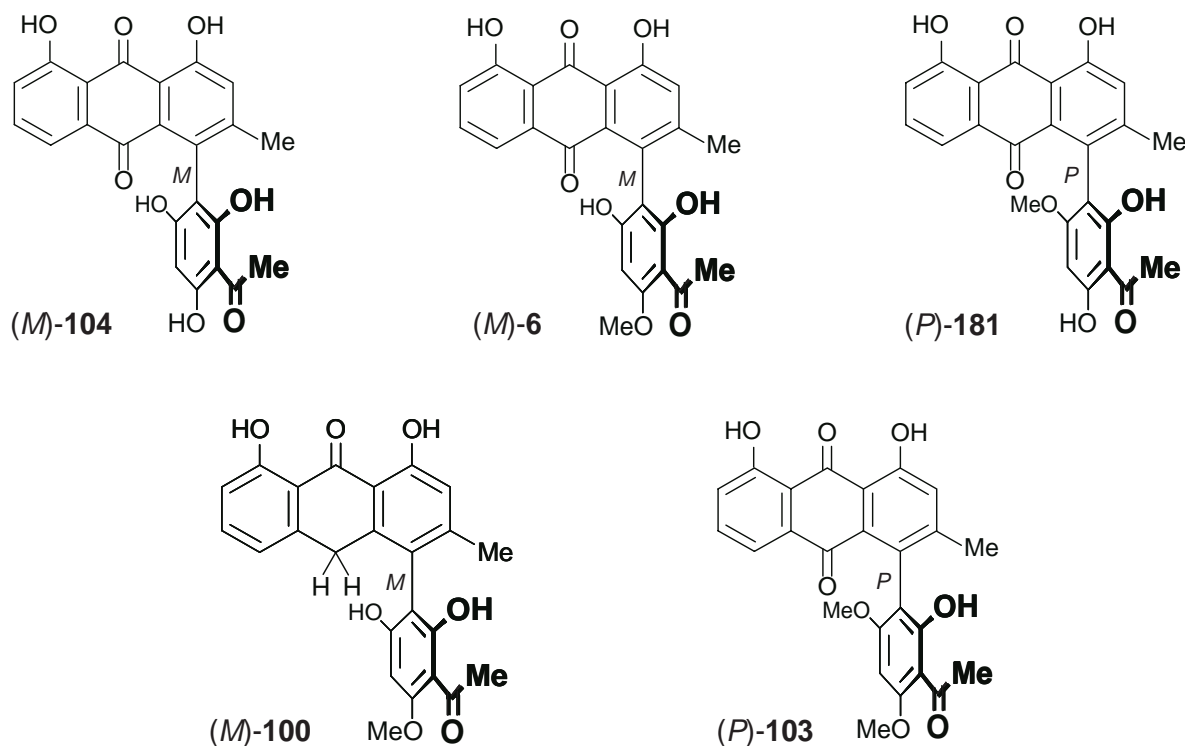
Biaryl- Verbindung	Laufmittel ^[a]	t ₁ (Konfig.) [min]	t ₂ (Konfig.) [min]	Konfigurations- Zuordnung (gemäß)
122	70 : 30 ^[b]	30 (<i>M</i>)	35 (<i>P</i>)	Kap. 4.2.3
174	65 : 35 ^[b]	29 (<i>P</i>)	46 (<i>M</i>)	Lit. ^[d]
43	90 : 10 ^[b]	22 (<i>P</i>)	33 (<i>M</i>)	Kap. 3.5
86	90 : 10 ^[b]	12 (<i>P</i>)	15 (<i>M</i>)	CD ^[e]
99	85 : 15 ^[c]	9 (<i>M</i>)	15 (<i>P</i>)	Kap. 3.6

^[a]Laufmittel: Hexan/*i*-Propanol. ^[b]Fluß: 0.5 ml/min. ^[c]Fluß: 0.6 ml/min. ^[d]Konfigurationszuordnung in Anlehnung an **122** (s. Kap. 4.2.3) und anhand der stereochemisch bekannten^[50] Endprodukte (*M*)-**6** und (*M*)-**100**. ^[e]Konfigurationszuordnung in Anlehnung an **43** (s. Kap. 3.5) aufgrund der Ähnlichkeiten der CD-Daten der jeweiligen (*M*)- und (*P*)-konfigurierten Atropisomere von **43** und **86**.

1.5 Analytische und präparative HPLC von Knipholon und verwandten Phenylanthrachinon-Naturstoffen

Die analytische und die präparative HPLC natürlicher Phenylanthrachinone wurden mit den in Tab. 2 angegebenen Bedingungen durchgeführt.

Tab. 2. Analytische und präparative HPLC Knipholon-artiger Phenylanthrachinon-Naturstoffe



Phenyl- anthrachinon	Analytische HPLC		Präparative HPLC
	t_1 [min] ^[a]	t_1 [min] ^[b]	t_1 [min] ^[c]
104	5.8	6.5	25.2
6	10.4	9.4	34.5
181	12.8	11.6	41.8
100	15.7	13.6	_ ^[d]
103	19.4	18.1	60.5

^[a] Guard Pak-C-18-Säule (3.9 x 20 mm) in Kombination mit Nova Pak C-18 (4 μ m, 3.9 x 150 mm) von Waters (Eschborn, Deutschland), Pumpe 510 von Waters (Eschborn, Deutschland), Fluß: 0.5 ml/min, Laufmittel: Methanol/Wasser 70:30 mit 0.1% Trifluoressigsäure, UV-Detektion bei 280 nm, Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg. ^[b] Guard Pak-C-18-Säule (3.9 x 20 mm) in Kombination mit Nova Pak-C-18-Säule (4 μ m, 3.9 x 150 mm) von Waters (Eschborn, Deutschland), LC-10-ATVP-Pumpe von Shimadzu (Japan), Fluß: 0.5 ml/min, Laufmittel: Methanol/Wasser 70:30 mit 0.1% Trifluoressigsäure, SPD-M10 AV-Shimadzu-Dioden-

Array-Detektor, Arbeitskreis Prof. Dr. B. Abegaz, Institute of Organic Chemistry, University of Botswana, Gaborone, Botswana. ^[c] Präparatives LC 25 mm Modul mit zwei Nova Pak C-18 Segmenten (je 25 x 100 mm) von Waters (Eschborn, Deutschland), Pumpe 510 von Waters (Eschborn, Deutschland), Fluß: 4 ml/min, Laufmittel Methanol/Wasser 75:25 mit 0.1% Trifluoressigsäure,) UV-Detektion bei 280 nm, Institut für Organische Chemie, Deutschland. ^[d] Nicht bestimmt.

2 Atropselektive Darstellung von (*M*, *R*)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester

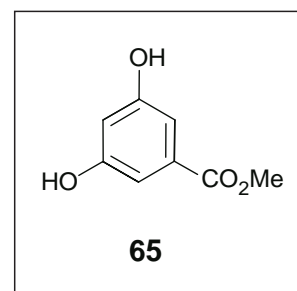
2.1 Synthese von (*R*)-4-(2'-hydroxymethyl-6-hydroxy-4',6'-*tert*-butoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butyl-ester (**86**)

2.1.1 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**65**)

In Anlehnung an Literaturvorschriften^[213] wurde eine Lösung von **55** (30.0 g, 195 mmol) in 150 ml trockenem Methanol mit 1.5 ml konz. H₂SO₄ versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und mit wäßriger NaHCO₃-Lösung, Wasser und wäßriger NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen (MgSO₄) und Entfernen der organischen Phase i. Vak. ergab 32.1 g (191 mmol, 98%) des Esters **65** als farbloses Pulver.

Schmp. 169-170°C (Petrolether, Lit.^[214] 165-165.5°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3350 cm⁻¹, 3220 (m, br, m, br, O-H), 1670 (s, C=O), 1590 (m, C=C), 1470, 1430, 1330, 1290, 1160, 1090 (w, w, m, m, w, w).



¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ = 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.88 (s, br, 2H, OH), 6.47 (t, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, 4-H), 6.92 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 2H, 2-H, 6-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CD₃OD): δ = 52.55 (CO₂CH₃), 108.25, 108.81, 133.01, 159.72 (Ar-C), 168.70 (CO₂CH₃).

MS (70 eV); *m/z* (%): 168 (61) [M⁺], 137 (100) [M⁺ - OCH₃], 109 (48) [137 - CO].

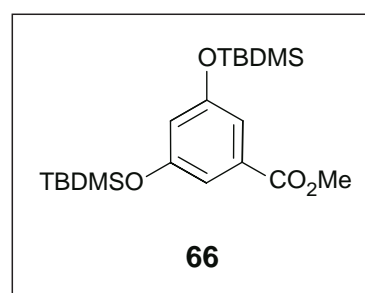
2.1.2 3,5-Di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-benzoesäuremethylester (**66**)

In Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift^[112] wurden **65** (2.60 g, 15.4 mmol), *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (5.00 g, 33.2 mmol), Imidazol (2.20 g, 32.9 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (48.7 mg) in trockenem Dimethylformamid (31 ml) bei Raumtemp.

gerührt. Nach 16 h wurden weitere 2.50 g (16.6 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, 1.10 g (16.5 mmol) Imidazol und 25.0 mg 4-(Dimethylamino)pyridin zugegeben und weitere der Reaktionsansatz weitere 3 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (15 ml) und Diethylether (15 ml) wurde die organische Phase abgetrennt und mit 10 ml 1 N HCl und 10 ml Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigsäureethylester 20:1) ergab **66** (5.67 g, 14.3 mmol, 93%) als farbloses Öl.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2944 cm⁻¹, 2868 (s, s, C-H), 1723 (s, C=O), 1587 (s, C=C), 1450, 1344, 1170, 1018 (s, s, s, s).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.20 [s, 12H, Si(CH₃)₂], 0.98 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.52 (t, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, 4-H), 7.13 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 2H, 2-H, 6-H).



¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = -4.46 [Si(CH₃)₂], 18.17 [C(CH₃)₃], 25.63 [C(CH₃)₃], 52.08 (CO₂CH₃), 114.55, 131.82, 156.51 (Ar-C), 166.73 (CO₂CH₃).

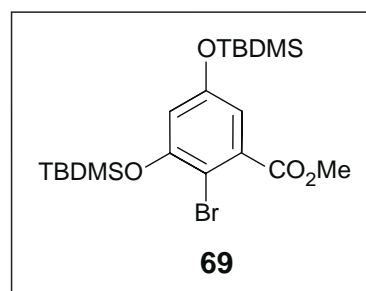
MS (70 eV); *m/z* (%): 396 (32) [M⁺], 339 (78) [M⁺ - C₄H₉], 297 (61) [339 - CH₂Si], 73 (100) [C₃H₉Si⁺].

2.1.3 Bromierung von 3,5-Di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-benzoesäuremethylester (**66**)

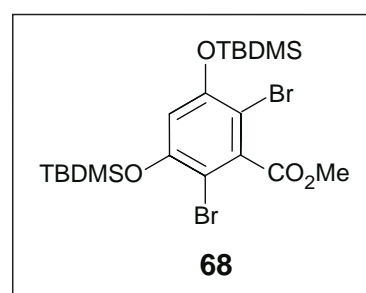
Eine Lösung von **66** (500 mg, 1.26 mmol) in 5 ml Acetonitril wurde bei 0°C portionsweise mit 224 mg (1.26 mmol) *N*-Bromsuccinimid versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Man gab nach 7 h und weiteren 12 h jeweils 22.4 mg (126 μ mol) *N*-Bromsuccinimid zu. Das Lösungsmittel wurde nach weiteren 4 h i. Vak. entfernt. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:0.5) wurde ein Gemisch der Monobromverbindung **69** (0.86 mmol, 68%) und der Dibromverbindung **68** (12.0 mmol, 9.5%) in einem per ¹H-NMR bestimmten Verhältnis erhalten. Eine Auftrennung durch Säulenchromatographie gelang nicht.

2-Brom-3,5-di-tert-butylidimethylsilyloxy-benzoesäuremethylester (69)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.11$ [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.16 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.88 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.95 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.80 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.39 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, 4-H oder 6-H), 6.70 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, 4-H oder 6-H).

**2,6-Dibrom-3,5-di-tert-butylidimethylsilyloxy-benzoesäuremethylester (68)**

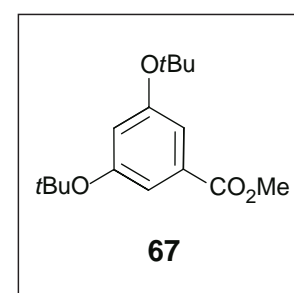
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.16$ [s, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.93 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.80 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.51 (s, 1H, 4-H).

**2.1.4 3,5-Di-tert-butoxy-benzoesäuremethylester (67)**

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[113] wurde in einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, der an einen Kryomaten angeschlossen war (Ethanol, -25°C) eine Suspension von **65** (5.00 g, 29.8 mmol) in 25 ml Dichlormethan wurde mit 1 ml konz. H_2SO_4 versetzt. Man leitete etwa 50 ml Isobuten ein und rührte bei 40°C 20 h. Die Lösung wurde dreimal mit 20 ml wäßriger 5% NaOH gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ergab **67** (7.31 g, 26.1 mmol, 87%) als Öl.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2940$ cm^{-1} (m, C-H), 1704 (s, C=O), 1570 (s, C=C), 1425, 1305, 1120, 1003 (s, s, s, s).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_4$], 3.86 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.82 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.39 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, 2-H, 6-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.78$ [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 52.07 (CO_2CH_3), 79.10, 120.21, 124.74, 130.84, 155.83 (Ar-C), 166.57 (CO_2CH_3).

MS (CI, Isobutan); m/z (%): 281 (2) [MH^+], 224 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 168 (61) [$224 - \text{C}_4\text{H}_8$] 57 (100) [C_4H_9^+].

C ₁₆ H ₂₄ O ₄ (280.36)	Ber.	C 68.55	H 8.63
	Gef.	C 68.50	H 8.35

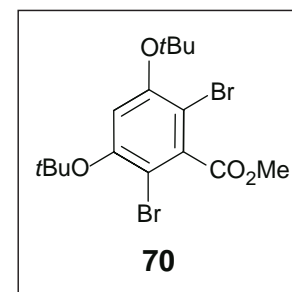
2.1.5 Bromierung von 3,5-Di-*tert*-butoxy-benzoessäuremethylester (67)

NBS (2.92 g, 16.4 mmol) wurde portionsweise zu eine Lösung von **67** (3.84 g, 13.69 mmol) in 20 ml Acetonitril bei 0°C gegeben und bei Raumtemp. 12 h gerührt. Anschließend gab man 975 mg (5.48 mmol) NBS bei 0°C zu und rührte das Reakitonsgemisch weitere 45 min bei Raumtemp. Man versetzte mit 10 ml ges. wäßriger Na₂SO₃-Lösung, filtrierte das Reaktionsgemisch und engte i. Vak. ein. Nach Zugabe von Wasser (10 ml) wurde erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen (MgSO₄) und Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH₃) mit Dichlormethan/Methanol 100:1 bis 100:2 ergab in der Reihenfolge ihrer Elution die Dibromverbindung **70** (1.37 g, 3.12 mmol, 19%), die aus Petrolether als weißer Feststoff erhalten wurde, und die Monobromverbindung **71** (4.02 g, 11.2 mmol, 68%) als farbloses Öl.

2,6-Dibrom-3,5-di-*tert*-butoxy-benzoessäuremethylester (**70**)

Schmp. 124-125°C (Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2945 cm⁻¹, 2904 (s, m, C-H), 1720 (s, C=O), 1543 (w, C=C), 1395, 1325, 1135, 990 (s, s, s, s).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.95 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.94 (s, 1H, 4-H).

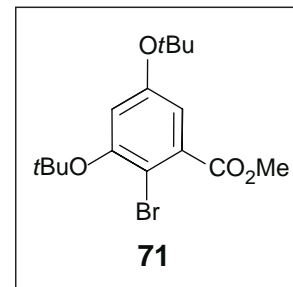
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 28.96 [C(CH₃)₃], 52.96 (CO₂CH₃), 82.41 [C(CH₃)₃], 109.66, 118.28, 139.07, 152.94 (Ar-C), 166.64 (CO₂CH₃).

MS (70 eV); *m/z* (%): 440/438/436 (1/1/1) [M⁺], 384/382/380 (1/3/1) [M⁺ - C₄H₈], 328/326/324 (32/68/33) [384/382/380 - C₄H₈], 297/295/293 (11/21/10) [328/326/324 - OCH₃], 57 (100) [C₄H₉⁺].

$C_{16}H_{22}Br_2O_4$ (438.14)	Ber.	C 43.86	H 5.06
	Gef.	C 44.04	H 5.05

2-Brom-3,5-di-tert-butoxy-benzoesäuremethylester (**71**)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2974 \text{ cm}^{-1}$ (s, C-H), 1731 (s, C=O), 1640, 1542 (w, s, C=C), 1420, 1018, 836 (s, s, s).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.29 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.75 (d, $^3J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 6.89 (d, $^3J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.32, 28.57$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.08 (CO_2CH_3), 79.22, 81.59 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 103.60, 111.52, 119.86, 121.21, 133.96, 153.98, 154.16 (Ar-C), 166.67 (CO_2CH_3).

MS (70 eV); m/z (%): 360/358 (0.3/0.2) [M^+], 248/246 (9/8) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$], 57 (100) [C_4H_9^+].

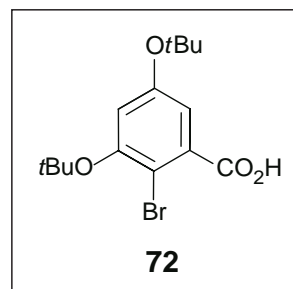
Aufgrund der Instabilität der Substanz wurde keine korrekte CH-Analyse erhalten.

$C_{16}H_{23}BrO_4$	Ber.	358.078	Gef. 358.078
---------------------	------	---------	--------------

2.1.6 2-Brom-3,5-di-tert-butoxy-benzoesäure (**72**)

Eine Lösung von **71** (1.75 g, 4.87 mmol) in 20 ml Ethanol versetzte man mit 10 ml 5% NaOH und rührte 2 h bei 80°C . Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingengt, mit 2 N wässriger HCl angesäuert und erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen (MgSO_4), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Kristallisation aus Petrolether ergab **72** (1.62 g, 4.69 mmol, 95%) als feine farblose Nadeln.

Schmp. 67°C (Petrolether).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2948 \text{ cm}^{-1}$ (m, C-H), 1690 (s, C=O), 1563 (m, C=C), 1350, 1300, 1130 1010 (m, m, s, m).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.46 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 6.96 (d, $^4J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, 4-H oder 6-H), 7.28 (d, $^4J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, 4-H oder 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.75, 29.01$ [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 79.88, 82.26 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 113.09, 121.53, 122.85, 132.28, 154.48, 154.74 (Ar-C), 171.61 (CO_2H).

MS (70 eV); m/z (%): 346/244 (1/1) [M^+], 290/288 (3/3) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 234/232 (65/68) [$290/288 - \text{C}_4\text{H}_8$], 57 (100) [C_4H_9^+].

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}_4$ (345.23)	Ber.	C 52.19	H 6.13
	Gef.	C 52.42	H 6.08

2.1.7 (*R*)-2,2-Dimethyl-4-[-4-(2'-brom-3',5'-di-*tert*-butoxy-benzoyloxy)-phenyl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (73)

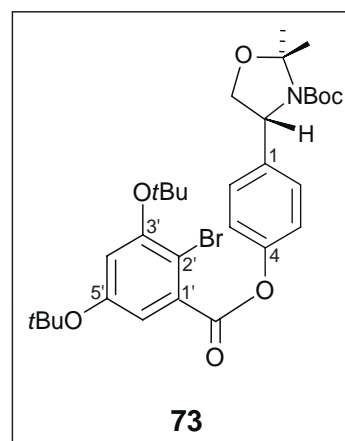
Unter Argon wurde eine Lösung von 500 mg (1.45 mmol) der Bromsäure **72** in 1.5 ml trockenem Dichlormethan mit 15.0 mg (123 μmol) 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) und 425 mg (1.45 mmol) des Phenols **62** versetzt. Dazu gab man bei 0°C 329 mg (1.60 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), rührte 5 min bei 0°C und 60 min bei Raumtemp. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Dichlormethan (30 ml) aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.5 N wässriger HCl und ges. wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Trocknen der organischen Phase (MgSO_4), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Säulenfiltration an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH_3) mit Petrolether/Essigsäureethylester (8:1) ergab **73** (819 mg, 1.32 mmol, 91%) als farbloses Öl, das aus Petrolether kristallisierte.

Schmp. 70°C (Petrolether).

$[\alpha]_D^{22} = -46$ ($c = 1.0$ in Methanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2940 \text{ cm}^{-1}$, 2900 (m, m, C-H), 1728, 1670 (m, s, C=O), 1555 (m, C=C), 1350, 1080, 945 (s, s, m).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ [s, 6H, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.38 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.47 [s, 12H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 3.90 (m, 1H, CH_2), 4.29 (dd, $^2J = 9.2 \text{ Hz}$, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4.81 (br, s, 0.6 H, CH), 4.95 (br, s, 0.4 H, CH), 6.96 (d, $^3J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.23 (m, 3H, 4'-H, 4-H, 6-H), 7.34-7.38 (m, 2H, 3-H, 5-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.30, 22.59, 23.73, 24.93, 25.59, 28.20, 28.78, 29.02, 33.93$ (CH_3), 60.63 (CH), 70.19, 70.63 (CH_2O), 77.01, 79.83, 82.23 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 94.61 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 112.49 (C-2'), 120.68, 121.39, 122.13 (C-4', C-6', C-3/C-5), 127.49 (C-2/C-6), 133.43 (C-1'), 140.10 (C-1), 149.84 (C-4), 152.01, 154.63, 154.67 ($\text{CO}_2t\text{-Bu}$, C-3', C-5'), 165.03 (Ar-CO_2).

MS (70 eV); m/z (%): 621/619 (1/1) [M^+], 509/507 (3/3) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$], 453/451 (9/9) [509/507 - C_4H_8], 409/407 (1/1) [453/451 - CO_2], 394/392 (20/19) [409/451 - CH_3], 57 (100) [C_4H_9^+].

$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{BrO}_7\text{N}$ (620.58)	Ber.	C 60.00	H 6.82	N 2.26
	Gef.	C 60.31	H 6.83	N 2.54

2.1.8 Kupplung des Esters 73

Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden **73** (1.0 Äquiv.) sowie die angegebenen Mengen des Katalysators [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ oder $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$] und NaOAc (2 Äquiv.) i. Vak. (10^{-2} mbar) 1-2 h bei 60°C getrocknet. Anschließend versetzte man mit frisch destilliertem *N,N*-Dimethylacetamid, um eine Suspension, die annähernd 0.01 M an **73** ist, zu erhalten (vgl. Tab. 3). Diese Mischung wurde dreimal entgast und unter Argon die angegebene Zeit bei der angegebenen Temp. gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung verdünnte man mit Essigsäureethylester, wusch nacheinander mit 2 N wässriger HCl und ges. wässriger NaCl -

Lösung, trocknete (MgSO_4) und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Durch Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH_3) mit Dichlormethan/Methanol 100:1 wurde unumgesetztes Edukt **73**, das Lacton **74** und die hydrodehalogenierte Verbindung **75** in einem durch Säulenchromatographie nicht weiter auftrennbarem Gemisch erhalten und deren relativer Anteil durch $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie anhand charakteristischer Signale (siehe Abb. 1) bestimmt. Aus diesem Gemisch konnte das Lacton **74** durch Kristallisation aus Petrolether isoliert werden.

Tab. 3. Einfluß des Katalysators, der Base und der übrigen Reaktionsbedingungen auf die Kupplung des Esters **73**

Katalysator	t [h]	T [°C]	73 [%]	74 [%]	75 [%]
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2 Äquiv.), PPh_3 (0.4 Äquiv.)	19	130	16	16	-
a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 Äquiv.), PPh_3 (0.2 Äquiv.)	a) 3	130	58	18	-
b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 Äquiv.), PPh_3 (0.2 Äquiv.)	b) 2				
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 Äquiv.)	6	125	62	32	-
a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 Äquiv.)	a) 3	125	26	60	13
b) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 Äquiv.)	b) 3				
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.3 Äquiv.)	16	135	48	28	-
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 Äquiv.)	5	130	22	27	-
Herrman-Beller-Katalysator (76) (0.3 Äquiv.)	20	160	5.8	7	16

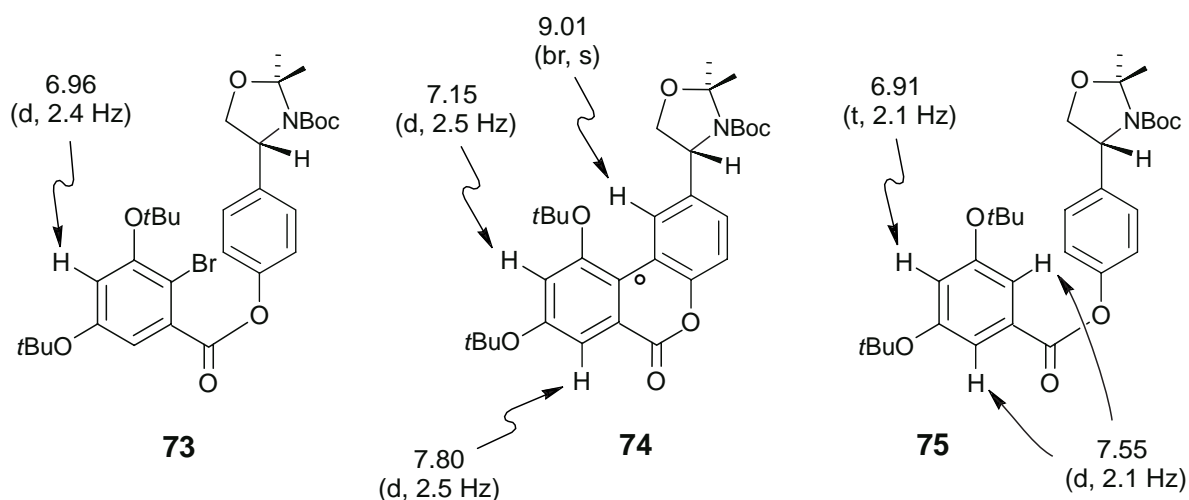


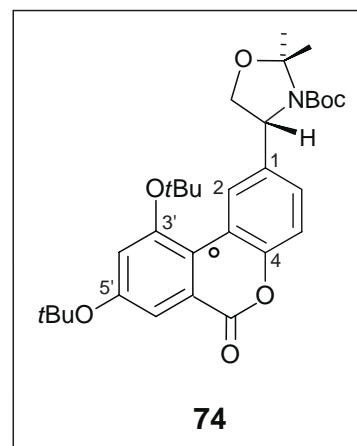
Abb. 1. Charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Signale von **73**, **74** und **75**, die im Gemisch dieser drei Verbindungen nicht überdeckt sind.

(R)-2,2-Dimethyl-4-[3',5'-di-tert-butoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-7'-on]-oxazolidin-N-carbonsäure-tert-butylester (**74**)

Schmp. 165°C (Petrolether).

$[\alpha]_D^{22} = -17$ ($c = 0.84$ in Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2977 \text{ cm}^{-1}$, 2933 (m, m, C-H), 1739, 1695 (s, s, C=O), 1601 (m, C=C), 1390, 1257, 1173, 1080, 853 (s, s, s, m).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ [s, 6H, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.45 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.51 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.56 [s, 3H, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.80 (s, 3H, CH_3), 3.89 (br, s, 1H, CH_2), 4.33 (dd, $^2J = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4.87 (br, s, 0.7 H, CH), 5.00 (br, s, 0.3H, CH), 7.15 (d, $^4J = 2.5 \text{ Hz}$, s, 1H, 6'-H), 7.31 (d, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.38 (br, d, $^3J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 7.80 (d, $^4J = 2.5 \text{ Hz}$, s, 1H, 4'-H), 9.01 (br, s, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.75$, 26.15 (CH_3), 28.32, 28.82, 28.91, 29.07, 29.12 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 61.25 (CH), 70.63, 70.81 (CH_2O), 80.07, 82.30 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 94.87 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 117.19, 117.71, 117.96 (C-2', C-3), 121.41, 123.36, 123.95, 124.15, 125.97, 126.39, 127.47 (C-6', C-4', C-1', C-5, C-6, C-2), 138.19 (C-1), 149.28 (C-4), 154.49, 155.69 (CO_2 -tert-Bu, Ar- CO_2), 161.34 (C-3', C-5').

MS (CI, NH_3): m/z (%) = 557 (100) [MNH_4^+], 540 (22) [MH^+], 501 (44) [$\text{MNH}_4^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 484 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$].

$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{N}$ (539.667)	Ber.	C 68.99	H 7.66	N 2.60
	Gef.	C 68.43	H 7.63	N 2.61

2.1.9 Ringöffnung des Lactons **74** mit LiAlH_4 zu (*R*)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-di-*tert*-butoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (**86**)

Eine Lösung des Lactons **74** (30.0 mg, 55.7 μmol) in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemp. mit 150 μl (150 μmol) einer 1 M LiAlH_4 -Lösung (in Diethylether) versetzt. Nach 10 min wurde mit Wasser und 2 N HCl hydrolysiert und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH_3) mit Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:2 ergab 9.10 mg (19.8 μmol , 75%) der Alkohole (*P*)- und (*M*)-**86** in einem Diastereomerenverhältnis von 48:52 als amorphen Feststoff.

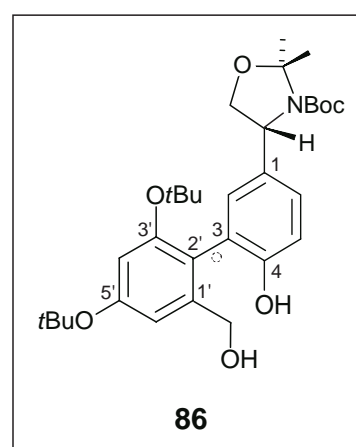
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -26$ ($c = 1.42$ in Dichlormethan).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3426 \text{ cm}^{-1}$ (s, br, O-H), 2981, 2924, 2874 (m, m, w, C-H), 1704 (s, C=O), 1597, 1477, 1384, 1365, 1254, 1174, 1130, 1094, 1054, 849 (m, m, s, s, m, m, m, w, w).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.11$ [s, 8H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.26-1.43 [m, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.58 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ und CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3), 3.85 (br, s, 1H, CH_2), 4.12 (m, 0.5H, CH_2OH), 4.27 (dd, $^2J = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4.31-4.33 (m, 1.5H, CH_2OH), 4.77-4.94 (br, m, 1H, CH), 6.19 (s, 0.38H, Ar-H), 6.58 (s, 0.28H, Ar-H), 6.76-6.78 (m, 1H, Ar-H), 6.98-7.03 (m, 1.6H, Ar-H), 7.10-7.18 (m, 1.1H, Ar-H), 7.40-7.47 (m, 0.7H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.83, 24.53, 24.70, 26.06, 26.96, 27.28, 28.23, 28.35, 28.77, 28.91, 28.95, 30.91$ [$\text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_3$], 60.44, 60.67 (CH), 63.06, 63.47, 63.68 (CH_2OH), 69.85, 70.83 (CH_2OR), 79.05, 79.75, 80.14, 80.48, 80.74 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 93.97, 94.45 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{C-3}$], 107.19 (C-5), 115.12 (C-3), 115.71 (C-3), 117.66 (C-1), 118.49 (C-1), 118.54 (C-1), 122.21 (C-1'), 127.45, 127.68, 127.78, 128.54, 128.67 (C-4', C-6'), 132.06 (C-6'), 132.16 (C-6'), 133.30 (C-5'), 141.63 (C-6), 152.20, 152.33, 152.90 (C-2', $\text{CO}_2\text{-tert-Bu}$), 155.09, 155.69, 156.29 (C-2, C-4).

MS (70 eV); m/z (%): 543 (7) [M^+], 487 (25) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 431 (21) [487 - C_4H_8], 375 (100) [403 - C_4H_8], 57 (63) [C_4H_9^+].



C ₃₁ H ₄₅ O ₇ N (543.23)	Ber.	C 68.74	H 8.00	N 2.59
	Gef.	C 68.68	H 7.73	N 2.71

2.1.10 Trennung von (*P,R*)-4-(2'-hydroxymethyl-6-hydroxy-4',6'-*tert*-butoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butyl-ester [(*P,R*)-**86**]

1.80 mg (3.31 μ mol) des unter 2.1.9 erhaltenen Atrop-Diastereomeren-Gemisches wurde durch PSC (Dichlormethan/Methanol 100:4) in 0.82 mg (1.51 μ mol) (*P,R*)-**86** und 0.72 mg (1.33 μ mol) (*M,R*)-**86** aufgetrennt.

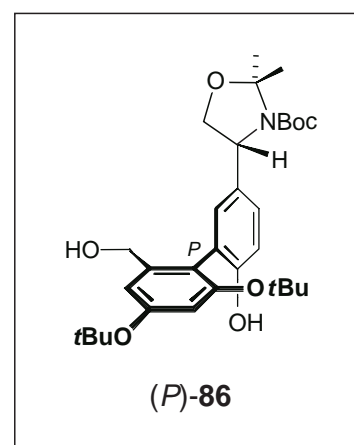
(*P,R*)-4-(2'-hydroxymethyl-6-hydroxy-4',6'-*tert*-butoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butyl-ester [(*P*)-(**86**)]

$[\alpha]_D^{22} = +14$ ($c = 0.010$ in Dichlormethan, dr 97:3).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{288} -2.19$, $\Delta\epsilon_{268} -0.27$, $\Delta\epsilon_{215} -10.63$, $\Delta\epsilon_{198} +13.33$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 97:3): $\delta = 1.11$ [s, 8H, C(CH₃)₃], 1.26-1.28 [m, 4H, C(CH₃)₃] 1.41-1.43 [m, 12H, C(CH₃)₃], 1.57

(s, 5H, C(CH₃)₃ und CH₃), 1.66-1.73 (m, 3H, CH₃), 3.85 (s, 1H, CH₂), 4.10 (d, ²J = 9.1 Hz, 0.3H, CH₂OH oder CH₂ oder CH), 4.26 (dd, ²J = 9.1 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1H, CH₂OH oder CH₂), 4.22-4.40 (m, 2H, CH₂OH oder CH₂ oder CH), 4.77-4.83 (m, 0.7H, CH₂OH oder CH₂ oder CH), 6.18 (s, 0.4H, Ar-H), 6.58 (s, 0.3H, Ar-H), 6.76 (s, 1H, Ar-H), 6.98-7.03 (m, 1.6H, Ar-H), 7.10-7.16 (m, 1.1H, Ar-H), 7.40-7.46 (m, 0.7H, Ar-H).

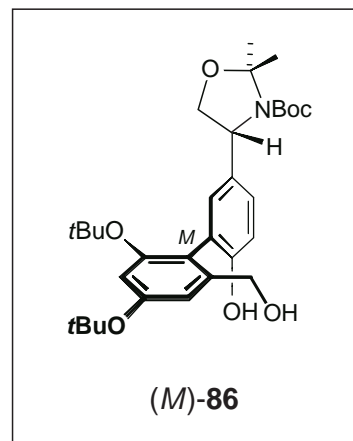


(*M,R*)-4-(2'-hydroxymethyl-6-hydroxy-4',6'-*tert*-butoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butyl-ester [(*M*)-(**86**)]

$[\alpha]_D^{22} = -43$ ($c = 0.010$ in Dichlormethan, dr 96:4).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{291} +0.61$, $\Delta\epsilon_{228} -3.91$, $\Delta\epsilon_{220} -2.39$, $\Delta\epsilon_{201} -9.22$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 94:6): $\delta = 1.11$ [s, 7H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.26-1.43 [m, 17H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$] 1.56-1.57 (m, 6H, CH_3), 1.66-1.73 (m, 2H, CH_2), 3.86 (s, 1H, CH_2), 4.10 (d, $^2J = 9.1$ Hz, 0.3H, CH_2OH oder CH_2), 4.22-4.40 (m, 1.7H, CH_2OH oder CH_2), 4.27 (dd, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, CH_2OH oder CH_2), 4.77-4.94 (m, 1H, CH), 6.19 (s, 0.4H, Ar-H), 6.58 (s, 0.3H, Ar-H), 6.75-6.78 (m, 1H, Ar-H), 6.95-7.03 (m, 1.6H, Ar-H), 7.10-7.16 (m, 1.1H, Ar-H), 7.40-7.47 (m, 0.7H, Ar-H).



2.1.11 Isomerisierung von atrop-diastereomerenreinem (*P,R*)-4-(2'-hydroxymethyl-6-hydroxy-4',6'-*tert*-butoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butyl-ester [(*P,R*)-86]

Der in 2.1.10 erhaltene (*P*)-konfigurierte Alkohol wurde in 2 ml Hexan/*i*-Propanol (90:10) gelöst und bei 23°C stengelassen. Dabei wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Proben entnommen und das Enantiomerenverhältnis von **86** per HPLC (s. Kap. 1.4) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengefaßt. Aus diesen Werten ergibt sich für die Isomerisierung von (*P*)-**86** eine Halbwertszeit von *ca.* 15 h.

Tab. 4. Isomerisierung von (*P*)-**86** in Hexan/*i*-Propanol (90:10) bei Raumtemp.

Zeit [h]	de [%]
0	> 99
5	78
13	52
25	32
40	16
65	6

2.2 (R)-4-(2'-benzyloxymethyl-6,4',6'-trimethoxy-biphenyl-3,yl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-carbonsäure-*tert*-butyl-ester (81)

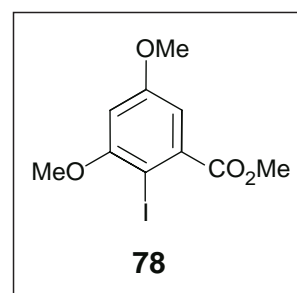
2.2.1 Iodierung von 3,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (77)

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[116] wurde eine Suspension aus **77** (4.00 g, 20.4 μ mol) und Silbertrifluoracetat (4.51 g, 20.4 μ mol) in 200 ml Chloroform tropfenweise mit einer Lösung von Iod (5.18 g, 20.4 mmol) in 50 ml Chloroform versetzt und nach vollständiger Zugabe noch 30 min gerührt. Das ausgefallene Silberiodid wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat und die vereinten Waschlösungen wurden mit Wasser, ges. wäßriger NaCl-Lösung und ges. wäßriger NaS₂O₃-Lösung gewaschen. Trocknen der organischen Phase (MgSO₄), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH₃, Petrolether/Essigsäureethylester 8:1) ergaben 3.18 g (9.87 mmol, 48%) **78** und 1.80 g (4.02 mmol, 18%) **79** in der Reihenfolge ihrer Elution.

2-Iod-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (**78**)

Schmp. 80-81°C (Petrolether, Lit.^[116] 80-81°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2992 cm⁻¹, 2933, 2830 (w, w, w, C-H), 1710 (s, C=O), 1565 (s, C=C), 1330, 1210, 1100, 815 (s, s, s, m).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.80 (s, 3H, OCH₃ oder CO₂CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃ oder CO₂CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃ oder CO₂CH₃), 6.49 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1H, 4-H oder 6-H), 6.78 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, 4-H oder 6-H).

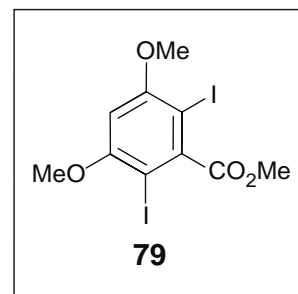
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 52.51 (CO₂CH₃), 55.62, 56.65 (OCH₃), 75.55, 101.13, 106.47, 138.78, 159.27, 160.81, 160.81 (Ar-C), 167.88 (CO₂CH₃).

MS (70 eV); *m/z* (%): 322 (100) [M⁺], 291 (43) [M⁺ - OCH₃].

2,6-Diod-3,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (**79**)

Schmp. 155°C (Petrolether, Lit.^[116] 155-157°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2990 \text{ cm}^{-1}$, 2952, 2930, 2830 (w, w, w, w, C-H), 1715 (s, C=O), 1555 (s, C=C), 1410, 1330, 1210, 1100, 875 (s, s, s, s, m).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.86$ (s, 6H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.33 (s, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 53.01$ (CO₂CH₃), 56.75 (OCH₃), 72.57, 95.21, 148.88, 159.56 (Ar-C), 168.59 (CO₂CH₃).

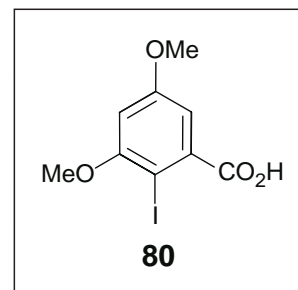
MS (70 eV); *m/z* (%): 448 (100) [M⁺], 417 (31) [M⁺ - OCH₃], 291 (20) [M⁺ - IOCH₂].

2.2.2 2-Iod-3,5-dimethoxybenzoesäure (**80**)

Eine Suspension von **78** (2.00 g, 6.21 mmol) in 10 ml Methanol und 5 ml Ethanol wurde mit 6.5 ml 5% wäßriger NaOH-Lösung versetzt und 1 h bei 70-80°C gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak., suspendierte den Rückstand in 5 ml Dichlormethan und 5 ml 2 N HCl. Durch Filtration und anschließende Umkristallisation aus Ethanol wurden 1.75 g (5.71 mmol, 92%) der Benzoesäure **80** als farbloses Pulver erhalten.

Schmp. 211-213°C (Ethanol); (Lit.^[215] 212-216°C, Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2960 \text{ cm}^{-1}$, 2928 (w, w, C-H), 1680 (s, C=O), 1575 (s, C=C), 1403, 1318, 1315, 1160, 850 (s, s, s, s, m).



¹H-NMR (250 MHz, CD₃SOCD₃): $\delta = 3.79$ (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.67 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, 4-H oder 6-H), 6.73 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, 4-H oder 6-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CD₃SOCD₃): $\delta = 55.59$, 56.70 (OCH₃), 74.41, 100.23, 105.81, 140.96, 140.96, 158.85, 160.53 (Ar-C), 168.92 (CO₂CH₃).

MS (70 eV); m/z (%): 308 (100) $[M^+]$, 166 (18) $[M^+ - CH_3I]$, 151 (17) $[166 - CH_3]$.

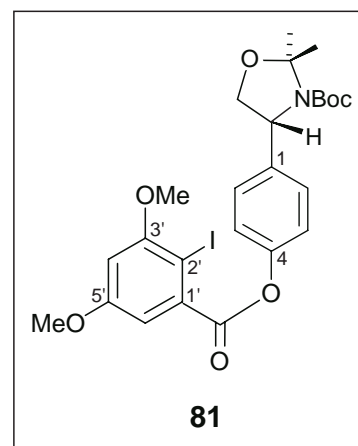
2.2.3 (R)-2,2-Dimethyl-4-[-4-(2'-iod-3',5'-dimethoxybenzoyloxy)-phenyl]-oxazolidin-N-carbonsäure-*tert*-butylester (**81**)

Unter Argon wurde eine Lösung von **80** (906 mg, 2.94 mmol) in 0.5 ml trockenem Dichlormethan und 0.5 ml trockenem Dimethylformamid mit 33 mg (270 μ mol) 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) und 784 mg (2.67 mmol) des Phenols **62** versetzt. Dazu gab man bei 0°C 660 mg (3.20 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und rührte 5 min bei 0°C und 45 min bei Raumtemp. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (20 ml) aufgenommen. Die so erhaltene organische Phase wurde jeweils zweimal mit 0.5 N wäßriger HCl und ges. wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH₃) mit Dichlormethan/Methanol (100:1) ergab **81** (1.53 g, 2.62 mmol, 89%) als farbloses Öl, das aus Petrolether kristallisierte.

Schmp. 96-97°C (Petrolether).

$[\alpha]_D^{22} = -46$ ($c = 1.0$ in Methanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2960$ cm⁻¹, 2920, 2860 (m, m, w, C-H), 1730, 1675 (m, s, C=O), 1570, 1490, 1440, 1370, 1200, 1080, 1040 (m, m, m, s, s, m, m).



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22$ [s, 6H, C(CH₃)₃], 1.45 [s, 3H, C(CH₃)₃], 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.76 (s, 3H, CH₃), 3.77 (br, s, 1H, CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.28 (dd, ²J = 9.1 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, CH₂), 4.81 (br, s, 0.6H, CH), 4.94 (br, s, 0.4H, CH), 6.56 (d, ³J = 2.8 Hz, 1H, 6'-H), 6.97 (d, ³J = 2.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.25 (m, 2H, 2-H und 6-H), 7.34-7.38 (m, 2H, 3-H und 5-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.65, 24.52, 25.09, 25.37, 25.99, 26.15, 26.96$ (CH₃), 28.14 [C(CH₃)₃], 55.69, 56.71 (OCH₃), 60.54 (CH), 70.08, 70.55 (CH₂O), 75.89 (C-2'), 79.86,

80.35 [$C(CH_3)_3$], 94.05, 94.52 [$C(CH_3)_2$], 101.54, 106.96 (C-4', C-6'), 121.30 (C-3/C-5), 127.44 (C-2/C-6), 137.89 (C-1'), 139.80 (C-1), 140.31 (C-1), 149.75 (C-4), 151.87 (CO_2 -*tert*-Bu), 152.11 (CO_2 -*tert*-Bu), 159.42, 160.94 (C-3', C-5'), 165.83 (Ar- CO_2).

MS (70 eV); m/z (%): 583 (1) [M^+], 468 (1) [$M^+ - C_6H_{11}O_2$], 291 (100) [$C_9H_8IO_3^+$] 165 (95) [$C_9H_9O_3^+$].

$C_{25}H_{30}O_7NI$ (583.42)	Ber.	C 51.47	H 5.18	N 2.40
	Gef.	C 51.57	H 5.27	N 2.50

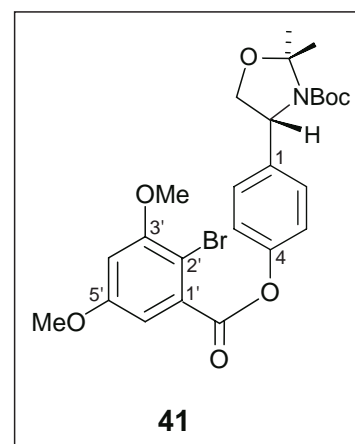
2.2.4 (*R*)-2,2-Dimethyl-4-[4-(2'-brom-3',5'-dimethoxybenzoyloxy)-phenyl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (41)

Unter Argon wurde eine Lösung von 115 mg (443 μ mol) der Bromsäure **62** in 0.5 ml trockenem Dichlormethan und 0.5 ml trockenem Dimethylformamid mit 4.00 mg (32.8 μ mol) 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) und 100 mg (341 μ mol) des Phenols **62** versetzt. Dazu gab man bei 0°C 98.5 mg (477 μ mol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), rührte 65 min bei 0°C und 100 min bei Raumtemp. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in Dichlormethan (20 ml) aufgenommen. Die so erhaltene organische Phase wurde jeweils zweimal mit 0.5 N wässriger HCl und ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH_3) mit Dichlormethan ergab **41** (175 mg, 327 μ mol, 96%) als farbloses Pulver.

Schmp. 43-45°C (Dichlormethan/Petrolether).

$[\alpha]_D^{23} = -50$ ($c = 1.21$ in Dichlormethan).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2966$ cm^{-1} , 2878 (w, w, C-H), 1748, 1688 (m, s, C=O), 1583 (m, C=C), 1375, 1200, 1172, 854 (s, s, s, w).



1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.24$ [s, 6H, $C(CH_3)_3$], 1.47 [s, 3H, $C(CH_3)_3$], 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.74 (s, 3H, CH_3), 3.85 (m, 1H, CH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (dd, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, CH_2), 4.78 (br, s, 0.6H, CH), 4.94 (br, s, 0.4H, CH), 6.64 (d,

$^3J = 2.8$ Hz, 1H, 6'-H), 6.89 (d, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.21-7.25 (m, 2H, 3-H und 5-H), 7.35-7.39 (m, 2H, 2-H und 6-H).

^{13}C -NMR (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.58, 24.43, 25.04, 25.31, 25.95, 26.13$ (CH_3), 28.10 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 55.63, 56.45 (OCH_3), 60.45 (CH), 70.07, 70.46 (CH_2O), 79.77, 80.13 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 94.02, 94.41 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 102.24 (C-1'), 102.57 (C-4'), 106.45 (C-6'), 121.25 (C-3/C-5), 127.40 (C-2/C-6), 133.92 (C-2'), 139.81, 140.26 (C-1), 149.69 (C-4), 151.84 (CO_2 -*tert*-Bu), 152.84 (CO_2 -*tert*-Bu), 157.21, 159.55 (C-3', C-5'), 165.00 (Ar- CO_2).

MS (70 eV); m/z (%): 537/535 (2/2) [M^+], 522/520 (3/3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 481/479 (2/1) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 422/420 (19/19) [466/464 - CO_2], 245/243 (99/100) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3\text{Br}^+$].

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{BrN}$ (536.42)	Ber.	C 55.98	H 5.64	N 2.61
	Gef.	C 55.72	H 5.37	N 2.74

2.2.5 (R)-2,2-Dimethyl-4-[3',5'-dimethoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-7'-on]-oxazolidin-N-carbonsäure-*tert*-butylester (42)

A durch intramolekulare Kupplung des Esters 41

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden **41** (30.0 mg, 55.9 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.77 mg, 16.8 μmol), PPh_3 (8.80 mg, 34.6 μmol) und NaOAc (9.18 mg, 112 μmol) 1 h im Vak. (10^{-2} mbar) bei 60°C getrocknet, mit 10 ml frisch destilliertem *N,N*-Dimethylacetamid versetzt und die so erhaltene Lösung 4 h bei 130°C gerührt. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0.5) ergaben 9.11 mg (17.0 μmol , 30%) unumgesetztes Edukt sowie 7.30 mg (16.0 μmol , 29%) **42** in der Reihenfolge ihrer Elution.

B durch intramolekulare Kupplung von 81 in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr wurden **81** (100 mg, 171 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11.5 mg, 51.4 μmol), PPh_3 (29.0 mg, 103 μmol) und NaOAc (9.18 mg, 112 μmol) 1 h i. Vak. (10^{-2} mbar) bei 60°C getrocknet, mit 10 ml frisch destilliertem *N,N*-Dimethylacetamid versetzt und 4 h bei 130°C gerührt. Analoge Aufarbeitung wie unter A ergab das Lacton **42** (44.0 mg, 96.5 μmol , 56%).

C Durch intramolekulare Kupplung von **81** in Gegenwart von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{NaOPiv}$:

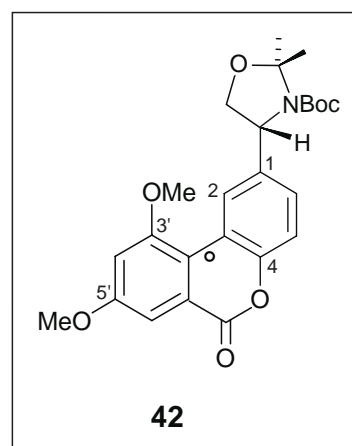
In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden **81** (857 mg, 1.45 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (309 mg, 441 μmol) und NaOPiv (547 mg, 4.41 mmol) i. Vak. (10^{-2} mbar) bei 60°C 2 h getrocknet und anschließend mit 20 ml frisch destilliertem *N,N*-Dimethylacetamid versetzt. Nach dreimaligem Entgasen erhitze man die Mischung 6 h bei 120°C . Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, nacheinander mit 2 N wässriger HCl und ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und i. Vak. konzentriert. Blitzchromatographie an Kieselgel (vgl. A) ergab das Lacton **42** (600 mg, 1.32 mmol, 90%).

(*R*)-2,2-Dimethyl-4-[3',5'-dimethoxy-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-7'-*on*]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (**42**)

Schmp. 195°C (Dichlormethan/Petrolether).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -106$ ($c = 1.14$ in Dichlormethan).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2960 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 1710, 1670 (m, s, C=O), 1600 (w, C=C), 1360, 1230, 1070, 1050 (m, w, m, w).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ [s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.46 [s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.86 (s, 3H, CH_3), 3.88 (m, 1H, CH_2), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.34 (dd, $^2J = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4.89 (br, s, 0.66 H, CH), 5.02 (br, s, 0.33H, CH), 6.89 (s, 1H, 6'-H), 7.29 (s, 2H, 5-H und 6-H), 7.52 (s, 1H, 4-H), 8.90 (s, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.70, 24.65, 25.94, 26.88$ (CH_3), 28.10, 28.40 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 55.20, 55.92 (OCH_3), 60.97 (CH), 70.51, 70.84 (CH_2O), 79.80, 80.42 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 94.14, 94.54 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 103.36 (C-4'), 106.26 (C-6'), 116.68 (C-5), 117.01 (C-5), 117.62, 117.84, 117.98, 118.25 (C-2', C-3), 123.89 (C-1'), 124.94 (C-2), 126.67 (C-6), 138.01 (C-1), 138.42 (C-1), 148.88 (C-4), 151.94 (CO_2 -*tert*-Bu), 152.19 (CO_2 -*tert*-Bu), 158.68 (Ar- CO_2), 160.24, 161.39 (C-3', C-5').

MS (70 eV); m/z (%): 455 (34) [M^+], 399 (5) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 384 (20) [399 - CH_3], 340 (100) [384 - CO_2].

C ₂₅ H ₂₉ O ₇ N (455.51)	Ber.	C 65.92	H 6.42	N 3.09
	Gef.	C 65.62	H 6.18	N 3.08

2.2.6 Atropselektive Ringöffnung des Lactons **42** zu (*R*)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (**43**)

A Reduktion mit Noyoris^[117] BINAL-*H* im analytischen Maßstab

Unter Argon wurde 25.0 mg (87.3 µmol) (*M*)-Binaphthol in 0.5 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst zu einem Gemisch von 80 µl (80 µmol) einer 1 M LiAlH₄-Lösung (in Tetrahydrofuran) in 1 ml Tetrahydrofuran gegeben und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 5 µl (87.3 µmol) trockenem Ethanol wurden weitere 45 min bei Raumtemp. gerührt und bei dieser Temp. zu einer Lösung des Lactons **42** (10.0 mg, 22.0 µmol) in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 8 h wurde mit wenig Wasser und 1 N HCl hydrolysiert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde durch DC (Petrolether/Essigsäureethylester 4/1) gereinigt und das Diastereomerenverhältniss der Produktalkohole (*P*)- zu (*M*)-**43** als 44:56 bestimmt.

B Reduktion mit Noyoris^[117] BINAL-*H* im präparativen Maßstab

Unter Argon wurden wie unter *A* beschrieben aus 553 mg (1.93 mmol) (*P*)-Binaphthol, 1.76 ml (1.76 mmol) einer 1 M LiAlH₄-Lösung (in Tetrahydrofuran) und 113 µl (1.93 mmol) trockenem Ethanol eine Suspension von (*P*)-Binal-*H* hergestellt und bei 0°C mit 200 mg (439 µmol) des Lactons **42** versetzt. Nach 5 h bei 0°C hydrolysierte man mit wenig Wasser und 2 N HCl, entfernte das Tetrahydrofuran i. Vak. und extrahierte die wäßrige Phase erschöpfend mit Essigsäureethylester. Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH₃) mit Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:2 ergab 192 mg (417 µmol, 98%) der Alkohole (*P*)-**43** zu (*M*)-**43** in einem Diastereomerenverhältnis von 69:31.

C Reduktion mit LiAlH₄

Eine Lösung von 12.0 mg (26.3 µmol) des Lactons **42** in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemp. mit 150 µl (150 µmol) einer 1 M LiAlH₄-Lösung (in Diethylether) versetzt. Nach 10 min wurde mit Wasser und 2 N HCl hydrolysiert und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Blitzchromatographie an desaktiviertem

Kieselgel (7.5% NH₃) mit Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:2 ergab 9.10 mg (19.8 μmol, 75%) der Alkohole (*P*)-**43** zu (*M*)-**43** in einem Diastereomerenverhältnis von 48:52.

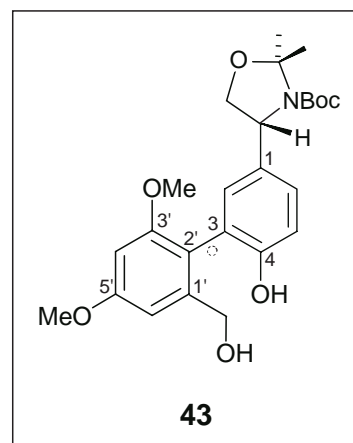
D Reduktion mit (S)-Oxazaborolidin [(S)-15] im analytischen Maßstab

Von einer Lösung von (*S*)-**15** (1.0 M in Toluol, 70 μl, 70 μmol) in Toluol wurde i. Feinvak. das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 0.5 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit einer 1.0 M Lösung des BH₃•THF-Komplexes in Tetrahydrofuran (90 μl, 90 μmol) versetzt. Diese Lösung gab man zu einer Lösung von **42** (10.0 mg, 22.0 μmol) in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran und rührte über Nacht bei Raumtemp. Man hydrolysierte mit wenig Wasser und 1 N HCl und extrahierte mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wurde durch DC (Petrolether/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt und das Enantiomerenverhältnis des Produktalkohols (*P*)- zu (*M*)-**43** als 61:39 bestimmt.

(R)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-N-carbonsäure-tert-butylester (43)

$[\alpha]_D^{22} = -56$ ($c = 0.12$ in Dichlormethan).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3429$ cm⁻¹ (m, br, O-H), 2977, 2934 (m, m, C-H), 1683 (s, C=O), 1607 (m, C=C), 1462, 1387, 1151, 1092, 845 (m, s, s, m, w).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.25$ [s, 5H, C(CH₃)₃], 1.43 [s, 4H, C(CH₃)₃], 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.71 (s, 3H, CH₃), 3.70 (br, s, 2H, OCH₃), 3.75 (br, s, 1H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (m, 1H, CH₂), 4.12 (m, 0.5H, CH₂OH), 4.25 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, CH₂), 4.33 (m, 1.5H, CH₂OH), 4.68-4.91 (br, m, 1H, CH), 6.52 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 4'-H), 6.77 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 6'-H), 6.94 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 6.99 (br, s, 0.7H, 2-H oder 6-H), 7.16 (br, s, 0.2H, 2-H oder 6-H), 7.21 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 0.5H, 6-H), 7.27 (br, s, 0.3H, 2-H oder 6-H), 7.43 (br, m, 0.3H, 2-H oder 6-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.75, 24.55, 25.96$ (CH₃), 27.08, 28.13, 28.28 [C(CH₃)₃], 53.36, 55.34, 55.64, 55.84 (OCH₃), 60.27, 60.56 (CH), 62.86, 63.18, 63.28 (CH₂OH), 69.76, 70.46, 70.75, 70.84 (CH₂O), 79.65, 80.84 [C(CH₃)₃], 93.88, 94.36 [C(CH₃)₂], 98.23, 98.35, 104.64, 106.18, 115.57, 115.82, 116.37, 117.06, 122.16, 122.50, 122.67, 126.65, 127.07,

127.25, 129.42, 129.93, 132.49, 133.06, 134.14, 142.26, 142.78 (Ar-C), 152.09, 152.75, 152.89 (C-4, CO₂-*tert*-Bu), 157.80, 158.25, 160.77 (C-3', C-5').

MS (70 eV); *m/z* (%): 459 (29) [M⁺], 441 (11) [M⁺ - H₂O], 403 (3) [M⁺ - C₄H₈], 385 (23) [403 - C₄H₈], 340 (43) [385 - CO₂H], 84 (100).

C ₂₅ H ₃₃ O ₇ N (459.54)	Ber.	C 65.34	H 7.24	N 3.05
	Gef.	C 64.20	H 7.32	N 3.08

2.2.7 Versuch der Öffnung des Lactons **42** mit (1*R*, 2*S*, 5*R*)-Natriummentholat

Unter Argon wurden 50.0 mg (2.08 mmol) NaH in 1 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert und mit 326 mg (2.08 mmol) (1*R*, 2*S*, 5*R*)-Menthol versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Von dieser Suspension entnahm man einige Tropfen und gab sie zu einer Lösung von **42** (5.00 mg, 11.0 μmol) in trockenem Tetrahydrofuran. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. konnte kein Umsatz festgestellt werden.

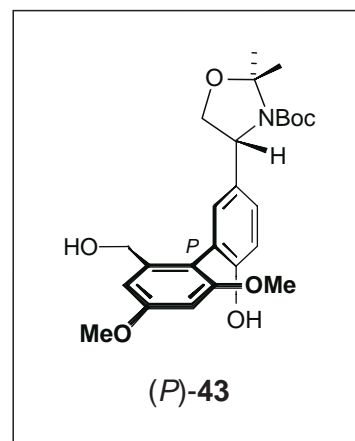
2.2.8 Trennung von (*P,R*)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (**43**)

23.0 mg (50.1 μmol) des unter 2.2.6 erhaltenen Atrop-Diastereomeren-Gemisches wurde durch PSC (Dichlormethan/Methanol 100:4) in 11.0 mg (24.0 μmol) (*P, R*)-**43** und 10.3 mg (22.4 μmol) (*M,R*)-**43** aufgetrennt.

(*P,R*)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester [(*P*)-(**43**)]

[α]_D²² = +18 (*c* = 0.15 in Dichlormethan, dr 97:3).

CD (Ethanol): Δε₂₅₁ +2.57, Δε₂₂₉ -13.41, Δε₂₀₉ +16.60, Δε₂₀₂ -16.21.



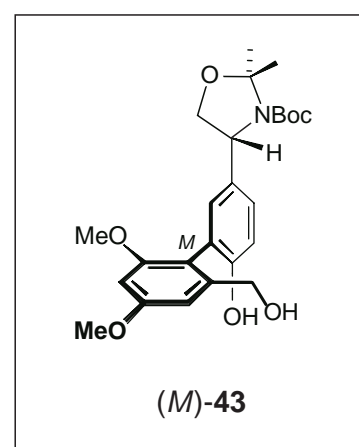
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , dr 97:3): $\delta = 1.26$ [s, 5.5H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.44 [s, 3.5H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.54-1.58 (m, 3H, CH_3), 1.66-1.71 (m, 3H, CH_3), 3.69-3.77 (m, 3H, OCH_3), 3.86-3.92 (m, 1H, CH_2 oder CH_2OH), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.23-4.34 (m, 2H, CH_2 oder CH_2OH), 4.25 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, CH, CH_2), 4.72-4.92 (m, 1H, CH), 6.52 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, 4'-H), 6.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 6'-H), 6.95 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H; 5-H), 6.99 (m, 1H, 2-H oder 6-H), 7.22 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 0.4H, 6-H), 7.28 (s, 0.3H, 2-H oder 6-H), 7.44 (m, 0.3H, 2-H oder 6-H).

(*M,R*)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester [(*M*)-(43)]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -72$ ($c = 0.023$ in Dichlormethan, dr 97:3).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{252} -0.77$, $\Delta\epsilon_{232} +9.07$, $\Delta\epsilon_{210} -19.53$, $\Delta\epsilon_{201} +21.38$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , dr 97:3): $\delta = 1.24$ [s, 5H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.43 [s, 4H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.54-1.57 (m, 3H, CH_3), 1.66-1.70 (m, 3H, CH_3), 3.70-3.76 (m, 3H, OCH_3), 3.85-3.92 (m, 0.6H, CH_2 oder CH_2OH), 3.87 (m, 3H, OCH_3), 4.10-4.12 (m, 0.3H, CH_2 oder CH_2OH), 4.23-4.36 (m, 3H, CH_2 oder CH_2OH), 4.75-4.92 (m, 1H, CH), 6.52 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, 4'-H), 6.77 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, 6'-H), 6.94 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.99 (s, 1H, 2-H oder 6-H), 7.16-7.17 (m, 0.2H, 2-H oder 6-H), 7.21 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 0.4H, 6-H), 7.27 (s, 0.2H, 2-H oder 6-H), 7.43 (m, 0.4H, 2-H oder 6-H).



2.2.9 Isomerisierung von atrop-diastereomerenreinem (*P,R*)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (43)

(*P*)-12 (1.10 mg, 2.40 μmol , dr > 99.5:0.5) wurde in 2 ml Hexan/*i*-Propanol (90:10) gelöst und bei 23°C stehengelassen. Dabei wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Proben entnommen und das Enantiomerenverhältnis von 43 per HPLC (s. Kap. 1.4) bestimmt. Die

Ergebnisse sind in Tab. 5 zusammengefaßt. Aus diesen Werten ergibt sich für die Isomerisierung von (*P*)-**43** eine Halbwertszeit von *ca.* 12 h.

Tab. 5. Isomerisierung von (*P*)-**43** in Hexan/*i*-Propanol (90:10) bei Raumtemp.

Zeit [h]	de [%]
0	> 99
8	64
13	45
27	27
64	3

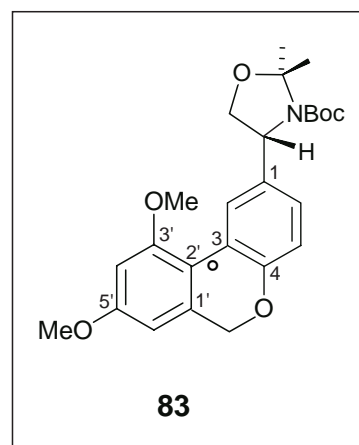
2.2.10 (*R*)-2,2-Dimethyl-4-[3',5'-dimethoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (**83**)

Eine Lösung von (*R*)-**15** (1.0 M in Toluol, 70 µl, 70 µmol) wurde, wie unter 2.2.6 *D* beschrieben, mit einer mit einer 1.0 M Lösung des BH₃•THF-Komplexes in Tetrahydrofuran (90 µl, 90 µmol) versetzt und nach 30 min zu einer Lösung von **42** (10.0 mg, 22.0 µmol) in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man hydrolysierte mit wenig Wasser und 1 N wäßriger HCl und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinten organischen Phasen, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH₃) mit Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:2 ergab 6.34 mg (14.4 µmol, 65%) des Ethers **83** als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -47$ ($c = 0.34$ in Dichlormethan).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2923$ cm⁻¹, 2847 (m, m, C-H), 1695 (m, C=O), 1610 (m, C=C), 1459, 1379, 1090, 1054, 805, 698 (w, m, w, w, w, w).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.25$ [s, 6H, C(CH₃)₃], 1.47 [s,



3H, C(CH₃)₃], 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.84 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.84-3.89 (m, 1H, CH₂), 4.12 (m, 0.5H, CH₂OH), 4.29 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, CH₂), 4.96 (s, 2H, Ar-CH₂O-Ar), 4.62 (s, 0.2H, CH), 4.69 (s, 0.2H, CH), 4.80 (br, m, 0.6H, CH), 6.33 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, 4'-H oder 6'-H), 6.50 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 4'-H oder 6'-H), 7.33-7.37 (m, 2H, 5-H, 6-H), 8.32 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.69, 24.10, 24.49, 25.78, 26.85, 28.16, 28.49, 29.37, 29.71 [CH₃, C(CH₃)₃], 55.44, 55.56, 55.64 (OCH₃), 61.30 (CH), 69.15, 71.02 (CH₂OH, CH₂OR), 79.60 [C(CH₃)₃], 94.41 [C(CH₃)₂], 98.78, 101.63, 116.08, 125.03, 125.51, 125.88, 126.33, 126.55, 127.16, 127.59, 127.78, 128.42, 128.51, 129.11 (Ar-C), 143.69, 143.82, 152.18, 153.49, 157.96, 160.08 (C-3', C-5', C-4, CO₂-*tert*-Bu).

MS (70 eV); *m/z* (%): 441 (89) [M⁺], 385 (24) [M⁺ - C₄H₈], 340 [385 - CO₂H], 326 (28) [340 - CH₂], 311 (20) [326 - CH₃], 57 (100) [C₄H₈⁺].

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine CHN-Analyse verzichtet.

C₂₅H₃₁O₆N

Ber. 441.2151

Gef. 441.2151

2.2.11 Oxidatives Recycling von 43 zu 42

Eine Lösung des Alkohols (*M*)-**43** (10.0 mg, 21.8 μmol) in 5 ml Dichlormethan wurde mit 10.0 mg (119 μmol) aktiviertem Braunstein versetzt und bei Raumtemp. 3 h gerührt. Säulenfiltration an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:5) ergab **42** (9.72 mg, 21.4 μmol, 98%) chromatographisch (DC) und spektroskopisch (¹H-NMR) identisch mit authentischem Material (2.2.5).

2.2.12 (*R*)-2,2-Dimethyl-4-[(4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (209)

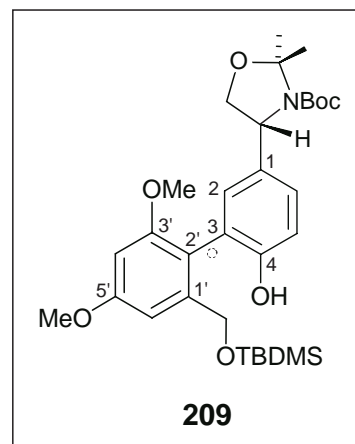
Eine Lösung von **43** (51.0 mg, 111 μmol) in 5 ml trockenem Dichlormethan wurde bei -15°C mit 40 μl (29.1 mg, 287 μmol) NEt₃ und 18.4 mg (122 μmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und bei dieser Temp. über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wenig

Wasser und 2 N wässriger HCl hydrolysiert und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Phasen (MgSO_4) und Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH_3) mit Dichlormethan/Methanol 100:1 ergab 56.1 mg (97.9 mmol, 88%) des Silylethers **209** als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{22} = -19$ ($c = 0.14$ in Dichlormethan).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3388 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 2931, 2856 (s, s, C-H), 1693, 1667 (s, s, C=O), 1603 (s, C=C), 1465, 1252, 1070, 841, 735 (s, s, s, m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.02$ [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.89 [s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.25 [s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.46 [s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.74 (s, 3H, CH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (m, 1H, CH_2), 4.24 (m, 1H, CH_2), 4.39 (m, 2H, CH_2OTBDMS), 4.71 (br, s, 0.5H, CH), 4.77 (br, s, 0.5H, CH), 5.12 (br, s, 0.5 H, Ph-OH), 5.17 (br, s, 0.5 H, Ph-OH), 6.48 (s, 1H, 4'-H), 6.82 (s, 1H, 6'-H), 6.92-6.95 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.14 (br, s, 0.5H, 2-H), 7.22 (d, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, 0.5H, 2-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.49, -5.44, -3.60$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.00 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 18.31 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 23.73, 23.90, 25.64, 25.87 (CH_3), 28.20 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 53.38, 55.32 (OCH_3), 60.68 (CH), 63.16, 63.22 (CH_2OTBDMS), 70.84, 71.04 (CH_2O), 79.59 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 94.39 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 97.78 (C-4'), 97.83 (C-4'), 103.96 (C-6'), 114.87, 115.59, 115.69 (C-2'/C-5), 122.45 (C-3), 122.67 (C-3), 127.31 (C-6), 128.67 (C-2), 129.63 (C-2), 134.08 (C-1), 134.34 (C-1), 142.89 (C-1'), 152.11, 152.78, 152.82 (C-4, $\text{CO}_2\text{-tert-Bu}$), 158.32, 160.96 (C-3', C-5').

MS (70 eV); m/z (%): 572 (1) [M^+], 516 (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 460 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 75 (100).

$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{NSi}$ (572.79)	Ber.	C 65.00	H 8.09	N 2.45
	Gef.	C 64.55	H 8.00	N 2.40

2.3 (R)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-N-carbonsäure-*tert*-butylester (99)

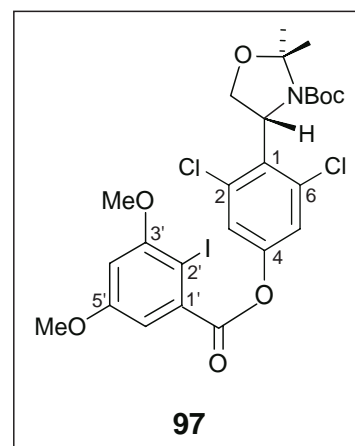
2.3.1 (R)-2,2-Dimethyl-4-[2,6-dichlor-4-(2'-iod-3',5'-dimethoxybenzoyloxy)-phenyl]-oxazolidin-N-carbonsäure-*tert*-butylester (97)

Eine Lösung von 100 mg (325 μmol) **80** in 2 ml trockenem Dimethylformamid wurde mit 3.74 mg (30.6 μmol) 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) und 106 mg (293 μmol) **96** versetzt. Dazu gab man bei 0°C 73.9 mg (358 μmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), rührte 5 min bei 0°C und 45 min bei Raumtemp. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand per Blitzchromatographie (Dichlormethan/Methanol 100:1) gereinigt. Kristallisation aus Petrolether lieferte 162 mg (248 μmol , 85%) (R)-2,2-Dimethyl-4-[2,6-dichlor-4-(2'-iod-3',5'-dimethoxybenzoyloxy)-phenyl]-oxazolidin-N-carbonsäure-*tert*-butylester (**97**) als weißen Feststoff.

Schmp. 47–48°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +16$ ($c = 0.14$ in Dichlormethan).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3084 \text{ cm}^{-1}$, 2972, 2936 (w, m, m, C-H), 1757, 1704 (m, s, C=O), 1593 (s, C=C), 1455, 1343, 1205, 1170, 1040, 952, 854, 769 (m, s, s, s, s, m, m, m).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ ppm [s, 7H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.44 [s, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (t, 1H, CH_2), 4.20 (t, 1H, CH_2), 5.57 (t, 1H, CH), 6.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 4'-H), 6.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 6'-H), 7.30 (s, 2H, 3-H/5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.6$ ppm, 25.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 28.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 56.2, 57.2 (OCH_3), 57.6 (CH), 66.8 (CH_2), 76.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 80.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 96.4 (C-2'), 102.4 (C-4'), 107.7 (C-6'), 131.7 (C-3/C-5), 137.3 (C-2/C-6), 149.7 (C-1), 152.2 (C-1'), 159.6 (C-4), 160.0 (CO_2 -*t*-Bu), 161.5 (C-5'), 162.0 (C-3'), 165.3 (Ar- CO_2 -Ar').

MS (70 eV): m/z (%) = 653/651 (1/1) [M^+], 638/636 (6/8) [$M^+ - CH_3$], 582/580 (5/8) [$M^+ - C_4H_9O$], 538/536 (26/38) [$M^+ - C_6H_{11}O_2$], 291 (100) [$M^+ - C_{10}H_{18}ClINO_3$].

$C_{25}H_{28}Cl_2INO_7$ (652.32)	Ber.	C 46.03	H 4.33	N 2.15
	Gef.	C 46.35	H 4.33	N 2.19

2.3.2 (R)-2,2-Dimethyl-4-[2,6-dichlor-3',5'-dimethoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-7'-on]-oxazolidin-N-carbonsäure-tert-butylester (98)

A durch intramolekulare Kupplung des Esters 97 in Gegenwart von $PdCl_2(PPh_3)_2/NaOPiv$

Eine Mischung von 50.0 mg (76.6 μ mol) **97**, 16.5 mg (23.5 μ mol) $PdCl_2(PPh_3)_2$ sowie 29.0 mg (234 μ mol) NaOPiv wurden 1 h i. Vak. (10^{-2} mbar) getrocknet und anschließend mit 2 ml frisch destilliertem *N,N*-Dimethylacetamid versetzt. Nach dreimaligem Entgasen erhitzte man die Mischung 1 h bei 100°C. Der auf Raumtemp. abgekühlte Ansatz wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, mit 2 N wässriger HCl gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 50:1) ergab 19.0 mg (36.2 μ mol, 47%) **98** als farbloses Öl.

B durch intramolekulare Kupplung des Esters 97 in Gegenwart von $Pd(OAc)_2/PPh_3/NaOAc$

Bei gleicher Reaktionsführung und Aufarbeitung wie unter *A* beschrieben wurden 50.0 mg (76.6 μ mol) **97**, 5.18 mg (23.1 μ mol) $Pd(OAc)_2$, 12.1 mg (46.1 μ mol) PPh_3 sowie 12.6 mg (152 μ mol) NaOAc eingesetzt. Man erhitzte den Ansatz 2 h bei 100°C. Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:1) ergab 19.0 mg (36.2 μ mol, 47%) **98** als farbloses Öl.

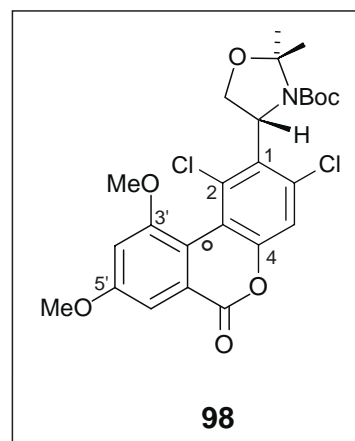
C Durch intramolekulare Kupplung des Esters 97 in Gegenwart von $Pd(OAc)_2/PPh_3/NaOPiv$

Bei gleicher Reaktionsführung und Aufarbeitung wie unter *A* beschrieben wurden 328 mg (503 μ mol) **97**, 35.0 mg (156 μ mol) $Pd(OAc)_2$, 80.0 mg (305 μ mol) PPh_3 sowie 126 mg (1.02 mmol) NaOPiv eingesetzt. Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 50:1) ergab 170 mg (324 μ mol, 64%) **98** als Öl.

$[\alpha]_D^{24} = -5$ ($c = 0.13$ in Dichlormethan).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2981 \text{ cm}^{-1}$, 2936 (m, w, C-H), 1753, 1704 (m, s, C=O), 1602 (s, C=C), 1459, 1352, 1094, 1037, 858 (m, s, m, m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ ppm [s, 7H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.44 [m, 2H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.60 (m, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 6H, OCH_3), 4.05 (t, 1H, CH_2), 4.19 (t, 1H, CH_2), 5.55 (t, 1H, CH), 6.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 4'-H), 7.29 (s, 1H, 5-H), 7.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 6'-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.1$ ppm, 25.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 27.9, 28.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 56.0, 57.2 (OCH_3), 60.4 (CH), 66.4 (CH_2), 79.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 96.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 103.5 (C-4'), 105.9 (C-6'), 125.7 (C-2'), 130.9 (C-5), 148.9 (C-3'), 149.3 (C-1'), 151.8 (C-1), 157.5 (C-2/C-6), 160.3 (C-4), 161.7 (CO_2 -*t*-Bu), 168.4 (C-3'/C-5'), 171.1 (Ar- CO_2 -Ar').

MS (70 eV): m/z (%) = 527/525/523 (1/3/4) [M^+], 510/508 (1/1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 490/488 (4/9) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 454/452 (8/11) [510/508- C_4H_8], 434/432 (34/94) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{Cl}$], 410/408 (45/67) [454/452 - CO_2], 57 (100) [C_4H_9^+].

Aufgrund der geringen Substanzmenge und der geplanten weiteren Umsetzungen wurde auf eine CHN-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_7$ Ber. 523.1165 Gef. 523.1164

2.3.3 Atropselektive Ringöffnung des Lactons **98** zu (*M,R*)- bzw. (*P,R*)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (**99**) im analytischen Maßstab

A durch Reduktion mit LiAlH_4

Eine Lösung von 19.0 mg (36.2 μmol) **36** in 3 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemp. mit 150 μl (150 μmol) einer 1 M LiAlH_4 -Lösung (in Diethylether) versetzt und 45 min gerührt. Man hydrolysierte mit 2 N wässriger HCl und extrahierte mit Essigsäureethylester

erschöpfend. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand durch präparative DC (Dichlormethan/Methanol 100:3) gereinigt und direkt der HPLC-Analytik überführt (vgl. Kap. 4.1). Es ergab sich ein Diastereomerenverhältnis (*M*):(*P*) von 53:47.

B durch Reduktion mit (*S*)- und (*R*)-**15**

Von einer Lösung von **15** (3 Äquiv., 1 M Lösung in Toluol) wurde i. Vak. das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 1 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit einer Boran-Lösung (4 Äquiv., 1 M Lösung in THF) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. setzte man bei der jeweiligen Reaktionstemp. eine Lösung von **99** (1 Äquiv.) in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran zu. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) hydrolysierte man mit 1 N wäßriger HCl, extrahierte mit Essigsäureethylester erschöpfend, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte den Rückstand per präparativer DC (Dichlormethan/Methanol 100:3). Die Alkohole wurden mit einem in Tab. 6 angegebenen Diastereomerenverhältnis erhalten.

C Durch Reduktion mit Noyoris^[117] BINAL-*H*

Unter Argon wurden 199 mg (69.5 mmol) (*M*)- bzw. (*P*)-Binaphthol in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran mit 640 µl (640 µmol) einer 1 M LiAlH₄-Lösung (in Tetrahydrofuran) versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 40 µl (69.5 mmol) trockenem Ethanol wurde weitere 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nachdem diese Lösung auf die jeweilige Reaktionstemp. (Tab. 6) gekühlt war, entnahm man hieraus jeweils 0.14 ml (15.6 µmol) und gab diese jeweils zu 2.00 mg (3.82 µmol) des Lactons **98** bei der angegebenen

Tab. 6. Übersicht der in analytischem Maßstab durchgeführten Lactonöffnungen

Chirales Auxiliär	Reaktionstemp.	Umsetzungsdauer	(<i>M</i>):(<i>P</i>)- 15
(<i>S</i>)- 15	RT	0.75 h	84:16
(<i>S</i>)- 15	0°C	1.75 h	84:16
(<i>S</i>)- 15	- 30°C	1.75 h	94:6
(<i>R</i>)- 15	- 30°C	4 h	7:93
(<i>M</i>)- 82	-30°C	4 h	- : - ^[a]
(<i>M</i>)- 15	0°C	4 h	- : - ^[a]
(<i>M</i>)- 15	RT	4 h	35:65
(<i>P</i>)- 82	-30°C	4 h	- : - ^[a]

(<i>P</i>)- 82	0°C	4 h	- : - ^[a]
(<i>P</i>)- 82	RT	4 h	62:38

^[a]Keine Bildung des Produktalkoholes **99**.

Reaktionstemp. Nach 4 h reinigte man, sofern Umsatz zu dem Produktalkohol **99** festgestellt worden war, wie unter *B* beschrieben auf und bestimmte das Diastereomerenverhältnis der erhaltenen Alkohole (*P*)- und (*M*)-**99**.

2.3.4 Versuch der Öffnung des Lactons **98** mit (1*R*,2*S*,5*R*)-Natriummentholat

Wie unter 2.2.7 beschrieben wurde eine Suspension von (1*R*,2*S*,5*R*)-Natriummentholat und einige Tropfen hieraus mit einer Lösung von **98** (5.00 mg, 9.52 μmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. konnte kein Umsatz festgestellt werden.

2.3.5 Atropselektive Ringöffnung des Lactons **98** zu (*P,R*)- bzw. (*M,R*)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester (**99**) im präparativen Maßstab

Wie unter 2.3.3 *B* beschrieben wurde eine Lösung aus 3 Äquiv. (*S*)- bzw. (*R*)-**15** und 4 Äquiv. BH₃ in wasserfreiem Tetrahydrofuran hergestellt, so daß eine ca. 0.1 M Lösung an **15** entstand. Dazu gab man bei der jeweiligen Reaktionstemp. (Tab. 7) ebenfalls auf diese Temp. gekühltes **98** (1 Äquiv.) in wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach beendeter Reaktion wurde mit Wasser und 0.1 N HCl hydrolysiert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Blitzchromatographie (Dichlormethan/Methanol 100:5) an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH₃) ergab **99** mit dem angegebenen Diastereomerenverhältnis. Die Alkohole (*M*)-**99** und (*P*)-**99** können in atropisomerenreiner Form durch präparative HPLC an chiraler Phase erhalten werden [Säule: Chiralcel OD-H (Daicel Chem. Ind. Ltd., 4.6 mm x 250 mm); Pumpe: Waters-HPLC-Pumpe 510; Injektor: Rheodyne 7125, ERC-7215; UV-Detektor: Shimadzu C-R6-A integrator; Detektion bei λ = 280 nm; Lösungsmittel: Hexane/*i*-PrOH = 90:10 (0.6 ml/min); *t_R* = 9 min für (*M*)-**29** und *t_R* = 15 min für (*P*)-**26**].

Tab. 7. Übersicht der in präparativem Maßstab durchgeführten Lactonöffnungen

Chirales Auxiliär	Reaktionstemp.	Umsetzungsdauer	(M):(P)- 99	99 [%]
(S)- 15	-10°C	1.5 h	86 : 14	59
(S)- 15	-25°C	1.5 h	94 : 6	63
(S)- 15	-30°C	4 h ^[a]	92 : 8	8 ^[b]
(R)- 15	RT	4 h	23 : 77	23 ^[b]
(R)- 15	-15°C	1.5 h	13 : 87	61

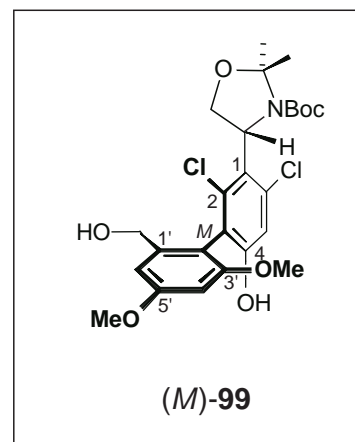
^[a] Auch nach weiterer Zugabe von **15**/BH₃ kein vollständiger Umsatz. - ^[b] Aufarbeitung durch Ausschütteln mit Essigsäureethylester und anschließende Blitzchromatographie (Dichlormethan/Methanol 100:5) an nicht desaktiviertem Kieselgel.

(M,R)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-N-carbonsäure-tert-butylester [(M)-**99**]

$[\alpha]_D^{22} = -22$ ($c = 0.18$ in Dichlormethan).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{286} = -1.61$, $\Delta\epsilon_{255} = -0.13$, $\Delta\epsilon_{241} = -1.77$,
 $\Delta\epsilon_{225} = +2.04$, $\Delta\epsilon_{208} = -8.14$, $\Delta\epsilon_{193} = +1.97$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423$ cm⁻¹ (m, br, O-H), 2971, 2941 (m, m, C-H), 1696 (s, s, C=O), 1449, 1154, 1099, 702 (s, s, m, s).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.14$ – 1.23 ppm [m, 6.6H, C(CH₃)₃], 1.33– 1.44 [m, 2.4H, C(CH₃)₃], 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.70– 1.75 (m, 3H, CH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.95– 4.31 (m, 4H, CH₂, CH₂OH), 5.59 (s, 1H, CH), 6.52 (s, 1H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 6.99 (s, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.37$, 26.27, 28.05 (CH₃), 53.41, 55.39, 58.23 (OCH₃, CH), 63.10, 63.27, 64.51, 66.67, 66.84 (CH₂OH, CH₂O), 79.48 [C(CH₃)₃], 95.18, 95.79 [C(CH₃)₂], 98.13, 98.39, 104.44, 116.47, 117.60, 125.45, 125.81, 126.40, 127.67, 128.26, 142.07, 145.17 (Ar-C), 147.63, 151.97, 158.41, 161.42 (C-4, C-3', C-5', CO₂-tert-Bu).

MS (70 eV): m/z (%) = 529/527 (1/1) [M^+], 514/512 (1/2) [$M^+ - CH_3$], 494/492 (1/3) [$M^+ - Cl$], 438/436 (5/12) [494/492 - C_3H_5], 414/412 (14/22) [514/512 - $C_5H_8O_2$], 57 (100) [$C_4H_9^+$].

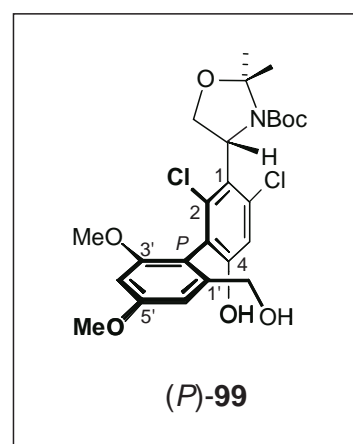
C ₂₅ H ₃₁ Cl ₂ NO ₇ (528.43)	Ber.	C 56.82	H 5.86	N 2.65
	Gef.	C 57.13	H 5.63	N 2.82

(*P,R*)-2,2-Dimethyl-4-[(2,6-dichlor-4-hydroxy-3',5'-dimethoxy-1'-hydroxymethyl)-(3,2'-biphenyl)-1-yl]-oxazolidin-*N*-carbonsäure-*tert*-butylester [(*P*)-99]

$[\alpha]_D^{24} = -91$ ($c = 0.080$ in Ethanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{277} = +0.43$, $\Delta\epsilon_{249} = +0.70$, $\Delta\epsilon_{227} = -1.49$, $\Delta\epsilon_{219} = -0.38$, $\Delta\epsilon_{207} = -3.55$, $\Delta\epsilon_{197} = +3.79$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431$ cm⁻¹ (m, br, O-H), 2968, 2927 (m, m, C-H), 1699 (s, s, C=O), 1449, 1173, 1097, 701 (s, m, s, s).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.14$ – 1.24 ppm [m, 6.7H, C(CH₃)₃], 1.33– 1.44 [m, 2.5H, C(CH₃)₃], 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.70– 1.75 (m, 2.8H, CH₃), 3.67– 3.71 (m, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.96– 4.31 (m, 4H, CH₂, CH₂OH), 5.55 (s, 1H, CH), 6.52 (d, ² $J = 2.3$ Hz, 1H, 4'-H oder 6'-H), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 6.99 (s, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.81$, 23.06, 25.21, 25.34, 26.34, 26.99, 27.90, 28.48, 28.99 (CH₃), 55.32, 55.41, 57.15, 57.25, 57.72 (OCH₃, CH), 64.26, 64.66, 66.26, 66.43, 66.71, 67.94 (CH₂OH, CH₂O), 79.50 [C(CH₃)₃], 95.51, 95.72, 96.00 [C(CH₃)₂], 98.59, 104.58, 105.92, 123.66, 124.80, 125.14, 125.68, 125.96, 126.14, 126.53, 127.29, 127.33, 127.44, 127.51, 127.71, 127.98, 128.13, 128.45, 128.57, 128.66, 131.20, 132.06, 133.22, 140.18, 143.29, 145.10, 146.03 (Ar-C), 147.23, 147.36, 152.02, 156.44, 158.40, 161.33 (C-4, C-3', C-5', CO₂-*tert*-Bu).

MS (70 eV): m/z (%) = 531/529/527 (1/3/4) [M^+], 516/514/512 (2/6/7) [$M^+ - CH_3$], 494/492 (3/9) [$M^+ - Cl$], 438/436 (16/46) [494/492 - C_3H_5], 414/412 (65/100) [514/512 - $C_5H_8O_2$], 57 (93) [$C_4H_9^+$].

C ₂₅ H ₃₁ Cl ₂ NO ₇ (528.43)	Ber.	C 56.82	H 5.86	N 2.65
	Gef.	C 57.53	H 5.54	N 2.73

2.3.6 Reduktive Hydrodehalogenierung von (*M*)-**99**.

A präparativer Maßstab

Eine Mischung von (*M*)-**99** (30.0 mg, 56.7 μ mol, dr 86:14), Pd(OAc)₂ (2.60 mg, 11.6 μ mol), und Tri-(*O*-tolyl)-phosphan (14.1 mg, 46.4 μ mol) wurde unter Argon mit NEt₃ (500 μ l, 363 mg, 3.58 mmol) and HCO₂H (115 μ l, 138 mg, 3.00 mmol) versetzt. Nach 2 h bei 80°C gab man HCl (2 M, 1 ml) zu und extrahierte die wäßrige Phase erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen (MgSO₄) der vereinten organischen Phasen und PSC (CH₂Cl₂/MeOH = 100:4) ergab (*P/M*)-**43** (412 μ g, 0.898 μ mol, 1.6%, dr 47:53), das chromatographisch (HPLC) und spektroskopisch (¹H-NMR) identisch mit oben hergestelltem Material (vgl. 2.2.8) war.

B analytischer Maßstab

(*M*)-**99** (12.1 mg, 22.9 μ mol, dr 94:6) wurde wie unter A beschrieben bei 80°C 15 min umgesetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung (siehe oben) wurde (*P*)-**43** (dr 66:34) in der organischen Phase per chiraler HPLC detektiert. Identität mit (*P*)-**43** wurde durch HPLC-Koelution und CD-Spektroskopie bestimmt.

3 Synthese von (*rac*)-3-Methyl-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-anthrachinon (126)

3.1 Ringöffnung des Lactons **120** zu 3-Hydroxymethyl-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-anthrachinon (122)

3.1.1 Ringöffnung mit LiAlH₄

70.0 mg (181 μmol) des Lactons **120** wurden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Argon gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 400 μl (400 μmol) einer 1 M LiAlH₄-Lösung (in Tetrahydrofuran, Aldrich) versetzt und 3 h bei dieser Temp. gerührt. Nach vorsichtiger Hydrolyse mit Wasser und 1 N HCl wurde die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Nach Trocknen der organischen Extrakte (MgSO₄) wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Blitzchromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (7:3) als Elutionsmittel ergab 50.2 mg (128 μmol, 71%) des Alkohols (*rac*)-**122** als gelben Feststoff, der aus Dichlormethan/Petrolether in Form feiner gelber Nadeln kristallisierte.

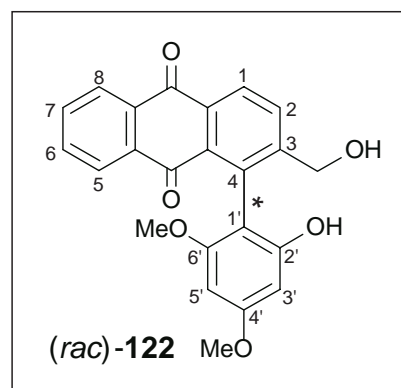
Schmp. 201°C (Dichlormethan/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450 cm⁻¹ (m, br, O-H), 2900 (m, C-H), 1650 (m, C=O), 1560, 1480 (m, w, C=C), 1340 (m, C-O), 1250, 1140, 1080 (w, s, m).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃/CD₃SOCD₃): δ = 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.24 und 4.34 (AB-System, ²J = 15.0 Hz, 2H, CH₂OH), 6.01 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, 3'-H oder 5'-H), 6.12 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, 3'-H oder 5'-H), 7.54-7.59 (m, 2H, 6-H und 7-H), 7.92-7.97 (m, 2H, 3-H und 8-H), 8.07-8.10 (m, 1H, 5-H), 8.24 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃/CD₃SOCD₃): δ = 54.77, 55.24 (OCH₃), 61.86 (CH₂OH), 90.28, 94.02, 107.14, 126.03, 126.65, 126.73, 131.31, 131.60, 132.49, 132.85, 133.05, 133.51, 133.69, 134.54, 149.65, 154.58, 157.16, 160.19 (Ar-C), 183.12, 183.41 (C=O).

MS (70 eV); *m/z* (%): 390 (36) [M⁺], 359 (4) [M⁺ - CH₃O], 341 (100) [359 - H₂O], 326 (7) 151 (3) [341 - CH₃].



C ₂₃ H ₁₈ O ₆ (390.39)	Ber.	C 70.76	H 4.65
	Gef.	C 70.20	H 4.52

3.1.2 Atropselektive Ringöffnungen mit (*S*)-**15**•BH₃ und (*R*)-**15**•BH₃

3.1.2.1 Analytischer Maßstab

Unter Argon wurde von einer Lösung von (*R*)-**15** (39 µl, 39 µmol, 1 M Lösung in Toluol, *Aldrich*) das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 500 µl abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 52 µl (52 µmol) BH₃•THF (1 M in Tetrahydrofuran, *Aldrich*) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemp. versetzte man diese Lösung tropfenweise mit einer Suspension von 5.00 mg (12.9 µmol) des Lactons **120**. Nach 21 h bei 0°C wurde mit wenig Wasser und 1 N wäßriger HCl hydrolysiert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde durch DC (Petrolether/Essigsäureethylester 4:2) gereinigt und das Enantiomerenverhältnis des Produktalkohols (*P*)- zu (*M*)-**122** als 25:75 bestimmt.

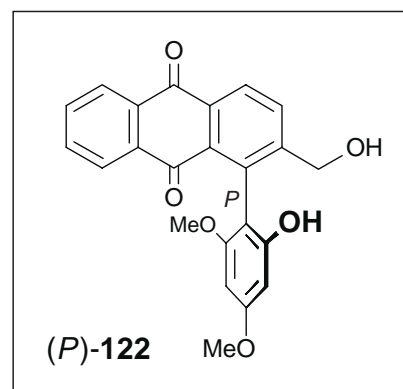
3.1.2.2 Präparativer Maßstab: (*P*)-3-Hydroxymethyl-4-(4',6'-Dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-anthrachinon [(*P*)-**122**]

Für die dynamische kinetische Racematspaltung von **120** im präparativen Maßstab wurden, wie oben beschrieben, unter Argon 715 µmol (*S*)-**15** in 1 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 950 µl BH₃•THF (1 M in Tetrahydrofuran, *Aldrich*) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemp. kühlte man diese Lösung auf 0°C und versetzte tropfenweise mit einer ebenfalls auf 0°C gekühlten Lösung von 92.0 mg (238 µmol) **120** in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran. Nach 2 h bei 0°C wurde mit wenig Wasser und 1 N wäßriger HCl hydrolysiert und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO₄) entfernte man das Lösungsmittel i. Vak. Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:50) ergab 62.2 mg (159 µmol, 67%, er 85:15) des Alkohols (*P*)-**122**. Die spektroskopischen Eigenschaften stimmten mit den Angaben unter 3.1.1 überein.

Schmp. 193-202°C (Dichlormethan/Petrolether).

$[\alpha]_D^{22} = +31$ ($c = 0.010$ in Methanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{257} +0.99$, $\Delta\epsilon_{236} -0.56$, $\Delta\epsilon_{207} +2.22$, $\Delta\epsilon_{198} -1.44$.

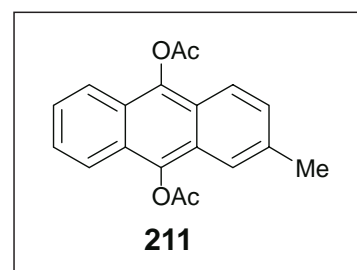


3.1.3 Reduktive Acetylierung von 2-Methylanthrachinon

In Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift^[216] wurde eine Lösung von 2-Methylanthrachinon (**116**) (200 mg, 901 μmol) in 8 ml Pyridin mit 6 ml Essigsäureanhydrid und 600 mg (916 μmol) Zinkstaub versetzt und 20 min bei 50°C gerührt. Man goß das filtrierte Reaktionsgemisch in 50 ml Eiswasser, säuerte mit 2 N wäßriger HCl an und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen (MgSO_4) der vereinten organischen Phasen, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) ergab 220 mg (714 μmol , 79%) des Anthracens **211** als farbloses, bei 366 nm stark fluoreszierendes Produkt.

Schmp. 217-218°C (Ethanol, Wasser); (Lit.^[217] 216-217°C, Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3057 \text{ cm}^{-1}$, 2950, 2847 (w, w, w, C-H), 1748 (s, C=O), 1370, 1214, 1045, 813, 751, 587 (s, m, s, m, m, m, w).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.53$ (s, 3H, ArCH_3), 2.62 (s, 3H, COCH_3), 2.64 (s, 3H, COCH_3), 7.58 (dd, $^3J = 9.1 \text{ Hz}$, $^4J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.47-7.53 (m, 2H, 4-H/8-H oder 5-H/6-H), 7.67 (s, 1H, 1-H), 7.86 (d, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$, 4-H), 7.91-7.94 (m, 2H, 4-H/8-H oder 5-H/6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.73$, 20.76 (COCH_3), 22.26 (CH_3), 119.79, 121.59, 121.63, 121.71, 122.84, 123.53, 124.25, 124.39, 125.95, 126.30, 129.32, 136.36, 139.49, 140.32 (Ar-C), 169.41, 169.51 (COCH_3).

MS (70 eV); m/z (%): 308 (7) $[\text{M}^+]$, 266 (15) $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]$, 224 (100) $[266 - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]$, 43 (9) $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+]$.

3.1.4 (*M*)-9,10-Diacetoxy-3-acetoxymethyl-4-(2'-acetoxy-4',6'-dimethoxyphenyl)-anthracen [(*M*)-123]

Eine Lösung des unter 3.1.2.2 erhaltenen (*P*)-122 (47.0 mg, 120 μmol) wurde in 1.5 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml abs. Pyridin bei 50°C 10 min gerührt und anschließend mit 150 mg (2.29 mmol) Zinkstaub versetzt. Nach 15 min filtrierte man den Zinkstaub ab, goß das Reaktionsgemisch auf Eis, säuerte mit 5 ml 2 N HCl an und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Nach Trocknen der vereinigten organischen Extrakte (MgSO_4) und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man nach Blitzchromatographie (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:10) 43.0 mg (76.7 μmol , 64%) des Anthracens (*M*)-123 als farbloses, bei 366 nm stark fluoreszierendes Produkt.

Schmp. 185-190°C (Dichlormethan/Petrolether).

$[\alpha]_D^{22} = +26$ ($c = 0.010$ in Methanol).

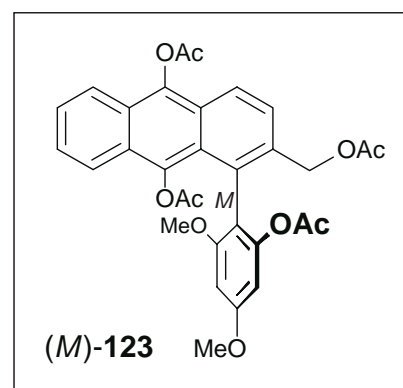
CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{267} +0.68$, $\Delta\epsilon_{236} +1.75$, $\Delta\epsilon_{208} -2.53$, $\Delta\epsilon_{198} +0.78$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2958 \text{ cm}^{-1}$, 2927, 2856 (m, m, w, C-H), 1766, 1735 (s, s, C=O), 1619 (s, C=C), 1365, 1263, 1197, 1090, 800 (m, s, s, s, m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57$ (s, 3H, COCH_3), 1.84 (s, 3H, COCH_3), 2.07 (s, 3H, COCH_3), 2.65 (s, 3H, COCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.82-5.00 (m, 2H, CH_2OR), 6.52-6.54 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.44-7.52 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.60 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, 2-H), 7.70 (m, 1H, 5-H), 7.91 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, 8-H), 8.02 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.00$, 20.90, 21.09 (COCH_3), 56.04, 56.21 (OCH_3), 64.56 (CH_2OR), 97.04, 100.53 (C-3', C-5'), 115.01 (C-1'), 122.26, 122.74 (C-1, C-8), 123.01, 123.03, 123.92, 124.85, 125.37, 125.83, 125.90, 126.78, 127.33 (C-1, C-4, C-5, C-6, C-7, C-11, C-12, C-13, C-14), 136.42 (C-3), 141.45, 141.81 (C-9, C-10), 151.48 (C-2'), 159.00, 161.64 (C-3', C-6'), 169.44, 170.44, 170.46, 171.73 (COCH_3).

MS (70 eV); m/z (%): 560 (15) [M^+], 518 (90) [$\text{M}^+ - \text{COCH}_2$], 476 (65) [$\text{M}^+ - \text{COCH}_2$], 416 (38) [476 - OCOCH_4], 374 (100) [416 - COCH_2].



C ₃₁ H ₂₈ O ₁₀ (560.17)	Ber.	C 66.43	H 5.00
	Gef.	C 66.23	H 5.12

3.1.5 (*rac*)-4-(4',6'-Dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methylanthrachinon [(*rac*)-124]

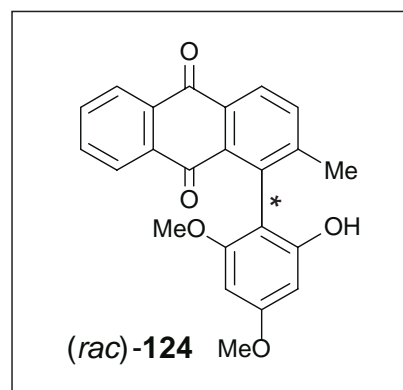
Unter Argon wurden 18.0 mg (46.1 μ mol) des Alkohols **122** in racemischer Form in 1 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei Raumtemp. mit 62.9 mg (184 μ mol) polymer gebundenem Triphenylphosphan (*Fluka*) versetzt und 15 min gerührt. Anschließend gab man 28.8 mg (88.4 μ mol) (CBrCl₂)₂ zu und rührte weitere 10 min bei Raumtemp. Nach Abfiltrieren des Triphenylphosphans über Celite wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 4 ml trockenem Methanol aufgenommen, mit 6.00 mg Pd/C (10%) und 7.44 mg (90.7 μ mol) NaOAc versetzt und 1.5 h unter Wasserstoffatmosphäre (3 bar) gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie (Dichlormethan/Methanol 100:0.2) an Kieselgel wurden 10.4 mg (27.7 μ mol, 72%) (*rac*)-**124** als gelbes Öl erhalten, das aus Dichlormethan/Petrolether in feinen blaßgelben Nadeln kristallisierte.

Schmp. 180°C (Dichlormethan/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 cm⁻¹ (m, br, O-H), 2960 (m, C-H), 1650 (m, C=O), 1575 (s, C=C), 1310, 1280, 1140, 810 (m, m, s, m).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H, ArCH₃), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.25 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, 3'-H oder 5'-H), 6.28 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 3'-H oder 5'-H), 7.70-7.73 (m, 3H, 3-H, 6-H und 7-H), 8.10-8.15 (m, 1H, 5-H oder 8-H), 8.22-8.26 (m, 1H, 5-H oder 8-H), 8.32 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃/CD₃SOCD₃): δ = 20.64 (ArCH₃), 55.28, 55.72 (OCH₃), 91.99, 93.64, 108.54, 126.55, 126.55, 127.40, 127.77, 132.81, 132.87, 133.18, 133.57, 133.99, 134.73, 135.45, 148.03, 153.14, 157.37, 160.89 (Ar-C), 183.44, 183.82 (C=O).



MS (70 eV); m/z (%): 374 (100) [M^+], 343 (47) [$M^+ - CH_3O$], 315 (27) [343 - CO].

$C_{23}H_{18}O_5$ (374.39)	Ber. C 73.79	H 4.85
	Gef. C 74.07	H 4.90

3.1.6 (*rac*)-4-(2'-Acetoxy-4',6'-dimethoxyphenyl)-3-methylantrachinon [(*rac*)-125]

Unter Argon wurden 18.1 mg (48.4 μ mol) des Biaryls (*rac*)-124, 10.0 μ l (9.52 mg, 159 μ mol) Essigsäure und 1 Kristall 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) in 500 μ l absolutem Dichlormethan gelöst, bei 0°C mit 32.8 mg (159 μ mol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) versetzt und 5 min bei dieser Temp. und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Man filtrierte den entstandenen Niederschlag ab, wusch die Lösung zweimal mit 0.5 N wäßriger HCl und zweimal mit ges. wäßriger $NaHCO_3$, trocknete ($MgSO_4$) und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Durch Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH_3) mit Dichlormethan/Methanol 100:0.2 wurden 15.0 mg (36.0 μ mol, 75%) des Esters (*rac*)-125 als gelber amorpher Feststoff erhalten.

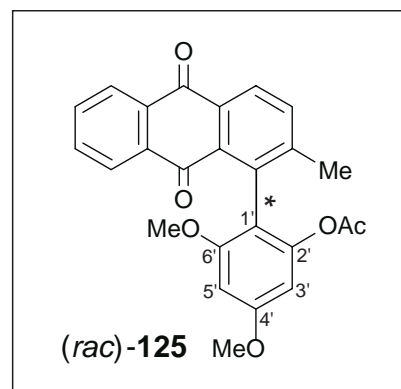
Schmp. 218-220°C (Dichlormethan/Methanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2910 \text{ cm}^{-1}$ (m, C-H), 1740, 1650 (m, s, C=O), 1570 (s, C=C), 1310, 1280, 1190, 1140, 1115 (s, s, s, s, s).

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.73$ (s, 3H, $COCH_3$), 2.16 (s, 3H, $ArCH_3$), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.40 (s, 1H, 3'-H oder 5'-H), 6.54 (s, 1H, 3'-H oder 5'-H), 7.65-7.74 (m, 3H, 3-H, 6-H und 7-H), 8.12-8.17 (m, 1H, 5-H oder 8-H), 8.24-8.27 (m, 1H, 5-H oder 8-H), 8.30 (d, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, 4-H).

^{13}C -NMR (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.21, 21.88$ (CH_3), 55.48, 56.22 (OCH_3), 90.93, 92.23, 93.33, 127.08, 127.21, 127.38, 127.44, 131.20, 133.32, 133.49, 133.52, 133.89, 134.01, 134.90, 145.26, 154.07, 156.81, 160.53, 171.73 ($Ar-C$), 182.95, 183.39 ($C=O$).

MS (70 eV); m/z (%): 417 (42) [M^+], 375 (100) [$M^+ - COCH_2$], 344 (35) [375 - OCH_3].



C ₂₅ H ₂₀ O ₆ (416.43)	Ber.	C 72.11	H 4.84
	Gef.	C 72.10	H 4.72

3.1.7 *(rac)*-4-(3'-Acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methylanthrachinon [*(rac)*-126]

A Acylierung von *(rac)*-124

Unter Argon gab man zu einer Lösung von 5.00 mg (13.4 μmol) des Alkohols [*(rac)*-124] in 1 ml abs. Dichlormethan bei -10°C TiCl₄ (6 μl , 10.3 mg, 54.4 μmol) und Essigsäureanhydrid (2 μl , 2.18 mg, 21.2 μmol). Nach 30 min wurde mit Eis und 2 N HCl hydrolysiert und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO₄) und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurden durch Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:1) 4.23 mg (10.2 μmol , 76%) der Acetylverbindung *(rac)*-126 als amorphes gelbes Pulver erhalten.

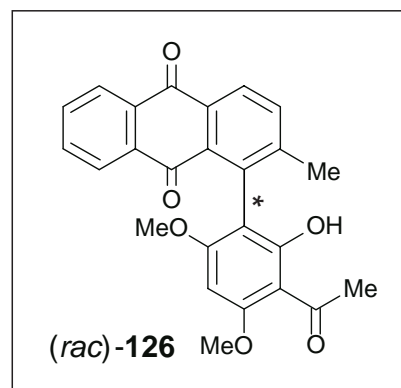
B Fries-Verschiebung von *(rac)*-125

Unter Argon wurden 6.00 mg (14.4 μmol) des Esters *(rac)*-125 in 800 μl abs. Toluol gelöst, mit 5 μl (8.65 mg, 45.6 μmol) TiCl₄ versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse (Wasser / 2 N wäßrige HCl), erschöpfender Extraktion mit Essigsäureethylester, Trocknen der vereinigten organischen Extrakte (MgSO₄), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:1) wurde *(rac)*-126 (3.84 mg, 9.21 μmol , 64%) erhalten.

Schmp. 188°C (Diethylether/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3448 \text{ cm}^{-1}$ (s, br, O-H), 2927, 2852 (w, w, C-H), 1673, 1618 (s, s, C=O), 1593 (s, C=C), 1277, 1210, 1125, 716 (s, m, s, w).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.18$ (s, 3H, ArCH₃), 2.69 (s, 3H, COCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 6.15 (s, 1H, 5'-H), 7.66-7.73 (m, 3H, 3-H, 6-H und 7-H), 8.08-8.11 (m, 1H, 5-H oder 8-H), 8.24-8.26 (m, 1H, 5-H oder 8-H), 8.31 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, 4-H), 13.89 (s, 1H, Ar-OH).



^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.58$ (ArCH_3), 33.29 (COCH_3), 55.44, 55.70 (OCH_3), 86.26, 106.28, 109.60, 126.54, 127.26, 127.27, 132.06, 132.98, 133.02, 133.31, 133.78, 134.52, 134.79, 135.14, 146.84, 162.21, 162.27, 163.10 (Ar-C), 183.62, 183.90 (C=O), 203.55 (COCH_3).

MS (70 eV); m/z (%): 416 (83) [M^+], 401 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2$], 385 (27) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$].

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (416.43)	Ber.	C 72.11	H 4.84
	Gef.	C 72.14	H 4.56

4 Atropselektive Totalsynthese von (+)-Knipholon und verwandten Phenylanthrachinon-Naturstoffen

4.1.1 1,8-Dihydroxy-3-methylanthrachinon (Chrysophanol) (105)

A durch Diels-Alder-Reaktion aus **133**

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[162] erhitze man eine Mischung aus **145** (2.00 g, 20 mmol) und Hexamethyldisilazan (HMDS, 24 ml) unter Argon 12 h unter Rückfluß. Überschüssiges HMDS wurde abdestilliert und **146** (2.84 g, 16.4 mmol, 83%) als farblose Flüssigkeit durch fraktionierende Destillation (20 mbar, 50°C) erhalten. Die spektroskopischen Angaben stimmten mit den Literaturangaben überein.^[162]

Eine Lösung von *i*-PrNH₂ (2.00 ml, 14.1 mmol) in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Argon bei Raumtemp. mit 5.1 ml (12.9 mmol) einer 2.5 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan versetzt und 30 min bei -20°C gerührt. Bei dieser Temp. gab man eine Lösung von **146** (1.85 g, 10.7 mmol) in 3.0 ml trockenem Tetrahydrofuran zu. Nach 1 h wurde mit ClSiEt_3 (2.17 ml, 1.94 g, 12.9 mmol) versetzt. Nach 30 min ließ man die Reaktion auf Raumtemp. erwärmen und rührte 12 h. Man gab Pentan (30 ml) zu und filtrierte die ausgefallenen Lithiumsalze unter Schutzgas ab. Anschließend wurde mit Toluol (30 ml) versetzt und die Lösung auf ein Fünftel des ursprünglichen Volumens unter Schutzgas eingengt.

Die auf diese Weise erhaltene Lösung des Diens **134** gab man zu einer Lösung des Naphthochinons **133** (765 mg, 5.20 mmol) in 7.5 ml Toluol und rührte diese Mischung unter Argon 12 h bei 90°C. Nach Entfernen des Toluols i. Vak. wurde der Rückstand in 15 ml Methanol und 2.3 ml 1 N wäßriger HCl gelöst und 14 h bei Raumtemp. gerührt. Methanol

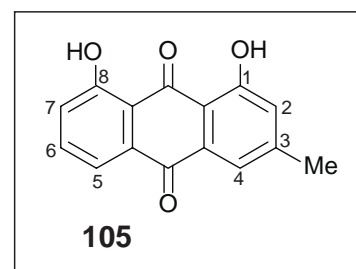
wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigsäure-ethylester 9:1) ergab **105** (885 mg, 3.48 mmol, 67%) als gelbes Pulver, das aus Ethanol kristallisiert wurde.

B durch Seitenketten-Reduktion aus Aloe-Emodin (147)

Eine Lösung von **147** (1.00 g, 3.70 mmol) in 50 ml trockenem Dichlormethan wurde bei Raumtemp. mit polymer gebundenem Triphenylphosphan (1.89 g, 5.55 mmol) versetzt und bei dieser Temp. 15 min gerührt. Man gab $(\text{CBrCl}_2)_2$ (1.81 g, 5.55 mmol) zu und rührte die Suspension 30 min bei Raumtemp. Nach Filtration über Celite entfernte man das Lösungsmittel i. Vak. und suspendierte den Rückstand in 20 ml trockenem Methanol, fügte 500 mg Pd/C (10%) hinzu und hydrierte die Mischung 1 h bei 4 bar. Filtration und Umkristallisation des nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstandes aus Ethanol lieferte **105** als gelben Feststoff (780 mg, 3.07 mmol, 83%).

Schmp. 196-197°C (Ethanol); (Lit.^[162] 194-195°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3200 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 3040, 2950 (w, w, C-H), 1615 (s, C=O), 1440 (m, C=C), 1263, 1105, 750 (s, m, w).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.45$ (s, 3H, ArCH_3), 7.07 (d, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.27 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.62 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, 2-H), 7.65 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.79 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, 7-H), 11.97 (s, 1H, ArOH), 12.08 (s, 1H, ArOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.25$ (ArCH_3), 113.73, 115.87, 119.91, 121.34, 124.34, 124.54, 133.28, 133.64, 136.93, 162.42, 162.73 (Ar-C), 181.92, 192.51 (C=O).

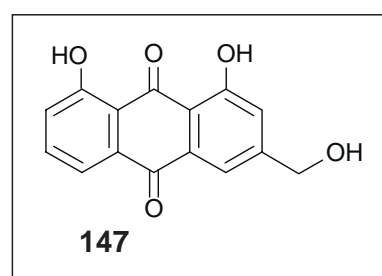
MS (70 eV); m/z (%): 254 (100) [M^+], 226 (21) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 198 (11) [226 - CO].

4.1.2 3-Hydroxymethyl-1,8-dihydroxyanthrachinon (Aloe-Emodin) (**147**) aus **105**

Unter Argon wurde eine Lösung von **147** (1.00 g, 3.94 mmol) in 30 ml trockenem CCl_4 mit NBS (771 mg, 4.33 mmol) und $(\text{PhCO}_2)_2$ (104 mg, 433 μmol) versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel der abgekühlten Reaktionsmischung wurde i. Vak. entfernt. Eine Lösung des Rückstandes in 20 ml Dioxan versetzte man mit CaCO_3 (1.50 g, 15 μmol) und Wasser (20 ml) und rührte 7 h bei 120°C . Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:1) ergab **147** (756 mg, 2.80 mmol, 71%) als rotes Pulver, das aus Ethanol kristallisiert wurde.

Schmp. $223\text{--}224^\circ\text{C}$ (Ethanol); (Lit.^[163] $213\text{--}214^\circ\text{C}$).

147 war in eigenen Vorarbeiten auf unabhängigem Weg bereits erhalten worden.^[137] Die spektroskopischen Daten stimmten mit den dort angegebenen Daten überein.



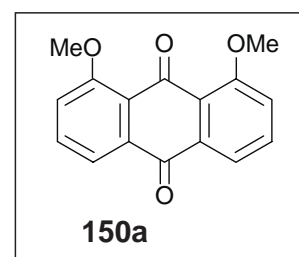
4.1.3 Nitrierungen von 1,8-Dialkoxyanthrachinonen

4.1.3.1 1,8-Dimethoxyanthrachinon (**150a**)

Eine Lösung von Chrysazin (**149**) (110 mg, 458 μmol) in 50 ml Aceton wurde mit 1.21 g (3.72 mmol) Cs_2CO_3 und 1 ml (1.33 g, 10.5 mmol) Me_2SO_4 versetzt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 500 μl konz. NH_3 rührte man 30 min bei 40°C und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Säulenfiltration des Rückstandes an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:5) ergab 103 mg (385 μmol , 84%) des Dimethylethers **150a** als gelbes Pulver.

Schmp. 219°C (Ethanol); (Lit.^[218] 223°C , Essigsäure).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2841\text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 1663 (s, C=O), 1587 (s, C=C), 1469, 1435, 1238, 1062, 794, 669 (m, m, s, m, m, w).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.90$ (s, 3H, OCH_3), 7.51 (dd, $^3J = 8.2\text{ Hz}$, $^4J = 1.5\text{ Hz}$, 1H, 2-H/7-H oder 4-H/5-H), 7.65 (dd, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, $^4J = 1.2\text{ Hz}$, 1H, 2-H/7-H oder 4-H/5-H), 7.74 (dd, $^3J = 7.9\text{ Hz}$, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, 3-H/6-H).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 57.17$ (OCH_3), 119.78, 124.34, 135.15, 159.53 (Ar-C) 182.23, 184.17 (C=O).

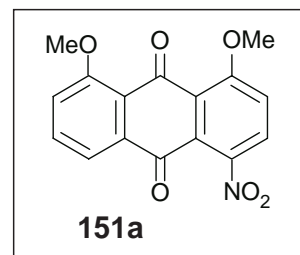
MS (70 eV); m/z (%): 268 (33) [M^+], 253 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$].

4.1.3.2 1,8-Dimethoxy-4-nitroanthrachinon (151a)

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[164] wurde eine Lösung von **150a** (1.00 g, 3.73 mmol) in 20 ml konz. H_2SO_4 auf -20°C gekühlt und bei dieser Temp. mit 317 mg (3.73 mmol) NaNO_3 versetzt. Man ließ die Reaktion über Nacht auf Raumtemp. erwärmen und goß das Gemisch auf Eis. Umkristallisation des ausgefallenen Feststoffes aus Eisessig ergab 945 mg (3.02 mmol, 81%) der Nitroverbindung **151a** als gelbes Pulver.

Schmp. 241°C (Eisessig); (Lit.^[164] $232\text{--}233^\circ\text{C}$, Chlorbenzol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3080\text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 1665 (s, C=O), 1575, 1520 (m, C=C), 1273, 1235, 1059, 835 (s, s, m, w).



^1H -NMR (250 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 3.91$ (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 7.51-7.55 (m, 2H, 5-H und 7-H), 7.62 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, 2-H oder 3-H), 7.74 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 8.05 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, 2-H oder 3-H).

^{13}C -NMR (63 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 56.27$, 56.98 (OCH_3), 117.92, 118.59, 119.08, 122.70, 123.26, 126.43, 128.44, 133.89, 134.61, 141.03, 158.41, 159.87 (Ar-C), 179.31, 181.09 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 313 (30) [M^+], 298 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 252 (40) [$298 - \text{NO}_2$].

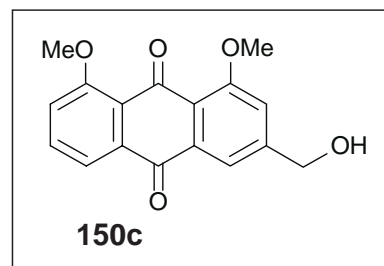
4.1.3.3 1,8-Dimethoxy-3-hydroxymethylanthrachinon (150c)

Eine Suspension von **147** (100 mg, 370 μmol) in 100 ml Aceton wurde mit 1.20 g (2.70 mmol) Cs_2CO_3 und 1 ml (1.33 g, 10.5 mmol) Me_2SO_4 versetzt und 17 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 500 μl konz. NH_3 rührte man 30 min bei 40°C und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Säulenfiltration des Rückstandes an Kieselgel

(Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:5) ergab den Diemthylether **150c** (86.0 mg, 289 μmol , 93%) als gelben Feststoff.

Schmp. 231-232°C (Essigsäureethylester); (Lit.^[168] 227-229°C, Methanol/Chloroform).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3410 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 2920 (w, C-H), 1630 (s, C=O), 1560 (m, C=C), 1310, 1260, 1220, 1011 (m, s, s, w).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 3.91$ (s, 6H, OCH_3), 4.63 (d, $^3J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H, CH_2OH), 5.55 (t, 1H, $^3J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, CH_2OH), 7.46 (d, $^4J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 7.53 (dd, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 7.67-7.72 (m, 2H, 4-H und 5-H), 7.75 (dd, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 56.14, 56.22$ (OCH_3), 62.19 (CH_2OH), 115.41, 115.81, 118.05, 118.86, 121.91, 123.42, 133.83, 134.02, 134.10, 149.69, 158.63, 158.78 (Ar-C), 181.05, 183.38 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 298 (35) [M^+], 283 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 268 (3) [$283 - \text{CH}_3$], 237 (14) [$268 - \text{CH}_3\text{O}$].

4.1.3.4 Nitrierung von 1,8-Dimethoxy-3-hydroxymethylantrachinon (**150c**)

Gemäß der Vorschrift unter 4.1.3.2 wurde **150c** (50.0 mg, 168 μmol) in 2 ml konz. H_2SO_4 mit 14.2 mg (168 μmol) NaNO_3 umgesetzt. Nach 2 h konnte dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) weder Edukt noch eine andere farbige Substanz nachgewiesen werden. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

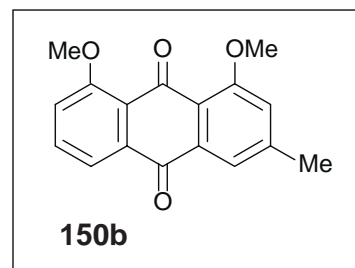
4.1.3.5 1,8-Dimethoxy-3-methylantrachinon (**150b**)

Eine Lösung von 92.1 mg (362 μmol) Chrysophanol (**105**) in 5 ml Aceton wurde mit 354 mg (1.09 mmol) Cs_2CO_3 und 100 μl (133 mg, 1.05 mmol) Me_2SO_4 versetzt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 500 μl konz. NH_3 rührte man 30 min bei 40°C und

entfernte anschließend das Lösungsmittel i. Vak. Säulenfiltration des Rückstandes an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:5) ergab 95.4 mg (338 μmol , 93%) des Dimethylethers **105b** als gelbes Pulver.

Schmp. 195°C (Ethanol); (Lit.^[219] 181-185°C, Benzol).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2900 cm^{-1} , 2800 (w, w, C-H), 1640 (s, C=O), 1570, 1560 (m, m, C=C), 1305, 1265, 1215, 930, 735 (s, s, s, m, m).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.64 (s, 3H, ArCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 7.09 (s, br, 1H, H-2), 7.29 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, 5-H oder 7-H), 7.61 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.64 (m, 1H, 4-H), 7.82 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, 5-H oder 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 22.14 (ArCH_3), 56.45, 56.51 (OCH_3), 118.09, 118.68, 118.89, 119.51, 121.66, 124.01, 133.70, 134.54, 134.83, 145.06, 159.50, 159.66 (Ar-C) 182.69, 184.35 (C=O).

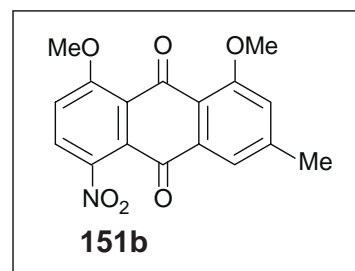
MS (70 eV); m/z (%): 282 (32) [M^+], 267 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 239 (12) [267 - CO].

4.1.3.6 Nitrierung von 1,8-Dimethoxy-3-methylantrachinon (**150b**)

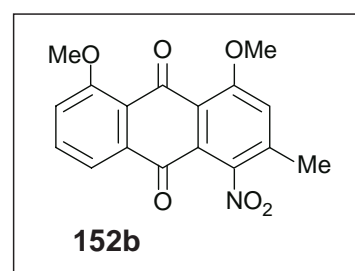
Gemäß der Vorschrift unter 4.1.3.4 wurde der Dimethylethers **150b** (40.1 mg, 142 μmol) des in 1 ml konz. H_2SO_4 mit 12.4 mg (142 μmol) NaNO_3 nitriert. Nach analoger Aufarbeitung wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) 37.3 mg (114 μmol , 80%) ein Gemisch der beiden Mononitrierungsprodukte **151b** und **152b** in einem per $^1\text{H-NMR}$ bestimmten Verhältnis von 1.00:0.76 erhalten. Eine Trennung der beiden Regioisomere gelang weder durch Chromatographie an Kieselgel (aufgrund der nahezu identischen chromatographischen Eigenschaften von **151b** und **152b**) noch durch Kristallisation.

1,8-Dimethoxy-3-methyl-5-nitroanthrachinon (151b)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3SOCD_3): δ = 2.44 (s, 3H, ArCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 7.38 (s, 1H, 2-H oder 4-H), 7.39 (s, 1H, 2-H oder 4-H), 7.62 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, 7-H), 8.05 (d, 3J = 9.0 Hz, 1H, 6-H).

*1,8-Dimethoxy-3-methyl-4-nitroanthrachinon (152b)*

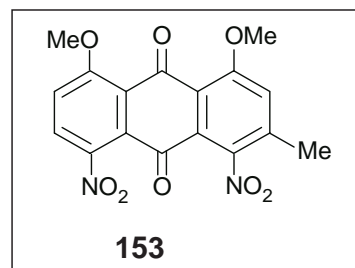
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3SOCD_3): δ = 2.44 (s, 2.20H, ArCH_3), 3.92 (s, 2.22H, OCH_3), 3.97 (s, 2.19H, OCH_3), 7.55 (d, 3J = 8.4 Hz, 0.78H, 5-H oder 7-H), 7.57 (d, 3J = 7.74 Hz, 0.78H, 5-H oder 7-H), 7.62 (s, 0.77H, 2-H), 7.75 (dd, 3J = 8.4 Hz, 3J = 7.4 Hz, 0.76H, 1H, 6-H).

**4.1.3.7 1,8-Dimethyl-4,5-dinitro-3-methylantrachinon (153)**

Eine Lösung von 30.1 mg (92.0 μmol) des unter 3.1.2. erhaltenen Gemisches der beiden Regioisomere **151b** und **152b** wurde bei 0°C in 1 ml konz. H_2SO_4 mit 8.45 mg (99.4 μmol) NaNO_3 versetzt. Man ließ die Reaktion über Nacht auf Raumtemp. erwärmen, goß das Reaktionsgemisch auf Eis und extrahierte die wäßrige Phase erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO_4), Abdestillation des Lösungsmittels i. Vak. und anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigsäure-ethylester 6:4) ergab 28.2 mg (75.7 μmol , 82%) der Dinitroverbindung **153**, die aus Eisessig als gelbes Pulver erhalten wurde.

Schmp. 341°C (Zers., Eisessig).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3040 cm^{-1} , 2954 (w, w, C-H), 1660, 1640 (s, s, C=O), 1570, 1510 (m, s, C=C), 1310, 1270, 1200, 995 (m, s, s, m).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3SOCD_3): δ = 2.35 (s, 3H, ArCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 7.63 (d, 3J = 9.2 Hz, 1H, 7-H), 7.64 (s, 1H, 2H), 8.13 (d, 3J = 9.2 Hz, 1H, 6-H).^[220]

^{13}C -NMR (63 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 16.78$ (ArCH_3), 56.97, 57.09 (OCH_3), 118.64, 120.69, 120.87, 122.69, 126.18, 127.18, 129.07, 136.69, 140.35, 140.61, 158.59, 159.93 (Ar-C), 177.46, 179.35 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 372 (33) [M^+], 357 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 311 (17) [$357 - \text{NO}_2$], 265 (4) [$311 - \text{NO}_2$].

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8$ (372.29)	Ber.	C 54.85	H 3.25	N 7.52
	Gef.	C 55.11	H 3.30	N 7.45

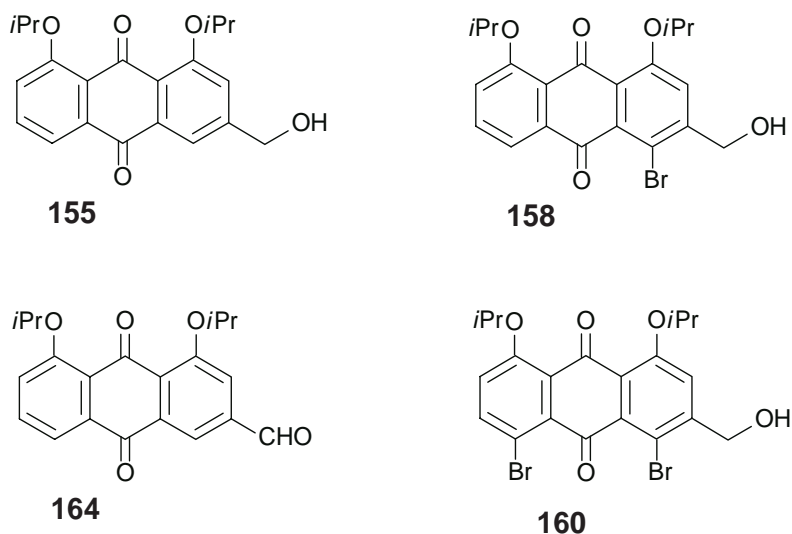
4.1.4 Bromierungen von 1,8-Dialkoxyanthrachinonen

4.1.4.1 Bromierungen von 3-Hydroxymethyl-1,8-diisopropoxyanthrachinon (155)

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Gemäß Tab. 8 wurde eine Lösung von **155** (50-100 mg, 141-282 μmol) in dem angegebenen Lösungsmittel (5-10 ml) mit dem jeweiligen Bromierungsreagenz versetzt und die angegebene Zeit unter Rückfluß erhitzt. Das Rohprodukt wurde mit NaHSO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und die organische Lösung getrocknet (MgSO_4). Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Säulenchromatographie (Petrolether/Essigsäureethylester 3:1) ergab **164**, **158**, **160** und unumgesetztes Edukt **155** in dieser Reihenfolge ihrer Elution.

Die spektroskopischen Daten der Verbindungen **158**, **159** und **164** stimmten mit den in eigenen Vorarbeiten erhaltenen Angaben überein.^[137] Die physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften von **160** finden sich unter 4.1.4.3.

Tab. 8. Bromierung von **155** unter verschiedenen Bedingungen

'Br ₂ '	Lösungs- mittel	Zeit	155 [%]	158 [%]	164 [%]	160 [%]
Br ₂ (1 Äquiv.), NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	2-3 h	46	6	32	0
Br ₂ (1 Äquiv.), I ₂ (0.1 Äquiv.), NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	2-3 h	20	32	40	0
Br ₂ (1 Äquiv.), Fe (0.1 Äquiv.), NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	2-3 h	40	7	38	0
Br ₂ (1 Äquiv.)	DMF	7 h		Keine Reaktion		
Br ₂ (1 Äquiv.)	HOAc	6 h		Keine Reaktion		
Br ₂ (1 Äquiv.), FeCl ₃ (0.1 Äquiv.), NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	1 h		Zersetzung		
Br ₂ (2 Äquiv.), I ₂ (0.1 Äquiv.), NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	1 h	16	n.b. ^[a,b]	30	n.b. ^[a,b]
Br ₂ (2 Äquiv.), I ₂ (0.1 Äquiv.), NaOAc (2 Äquiv.)	CCl ₄	30 min	0	0	14	62

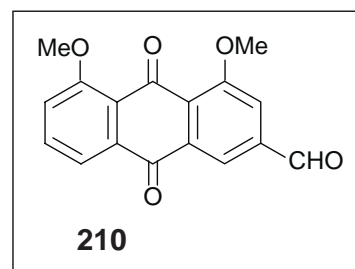
^[a] N.b.: nicht bestimmt. - ^[b] Komplexes Produktgemisch.

4.1.4.2 1,8-Dimethoxyanthrachinon-3-carbaldehyd (**210**)

Eine Lösung von **150c** (100 mg, 336 μ mol) in CCl₄ wurde mit Br₂ (53.6 mg, 336 μ mol) NaOAc (55.0 mg, 670 μ mol) und drei Kristallen Iod versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Analoge Aufarbeitung wie unter 4.1.4.1 und Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1) ergab **210** (71.6 mg, 242 μ mol, 72%).

Schmp. 237-239°C (Eisessig).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3040 \text{ cm}^{-1}$, 2940, 2870 (w, w, w, C-H), 1680, 1660 (s, s, C=O), 1570 (s, C=C), 1320, 1270, 1230, 1168, 1110 (s, s, s, m, m).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 3.92$ (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 7.56 (dd, $^3J = 8.1 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 7.56 (dd, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.78 (dd, $^3J = 8.1 \text{ Hz}$, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 7.91 (d, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 8.16 (d, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 10.14 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 56.29$, 56.55 (OCH_3), 117.14, 118.17, 119.03, 119.17, 123.37, 127.08, 133.91, 134.53, 134.77, 139.40, 158.71, 159.15 (Ar-C), 180.82, 182.53 (C=O), 192.37 (CHO).

MS (70 eV); m/z (%): 296 (23) [M^+], 281 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 235 (12), 151 (21).

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (296.28)	Ber.	C 68.92	H 4.08
	Gef.	C 68.61	H 4.28

4.1.4.3 1,8-Diisopropoxyanthrachinon-3-carbaldehyd (164)

Eine Lösung des Alkohols **155** (783 mg, 2.21 mmol) in 30 ml Dichlormethan wurde mit 960 mg (11.0 mmol) aktiviertem Braunstein versetzt und bei Raumtemp. 8.5 h gerührt. Anschließend gab man weitere 932 mg (10.7 mmol) MnO_2 zu. Nach 13 h wurde das Oxidationsmittel über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenfiltration des Rückstandes an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:2) ergab 619 mg (1.76 mmol, 80%) des Aldehyds **164**, der aus Dichlormethan/Petrolether in Form von roten Kristallen erhalten wurde.

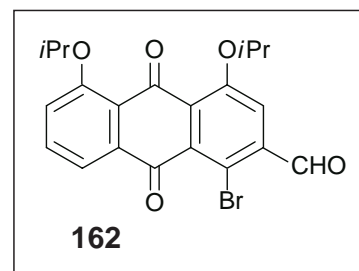
Der Aldehyd **164** war auf unabhängigem Weg in eigenen Vorarbeiten bereits erhalten worden.^[137] Die spektroskopischen Daten stimmten mit den dort angegebenen Daten überein.

4.1.4.4 4-Brom-1,8-diisopropoxyanthrachinon-3-carbaldehyd (162)

Eine Lösung von 15.0 mg (34.6 μmol) des Alkohols **158** in 3 ml Dichlormethan wurde mit 15.0 mg (173 μmol) aktiviertem Braunstein versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Säulenfiltration an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:2) ergab 14.2 mg (32.9 μmol , 95%) des Aldehyds **162**, der aus Dichlormethan/Petrolether in mikroskopisch feinen gelben Nadelchen kristallisierte.

Schmp. 118°C (Dichlormethan/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3087 \text{ cm}^{-1}$, 2981, 2927 (w, m, w, C-H), 1690, 1673 (s, s, C=O), 1579, 1450, 1384, 1281, 1205, 1089, 930, 809 (m, m, m, s, s, s, m, w).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.45 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.62 [sept, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.72 [sept, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7.25 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz 1H, 5-H), 7.59 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 6-H), 7.66 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz 1H, 7-H), 7.71 (s, 1H, 2-H), 10.62 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.48$, 23.60 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 74.85, 75.06 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 116.64, 120.69, 122.03, 122.99, 127.13, 133.94, 135.50, 135.79, 138.30, 139.40, 158.12, 158.43 (Ar-C), 182.81, 185.31 (C=O), 193.38 (CHO).

MS (70 eV); m/z (%): 432/430 (1/1) [M^+], 389/387 (61/61) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 348/346 (100/100) [389/387 - C_3H_5], 320/318 (20/20) [348/346 - CO], 266 (22) [348/346 - HBr].

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Br}$ (431.28)	Ber.	C 58.48	H 4.44
	Gef.	C 58.32	H 4.45

4.1.4.5 Versuch der Darstellung von 162 durch eine DOM-Strategie

In Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift^[174] wurden zu einer Lösung von 11.0 μl (8.61 mg, 84.3 μmol) N,N,N' -Trimethylethylendiamin in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20 °C 40 μl (80 μmol) einer 2 M $n\text{-BuLi}$ -Lösung in Hexan gegeben und 30 min bei dieser

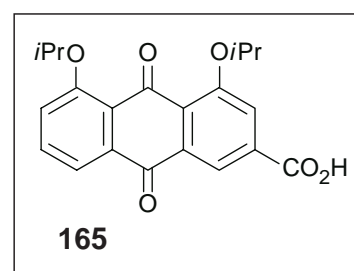
Temp. gerührt. Man versetzte das Gemisch mit einer Lösung von 27.0 mg (76.6 μmol) **164** in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran. Nach 30 min gab man 100 μl (180 μmol) einer 1.8 M Phenyllithium-Lösung in Hexan und nach weiteren 30 min 11.9 mg (460 μmol) $\text{C}_2\text{Br}_2\text{F}_4$ zu. Man ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmen. Nach 4 h wurde mit wenig Wasser und 2 N wäßriger HCl sauer aufgearbeitet und das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester extrahiert. Dünnschichtchromatographisch wurde eine Vielzahl von Produkten detektiert, wobei die gewünschte Verbindung **162** nicht nachgewiesen wurde. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

4.1.4.6 1,8-Diisopropoxyanthrachinon-3-carbonsäure (**165**)

Eine Lösung von 593 mg (1.68 mmol) des Aldehyds **164** in 10 ml Dioxan wurde mit 552 mg (6.73 mmol) NaOAc in 2 ml Wasser und 2 ml Essigsäure, 327 mg (3.37) mmol Amidosulfonsäure in 2 ml Wasser und 304 mg (3.37 mmol) Natriumchlorit (80%, technisch) in 1 ml Wasser versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man engte das Reaktionsgemisch ein, extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan und wusch die vereinigten organischen Extrakte einmal mit Wasser. Trocknen (MgSO_4), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließende Umkristallisation aus Ethanol ergab 592 mg (1.61 mmol, 96%) der Säure **165** als voluminöses, gelbes Pulver.

Schmp. 196°C (Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3960 \text{ cm}^{-1}$, 2920 (m, w, C-H), 1685, 1660 (m, s, C=O), 1570 (m, C=C), 1280, 1220, 740 (s, s, m).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.49 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.59-4.80 [m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7.32 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.61 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.83 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.96 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, 2-H), 1.38 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 21.64$, 21.74 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 71.80, 72.29 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 118.40, 118.69, 121.34, 122.23, 124.69, 127.56, 134.08, 134.56, 135.18 (Ar-C), 165.82 (CO_2H), 180.59, 182.58 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%) = 325 (44) [$M^+ - C_3H_7$], 284 (100) [$325 - C_3H_5$], 256 (15) [$284 - CO$].

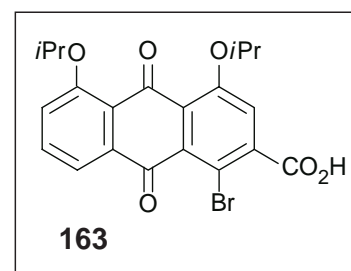
$C_{21}H_{20}O_6$ (368.39)	Ber. C 68.47	H 5.47
	Gef. C 68.19	H 5.66

4.1.4.7 4-Brom-1,8-diisopropoxyanthrachinon-3-carbonsäure (163)

Eine Lösung des Aldehyds **162** (10.0 mg, 23.2 μmol) in 1 ml Dioxan wurde nacheinander mit 7.38 mg (90.0 μmol) NaOAc in 0.2 ml Wasser und 0.2 ml Essigsäure, mit 4.37 mg (45.0 μmol) Amidosulfonsäure in 0.4 ml Wasser und 4.07 mg (45.0 μmol) Natriumchlorit (80% techn.) in 0.4 ml Wasser versetzt und bei Raumtemp. 65 min gerührt. Man engte die Reaktionslösung ein und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Trocknen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ergab 10.1 mg (22.6 μmol , 97%) der Säure **163**, die aus Ethanol als gelbes Pulver erhalten wurde.

Schmp. 198-201°C (Ethanol)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3415 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 2978, 2925 (m, m, C-H), 1727, 1663 (s, s, C=O), 1582 (m, C=C), 1386, 1226, 1103, 684 (m, s, s, m).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.43$ [d, $^3J = 6.1 \text{ Hz}$, 6H, $CH(CH_3)_2$], 1.44 [d, $^3J = 5.8 \text{ Hz}$, 6H, $CH(CH_3)_2$], 4.57-4.66 [m, 2H, $CH(CH_3)_2$], 7.24 [d, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, 5-H], 7.4 (s, 1H, 2-H), 7.57 (dd, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, 6-H), 7.65 (dd, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.93$, 221.99 [$CH(CH_3)_2$], 73.28, 74.09 [$CH(CH_3)_2$], 103.03, 108.76, 119.16, 121.41, 121.76, 125.48, 130.18, 133.82, 134.17, 136.69, 156.31, 156.81 (Ar-C), 181.18, 183.67 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 448/446 (3/3) [M^+], 405/403 (10/10) [$M^+ - C_3H_7$], 364/362 (97/100) [$405/403 - C_3H_5$], 284 (60) [$364/362 - HBr$].

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

C₁₈H₁₃O₆Br

Ber. 403.9895

Gef. 403.9888

4.1.4.8 Versuch der Darstellung von **163** durch eine DOM-Strategie

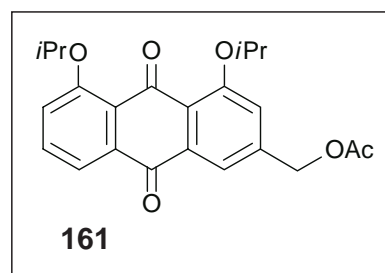
Eine Lösung von 12.0 μl (10.0 mg, 98.3 μmol) *N,N,N'*-Trimethylethylendiamin in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde mit 76.0 μl (98.3 μmol) einer 1.3 M *s*-BuLi-Lösung in Cyclohexan bei -80°C versetzt. Nach 30 min bei dieser Temp. gab man tropfenweise eine Lösung der Säure **165** (20.0 mg, 44.7 μmol) in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran zu und rührte 1 h bei dieser Temp. Nach 30 min gab man 34 μl (46.5 mg, 179 μmol) (CBrF₂)₂ zu und ließ nach 1 h innerhalb von 4 h auf Raumtemp. erwärmen. Nach Hydrolyse mit wenig Wasser und 2 N HCl extrahierte man mit Essigsäureethylester. In der organischen Phase wurde dünnschichtchromatographisch (Dichlormethan/Essigsäureethylester/Methanol 2:2:1) eine Vielzahl von Produkten detektiert, wobei die gewünschte Verbindung **163** nicht nachgewiesen wurde. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

4.1.4.9 3-Acetoxymethyl-1,8-diisopropoxyanthrachinon (**161**)

Eine Suspension von 14.8 g (54.8 mmol) Aloe-Emodin (**147**) in 200 ml Aceton wurde mit 258 g (785 mmol) Cs₂CO₃ und 200 ml (340 g, 2.00 mol) 2-Iodpropan versetzt und 48 h unter Rückfluß erhitzt. Man filtrierte das Cs₂CO₃ ab und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 150 ml Essigsäureanhydrid gelöst, mit 5 ml abs. Pyridin versetzt und 5 h bei 70°C gerührt. Um überschüssiges Essigsäureanhydrid zu hydrolysieren wurde die Reaktionsmischung auf ca. 500 g Eis gegossen und anschließend 30 min bei 50°C gerührt. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemp. abkühlen und vervollständigte danach die Kristallisation im Eisbad. Umkristallisation des Rohproduktes aus Ethanol ergab 17.0 g (42.8 mmol, 78%) des Esters **161** als flockiges gelbes Pulver.

Schmp. 155°C (Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2940 \text{ cm}^{-1}$, 2900 (w, w, C-H), 1715, 1655 (m, w, C=O), 1585, 1570 (m, w, C=C), 1420, 1270, 1220, 1030 (w, m, s, m).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.45 [d, $^3J = 6.0$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.16 (s, 3H, COCH_3), 4.58-4.68 [m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 5.16 (s, 2H, CH_2OR), 7.25 (m, 1H, 2-H), 7.30 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.57 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 8.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.79-7.83 (m, 2H, 4-H und 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.92, 22.03$ [COCH_3 und $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 65.27 (CH_2OAc), 73.19, 73.35 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 118.23, 119.37, 121.39, 122.76, 125.56, 125.92, 133.31, 134.98, 135.23, 141.65, 157.90, 158.17 (Ar-C), 170.64 (COCH_3), 181.73, 184.01 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 396 (0.3) [M^+], 353 (76) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 270 (100) [$353 - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}$], 43 (57) [C_3H_7^+].

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (396.44)

Ber. C 69.68 H 6.10

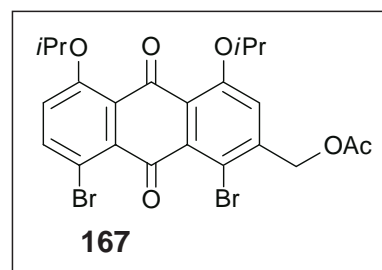
Ber. C 69.18 H 6.36

4.1.4.10 3-Acetoxymethyl-4,5-dibrom-1,8-diisopropoxyanthrachinon (167)

Zu einer Lösung von 10.7 g (27.1 mmol) des Anthrachinons **161** in 75 ml Chloroform und 75 ml Tetrachlorkohlenstoff gab man 11.1 g (136 mmol) NaOAc und 11.2 ml (34.7 g, 217 mmol) Brom und erhitzte das Gemisch anschließend 3 h unter Rückfluß. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde zweimal mit 50 ml ges. wäßriger NaHSO_3 -Lösung und einmal mit 50 ml Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet (MgSO_4), das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 11.7 g (21.1 mmol, 89%) der Dibromverbindung **167** als gelbes Pulver.

Schmp. 148°C (Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2950$ cm^{-1} (w, C-H), 1750, 1720 (m, w, C=O), 1600 (w, C=C), 1250, 1200, 1020 (m, s, w).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.41 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.18 (s, 3H, COCH_3), 4.51-4.63 [m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 5.26 (s, 2H, CH_2OR), 7.03 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, 7-H), 7.24 (s, 1H, 2-H), 7.71 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, 6-H).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.95, 22.02$ [COCH_3 und $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 65.93 (CH_2OAc), 73.78, 74.03 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 110.58, 111.06, 121.21, 121.92, 127.32, 127.85, 135.63, 136.18, 139.11, 142.44, 155.78, 155.99 (Ar-C), 170.37 (COCH_3), 180.59, 184.65 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 556/554/552 (1/2/1) [M^+], 513/511/509 (23/44/20) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 349/347 (79/89), 43 (100) [C_3H_7^+].

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_6$ (554.23)	Ber.	C 49.84	H 4.00
	Gef.	C 49.71	H 4.00

4.1.4.11 3-Hydroxymethyl-4,5-dibrom-1,8-diisopropoxyanthrachinon (**160**)

A durch direkte Bromierung von **155**

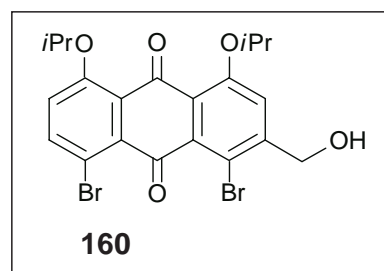
Zu einer Lösung von 181 mg (510 μmol) **155** in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff gab man 335 mg (4.10 mmol) NaOAc, erhitzte die Lösung auf 60°C, versetzte mit 1 Kristall Iod und rührte 10 min bei dieser Temp. Nach Zugabe von 130 μl (403 mg, 2.52 mmol) Brom wurde 30 min unter Rückfluß erhitzt. Zu der abgekühlten Reaktionslösung gab man 1 ml einer ges. wäßrigen NaHSO_3 -Lösung, extrahierte die wäßrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan, trocknete die vereinten organischen Phasen (MgSO_4) und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:1) wurden 162 mg (316 μmol , 62%) der Dibromverbindung **160** erhalten.

B durch Verseifung von **167**

Eine Lösung von 10.0 g (18.1 mmol) des Dibromacetats **167** in 400 ml Methanol wurde mit 10 ml einer wäßrigen 5% NaOH-Lösung versetzt und 2 h bei 70°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. nahm man den Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester und 70 ml Wasser auf, trennte die organische Phase ab und wusch zweimal mit Wasser. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man 8.43 g (16.7 mmol, 91%) der Hydroxymethylverbindung **160** als rotes Öl, identisch mit oben erhaltenem Material. Eine analytische Menge wurde aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert und in Form mikroskopisch kleiner, dunkeloraner Nadeln erhalten.

Schmp. 114-116°C (Dichlormethan/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400 \text{ cm}^{-1}$ (s, br, O-H), 2940 (m, C-H), 1650 (s, C=O), 1550 (m, C=C), 1250, 1180, 1090, 1020 (m, m, s, w).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ [d, $^3J = 6.0$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.39 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.81 (s, 2H, CH_2OAc), 4.50-4.67 [m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7.02 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.44 (s, 1H, 2-H), 7.69 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.95$ [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 63.82 (CH_2OH), 72.50, 72.74 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 108.38, 109.46, 118.45, 120.91, 125.29, 126.86, 134.45, 134.51, 137.90, 146.40, 154.86, 154.98 (Ar-C), 179.85, 183.74 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 514/512/510 (2/4/3) [M^+], 471/469/467 (41/76/42) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 430/428/426 (50/100/62) [$471/469/467 - \text{C}_3\text{H}_5^+$].

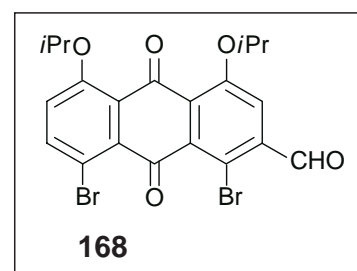
$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_5$ (512.19)	Ber.	C 49.25	H 3.94
	Ber.	C 49.11	H 3.68

4.1.4.12 4,5-Dibrom-1,8-diisopropoxy-anthrachinon-3-carbaldehyd (168)

Eine Lösung von 8.00 g (15.6 mmol) der Dibromverbindung **160** in 200 ml Dichlormethan wurde mit 6.81 g (78.1 mmol) aktiviertem Braunstein versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Man gab weitere 2.72 g (31.2 mmol) aktivierten Braunstein zu und rührte wiederum 1 h bei Raumtemp. Filtration über Celite und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ergab 7.40 g (14.5 mmol, 93%) des Aldehyds **168**, der durch Kristallisation aus Ethanol in roten Nadeln erhalten wurde.

Schmp. 169-171°C (Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2950, 2940, 2850 \text{ cm}^{-1}$ (m, w, w, C-H), 1675 (s, C=O), 1555 (s, C=C), 1270, 1190, 960, 920 (s, s, m, m).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.41 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.66 [sept, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.69 [sept, $^3J = 6.1$ Hz, 1H,

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7.04 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.64 (s, 1H, 2-H), 7.72 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, 6-H), 10.54 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.79, 21.86$ [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 73.37, 73.66 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 110.43, 114.05, 119.34, 121.65, 127.47, 131.11, 135.37, 136.72, 137.52, 139.31, 155.70, 155.96, (Ar-C), 180.24, 183.74 (C=O), 191.34 (CHO).

MS (70 eV); m/z (%): 512/510/508 (1/2/1) [M^+], 469/467/465 (17/33/18) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 428/426/424 (53/100/45) [$469/467/465 - \text{C}_3\text{H}_5^+$].

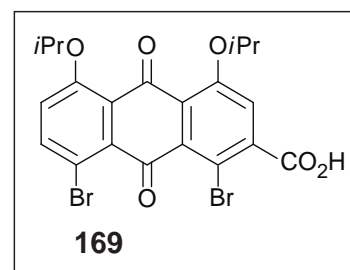
$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_5$ (510.18)	Ber. C 49.44	H 3.56
	Gef. C 49.21	H 3.57

4.1.4.13 4,5-Dibrom-1,8-diisopropoxyanthrachinon-3-carbonsäure (169)

Eine Lösung von 7.10 g (13.9 mmol) des Aldehyds **168** in 300 ml Dioxan wurde nacheinander mit 4.42 g (53.9 mmol) NaOAc in 100 ml Wasser und 100 ml Essigsäure, mit 2.62 g (27.0 mmol) Amidosulfonsäure in 200 ml Wasser und 2.44 g (27.0 mmol) Natriumchlorit (80% techn.) in 200 ml Wasser versetzt und bei Raumtemp. 90 min gerührt. Man engte die Reaktionslösung i. Vak. auf ca. 1/3 des Volumens ein und extrahierte zweimal 50 ml Dichlormethan. Nach Trocknen (MgSO_4) und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man die Säure **169** (7.09 g, 13.5 mmol, 97%) aus Ethanol als gelbes voluminöses Pulver.

Schmp. 191-192°C (Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2950, 2900$ cm^{-1} (m, w, w, C-H), 1690, 1675 (s, s, C=O), 1435, 1320, 1190, 920 (m, s, s, m).



^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ [d, $^3J = 6.2$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.39 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.50-4.64 [m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7.02 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.38 (s, 1H, 2-H), 7.70 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, 6-H).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.87$ [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 73.67, 73.73 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 107.85, 110.39, 120.84, 121.67, 127.56, 128.60, 135.56, 136.66, 139.13, 140.99, 155.38, 155.87, 168.09 (Ar-C), 180.32, 184.27 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 527/525/523 (3/4/2) [M^+], 485/483/481 (17/30/15) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 444/442/440 (56/100/51) [$485/483/481 - \text{C}_3\text{H}_5^+$].

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_6$ (526.18)	Ber.	C 47.94	H 3.45
	Gef.	C 47.68	H 3.42

4.2 Atropselektive Verknüpfung der Molekülhälften

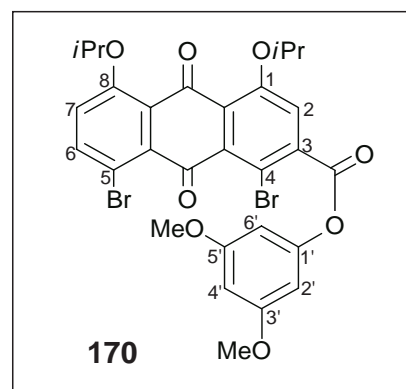
4.2.1 4,5-Dibrom-1,8-diisopropoxyanthrachinon-3-carbonsäure-3',5'-dimethoxyphenylester (170)

Unter Argon wurde eine Lösung von 6.00 g (11.4 mmol) der Säure **169**, 2.11 g (13.7 mmol) 3,5-Dimethoxyphenol (**119**) und 100 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in 5 ml trockenem Dichlormethan und 1 ml trockenem Dimethylformamid bei 0°C mit 2.82 g (13.7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) versetzt, 5 min bei dieser Temp. und anschließend bei Raumtemp. 30 min gerührt. Der ausgefallenen Harnstoff wurde abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 10 ml Dichlormethan aufgenommen, erneut filtriert und zweimal mit wäßriger HCl (0.5 M, 2 ml) und zweimal mit ges. wäßriger NaHCO_3 -Lösung (2 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Umkristallisation des Rückstands aus Ethanol ergab 6.67 g (10.3 mmol, 90%) des Esters **170** als gelbes Pulver.

Schmp. $155\text{-}156^\circ\text{C}$ (Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2960, 2905\text{ cm}^{-1}$ (m, m, C-H), 1730, 1675 (m, s, C=O), 1600 (m, C=C), 1480, 1370, 1145 (m, m, s).

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ [d, $^3J = 5.9\text{ Hz}$, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.43 [d, $^3J = 5.9\text{ Hz}$, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.75 (s,



3H, OCH₃), 4.52-4.71 [m, 2H, CH(CH₃)₂], 6.40 (t, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 4'-H), 6.46 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 2H, 2'-H und 6'-H), 7.04 (d, ³J = 9.1 Hz, 1H, 7-H), 7.43 (s, 1H, 2-H), 7.73 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 21.89 [CH(CH₃)₂], 55.58 (OCH₃), 73.64, 74.04 [CH(CH₃)₂], 98.68, 99.94, 108.09, 110.47, 120.85, 121.69, 127.50, 129.19, 135.46, 136.71, 139.27, 139.94, 151.90, 155.55, 155.95, 161.27, 164.56 (Ar-C), 180.87, 183.94 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 649/647/645 (0.2/0.5/0.2) [M⁺ - CH₃], 621/619/617 (1/2/1) [M⁺ - C₃H₅] [M⁺], 583/581 (100/93) [M⁺ - Br].

C ₂₁ H ₂₀ Br ₂ O ₅ (526.18)	Ber.	C 52.59	H 3.96
	Gef.	C 52.06	H 3.97

4.2.2 Intramolekulare Kupplung des Esters 170

Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr trocknete man gemäß Tab. 9 den Ester **170** (1.0 Äquiv.) sowie die angegebenen Mengen des Katalysators [PdCl₂(PPh₃)₂ oder Pd(OAc)₂/PPh₃ (Verhältnis 1/2)] und der Base (2 Äquiv.) i. Vak. (10⁻² mbar) 1-2 h bei 60°C und versetzte anschließend mit frisch destilliertem *N,N*-Dimethylacetamid, um eine Suspension, die annähernd 0.05 M an **170** war, zu erhalten. Diese Mischung wurde dreimal entgast und unter Argon die angegebene Zeit bei 120-130°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung verdünnte man mit Essigsäureethylester, wusch sie nacheinander mit 2 N wäßriger HCl und ges. wäßriger NaCl-Lösung, trocknete die organische Phase (MgSO₄) und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:2) ergab die Lactone **173**, **171**, **172** in dieser Reihenfolge ihrer Elution und mit den angegebenen Ausbeuten.

Tab. 9. Einfluß des Katalysators, der Base und der Reaktionsbedingungen (t, T) auf die Kupplung des Esters **170**

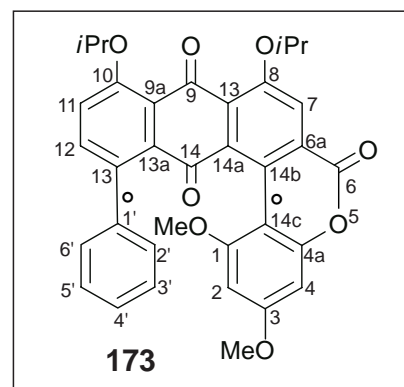
Katalysator	Base (2 Äquiv.)	t [h]	171[%]	172[%]	173[%]
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.5 Äquiv.)	NaOAc	10	-	5.4	46
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.5 Äquiv.)	NaOAc	2	17	6	12
Pd(OAc) ₂ (0.2 Äquiv.), PPh ₃ (0.4 Äquiv.)	NaOAc	6	36	12	-
Pd(OAc) ₂ (0.4 Äquiv.), PPh ₃ (0.8 Äquiv.)	NaOAc	5	32	6	-
Pd(OAc) ₂ (0.6 Äquiv.), PPh ₃ (1.2 Äquiv.)	NaOAc	4.5	59	7	-
Pd(OAc) ₂ (0.8 Äquiv.), PPh ₃ (1.6 Äquiv.)	NaOAc	2	22	8	-
76 (0.6 Äquiv.)	NaOAc	2	14	-	-
Pd(OAc) ₂ (0.6 Äquiv.), PPh ₃ (1.2 Äquiv.)	NaOPiv	1-2	68	5	-

13-Phenyl-1,3-dimethoxy-8,10-diisopropoxy-6H-anthra[2,1-c]benzopyran-6,9,14-trion (173)

Schmp. 174-182°C (Dichlormethan/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3050, 3030, 2950, 2905 cm⁻¹ (m, m, w, m, C-H), 1715, 1665, 1605 (s, s, s, C=O), 1430, 1300, 1095, 815 (s, s, s, m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 [d, ³J = 6.1 Hz, 12H, CH(CH₃)₂], 3.20 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.64-4.81 [m, 2H, CH(CH₃)₂], 5.94 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 4-H), 6.42 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 2-H), 7.26-7.36 (m, 3H, 3'-H, 4'-H und 5'-H), 7.29 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, 11-H), 7.48 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, 12-H), 7.57-7.59 (m, 2H, 2'-H und 6'-H), 7.93 (s, 1H, 7-H). Die Zuordnung der ¹H-Resonanzen wurde durch eine HH-Cosy- und eine HMBC-Messung unterstützt.



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.07, 21.94 [CH(CH₃)₂], 55.63, 57.41 (OCH₃), 73.09 [CH(CH₃)₂], 73.20 [CH(CH₃)₂], 93.45 (C-2), 96.67 (C-4), 102.88 (C-14c), 116.78 (C-7), 124.10 (C-8a), 125.44 (C-6a), 126.83 (C-3'/C-5'), 127.41 (C-4'), 128.08 (C-13), 129.33 (C-

14b), 131.15 (C-2'/C-6'), 132.23 (C-1'), 134.91 (C-9a), 137.81 (C-12), 138.48 (C-14a), 139.63 (C-13a), 152.16 (C-4a), 155.51 (C-1 oder C-3), 156.31 (C-8 oder C-10), 156.41 (C-8 oder C-10), 160.57 (C-1 oder C-3), 161.40 (C-6), 182.03, 184.51 (C-9, C-14). Die Zuordnung der ^{13}C -Resonanzen erfolgte anhand einer HMBC- und einer HMQC-Messung.

MS (70 eV); m/z (%): 578 (25) [M^+], 547 (35) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 505 (61) [$547 - \text{C}_3\text{H}_6$], 463 (100) [$505 - \text{C}_3\text{H}_6$].

$\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{O}_8 \cdot 1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (578.62)	Ber.	C 68.65	H 5.03
	Gef.	C 68.40	H 5.25

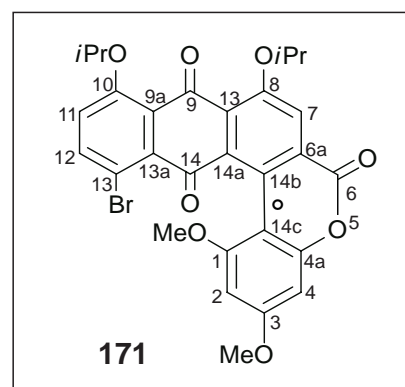
(Der Anteil an CH_2Cl_2 wurde durch ein ^1H -NMR-Spektrum von frisch gelösten Kristallen bestätigt)

13-Brom-1,3-dimethoxy-8,10-diisopropoxy-6H-anthra[2,1-c]benzopyran-6,9,14-trion (171)

Schmp. 138°C (Dichlormethan/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2950 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 1710, 1660 (m, m, C=O), 1190, 1100 (m, s).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40\text{-}1.56$ [m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.64 [sept, $^3J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.77 [sept, $^3J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 6.35 (d, $^4J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 2-H oder 4-H), 6.53 (d, $^4J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 2-H oder 4-H), 7.12 (d, $^3J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H, 11-H), 7.80 (d, $^3J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H, 12-H), 7.94 (s, 1H, 7-H).



^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.23, 21.88, 22.36$ [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 55.75, 57.69 (OCH_3), 73.11, 73.30 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 93.79, 96.37, 102.53, 110.18, 116.67, 121.30, 123.62, 125.60, 128.02, 128.73, 133.02, 137.89, 139.21, 152.44, 155.61, 155.86, 156.85, 160.41, 161.75 (Ar-C), 180.07, 184.03 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 582/580 (5/5) [M^+], 509/507 (9/6) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$], 467/465 (15/11) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{19}$], 183 (100).

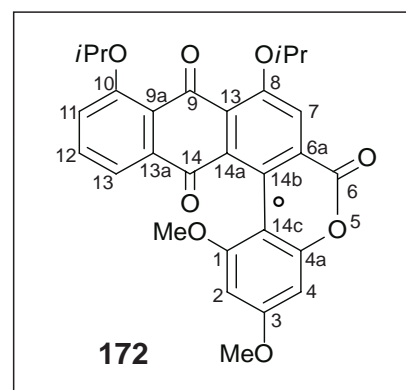
C ₂₉ H ₂₅ O ₈ Br (581.42)	Ber.	C 59.91	H 4.33
	Gef.	C 59.66	H 4.25

1,3-dimethoxy-8,10-diisopropoxy-6H-anthra[2,1-c]benzopyran-6,9,14-trion (172)

Schmp. 175°C (Dichlormethan/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2950, 2910 \text{ cm}^{-1}$ (m, m, C-H), 1708, 1660 (s, s, C=O), 1602, 1576 (s, s, C=C), 1214, 1100, 732 (s, s, w).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.43\text{-}1.55$ [m, 12H, CH(CH₃)₂], 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.67 (sept, ³J = 6.0 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 4.78 (sept, ³J = 6.0 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 6.33 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, 2-H oder 4-H), 6.52 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, 2-H oder 4-H), 7.28 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, 13-H), 7.57-7.64 (m, 2H, 11-H und 12-H), 7.99 (s, 1H, 7-H).



¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.83, 21.96, 22.01, 22.07$ [CH(CH₃)₂], 55.54, 55.74 (OCH₃), 72.92, 73.13 [CH(CH₃)₂], 93.65, 95.99, 102.41, 117.74, 117.96, 120.78, 123.96, 125.34, 125.51, 129.30, 133.55, 136.60, 136.71, 152.65, 156.19, 156.25, 157.59, 160.43, 161.71 (Ar-C), 180.58, 186.65 (C=O).

MS (70 eV); *m/z* (%): 502 (22) [M⁺], 471 (8) [M⁺ - OCH₃], 429 (60) [471 - C₃H₆], 387 (100) [429 - C₃H₆].

C ₂₉ H ₂₆ O ₈ (502.52)	Ber.	C 69.31	H 5.21
	Gef.	C 69.48	H 5.18

4.2.3 Ringöffnungsexperimente des Lactons 171

4.2.3.1 Reduktion mit LiAlH₄

Eine Lösung von 10.0 mg (34.4 μmol) **171** in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Argon bei 0°C tropfenweise mit 50 μl (50 μmol) einer 1 M LiAlH₄-Lösung (in

Tetrahydrofuran, Aldrich) versetzt und bei dieser Temp. gerührt. Nach 3 h detektierte man dünnschichtchromatographisch drei Produkte, deren Fluoreszenz bei 366 nm auf eine Reduktion des chinoiden Systems zu einem Anthracen-Derivat hinwies. Man teilte dieses Reduktionsgemisch in drei Portionen. Der erste Ansatz wurde in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt. Die anderen beiden versetzte man mit FeCl₃ (10.0 mg, 61.6 μmol) bzw. DDQ (10.0 mg, 44.1 μmol). In keinem der drei Reaktionsansätze konnte nach 2 h der gewünschte Alkohol **174** dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

4.2.3.2 Lactonöffnungen mit Alkali-Mentholaten

A mit Na-(1R)-176 in Diethylether/Tetrahydrofuran

Eine Lösung von 53.8 mg (344 μmol) (1R)-Menthol [(R)-**176**] in 5 ml trockenem Diethylether wurde portionsweise mit 7.44 mg (310 μmol) NaH versetzt. Nach 30 min Rühren wurde zur trüben Suspension eine Lösung von **171** (100 mg, 172 μmol) in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 30 min wurde eine in analoger Weise aus 107 mg (688 μmol) (1R)-Menthol [(R)-**176**] und NaH (15.0, 625 μmol) hergestellte Suspension von Na-(R)-**176** zugegeben und das so erhaltene Gemisch 14 h bei Raumtemp. gerührt. Man hydrolysierte mit wenig Wasser und 2 N wässriger HCl und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinten organischen Phasen (MgSO₄), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Diethylether 5:3) ergab 86.0 mg (117 μmol, 68%) der auf Kieselgel chromatographisch einheitlichen Menthylester (*P,R*)-**175** und (*M,R*)-**175** in einem per ¹H-NMR durch Integration des jeweiligen Singulets für 2-H bestimmten Diastereomerenverhältnis von 50:50.^[221] (vgl. Abb. 2)

B mit Li-(R)-176 in Toluol

Eine Lösung von 16.1 mg (103 μmol) (1R)-Menthol [(R)-**176**] in 2 ml trockenem Toluol wurde tropfenweise bei 0°C mit 40 μl (100 μmol) einer 2.5 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan versetzt und 30 min gerührt. Bei -25°C wurden 10.0 mg (34.4 μmol) Lacton **171** zugegeben und bei dieser Temp. 15 h gerührt. Analoge Aufarbeitung wie bei *A* ergab die Menthylester (*P,R*)-**175** und (*M,R*)-**175** in einem wiederum per ¹H-NMR bestimmten Diastereomerenverhältnis von 30:70.^[221] (vgl. Abb. 2)

C mit *Na-(S)*-**176** in Toluol.

Eine Lösung von 16.1 mg (103 μmol) (1*S*)-Menthol [(*S*)-**176**] in 2 ml trockenem Toluol wurde portionsweise mit 2.06 mg (83.5 μmol) NaH versetzt. Nach 30 min Rühren wurde die trübe Suspension bei -17°C mit **171** (15.0 mg, 34.4 μmol) versetzt und 65 h bei dieser Temp., 24 h bei -5°C und 5 h bei 0°C gerührt. Analoge Aufarbeitung wie bei *A* ergab die Menthylester (*M,S*)-**175** und (*P,S*)-**175** in einem in gleicher Weise bestimmten Diastereomerenverhältnis von 67:33.^[221] (vgl. Abb. 2)

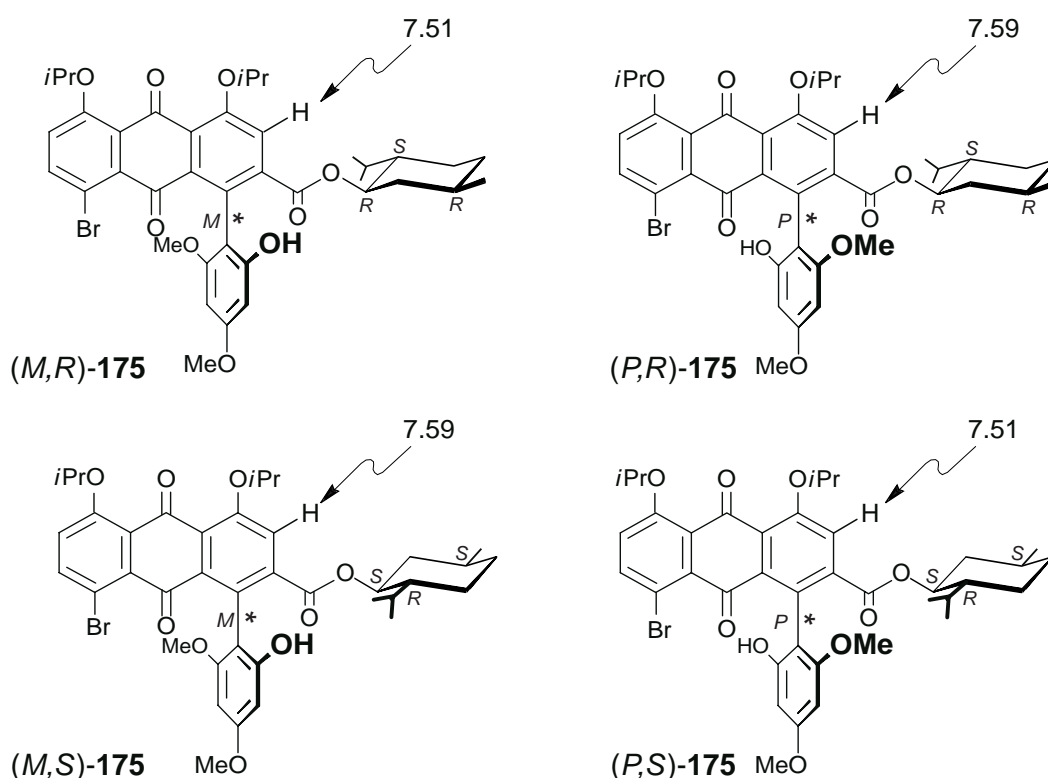


Abb. 2. Chemische Verschiebung von 2-H der Mentholate (*M,R*)-**175**, (*M,R*)-**175**, (*M,S*)-**175** und (*P,S*)-**175**

4.2.3.3 Analytische Ringöffnungen mit den Oxazaborolidinen (*R*)-**15** bzw. (*S*)-**15**

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Unter Argon wurde von einer Lösung von (*R*)-Oxazaborolidin [(*R*)-**15**] (3 Äquiv., 1 M Lösung in Toluol, *Aldrich*) i. Vak. das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand [(*R*)-**15**] in 500 μl abs. Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 4 Äquiv. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M in Tetrahydrofuran, *Aldrich*) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemp. wurde diese Lösung tropfenweise mit einer Lösung des Lactons **171** (1 Äquiv.) in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Nach 21 h bei 0°C wurde mit wenig Wasser und 1 N HCl hydrolysiert und mit Essigsäureethylester

extrahiert. Die organische Phase wurde durch DC (Petrolether/Essigsäureethylester 4:2) gereinigt und das Enantiomerenverhältnis (*M*):(*P*)-**174** des Produktalkohols per HPLC-Analytik bestimmt.

Tab. 10. Ringöffnungsexperimente von **171** im analytischen Maßstab mit (*R*)-**15**

Reaktionstemp.	Zeit	Ausbeute ^[a]	(<i>M</i>):(<i>P</i>)- 174
-30°C	3 d	ca. 30%	88:12
-5°C	14.5 h	ca. 50%	82:18
0°C	4 h	ca. 80%	93:7
10°C	5 h	ca. 80%	83:17

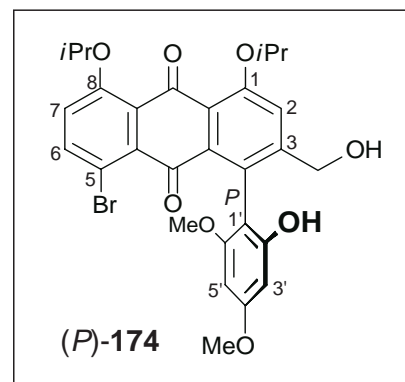
^[a] Ausbeute nach DC abgeschätzt.

4.2.3.4 (*P*)-5-Brom-1,8-diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-2-hydroxymethylanthrachinon [(*P*)-**174**]

Von einer Lösung von (*S*)-**15** (1.0 M in Toluol, 360 μ l, 360 μ mol) wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand unter Argon in trockenem Tetrahydrofuran (1 ml) gelöst. Diese Lösung wurde mit 480 ml einer 1.0 M Lösung des $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplexes in Tetrahydrofuran versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe einer Lösung des Lactons **171** (69.8 mg, 120 μ mol) in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C wurde 1 h bei dieser Temp. gerührt, anschließend mit 1 ml Wasser und 1 ml 2 N HCl versetzt und die wäßrige Phase erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Durch Blitzchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 7:3) wurde (*P*)-**174** (56.9 mg, 97.2 μ mol, 81%) als gelber Feststoff erhalten (96% *ee*). Kristallisation aus Dichlormethan/Diethylether/Hexan lieferte 45.6 mg des Alkohols (77.9 μ mol, 65%) als mikroskopisch feine gelbe Kristalle (*er* > 99.5:0.5).

Schmp. 122-124°C.

$[\alpha]_D^{20} = -28$ ($c = 0.010$ in Methanol).



CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{281} +0.68$, $\Delta\epsilon_{265} -0.77$, $\Delta\epsilon_{245} +0.69$, $\Delta\epsilon_{222} -2.58$, $\Delta\epsilon_{200} +1.03$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3120$ (br, OH), 2950 (w, C-H), 1660 (s, C=O), 1570 (m, C=C), 1190, 1090 (m, s).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ -1.44 [m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.33 und 4.42 (AB-System, $^2J = 13.7$ Hz, 2H, CH_2OH), 4.55 [sept, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.67 [sept, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 6.12 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, 3'-H oder 5'-H), 6.20 (d, $^3J = 1.8$ Hz, 1H, 3'-H oder 5'-H), 6.97 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.43 (s, 1 H, 2-H), 7.60 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, 6-H).

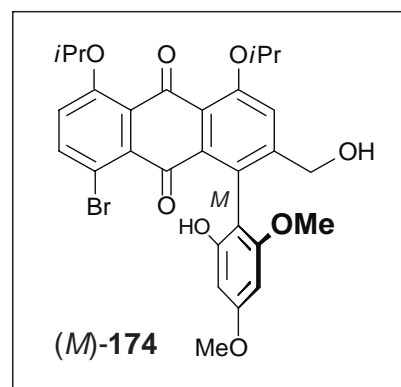
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.88$, 21.98 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 55.06, 55.57 (OCH_3), 62.76 (CH_2OH), 72.73, 73.46 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 91.32, 94.05, 105.66, 109.82, 118.94, 121.31, 122.43, 124.61, 128.01, 135.62, 137.44, 138.41, 147.96, 154.94, 155.78, 155.84, 157.21, 160.73 (Ar-C), 182.40 (C=O), 186.23 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 586/584 (54/54) [M^+], 543/541 (44/39) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 495/493 (20/19) [$\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}_2$], 453/451 (100/100) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{17}\text{O}_2$].

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{Br}$ (585.45)	Ber.	C 59.50	H 4.99
	Gef.	C 59.59	H 4.74

4.2.3.5 (*M*)-5-Brom-1,8-diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-2-hydroxymethylantrachinon [(*M*)-174]

In analoger Durchführung zu 4.2.3.4 wurden aus 100 mg (172 μmol) **171**, (*R*)-**15** (1.0 M in Toluol, 516 μl , 516 μmol) und BH_3 (687 μmol , 687 μl einer 1.0 M Lösung des $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplexes in Tetrahydrofuran) nach 1 h bei 0°C und gleicher Aufarbeitung (*M*)-**174** (74.1 mg, 126 μmol , 74%) in einem Enantiomerenverhältnis von 95:5 erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben



unter 4.2.3.4 überein.

Schmp. 122-123°C.

$[\alpha]_D^{20} = +31$ ($c = 0.010$ in Methanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{287} -0.57$, $\Delta\epsilon_{265} +1.14$, $\Delta\epsilon_{249} -0.69$, $\Delta\epsilon_{217} +4.39$.

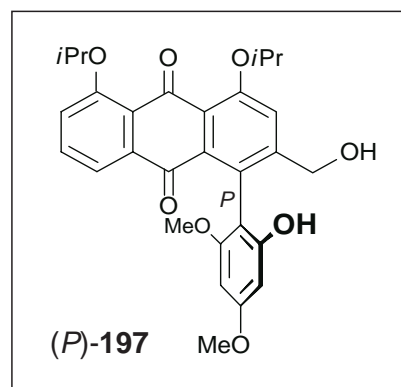
4.2.4 (P)-1,8-Diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy-phenyl)-2-hydroxymethyl-anthrachinon [(P)-197]

Eine Lösung von (P)-173 (100 mg, 171 μmol) in 10 ml trockenem Methanol wurde mit NaOAc (32.0 mg, 390 μmol) und 60 mg Pd/C (10%) versetzt und 30 min bei 3.5 bar hydriert. Filtration und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:20) ergab (P)-197 (83.2 mg, 164 μmol , 96%) als gelbes Pulver.

Schmp. 215°C (Dichlormethan/Petrolether).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{298} +2.57$, $\Delta\epsilon_{229} -13.41$, $\Delta\epsilon_{209} +16.60$, $\Delta\epsilon_{202} -16.21$.

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{314} +0.20$, $\Delta\epsilon_{268} -0.45$, $\Delta\epsilon_{247} +0.41$, $\Delta\epsilon_{218} -1.58$, $\Delta\epsilon_{198} +1.31$.



$[\alpha]_D^{20} = +126$ ($c = 0.010$ in Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3466 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 2981, 2940 (w, w, C-H), 1682, 1615 (s, s, C=O), 1588, 1450, 1384, 1321, 1276, 1210, 1152, 1103, 934, 809 (s, s, s, s, m, m, m, s, m, s, w, w).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ -1.46 [m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.57 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.24 und 4.34 (AB-System, $^3J = 13.9 \text{ Hz}$, 2H, CH_2OH), 4.51-4.63 [m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 6.16 (d, $^4J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H oder 5'-H), 6.23 (d, $^4J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H oder 5'-H), 7.18 (dd, $^3J = 8.1 \text{ Hz}$, $^4J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, 5-H oder 7-H), 7.44 (dd, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 7.48 (dd, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, 5-H oder 7-H), 7.52 (s, 1H, 2-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.02, 22.14, 22.16$ [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], $55.24, 55.72$ (OCH_3), 62.93 (CH_2OH), $73.02, 73.41$ [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], $91.97, 94.07, 106.88, 118.97, 120.27, 121.72, 122.75, 126.26, 126.43, 133.04, 134.86, 136.66, 148.30, 154.33, 156.74, 157.47, 157.57, 160.90$ (Ar-C), $183.14, 185.32$ ($\text{C}=\text{O}$).

MS (70 eV); m/z (%): 506 (48) [M^+], 488 (28) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 463 (71) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 445 (43) [$463 - \text{H}_2\text{O}$], 403 (77) [$445 - \text{C}_3\text{H}_6$], 373 (100) [$403 - \text{CH}_2\text{O}$].

Aufgrund der geringen Substanzmenge und der geplanten weiteren Umsetzungen wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_8$

Ber. 506.1941

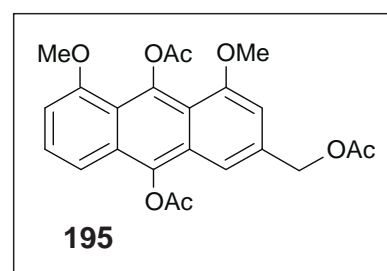
Gef. 506.1940

4.2.5 9,10-Diacetoxy-1,8-dimethoxy-3-acetoxymethylantracen (195)

In Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift^[216] wurde eine Lösung von **150c** (201 mg, $674 \mu\text{mol}$) in 8 ml Pyridin mit 6 ml Essigsäureanhydrid und 600 mg (9.18 mmol) Zinkstaub versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Man goß das filtrierte Reaktionsgemisch in 50 ml Eiswasser und filtrierte das ausgefallene Rohprodukt ab. Umkristallisation aus Dichlormethan/Hexan ergab **195** ($1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2$) (162 mg, $345 \mu\text{mol}$, 51%) als leicht gelbe Kristalle.

Schmp. 160°C (Dichlormethan/Hexan).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), $2928, 2840$ (w, w, C-H), $1676, 1622$ (s, s, $\text{C}=\text{O}$), $1282, 1200, 1135$ (m, s, m).



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.14$ (s, 3H, COCH_3), 2.45 (s, 3H, COCH_3), 2.59 (s, 3H, COCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 5.20 (s, 2H, CH_2OR), 6.70 (s, 1H, Ar-H), 6.76 (d, $^3J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H), $7.37\text{-}7.46$ (m, 3H, Ar-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.74, 20.99, 21.05$ (COCH_3), $56.30, 56.36$ (OCH_3), 66.51 (CH_2OR), $104.36, 104.78, 112.95, 113.67, 117.46, 118.19, 126.10, 126.87, 127.14, 134.57, 139.69, 141.26, 156.47, 156.89$ (Ar -C), $169.28, 170.47, 170.79$ (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 426 (16) [M^+], 384 (30) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$], 342 (100) [$384 - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$], 43 (35) [$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}^+$].

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_8 \cdot 1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (426.42)	Ber.	C 60.20	H 4.94
	Gef.	C 60.23	H 5.16

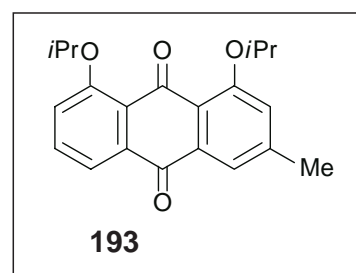
(Der Anteil an CH_2Cl_2 wurde durch ein ^1H -NMR-Spektrum von frisch gelösten Kristallen bestätigt)

4.2.6 1,8-Diisopropoxy-3-methylanthrachinon (193)

Eine Lösung von Chrysophanol (**105**) (80.0 mg, 315 μmol) in 10 ml Aceton wurde mit 104 mg (315 μmol) Cs_2CO_3 und 1.0 ml (1.50 g, 8.82 mmol) 2-Iodpropan versetzt und 14 h unter Rückfluß erhitzt. Man filtrierte das Cs_2CO_3 ab und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:1) ergab **193** (87.3 mg, 258 μmol , 82%) als gelbes Pulver, das aus Dichlormethan/Petrolether in feinen quadratischen Plättchen kristallisierte.

Schmp. 95°C (Dichlormethan/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2942\text{ cm}^{-1}$ (m, C-H), 1650 (s, C=O), $1578, 1565$ (m, m, C=C), $1305, 1270, 1220, 1100, 907$ (m, s, s, m, w).



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ [d, $^3J = 6.0$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.40 (s, 3H, ArCH_3), 4.57 [sept, $^3J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 7.07 (m, 1H, 2-H), 7.25 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, 2-H), 7.52 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.60 (m, 1H, 4-H), 7.78 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, 5-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.95, 22.06, 22.09$ [$\text{ArCH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 73.26 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], $119.34, 120.12, 122.95, 123.63, 123.79, 126.11, 133.07, 134.78, 135.11, 144.24, 167.86, 158.04$ (Ar-C), $181.95, 184.48$ (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 338 (0.5) [M^+], 295 (60) [$M - C_3H_7$], 254 (100) [$M^+ - C_3H_5$], 43 (15) [$C_3H_7^+$].

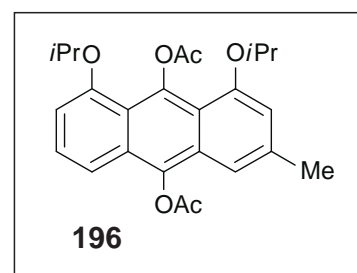
C ₂₁ H ₂₂ O ₄ (338.40)	Ber.	C 74.53	H 6.54
	Gef.	C 74.24	H 6.24

4.2.7 Reduktive Acetylierung von **193**

Eine Lösung von **193** (70.0 mg, 207 μ mol) in 5.4 ml Pyridin wurde mit 4 ml Essigsäureanhydrid und 210 mg (3.21 mmol) Zinkstaub versetzt und 45 min bei 60°C gerührt. Man goß das filtrierte Reaktionsgemisch in 50 ml Eiswasser und filtrierte das ausgefallene Rohprodukt ab, das mit Wasser und Hexan gewaschen wurde. Mehrfache Umkristallisation aus Dichlormethan/Hexan und Diethylether/Hexan ergab **196** (7.0 mg, 16.5 μ mol, 8%) als orangefarbenen Feststoff. Versuche, die Substanz durch PSC oder Säulenchromatographie an Kieselgel zu isolieren, waren erfolglos und führten größtenteils zu Zersetzung.

Schmp. 173-176°C (Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2976 \text{ cm}^{-1}$, 2927 (w, w, C-H), 1752, 1697, 1683 (s, m, m C=O), 1560, 1541 (s, m, C=C), 1197, 1030 (s, m).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.38$ -1.41 [m, 12H, CH(CH₃)₂], 2.38 (s, 3H, COCH₃ oder ArCH₃), 2.41 (s, 3H, COCH₃ oder ArCH₃), 2.50 (s, 3H, COCH₃ oder ArCH₃), 4.70 (sept, ³J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 4.70 (sept, ³J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 6.55 (s, 1H, 2-H oder 4-H), 6.68 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H, 5-H oder 7-H), 7.08 (dd, ⁴J = 1.3 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, 2-H oder 4-H), 7.25 (dd, ³J = 8.3 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 7.30 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, 5-H oder 7-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.81$, 22.11, 22.53, 22.60, 22.65 [COCH₃ und CH(CH₃)₂], 70.63, 70.67 [CH(CH₃)₂], 106.15, 109.30, 111.63, 113.03, 117.45, 118.10, 119.44, 126.77, 136.84, 138.75, 154.47, 154.77 (Ar-C), 169.50, 169.89 (COCH₃).

MS (70 eV); m/z (%): 424 (18) [M^+], 382 (26) [$M^+ - C_3H_6$], 340 (33) [$M^+ - C_3H_6$], 297 (20) [340 - C₂H₃O], 255 (100) [297 - C₂H₂O].

Aufgrund der geringen Substanzmenge und der Instabilität von **196** wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

C₂₅H₂₈O₆

Ber. 424.1886

Gef. 424.1880

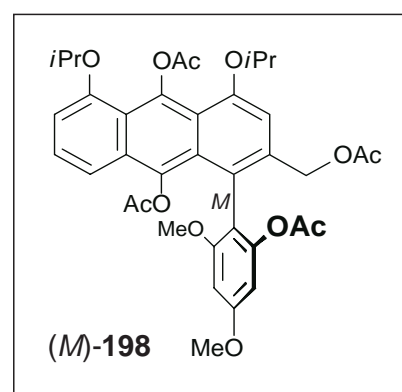
4.2.8 Reduktive Acetylierung von (*P*)-**197**

Unter Argon wurde eine Lösung von 54.0 mg (106 μmol) (*P*)-**197** in 3.0 ml Essigsäureanhydrid und 4 ml abs. Pyridin bei 50°C 10 min gerührt und anschließend mit 162 mg (2.47 mmol) Zinkstaub versetzt. Nach 60 min filtrierte man den Zinkstaub ab, goß das Reaktionsgemisch auf Eis und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Nach Trocknen der vereinigten organischen Extrakte (MgSO₄) und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man nach präp. HPLC [Semipräparativer '8x10 Holder' mit zwei Nova Pak C-18 Segmenten (je 8 x 100 mm) von Waters (Eschborn, Deutschland), Pumpe 510 von Waters (Eschborn, Deutschland), Fluß: 2 ml/min, Graduierteneleuierung: Laufmittel: Acetonitril/Wasser (0.1% TFA): 50:50 → 60:40 (5 min) → 70:30 (5 min) → 80:20 (10 min) → 100:0 (5 min), UV-Detektion bei 280 nm, τ_R(**198**): 17 min] 960 μg (1.42 μmol, 1.3%) des Anthracens (*M*)-**198** als braunes, bei 366 nm stark fluoreszierendes Öl.

[α]_D²² = +19 (*c* = 0.021 in Dichlormethan).

CD (Ethanol): Δε₂₉₈ -1.11, Δε₂₆₈ +1.13, Δε₂₅₂ -0.45, Δε₂₃₈ +3.70, Δε₂₀₈ -6.81, Δε₂₀₀ +1.26.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46-1.51 [m, 12H, CH(CH₃)₂], 1.79 (d, ³J = 8.8 Hz, 3H, COCH₃), 2.08 (s, 3H, COCH₃), 2.50 (s, 3H, COCH₃), 2.84 (s, 3H, COCH₃), 3.71 (s, 3H OCH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.74-5.00 [m, 4H, CH₂OR, CH(CH₃)₂], 6.48-6.49 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.77 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, 5-H oder 7-H), 6.88 (s, 1H, 2-H), 7.18 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, 5-H oder 7-H), 7.28 (dd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1H, 7-H).



Aufgrund der geringen erhaltenen Menge an (*M*)-**198** konnte kein ^{13}C -NMR-Spektrum erhalten werden. Die Reinheit von (*M*)-**198** wurde durch HPLC-Analyse unter den oben angegebenen Bedingungen überprüft.

MS (70 eV); m/z (%): 676 (30) [M^+], 634 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 592 (89) [$634 - \text{C}_3\text{H}_6$].

Aufgrund der geringen Substanzmenge und der Instabilität von (*M*)-**198** wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_{12}$

Ber. 676.2520

Gef. 676.2516

4.2.9 Oxidation und Recyclisierung von **174** zu **171**

Eine Lösung von **174** (10.0 mg, 17.1 μmol , Mutterlaugenmaterial) in 10 ml Dichlormethan versetzte man mit MnO_2 (50.0 mg, 581 μmol) und rührte 2 h bei Raumtemp. Nach Filtration über Celite wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 1 ml Dioxan gelöst. Eine Lösung von NaOAc (13.0 mg, 158 μmol) in 0.5 ml HOAc und 0.5 ml Wasser, 6.2 mg (63.8 μmol) Amidoschwefelsäure und 6.0 mg (66.4 μmol) NaClO_2 (80% technisch) wurden hinzugefügt und die resultierende Mischung bei Raumtemp. 30 min gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak., löste den Rückstand in 5 ml Dichlormethan und wusch die organische Phase zweimal mit 5 ml Wasser. Nach Entfernen des getrockneten (MgSO_4) Lösungsmittels löste man den Rückstand in 2 ml Dichlormethan, versetzte unter Argon bei 0°C mit 6.0 mg (29.1 μmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und einem Kristall 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) und rührte die Mischung 1 h bei Raumtemp. Entfernen des Lösungsmittels und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:2) lieferte **171** (7.1 mg, 12.2 μmol , 71%), chromatographisch (DC) und spektroskopisch (^1H -NMR) identisch mit dem unter 4.2.2 erhaltenem Material.

4.2.10 13-Brom-1,3-dimethoxy-8,10-diisopropoxy-9-hydroxy-6H-anthra[2,1-c]benzopyran-6,14-dion (**177**)

20.0 mg (34.4 μmol) des Lactons **171** und 3.67 mg Pd/C (10%) wurden unter Argon in 0.8 ml NEt_3 und 0.1 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1.45 μl Ameisensäure versetzt und anschließend 135 min bei 50°C gerührt. Zu der abgekühlten Reaktionslösung gab man 1 ml

1 N HCl und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO_4) und anschließende Blitzchromatographie (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:2) ergaben 13.0 mg (22.3 μmol , 65%) des reduzierten Lactons **177**, das aus Dichlormethan/Petrolether in Form blaßgelber Nadeln kristallisierte.

Schmp. 174°C (Zers., Dichlormethan/Petrolether)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3463 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 3097, 2979, 2932 (m, m, w, C-H), 1731, 1686 (s, s, C=O), 1619 (s, C=C), 1450, 1272, 1112, 947, 815 (s, s, s, m, m).

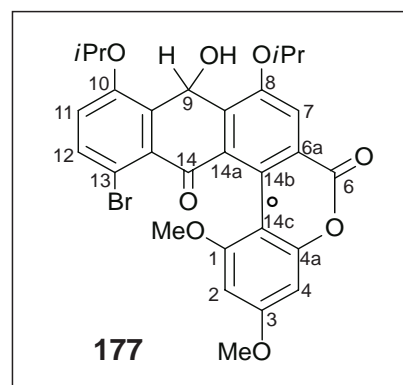
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43\text{-}1.57$ [m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.70 (sept, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.87 [sept, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 6.33 (d, $^4J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, 2-H oder 4-H), 6.41 (s, 1H, 9-H), 6.52 (d, $^4J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 2-H oder 4-H), 7.02 (d, $^3J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, 11-H), 7.71 (d, $^3J = 9.9 \text{ Hz}$, 1H, 12-H), 7.86 (s, 1H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.25, 22.51, 22.66$ [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 56.11, 57.87, 58.65 (OCH_3 , C-9), 72.07, 72.32 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 93.96, 96.38, 103.25, 111.33, 113.59, 118.15, 123.25, 125.29, 132.56, 133.80, 136.08, 136.21, 152.92, 154.38, 155.71, 156.58, 161.67, 161.91 (Ar-C), 185.32 (C=O).

Die Konstitutionszuordnung erfolgte auf Basis einer NOE-Messung und wurde durch HMBC- und HMQC-Wechselwirkungen abgesichert.

MS (70 eV); m/z (%): 584/582 (46/60) [M^+], 553/551 (55/55) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 536/534 (47/46) [553/551 - OH], 493/491 (76/72) [536/534 - C_3H_6], 451/449 (100/88) [493/491 - C_3H_6].

$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{Br}$ (583.43)	Ber.	C 59.70	H 4.66
	Gef.	C 59.63	H 4.38



4.2.11 Reduktive Biarylsplaltung von (*P*)-174

Eine Lösung von (*P*)-174 (20.0 mg, 34.2 μmol) in 2 ml 5% wäßriger NaOH wurde mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (180 mg, 1.03 mmol) versetzt und 1 h bei 50°C gerührt. Man säuerte die abgekühlte Lösung mit verd. HCl an und extrahierte mit Essigsäureethylester erschöpfend. Entfernen des Lösungsmittels der vereinigten getrockneten (MgSO_4) organischen Phasen und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:2) lieferten **155** (2.8 mg, 18.1 μmol , 53%) und **119** (4.6 mg, 13.0 μmol , 38%). Die Fragmente **119** und **155** waren identisch mit einer authentischen Probe von *Fluka* (**119**) und synthetischem Material (**155**)^[137] bzgl. DC und $^1\text{H-NMR}$.

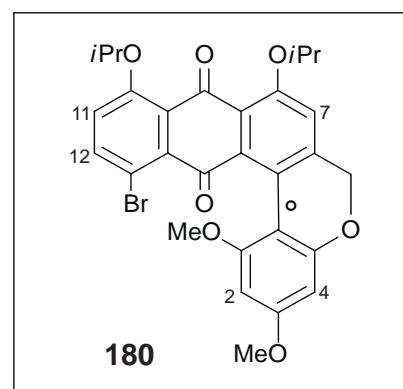
4.2.12 13-Brom-1,3-dimethoxy-8,10-diisopropoxy-6H-anthra[2,1-c]benzopyran-9,14-dion (**180**)

Eine Lösung von (*M*)-174 (20.0 mg, 34.2 μmol) in 1 ml trockenem Dichlormethan wurde bei Raumtemp. mit polymer gebundenem Triphenylphosphan (46.3 mg, 136 μmol) versetzt und 15 min gerührt. Man versetzte mit 21.4 mg (65.6 μmol) $(\text{CBrCl}_2)_2$ und rührte die Mischung 10 min bei Raumtemp., filtrierte anschließend über Celite und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man löste den Rückstand in 4 ml trockenem Methanol, gab 5.00 mg Pd/C (10%) und 20 μl NEt_3 zu und hydrierte die Mischung 15 min bei 3.5 bar. Filtration, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 7:3) lieferte den Ether **180** als gelbes Öl (10.5 mg, 18.5 μmol , 54%), das aus Dichlormethan/Petrolether kristallisierte.

Schmp. 123°C (Dichlormethan/Petrolether).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2940, 2900 \text{ cm}^{-1}$ (w, w, C-H), 1660 (m, C=O), 1590 (m, C=C), 1430, 1260, 1190, 1140, 1090, 1040 (m, w, m, m, s, w).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 1.28$ [d, $^3J = 6.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.31 [d, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.34 [d, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 1.39 [d, $^3J = 6.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$], 3.58 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.65-4.71 [m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 4.66 und 4.99 (AB-System, $^2J = 14.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2),



6.26 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, 2-H oder 4-H), 6.34 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, 2-H oder 4-H), 7.37 (s, 1H, 7-H), 7.38 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, 12-H), 7.89 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, 11-H).

Koaleszenz der diastereotopen benzylichen Protonen bei 4.66 und 4.99 ppm wurde bei 140°C fast erreicht.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.92, 22.07, 22.24$ [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 55.45, 56.99 (OCH_3), 69.50 (CH_2), 73.62, 73.75 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 94.23, 94.82, 106.63, 110.46, 115.79, 119.37, 121.87, 124.41, 129.54, 133.44, 135.87, 138.70, 141.74, 155.58, 156.10, 156.57, 158.07, 161.23 (Ar-C), 181.184.89 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 568/566 (53/53) [M^+], 526/524 (13/13) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 495/493 (77/75) [526/524 - OCH_3], 453/451 (100/97) [495/493 - C_3H_6].

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{Br}$

Ber. 566.0940

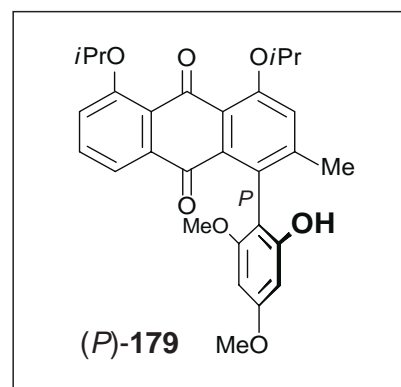
Gef. 566.0933

4.2.13 (P)-1,8-Diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methylanthrachinon [(P)-179]

Eine Lösung von (P)-174 (80.0 mg, 137 μmol) in 1 ml trockenem Dichlormethan wurde bei Raumtemp. mit polymer gebundenem Triphenylphosphan versetzt (185 mg, 544 μmol) und bei dieser Temp. 15 min gerührt. Nach Zugabe von 85.6 mg (262 μmol) $(\text{CBrCl}_2)_2$ rührte man weitere 10 min bei Raumtemp. und filtrierte anschließend über Celite. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in 10 ml trockenem Methanol gelöst, mit 20.0 mg Pd/C (10%) und 26.8 mg (151 μmol) NaOAc versetzt und bei 3.5 bar 2 h hydriert. Filtration, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 7:3) ergab (P)-179 (32.2 mg, 65.6 μmol , 48%) als gelbes Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +188$ ($c = 0.010$ in Methanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{267} -0.53$, $\Delta\epsilon_{232} +1.96$, $\Delta\epsilon_{209} -3.22$.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3380 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 2940, 2903 (w, w, C-H), 1650 (s, C=O), 1580 (s, C=C), 1305, 1220, 905 (m, m, w)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40\text{-}1.49$ [m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.08 (s, 3H, ArCH_3), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 5.52-4.70 [m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 6.18 (d, $^4J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H oder 5'-H), 6.27 (d, $^4J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H oder 5'-H), 6.97 (s, 1H, 2-H), 7.06 (d, $^4J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 7.73 (d, $^4J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.94, 22.03, 22.06$ [ArCH_3 und $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 55.52, 56.27 (OCH_3), 73.22 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 92.43, 93.20, 119.36, 120.09, 122.86, 123.51, 123.71, 126.03, 127.52, 133.10, 134.76, 135.10, 144.27, 153.89, 156.78, 157.84, 158.04, 160.65 (Ar-C), 181.184.89 (C=O).

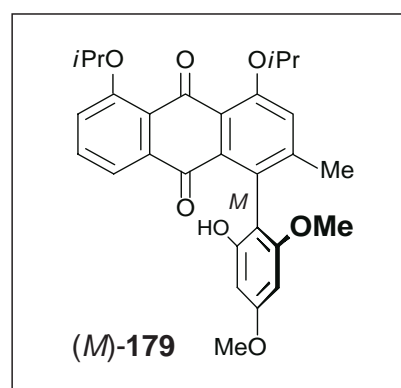
MS (70 eV); m/z (%): 490 (54) [M^+], 447 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 405 (27) [$447 - \text{C}_3\text{H}_6$], 389 (29) [$405 - \text{O}$].

$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{Br}$ (567.43)	Ber.	C 71.01	H 6.16
	Gef.	C 70.62	H 5.95

4.2.14 (*M*)-1,8-Diisopropoxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methylantrachinon [(*M*)-179]

Nach obiger Reaktionsvorschrift wurden 63.0 mg (108 μmol) des Alkohols (*M*)-174 in 2.5 ml abs. Dichlormethan mit 145 mg (426 μmol) polymer gebundenem Triphenylphosphan (20 min Rühren bei Raumtemp.) und anschließend mit 142 mg (910 μmol) $(\text{CBrCl}_2)_2$ versetzt (10 min Rühren bei Raumtemp.). Durch Hydrierung (2 h, 3 bar) des nach Aufarbeitung erhaltenen Rohproduktes in 10 ml Methanol mit NaOAc (16.0 mg 90.0 μmol) und 30.0 mg Pd/C (10%) und analoge Isolierung wurden 22.2 mg (45.4 μmol , 42%) der hydrodehalogenierten Methylverbindung (*M*)-179 als gelbes Öl erhalten, spektroskopisch identisch mit (*P*)-179.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -200$ ($c = 0.010$ in Methanol).



CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{265} +0.37$, $\Delta\epsilon_{243} -0.46$, $\Delta\epsilon_{216} +0.63$.

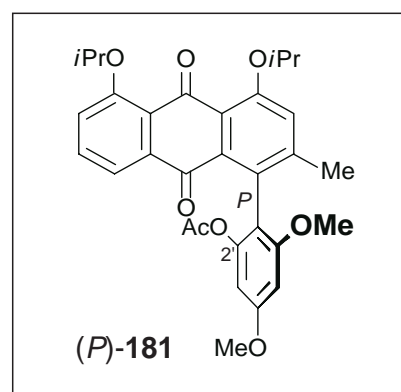
4.2.15 (P)-1-(2'-Acetoxy-4',6'-dimethoxyphenyl)-1,8-dihydroxy-3-methylanthrachinon [(P)-181]

Unter Argon versetzte man eine Lösung von 20.0 mg (40.8 μmol) des Alkohols (*M*)-179 in 500 μl abs. Dichlormethan mit 5 μl (6.86 mg, 114 μmol) HOAc, 1 Kristall 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) und bei 0°C mit 78.7 mg (318 μmol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und rührte 5 min bei dieser Temp. und 1 h bei Raumtemp. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, die Lösung zweimal mit 0.5 N wäßriger HCl und zweimal mit ges. wäßriger NaHCO₃ gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH₃) mit Dichlormethan/Methanol 100:0.2 ergab 17.0 mg (31.9 μmol , 78%) des Esters (*P*)-181, der aus Dichlormethan/Petrolether als amorphes Pulver erhalten wurde.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -174$ ($c = 0.096$ in Methanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2940, 2900 \text{ cm}^{-1}$ (m, m, C-H), 1740, 1655 (s, s, C=O), 1565 (s, C=C), 1438, 1300, 1190 (s, s, s).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42-1.46$ [m, 12H, CH(CH₃)₂], 1.72 (s, 3H, COCH₃), 2.08 (s, 3H, ArCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.54-4.67 [m, 2H, CH(CH₃)₂], 6.35 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, 3'-H oder 5'-H), 6.49 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, 3'-H oder 5'-H), 7.15 (s, 1H, 2-H), 7.19 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 7.46 (dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1H, 6-H), 7.53 (dd, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, 5-H).



¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.00, 22.06, 22.12, 22.18$ [ArCH₃ und CH(CH₃)₂], 24.90 (COCH₃), 55.34, 55.92 (OCH₃), 73.25 [CH(CH₃)₂], 96.72, 99.44, 114.96, 119.16, 121.65, 123.45, 125.32, 126.17, 132.92, 133.93, 136.60, 138.39, 146.00, 148.78, 156.57, 156.70, 157.98, 160.04, 168.77 (Ar-C), 183.00, 185.01 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 532 (49) [M^+], 489 (100) [$M^+ - C_3H_7$], 447 (69) [489 - C_3H_6], 405 (33) [447 - $COCH_3$].

C ₃₁ H ₃₂ O ₈ (532.59)	Ber.	C 69.91	H 6.06
	Gef.	C 70.56	H 6.00

4.2.16 (P)-1,8-Dihydroxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy-phenyl)-3-methylanthrachinon [(P)-182]

Eine Lösung von (P)-179 (25.0 mg, 50.9 μ mol) in 1 ml Dichlormethan wurde auf -20°C gekühlt und mit $TiCl_4$ (35 μ l, 60.1 mg, 334 μ mol) versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung innerhalb von 2 h auf Raumtemp. erwärmen, hydrolysierte mit Wasser (1 ml) und 2 N HCl (1 ml) und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinigten organischen Phasen ($MgSO_4$), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:2) ergab (P)-182 (18.4 mg, 45.3 μ mol, 89%) als roten amorphen Feststoff.

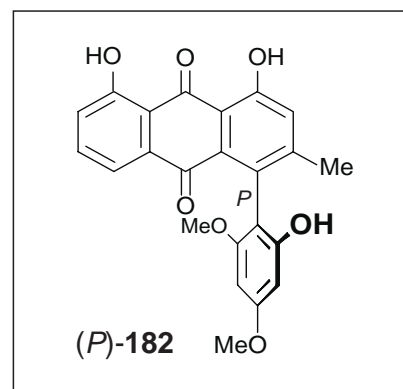
$[\alpha]_D^{22} = -31$ ($c = 0.021$ in Methanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3443$ (s, br, O-H), 2927, 2852 (m, m, C-H), 1629 (s, C=O), 1583 (m, C=C), 1459, 1098, 800 (m, s, m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.09$ (s, 3H, $ArCH_3$), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.22 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, 3'-H oder 5'H), 6.25 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, 3'-H oder 5'H), 7.21 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.23 (s, 1H, 2-H), 7.58 (dd, $^3J = 7.8$, $^3J = 7.8$, 1H, 6-H), 7.62 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, 5-H), 11.99 (s, 1H), 12.58 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.03$ ($ArCH_3$), 55.27, 55.69 (OCH_3), 91.92, 93.67, 107.98, 115.12, 115.56, 119.95, 123.60, 125.44, 127.27, 132.38, 152.54, 153.50, 157.50, 160.84, 161.82, 162.83 ($Ar-C$), 182.60, 192.90 ($C=O$).

MS (70 eV); m/z (%): 406 (7.3) [M^+], 375 (5) [$M^+ - OCH_3$], 347 (4) [375 - CO], 56 (100).



C ₂₃ H ₁₈ O ₇ (406.12)	Ber.	C 67.98	H 4.46
	Gef.	C 67.72	H 4.17

4.2.17 (M)-1,8-Dihydroxy-4-(4',6'-dimethoxy-2'-hydroxyphenyl)-3-methylanthrachinon [(M)-182]

A Versuch der Fries-Verschiebung von (P)-181

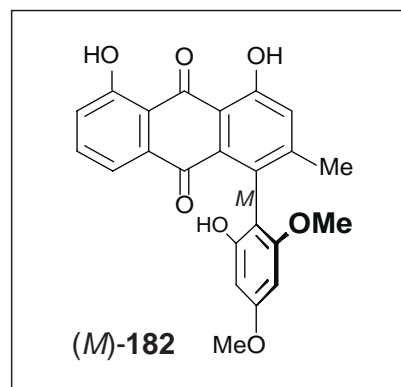
Unter Argon wurden 4.00 mg (13.1 μmol) des Esters (P)-181 in 600 μl abs. Toluol gelöst, mit 2 Tropfen (ca. 14.9 mg, 78.6 μmol) TiCl₄ versetzt und 2 h und 45 min bei 75–85°C gerührt. Nach vorsichtiger Hydrolyse mit Wasser und 2 N HCl extrahierte man die so entstandene Suspension erschöpfend mit Essigsäureethylester, trocknete die vereinten organischen Phasen (MgSO₄) und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0.2) ergab 2.01 mg (4.95 μmol , 38%) des entschützten Phenylanthrachinons (M)-182 als gelbes Öl, spektroskopisch (¹H-NMR) und chromatographisch (DC) identisch mit dem (P)-182.

B Versuch der Acylierung von (M)-178

Unter Argon wurde 7.00 mg (14.3 μmol) (M)-178 in 0.5 ml abs. Dichlormethan bei 0°C tropfenweise mit 110 μl (57.2 μmol) einer 0.5 M BCl₃-Lösung in Hexan und nach 15 min mit 30 μl (30 μmol) einer 1 M AcCl-Lösung in Dichlormethan versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch hydrolysierte man mit Wasser und 1 N HCl und extrahierte die wäßrige Phase erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinten organischen Phasen (MgSO₄), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließende Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:2) ergab 4.3 mg (7.4 μmol , 52%) des entschützten Phenylanthrachinons (M)-182 als amorphen Feststoff.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +35$ ($c = 0.028$ in Methanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{262} +0.83$, $\Delta\epsilon_{224} -1.34$, $\Delta\epsilon_{210} +3.63$.



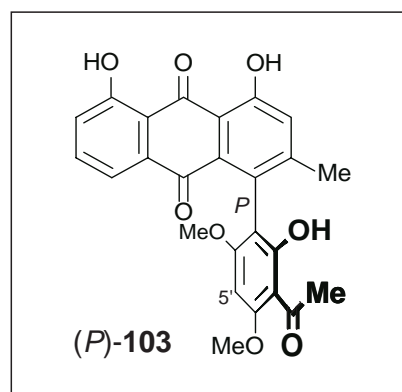
4.2.18 (*P*)-6'-*O*-Methylknipholon [(*P*)-103]

Eine Lösung von (*P*)-**182** (20.0 mg, 49.2 μmol) in 1 ml trockenem Dichlormethan wurde bei -20°C mit 11 μl (18.7 mg, 99.3 μmol) TiCl_4 und 9 μl (10.1 mg, 98.4 μmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Man rührte 10 min bei dieser Temp. und ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemp. erwärmen. Nach Zugabe von Wasser (1 ml) und verd. wäßriger HCl (2 N, 1 ml) extrahierte man die wäßrige Phase erschöpfend mit Essigsäureethylester. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:2) ergab (*P*)-**103** (18.0 mg, 40.3 μmol , 82%) als roten Feststoff. Die Verbindung war bezüglich HPLC (siehe 1.4) identisch mit dem authentischen Naturstoff aus *Bulbine capitata*.^[129]

Schmp. $262\text{--}263^\circ\text{C}$ (Dichlormethan/Petrolether). (Lit.^[129] $255\text{--}269^\circ\text{C}$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +121$ ($c = 0.010$ in Chloroform); (Lit.^[129] $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +130$ ($c = 0.20$ in Chloroform)).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{296} -0.28$, $\Delta\epsilon_{280} 0.86$, $\Delta\epsilon_{266} +0.55$, $\Delta\epsilon_{239} -0.68$, $\Delta\epsilon_{217} -1.86$.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423\text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 2925, 2847 (m, w, C-H), 1616, 1593 (s, s, C=O), 1461, 1278, 1211, 1128, 796 (m, s, s, s, w).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.11$ (s, 3H, ArCH_3), 2.67 (s, 3H, COCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 6.13 (s, 1H, 5'-H), 7.21 (dd, $^3J = 8.1\text{ Hz}$, $^4J = 1.7\text{ Hz}$, 1H, 7-H), 7.24 (d, $^4J = 0.8\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 7.56 (dd, $^3J = 7.8\text{ Hz}$, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, 6-H), 7.60 (dd, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, $^4J = 1.7\text{ Hz}$, 1H, 5-H), 12.07 (s, 1H, OH), 12.59 (s, 1H, OH), 13.88 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.99$ (ArCH_3), 33.26 (COCH_3), 55.43, 55.70 (OCH_3), 86.26, 106.28, 109.01, 114.96, 115.69, 119.73, 123.45, 125.19, 128.35, 131.39, 134.72, 136.77, 151.50, 161.82, 162.37, 162.45, 162.60, 163.06 (Ar-C), 182.52, 193.03 (C=O), 199.19 (COCH_3).

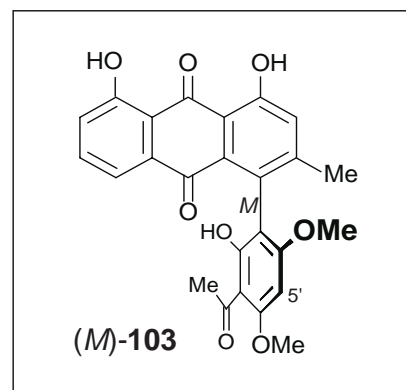
MS (70 eV); m/z (%): 448 (99) $[M^+]$, 433 (100) $[M^+ - CH_3]$.

4.2.19 (*M*)-6'-*O*-Methylknipholon [(*M*)-103]

Unter Argon wurde bei -5°C zu einer Lösung von 3.00 mg (7.38 μmol) (*M*)-**182** in 1.5 ml abs. Dichlormethan 75 μl (75 μmol) einer 1 M BCl_3 -Lösung (in Hexan) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wurde mit 3 Tropfen Acetylchlorid versetzt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nachdem nach 30 min dünnschichtchromatographisch (DC-Kontrolle: Dichlormethan/Methanol 100/2) kein Umsatz festgestellt wurde, gab man nach Abkühlung auf -5°C weitere 10 Tropfen Acetylchlorid zu. Nach 1 h Erhitzen unter Rückfluß wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 ml Wasser und 1 ml 2 N HCl abgebrochen und das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO_4), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließende Blitzchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (7.5% NH_3) mit Dichlormethan/Methanol 100:0.2 bis 100:5 ergaben 650 μg (1.45 μmol , 20%) (*M*)-6'-*O*-Methylknipholon [(*M*)-**103**] als gelbes Öl, das spektroskopisch ($^1\text{H-NMR}$) und dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, verschiedene Laufmittel) identisch mit (*P*)-**103**.

$[\alpha]_D^{22} = -141$ ($c = 0.010$ in Methanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{277} -1.61$, $\Delta\epsilon_{238} +1.01$, $\Delta\epsilon_{217} +4.82$.



4.2.20 (*M*)-4'-*O*-Demethylknipholon [(*M*)-104]

Eine Lösung von (*P*)-**103** (5.00 mg, 11.2 μmol) in 1 ml Chlorbenzol wurde unter Argon mit AlBr_3 (18.0 mg, 67.2 μmol) versetzt und bei 80°C 1.5 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. hydrolysierte man mit Wasser (1 ml) und 2 N wäßriger HCl (1 ml) und extrahierte die Mischung erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO_4), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Aufreinigung durch präp. HPLC (Kap. 1.5) ergab (*M*)-**104** (2.92 mg, 6.94 μmol , 62%) als roten Feststoff. Die Verbindung war bezüglich HPLC (siehe 1.4) identisch mit dem authentischen Naturstoff aus *Bulbine capitata*.^[130]

Schmp. 216-217°C. (Lit.^[130] 210-212°C).

$[\alpha]_D^{23} = +113$ ($c = 0.010$ in Methanol); (Lit.^[130] $[\alpha]_D^{19} = +104$ ($c = 0.2$ in Methanol)).

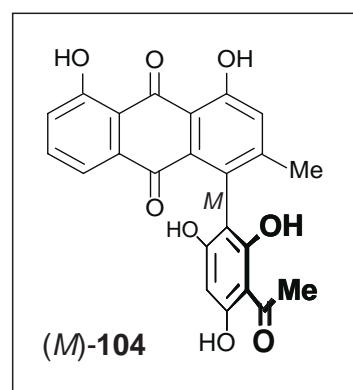
CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{278} +0.862$, $\Delta\epsilon_{247} -1.44$, $\Delta\epsilon_{219} -1.82$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431 \text{ cm}^{-1}$ (s, br, O-H), 2928, 2840 (w, w, C-H), 1676, 1622 (s, s, C=O), 1282, 1200, 1135 (m, s, m).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 2.14$ (s, 3H, ArCH₃), 2.66 (s, 3H, COCH₃), 6.05 (s, 1H, 5'-H), 7.24 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.26 (s, 1H, 2-H), 7.54 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, 5-H), 7.65 (dd, ³J = 7.6 Hz, ³J = 8.3 Hz, 1H, 7-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): $\delta = 21.35$ (ArCH₃), 33.42 (COCH₃), 95.85, 103.50, 107.61, 116.80, 120.20, 120.52, 124.55, 125.69, 130.08, 133.17, 135.99, 138.49, 153.33, 160.79, 162.53, 162.65, 163.06, 163.32 (Ar-C), 183.56, 194.00 (C=O), 204.36 (COCH₃).

MS (70 eV); m/z (%): 420 (56) [M⁺], 405 (26) [M⁺ - CH₃], 44 (100).



4.2.21 (M)-Knipholon [(M)-6]

A Oxidation von Knipholon-Anthron [(M)-100]

Eine Lösung von [(M)-100] in 10 ml 5% methanolische KOH wurde über Nacht in Gegenwart von Luftsauerstoff gerührt. Die so entstandene rote Lösung wurde mit 2 N HCl angesäuert, mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Aufreinigung der getrockneten (MgSO₄) vereinten organischen Extrakte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0.5) ergab Knipholon (1.83 mg, 4.13 μmol , 36%) als roten Feststoff.

B selektive Demethylierung von (P)-6'-O-Methylknipholon [(P)-103]

(P)-103 (10.0 mg, 22.3 μmol) wurde in 1 ml Chlorbenzol gelöst und innerhalb von 2 h mit insgesamt 36.0 mg (134 μmol) AlBr₃ in 4 Portionen versetzt. Nach jeder Zugabe bei

Raumtemp. erhitzte man das Reaktionsgemisch 15 min auf 80°C, kühlte danach wieder ab und gab nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle (Petrolether/Essigsäureethylester 2:1) die nächste Portion zu. Die Reaktionsmischung wurde dann wiederum 15 min auf 80°C erhitzt. Die 3. und die 4. Portion wurde in analoger Weise zugegeben. Anschließend hydrolysierte man die abgekühlte Reaktionsmischung mit Wasser (1 ml) und 2 N HCl (1 ml) und extrahierte das Reaktionsgemisch erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinten organischen Extrakte (MgSO₄), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und präp. HPLC (Kap. 1.5) ergaben (*M*)-**6** (3.84 mg, 9.14 μmol, 41%) als roten Feststoff und (*P*)-**183** (1.74 mg, 4.01 μmol, 18%). Die spektroskopischen und chiroptischen Daten von (*P*)-**183** stimmten mit den Angaben unter 5.3.3.2 überein. Die Verbindung war bezüglich HPLC (siehe 1.4) identisch mit dem authentischen Naturstoff aus *Bulbine capitata*.^[128]

Schmp. 219-220 (Dichlormethan/Petrolether). (Lit.^[47] 225°C).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +78$ ($c = 0.010$ in Methanol); (Lit.^[47] $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +80$, $c = 0.01$ in Methanol).

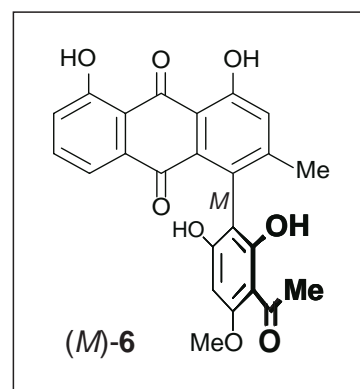
CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{275} +2.85$, $\Delta\epsilon_{235} -2.44$, $\Delta\epsilon_{220} -4.72$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3442$ (s, br, O-H), 2928 (w, C-H), 1682 (s, C=O), 1397, 1200, 1135 (s, s, m).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): $\delta = 2.14$ (s, 3H, ArCH₃), 2.66 (s, 3H, COCH₃), 6.05 (s, 1H, 5'-H), 7.24 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, 7-H), 7.26 (s, 1H, 2-H), 7.54 (dd, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, 5-H), 7.65 (dd, ³*J* = 7.6 Hz, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, 7-H), 8.85 (s, 1H, OH), 11.97 (s, 1H, OH), 12.51 (s, 1H, OH), 14.19 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃COCD₃): $\delta = 21.35$ (ArCH₃), 33.42 (COCH₃), 95.85, 103.50, 107.61, 116.80, 120.20, 120.52, 124.55, 125.69, 130.08, 133.17, 135.99, 138.49, 153.33, 160.79, 162.53, 162.65, 163.06, 163.32 (Ar-C), 183.56, 194.00 (C=O), 204.36 (COCH₃).

MS (70 eV); *m/z* (%): 434 (100) [M⁺], 419 (79) [M⁺ - CH₃], 401 (14).



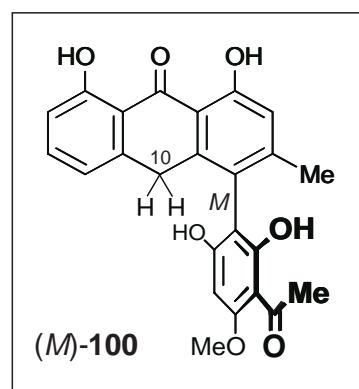
4.2.22 (*M*)-Knipholon-Anthron [(*M*)-100]

Eine Lösung von (*M*)-6 (2.12 mg, 4.88 μmol) in 2 ml Eisessig versetzte man mit 2 ml 40% SnCl_2 -Lösung in konz. HCl und erhitze 2 h unter Rückfluß. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in 20 ml ges. wäßriger NaCl-Lösung gegossen und erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Extrakte (MgSO_4) und Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0.5) ergaben (*M*)-100 (1.32 mg, 3.14 μmol , 64%) als roten Feststoff. Die Verbindung war bezüglich HPLC (siehe 1.4) identisch mit dem authentischen Naturstoff aus *Kniphofia foliosa*.^[126]

Schmp. 239°C (Aceton/Petrolether). (Lit.^[126] 240-242°C).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +183$ ($c = 0.010$ in Aceton); (Lit.^[126] $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +200$, $c = 0.001$ in Me_2O)

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{301} +20.83$, $\Delta\epsilon_{282} -13.35$, $\Delta\epsilon_{231} +1.88$, $\Delta\epsilon_{212} -24.38$.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3200 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 1605 (s, C=O), 1450, 1410, 1360, 1265, 1110 (m, s, w, m, s).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 2.03$ (s, 3H, ArCH_3), 2.61 (s, 3H, COCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 1H, 10-H), 3.97 (s, 1H, 10-H), 6.26 (s, 1H, 5'-H), 6.87 (dd, $^3J = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H, 5-H oder 7-H), 6.90 (s, 1H, 2-H), 6.92 (dd, $^3J = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 5-H oder 7-H), 7.52 (dd, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 10.6 (s, 1H, OH), 12.2 (s, 1H, OH), 12.3 (s, 1H, OH), 14.2 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3SOCD_3): $\delta = 20.47$ (ArCH_3), 30.88, 32.57 (10-C, COCH_3), 55.70 (OCH_3), 91.08, 95.85, 103.50, 104.77, 114.76, 114.96, 115.90, 119.25, 123.97, 136.42, 141.19, 142.39, 148.77, 161.38, 161.67, 162.31, 162.71, 163.66 (Ar-C), 193.35 (C=O), 202.60 (COCH_3).

MS (70 eV); m/z (%): 420 (100) [M^+], 405 (15) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 378 (7) [405 - CO], 239 (93).

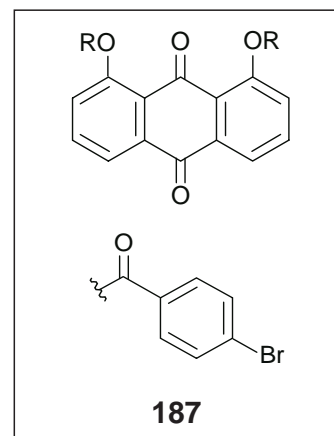
4.2.23 Dibenzoat **187** von Chryszin (**149**)

Ein Lösung von 200 mg (833 μmol) 1,8-Dihydroxyanthrachinon (**149**) wurde in 1.5 ml Pyridin gelöst, mit **185** (548 mg, 2.5 mmol) versetzt und 50 h bei 80°C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch goß man in Wasser und filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab. Säulenchromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Dichlormethan) ergab 234 mg (386 μmol , 46%) des Dibenzoates **187**.

Schmp. 254°C (Ethanol). (feine gelbe Nadeln)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1751 \text{ cm}^{-1}$, 1677 (s, s, C=O), 1589 (m, C=C), 1325, 1245, 1086, 744 (m, s, m, m).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44\text{-}7.48$ (m, 4H), 7.53 (dd, $^3J = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 2H, H-2, H-7), 7.79-7.88 (m, 6H), 8.27 (dd, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 2H, 4-H, 5-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 125.53$, 125.68, 128.26, 128.71, 130.19, 131.58, 131.63, 134.48, 134.70, 149.94 (Ar-C), 164.65 (CO_2), 180.97, 181.94 (C=O).

MS (70 eV); m/z (%): 608/606/604 (2/5/2) [M^+], 424/422 (0.4/0.5) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}$], 185/183 (92/100) [$\text{C}_7\text{H}_4\text{BrO}^+$].

$\text{C}_{28}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{Br}_2$ (606.22)	Ber.	C 55.48	H 2.33
	Gef.	C 55.31	H 2.32

4.2.24 Pentabenzoat (*M*)-**189** von Knipholon [(*M*)-**6**]

Ein Lösung von 20.0 mg (46.1 μmol) Knipholon [(*M*)-**6**] in 1.5 ml Pyridin wurde mit 202 mg (921 μmol) des Benzoesäurechlorides **185** versetzt und 2 h bei 70°C gerührt. Man goß die Mischung in 100 ml Eiswasser und filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab. Blitzchromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:5) ergab 27.0 mg (23.2 μmol , 50%) des Benzoates (*M*)-**189**, der aus Ethanol als gelbes Pulver erhalten wurde. Versuche, von dieser Verbindung aus verschiedensten Lösungsmitteln

(Dichlormethan/Petrolether, Essigsäureethylester/Petrolether, Diethylether/Dichlormethan/Hexan, Ethanol) Einkristalle zu erhalten, waren erfolglos.

Schmp. 172°C (Ethanol).

$[\alpha]_D^{20} = +89$ ($c = 0.010$ in Methanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{371} +0.90$, $\Delta\epsilon_{296} -0.20$, $\Delta\epsilon_{275} +0.98$,
 $\Delta\epsilon_{221} -1.79$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3040 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 1725, 1660 (s, m, C=O), 1572 (m, C=C), 1235, 1005, 740 (s, m, w).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.27$ (s, 3H, ArCH_3), 2.61 (s, 3H, COCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 7.17 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.40-7.51 (m, 11H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.05-8.07 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.58$ (ArCH_3), 31.81 (COCH_3), 56.27 (OCH_3), 104.00, 118.95, 122.74, 124.79, 125.37, 125.44, 127.17, 127.35, 128.15, 128.19, 128.68, 128.73, 129.02, 129.23, 129.34, 130.85, 131.20, 131.25, 131.55, 131.58, 131.61, 131.94, 132.17, 133.52, 134.47, 135.63, 145.79, 147.83, 149.04, 149.59, 150.20 (Ar-C), 157.56, 163.27, 163.36, 164.44 (CO_2) 180.88, 182.52 (C=O), 199.19 (COCH_3).

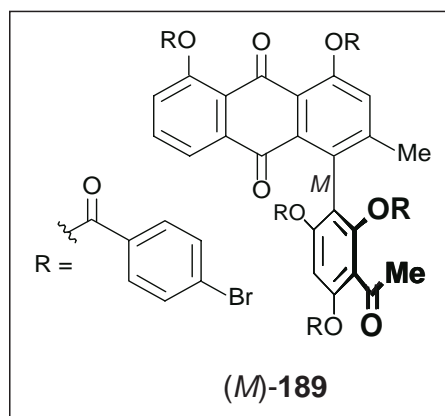
MS (CI, NH_3): m/z (%): 1188/1186/1184/1182/1180 (24/76/100/62/14) [MNH_4^+].

$\text{C}_{52}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{Br}_4$ (1166.42)	Ber.	C 53.55	H 2.59
	Gef.	C 53.65	H 2.80

4.2.25 Disulfonat 186 von Chrysazin (149)

A Veresterung in Gegenwart von Pyridin

Eine Lösung von 200 mg (833 μmol) 1,8-Dihydroxyanthrachinon (**149**) in 20 ml absolutem Pyridin wurde in einem ausgeheizten Schlenk-Rohr bei Raumtemp. portionsweise mit 2.13 g (8.33 mmol) Sulfonsäurechlorid **184** versetzt und 5 h bei 100°C gerührt. Man goß das



Reaktionsgemisch auf Eis, säuerte mit 2 N wäßriger HCl an und filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab. Blitzchromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Dichlormethan) ergab 138 mg (204 μ mol, 24%) des Sulfonates **186**, das aus Ethanol in leicht gelben Nadeln kristallisierte.

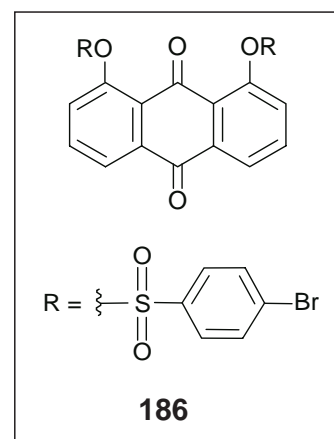
B Veresterung in Gegenwart von DABCO

Eine Lösung von **149** (100 mg, 416 μ mol) in 5 ml trockenem Dichlormethan wurde unter Argon mit 203 mg (1.66 mmol) DABCO versetzt. Anschließend gab man bei 0°C portionsweise **184** (319 mg, 1.25 mmol) zu dieser Mischung und rührte 1 h bei Raumtemp. Nach Filtration wurde zweimal mit 2 N wäßriger HCl, einmal mit ges. wäßriger NaHCO₃-Lösung sowie einmal mit Wasser gewaschen. Trocknen der organischen Phase (MgSO₄), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) ergaben 24.5 mg (270 μ mol, 65%) des Sulfonates **186**, das aus Ethanol als leicht gelbe Nadeln kristallisierte.

Schmp. 190°C (Ethanol).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3092 cm⁻¹ (w, C-H), 1682 (s, C=O), 1575 (m, C=C), 1393, 962, 796, 760 (m, m, s, s).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2H, 2-H, 7-H), 7.67-7.75 (m, 6H), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.22 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2H, 4-H, 5-H).



¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 126.35, 127.43, 129.91, 130.09, 130.37, 132.64, 134.31, 134.49, 134.55, 146.88 (Ar-C), 179.01, 181.13 (C=O).

MS (70 eV); *m/z* (%): 680/678/676 (8/15/9) [M⁺], 616/614/612 (7/14/8) [M⁺ - CH₄O₃], 460/458 (12/12) [616/614/612 - C₆H₃Br], 221/219 (100/100) [C₆H₄BrSO₂], 157/155 (86/85) [C₆H₄Br].

C₂₆H₁₄O₈Br₂S₂ (678.29)

Ber. C 46.04 H 2.08 S 9.45

Gef. C 46.18 H 2.03 S 9.44

4.2.26 Pentasulfonat (*M*)-**188** von Knipholon [(*M*)-**6**]

Eine Lösung von 14.0 mg (32.2 μmol) Knipholon [(*M*)-**6**] in 2 ml trockenem Dichlormethan wurde unter Argon mit DABCO (31.5 mg, 258 μmol) versetzt. Anschließend gab man bei 0°C portionsweise **184** (49.6 mg, 194 μmol) zu dieser Mischung und rührte 2 h bei Raumtemp. Nach Filtration wurde zweimal mit 2 N wässriger HCl, einmal mit ges. wässriger NaHCO₃-Lösung sowie einmal mit Wasser gewaschen. Trocknen der organischen Phase (MgSO₄), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:0 bis 100:15) ergaben 24.5 mg (18.7 μmol , 58%) des Sulfonates (*M*)-**188**, das aus Ethanol als gelbes Pulver erhalten wurde. Versuche, Einkristalle der Verbindung durch Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether, Essigsäureethylester/Petrolether, Diethylether/Dichlormethan/Hexan sowie aus Ethanol zu erhalten, waren erfolglos.

Schmp. 131°C (Ethanol).

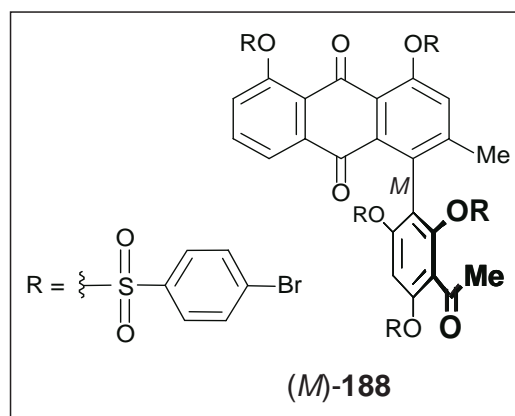
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +68$ ($c = 0.010$ in Methanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{374} +0.26$, $\Delta\epsilon_{297} -0.22$, $\Delta\epsilon_{281} +0.40$, $\Delta\epsilon_{217} -0.751.79$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3087 \text{ cm}^{-1}$, 2922 (w, w, C-H), 1688 (s, C=O), 1605, 1573 (m, s, C=C), 1386, 1189, 1008, 783, 602 (s, s, m, m, m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.13$ (s, 3H, ArCH₃), 2.57 (s, 3H, COCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.67 (dd, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 2H), 7.93-7.95 (m, 2H), 8.03-8.05 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.69$ (ArCH₃), 31.88 (COCH₃), 56.53 (OCH₃), 105.82, 120.37, 125.73, 125.98, 126.61, 127.16, 128.57, 129.08, 129.20, 129.44, 129.50, 130.02, 130.20, 130.26, 130.34, 130.60, 131.55, 132.52, 132.55, 132.66, 132.73, 132.79, 133.14, 133.75, 133.86, 133.98, 134.24, 134.27, 134.34, 135.46, 142.24, 145.93, 146.24, 147.67, 148.49, 157.33 (Ar-C), 179.23, 181.47 (C=O), 198.33 (COCH₃).



MS (CI, Isobutan): m/z (%): 1315/1313/1311/1309/1307 (5/12/15/9/2) [MH⁺]

C ₄₈ H ₃₀ O ₁₆ Br ₄ S ₄ (1310.37)	Ber.	C 44.24	H 2.55	S 9.56
	Gef.	C 44.68	H 2.82	S 9.27

5 Nachweis, Isolierung und Strukturaufklärung von Phenylanthrachinonen aus verschiedenen Arten der Gattung *Bulbine*

5.1 Phytochemischer Nachweise bekannter Phenylanthrachinone

5.1.1 Herstellung der Pflanzenextrakte

Bulbine frutescens (Asphodelaceae) und *B. abyssinica* (Asphodelaceae) wurden im Medizinischen Pflanzengarten der Universität von Botswana, Gaborone, Botswana gesammelt. Wurzeln von *B. capitata* (Asphodelaceae) war von der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz für diese Arbeiten zur Verfügung gestellt worden. G. Pole (Royal Botanical Garden, Kew, UK) identifizierte die Arten. Herbarexemplare sind unter den Nummern BA 205 (*B. frutescens*), BA 204 (*B. capitata*) am Herbarium von Botswana und unter der Nummer 59 (*B. abyssinica*) am Herbarium Bringmann, Institut für Organische Chemie, Universität Würzburg hinterlegt.

Man erkleinerte das luftgetrocknete Pflanzenmaterial von *Bulbine frutescens* und *B. abyssinica* mit einer Schlagmühle zerkleinert und extrahierte anschließend mit Dichlormethan/Methanol (1:1) bei Raumtemp. 24 h unter Rühren. Je nach Menge des Pflanzenmaterials wurden hierbei 100-300 ml verwendet. Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rohextrakt überführte man direkt der HPLC-Analytik (vgl. 1.5). In Tab. 11 finden sich genaue Angaben über Menge des untersuchten Pflanzenmaterials und des erhaltenen Rohextraktes. Einen nach analogem Muster hergestellten Rohextrakt von *B. abyssinica* stellte die Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz zur Verfügung.^[222]

Tab. 11. Menge und Art des untersuchten Pflanzenmaterials

Art (untersuchter Pflanzenteil)	getrocknetes Pflanzenmaterial [g]	Rohextrakt [mg]
<i>B. frutescens</i> (Wurzeln)	3.2	225

<i>B. abyssinica</i> (Wurzeln)	1.8	130
<i>B. abyssinica</i> (oberirdischer Teil)	2.1	160

5.1.2 HPLC-Untersuchungen der Pflanzenextrakte

Die erhaltenen Rohextrakte wurden per HPLC nach den unter 1.5 aufgeführten Bedingungen untersucht.

Der Nachweis der synthetischen Phenylanthrachinone **6**, **100**, **103**, **104** und **183** in den untersuchten Pflanzen erfolgte auf der Basis der Retentionszeiten und wurde durch Koelution abgesichert. Die somit erhaltene Verteilung findet sich in Abb. 3.

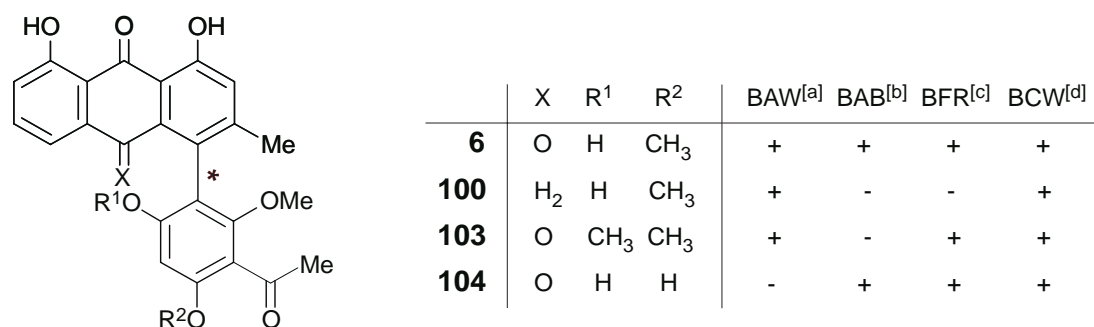


Abb. 3. Verteilung der bekannten Phenylanthrachinone in verschiedenen Arten der Gattung *Bulbine*; ^[a]BAW: *B. abyssinica*, Wurzeln; - ^[b]BAB: *B. abyssinica*, Blätter; - ^[c]BFR: *B. frutescens*, Wurzeln; - ^[d]BCW: *B. capitata*, Wurzeln.

5.2 Isolierung von Knipholon [(M)-6] aus *B. frutescens*

Getrocknetes und mit einer Schlagmühle zerkleinertes Wurzelmaterial (2.05 kg) von *B. frutescens* wurde in der Kälte mit 8 l Dichlormethan/Methanol (4:1) 48 h bei Raumtemp. extrahiert. Es wurden 70.1 g Rohextrakt erhalten. Mehrfache Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:0 bis 100:10) sowie anschließende Chromatographie an Sephadex (LH 10, Chloroform/Methanol 2:1) ergab 510 mg (1.18 mmol) Knipholon in ausreichender Reinheit für synthetische Umsetzungen. Bei Bedarf konnte die Substanz durch PSC (Petrolether/Essigsäureethylester 4:2) weiter aufgereinigt werden. Die optischen (CD) und spektroskopischen (¹H-NMR) Daten stimmten mit den Angaben unter 4.2.21 überein.

5.3 Bulbine-Knipholon [(P)-183]

5.3.1 Isolierung aus *Bulbine abyssinica*

Getrocknete Wurzeln von *B. abyssinica* (20 g) wurden mit einer Pflanzenmühle zerkleinert und mit Dichlormethan/Methanol (1:1) 24 h bei Raumtemp. extrahiert. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene bräunliche Rohextrakt (1.2 g) wurde an Kieselgel chromatographisch aufgetrennt (Graduierten-Eluierung: Dichlormethan/Essigsäureethylester: 100:0 bis 100:20). Weitere Aufreinigung einer Fraktion (15.1 mg) durch präp. HPLC (Kap. 1.5) ergab (P)-**183** (2.3 mg, 5.30 μmol) als roten Feststoffes. Die spektroskopischen ($^1\text{H-NMR}$), chromatographischen (HPLC) und chiroptischen Daten (CD) stimmten mit den Angaben unter 5.3.3.2 überein.

5.3.2 Reduktive Spaltung von (P)-183

Eine Lösung von (P)-**183** (2.0 mg, 4.6 μmol) in 5% NaOH (1 ml) wurde mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 mg, 17 μmol) versetzt und 1 h bei 70°C gerührt. Nach Ansäuern extrahierte man die wäßrige Phase erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinten organischen Extrakte (MgSO_4), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan) ergab 700 μg (2.8 μmol , 61%) Chrysophanol (**105**) und **205** (500 μg , 2.7, 60%). Die Fragmente **105** und **205** waren dünnschichtchromatographisch und spektroskopisch ($^1\text{H-NMR}$) nicht von authentischen Proben (siehe 4.1.1 und 5.3.3.1) zu unterscheiden.

5.3.3 Gezielte, atropselektive Synthese

5.3.3.1 Regiodivergente O-Demethylierung von Xanthoxyllin (**106**)

A Spaltung mit AlCl_3

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[151] wurde **106**^[147] (200 mg, 1.02 mmol) in 20 ml Chlorbenzol gelöst und nach Zugabe von 200 mg (1.50 mmol) AlCl_3 auf 120°C erhitzt. Nach 1 h wurden weitere 50 mg (375 μmol) AlCl_3 zugegeben. Das Reaktionsgemisch rührte man bei 150°C 2 h. Nach Abkühlung säuerte man mit verd. wäßriger HCl an und extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan. Trocknen der vereinten organischen Phasen (MgSO_4), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:2) ergab **205** (40.8 mg, 224 μmol , 22%) und **128** (102 mg, 561 μmol , 55%) in dieser Reihenfolge ihrer Elution.

B Spaltung mit BBr_3

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von **106**^[147] (400 mg, 2.04 mmol) in 30 ml Dichlormethan wurde mit BBr_3 (4.00 ml, 4.00 mmol, 1 M in Dichlormethan) unter Argon versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man hydrolysierte mit Methanol und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:3) ergab **205** (89.1 mg, 490 μ mol, 24%) und **128** (215 mg, 1.18 mmol, 58%) in dieser Reihenfolge ihrer Elution.

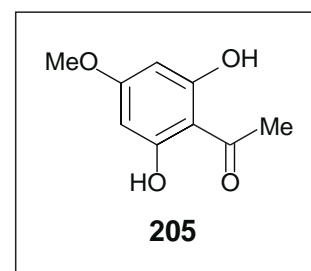
C Spaltung mit $LiPPh_2$

Eine Lösung von **106**^[147] (100 mg, 649 μ mol) in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde bei 0°C unter Argon mit 2.4 ml (1.43 mmol $LiPPh_2$) einer wie unter 5.3.3.2 beschrieben hergestellten Lösung von $LiPPh_2$ versetzt und bei Raumtemp. 1 h gerührt. 3 ml Wasser und 3 ml 2 N wäßrige HCl wurden zugegeben und die Mischung erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert. Trocknen der vereinten organischen Extrakte ($MgSO_4$), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak., Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100:0 bis 100:3) und Kristallisation aus Ethanol/Wasser ergab **205** (87,4 mg, 480 μ mol, 74%) als farblose Kristalle.

2,6-Dihydroxy-4-methoxyacetophenon (205)

Schmp. 139-140°C (Ethanol/Wasser); (Lit.^[223] 142-143°C, Methanol/Wasser).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3133\text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 1641 (s, C=O), 1578, 1519 (s, m, C=C), 1280, 1072, 955, 599 (s, m, m, m).



1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 2.59$ (s, 3H, $COCH_3$), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 5.88 (s, 2H, 3-H, 5-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD): $\delta = 32.83$ ($COCH_3$), 55.79 (OCH_3), 94.19, 106.29, 165.66, 167.63 (Ar-C), 204.96 ($COCH_3$).

MS (70 eV); m/z (%): 182 (35) [M^+], 167 (100) [$M^+ - CH_3$], 42 (64) [$C_2H_2O^+$].

4,6-Dihydroxy-2-methoxyacetophenon (128)

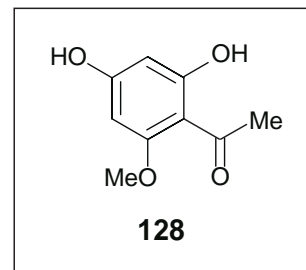
Schmp. 204°C (Ethanol); (Lit.^[224] 207-209°C, Ethanol/Wasser).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3142 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 1636 (s, C=O), 1560 (s, m, C=C), 1283, 1165, 826 (s, s, m).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 2.50$ (s, 3H, COCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 5.83 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, 3-H oder 5-H), 5.87 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, 3-H oder 5-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): $\delta = 32.60$ (COCH₃), 55.29 (OCH₃), 91.02, 95.74, 105.16, 163.60, 164.71, 166.41 (Ar-C), 203.04 (COCH₃).

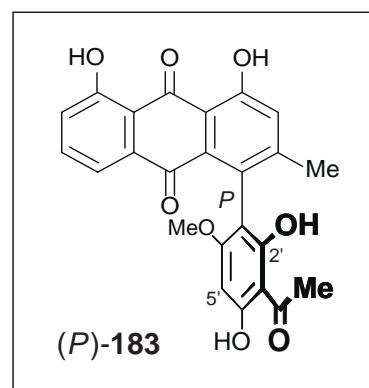
MS (70 eV); *m/z* (%): 182 (36) [M⁺], 167 (100) [M⁺ - CH₃], 152 (14) [167 - CH₃].

**5.3.3.2 Regioselektive Spaltung der 6'-OMe Gruppe von (P)-103**

Eine Lösung von 0.5 ml (538 mg, 2.89 mmol) HPPH₂ in 3 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde in einem ausgeheiztem Schlenk-Rohr tropfenweise bei 0°C unter Argon mit 1.27 ml (3.18 mmol) einer kalten 2.5 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan versetzt. Unter Rühren ließ man innerhalb von *ca.* 20 min auf Raumtemp. erwärmen. 0.6 ml (364 μ mol LiPH₂) der so erhaltenen Lösung wurde tropfenweise zu einer Lösung von (P)-103 (27.5 mg, 61.4 μ mol) in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C gegeben und bei 70°C 3 h gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung hydrolysierte man mit 1 ml Wasser und 1 ml 2 N wäßriger HCl und extrahierte die Mischung erschöpfend mit Essigsäureethylester. Trocknen der vereinten organischen Phasen (MgSO₄), Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Aufreinigung durch präp. HPLC (Kap. 1.5) ergab (P)-183 (19.2 mg, 44.2 μ mol, 72%).

Schmp. 284-288°C (Methanol/Wasser).

$[\alpha]_D^{23} = +174$ (*c* = 0.0087 in Methanol).



CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{280} +2.25$, $\Delta\epsilon_{235} -2.59$, $\Delta\epsilon_{220} -4.16$.

UV (Ethanol): λ_{\max} : nm (log ϵ): 206 (1.26), 225 (1.58), 254 (0.96), 287 (0.94), 431 (0.36).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ (m, br, O-H), 2924, 2852 (w, w, C-H), 1682, 1629 (s, m, C=O), 1205, 720 (s, m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = 2.12$ (s, 3H, ArCH₃), 2.68 (s, 3H, COCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 6.41 (s, 1H, 5'-H), 7.29 (dd, 1H, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.0$ Hz, 7-H), 7.30 (s, 1H, 2-H), 7.53 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.74 (dd, $^3J = 7.6$, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, 6-H), 11.97 (s, 1H, OH), 12.0-12.3 (s, 2H, OH), 12.5 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = 20.97$ (ArCH₃), 33.14 (COCH₃), 56.10 (OCH₃), 92.12 (C-5'), 106.11 (C-3'), 108.21 (C-1'), 115.69 (C-13), 116.47 (C-12), 120.08 (C-5), 123.97 (C-7), 125.24 (C-2), 129.44 (C-4), 132.89 (C-14), 135.74 (C-11), 138.13 (C-6), 153.00 (C-3), 161.53 (C-8), 162.43 (C-1), 163.01, 163.63, 163.68 (C-2', C-4', C-6'), 182.69 (C-10), 194.08 (C-9), 204.25 (COCH₃).

MS (70 eV); m/z (%): 434 [M^+] (100), 419 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (46), 403 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$] (31), 392 [$\text{M}^+ - \text{COCH}_2$] (27), 361 [392 - OCH₃] (16).

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_8$

Ber. 434.1001

Gef. 434.1000

Tab. 12. HMQC- und HMBC-Korrelationen von (*P*)-**183**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
Ar-CH ₃	20.97	Ar-CH ₃	2.12	2-H	7.30
COCH ₃	33.14	COCH ₃	2.68		
OCH ₃	56.10	OCH ₃	3.68		
C-5'	92.12	5'-H	6.41		
C-3'	106.11			5'-H	6.41
				COCH ₃	2.68
C-1'	108.21			5'-H	6.41
C-13	115.69			2-H	7.30

C-12	116.47			7-H	7.29
C-5	120.08	5-H	7.53	6-H	7.74
				7-H	7.29
C-7	123.97	7-H	7.29	5-H	7.53
C-2	125.24	2-H	7.30	Ar-CH ₃	2.12
C-4	129.44			2-H	7.30
C-14	132.89				
C-11	135.74			6-H	7.74
C-6	138.13	6-H	7.74	7-H	7.29
C-3	153.00			Ar-CH ₃	2.12
C-8	161.53			5-H	7.53
C-1	162.43			2-H	7.30
C-2', C-4', C-6'	163.01, 163.63, 163.68	6-H	7.65		
C-10	182.69			5-H	7.53
C-9	194.08				
COCH ₃	204.25				

Tab. 13. ROESY-Wechselwirkungen von (*P*)-**183**

Proton	ppm	Proton	ppm
Ar-CH ₃	2.12	2-H	7.30
COCH ₃	2.68		
OCH ₃	3.68	5'-H	6.41
5'-H	6.41	OCH ₃	3.68
7-H	7.29	6-H	7.74
2-H	7.30	Ar-CH ₃	2.12
5-H	7.53	6-H	7.74
6-H	7.74	5-H, 7-H	7.53 7.29

5.4 4'-*O*-Demethylknipholone-4'-β-D-glucopyranosid (*M*)-**206** aus *Bulbine frutescens*

4.00 mg (6.87 μmol) des Glycosides (*M*)-**206** wurden von der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz in amorpher Form zur Verfügung gestellt.

Schmp. 178-180°C.^[225]

$[\alpha]_D^{23} = -218$ ($c = 0.020$ in Methanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{347} +1.1$, $\Delta\epsilon_{299} -1.5$, $\Delta\epsilon_{239} -4.6$, $\Delta\epsilon_{231} -3.7$.

UV (Ethanol): λ_{\max} : nm (log ϵ): 208 (1.13), 254 (1.10), 287 (1.06), 431 (0.43).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3421$ cm⁻¹ (m, br, O-H), 2923 (w, C-H), 1627 (s, C=O), 1281, 1201, 1080 (m, m, s).

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): $\delta = 2.13$ (s, 3H, ArCH₃), 2.77 (s, 3H, COCH₃), 3.42-3.46 (m, 1H, 5''-H), 3.50-3.53 (m, 2H, 3''-H, 4''-H), 3.58-3.60 (m, 1H, 2''-H), 3.75 (dd, ²J = 7.7 Hz, 1H, 12.0 Hz, ³J = 5.7 Hz, 1H, 6''-H), 3.95 (dd, ²J = 12.0 Hz, ³J = 1.9 Hz, 1H, 6''-H), 5.13 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, 1''-H), 6.38 (s, 1H, 5'-H), 7.24 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, 7-H), 7.27 (s, 1H, 2-H), 7.50 (d, ³J = 6.8 Hz, 1H, 5-H), 7.65 (dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃OD): $\delta = 20.98$ (ArCH₃), 33.64 (COCH₃), 62.58 (C-6''), 71.24 (C-5''), 74.81 (C-2''), 78.50, 78.68 (C-3'', C-4''), 95.41 (C-5'), 102.33 (C-1''), 106.86 (C-3'), 110.35 (C-1'), 116.06 (C-13), 116.85 (C-12), 120.33 (C-5), 124.44 (C-7), 125.71 (C-2), 129.62 (C-4), 133.24 (C-14), 136.13 (C-11), 138.14 (C-6), 153.05 (C-3), 161.86 (C-6'), 162.71 (C-4'), 162.98 (C-8), 163.66 (C-1), 164.04 (C-2'), 183.90 (C-10), 194.40 (C-9), 205.03 (COCH₃).

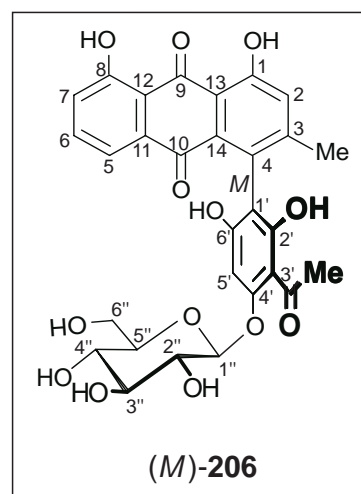
MS (CI, Isobutan): m/z (%): 583 (10) [MH⁺], 163 (100).

Aufgrund der geringen Substanzmenge und der geplanten weiteren Umsetzung wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

C₂₉H₂₇O₁₃ [MH⁺]

Ber. 583.1452

Gef. 583.1466^[225]



Tab. 14. HMQC- und HMBC-Korrelationen von (*M*)-**206**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
Ar-CH ₃	20.98	Ar-CH ₃	2.13	2-H	7.27
COCH ₃	33.64	COCH ₃	2.77		
C-6''	62.58	6''-H	3.75, 3.95	3''-H, 4''-H	3.50-3.53
				5''-H	3.42-3.46
C-5''	71.24	5''-H	3.42-3.46	6''-H	3.75, 3.95
				3''-H, 4''-H	3.50-3.53
C-2''	74.81	2''-H	3.58-3.60	3''-H, 4''-H	3.50-3.53
				2''-H	3.58-3.60
C-3'', C-4''	78.50, 78.68	3''-H, 4''-H	3.50-3.53	5''-H	3.42-3.46
				6''-H	3.75, 3.95
C-5'	95.41	5'-H	6.38		
C-1''	102.33	1''-H	5.13	2''-H	3.58-3.60
C-3'	106.86			5'-H	6.38
C-1'	110.35			5'-H	6.38
C-13	116.06			2-H	7.27
C-12	116.85			7-H	7.24
C-5	120.33	5-H	7.50	6-H	7.65
				7-H	7.24
C-7	124.44	7-H	7.24	5-H	7.50
C-2	125.71	2-H	7.27	Ar-CH ₃	2.13
C-4	129.62			2-H	7.27
C-14	133.24				
C-11	136.13			6-H	7.65
C-6	138.14	6-H	7.65		
C-3	153.05			Ar-CH ₃	2.13
C-6'	161.86			5'-H	6.38
				1''-H	5.13
C-4'	162.71			5'-H	6.38
C-8	162.98			6-H	7.65
				7-H	7.24
C-1	163.66			2-H	7.27
C-2'	164.04				
C-10	183.90			5-H	7.50
C-9	194.40				
COCH ₃	205.03			COCH ₃	2.77

Tab. 15. ROESY-Wechselwirkungen von (*M*)-**206**

Proton	ppm	Proton	ppm
Ar-CH ₃	2.13	2-H	7.27
COCH ₃	2.77		
5''-H	3.42-3.46	1''-H	5.13
		6''-H	3.95
3''-H, 4''-H	3.50-3.53	5'-H	6.38
		1''-H	5.13,
		6''-H	3.75
2''-H	3.58-3.60	5'-H	6.38
		6''-H	3.95
6''-H	3.75	3''-H, 4''-H	3.50-3.53
		5''-H	3.42-3.46
6''-H	3.95	2''-H	3.58-3.60
		3''-H, 4''-H	3.50-3.53
		5''-H	3.42-3.46
1''-H	5.13	5'-H	6.38
		3''-H, 4''-H	3.50-3.53
		5''-H	3.40-3.42
5'-H	6.38	1''-H	5.13
		2''-H	3.58-3.60
		3''-H, 4''-H	3.50-3.53
		5''-H	5.13
		6''-H	3.95
7-H	7.24		
2-H	7.27	Ar-CH ₃	2.13
5-H	7.50		
6-H	7.65		

5.4.1 *O*-Demethylierung von Knipholon

Eine Lösung von (*M*)-**6** (2.00 mg, 4.61 μ mol, aus früheren Isolierarbeiten^[129]) in 1 ml Chlorbenzol wurde unter Argon mit AlBr₃ (12.0 mg, 44.8 μ mol) versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Wasser (1 ml) und 2 N HCl (1 ml) hydrolysiert und erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert. Trocknen (MgSO₄) der vereinten organischen Phasen, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak., und Aufreinigung durch präp. HPLC (Kap. 1.5) ergab (*M*)-**104** (1.12 mg, 2.67 μ mol, 58%) als roten Feststoff, spektroskopisch (¹H-NMR), chromatografisch (HPLC) und chiroptisch (CD) identisch mit dem unter 4.2.20 erhaltenen Material.

5.4.2 Spaltung von (*M*)-206

6.00 mg (10.3 μmol) des Glycosids (*M*)-206 wurden in 5 ml 2 N HCl/Methanol (1/1) bei 70°C 2.5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.Vak entfernt und der Rückstand in 3 ml Essigsäureethylester und 3 ml Wasser gelöst. Nach Phasentrennung wurde D-Glucose in der wäßrigen Phase dünnschichtchromatographisch (Chloroform/Methanol/Wasser 9:6:1) unter Verwendung von Vanillin/Schwefelsäure als Färbereagens nachgewiesen. Die chromatographischen (DC), spektroskopischen ($^1\text{H-NMR}$) und polarimetrischen ($[\alpha]_D$) Eigenschaften des nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Zuckers waren identisch mit einer authentischen Probe von D-Glucose (*Aldrich*). Entfernen des Lösungsmittels der organischen Phase und Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 2/1) ergab (*M*)-4'-*O*-Demethylknipholon [(*M*)-104] (3.8 mg, 9.04 μmol , 88%), chromatographisch (DC), spektroskopisch ($^1\text{H-NMR}$) und chiroptisch identisch mit dem unter 5.4.1 erhaltenem Material.

5.5 Gaborochinon A [(*M*)-207] aus *Bulbine frutescens*

4.24 mg (9.42 μmol) des Phenylanthrachinons (*M*)-207 wurden von der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz zur Verfügung gestellt.

Schmp. 145-150°C.^[225]

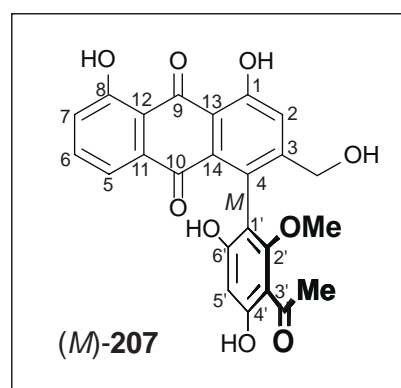
$[\alpha]_D^{23} = +164$ ($c = 0.020$ in Methanol).

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{356} +1.0$, $\Delta\epsilon_{296} -1.1$, $\Delta\epsilon_{278} +2.75$, $\Delta\epsilon_{264} 1.0$,
 $\Delta\epsilon_{250} -4.5$, $\Delta\epsilon_{198} +0.2$.

UV (Ethanol): λ_{max} : nm (log ϵ): 225 (3.72), 254 (2.45), 285 (2.16), 431 (0.88).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3439 \text{ cm}^{-1}$ (m, br, O-H), 2924, 2852 (w, w, C-H), 1625 (s, C=O), 1365, 1277, 1084 (m, s, m).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = 2.63$ (s, 3H, COCH_3), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 4.22 und 4.51 (AB-System, $^2J = 16.5$ Hz, 2H, CH_2OH), 6.29 (s, 1H, 5'-H), 7.33 (dd, $^3J = 8.5$, $^4J = 1.2$



Hz, 1H, 7-H), 7.59 (dd, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.72 (s, 1H, 2-H), 7.78 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, 6-H), 11.96 (s, 1H, 8-OH), 12.59 (s, 1H, 1-OH), 13.57 (s, 1H, 4'-OH).

^{13}C -NMR (151 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = 31.59$ (COCH₃), 61.20 (OCH₃), 62.11 (CH₂OH), 100.45 (C-5'), 109.86 (C-3'), 113.33 (C-1'), 116.00 (C-13), 116.53 (C-12), 120.22 (C-5), 121.65 (C-2), 124.35 (C-7), 126.06 (C-4), 132.96 (C-14), 135.79 (C-11), 138.29 (C-6), 156.18 (C-3), 161.00 (C-2'), 162.30 (C-6'), 162.75 (C-8), 164.07 (C-6'), 166.67 (C-4'), 183.39 (C-10), 194.18 (C-9), 204.08 (COCH₃).

MS (70 eV); m/z (%): 450 (32) [M^+], 435 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (7), 418 [435 - OH] 401(100) [418 - OH].

Aufgrund der geringen Substanzmenge und der geplanten weiteren Umsetzung wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_9$

Ber. 450.0950

Gef. 434.0948

Tab. 16. HMQC- und HMBC-Korrelationen von (*M*)-**207**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
COCH ₃	31.59	COCH ₃	2.63		
OCH ₃	61.20	OCH ₃	3.42		
CH ₂ OH	62.11	CH ₂ OH	4.22, 4.51	2-H	7.72
C-5'	100.45	5'-H	6.29	4'-OH	13.57
C-3'	109.86			5'-H	6.29
				4'-OH	13.57
				COCH ₃	2.63
C-1'	113.33			5'-H	6.29
C-13	116.00			2-H	7.72
				1-OH	12.59
C-12	116.53			7-H	7.33
C-5	120.22	5-H	7.59	6-H	7.78
				7-H	7.33
C-2	121.65	2-H	7.72	CH ₂ OH	4.22, 4.51
				1-OH	12.59
C-7	124.35	7-H	7.33	5-H	7.59
				8-OH	11.96
C-4	126.06			CH ₂ OH	4.22, 4.51
				2-H	7.72
C-14	132.96				

C-11	135.79			6-H	7.78
C-6	138.29	6-H	7.78	7-H	7.33
C-3	156.18			2-H	7.30
C-2'	161.00			CH ₂ OH	4.22, 4.51
C-6'	162.30			OCH ₃	3.42
C-8	162.75			5'-H	6.29
C-1	164.07			6-H	7.78
C-4'	166.67			8'-OH	11.96
C-10	183.39			2-H	7.72
C-9	194.18			1-OH	12.59
COCH ₃	204.08			5'-H	6.29
				4'-OH	13.57
				5-H	7.59
				COCH ₃	2.63

Tab. 17. ROESY-Wechselwirkungen von (*M*)-**207**

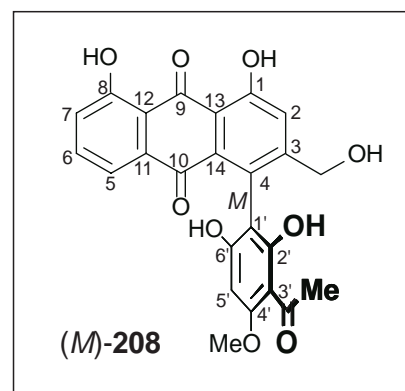
Proton	ppm	Proton	ppm
COCH ₃	2.63	OCH ₃	3.42
OCH ₃	3.42	COCH ₃	2.63
CH ₂ OH	4.22, 4.51	CH ₂ OH	4.22, 4.51
5'-H	6.29	OCH ₃	3.42
7-H	7.33		
5-H	7.59		
2-H	7.72	CH ₂ OH	4.22, 4.51
6-H	7.78		

5.6 Gaborochinon B [(*M*)-**208**] aus *Bulbine frutescens*

5.00 mg (11.1 μmol) des Phenylanthrachinons (*M*)-**208** wurden von der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz zur Verfügung gestellt.

Schmp. 152-159°C (Ethanol).

$[\alpha]_D^{24} = +134$ ($c = 0.010$ in Ethanol).



CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{198} +0.2$, $\Delta\epsilon_{197} -3.46$, $\Delta\epsilon_{202} -0.76$, $\Delta\epsilon_{210} -4.19$, $\Delta\epsilon_{230} +0.48$, $\Delta\epsilon_{237} -0.23$, $\Delta\epsilon_{283} +2.39$.

UV (Ethanol): λ_{\max} : nm (log ϵ): 224 (1.06), 254 (0.53), 288 (0.49), 431 (0.18).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435 \text{ cm}^{-1}$ (s, br, O-H), 2925, 2855 (m, w, C-H), 1625 (s, C=O), 1384, 1279, 1085 (w, m, m).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = 2.62$ ppm (s, 3H, COCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.43 und 4.54 (AB-System, $^2J = 16.5$ Hz, 2H, CH_2OH), 6.24 (s, 1H, 5'-H), 7.30 (dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, 7-H), 7.55 (dd, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, 5-H), 7.66 (s, 1H, 2-H), 7.75 (dd, $^3J = 8.2$, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, 6-H), 12.01 (1H, s, 8-OH), 12.60 (1H, s, 1-OH), 14.20 (1H, s, 2'-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = 33.19$ (COCH_3), 56.10 (OCH_3), 61.92 (CH_2OH), 91.88 (C-5'), 106.18 (C-3'/C-1'), 106.18 (C-1'/C-3'), 115.91 (C-13), 116.46 (C-12), 120.10 (C-5), 121.15 (C-2), 124.09 (C-7), 126.04 (C-4), 132.52 (C-14), 135.70 (C-11), 138.18 (C-6), 156.62 (C-3), 161.00 (C-2'), 161.81 (C-6'), 162.74 (C-8), 163.83 (C-4'), 164.09 (C-1), 182.76 (C-10), 194.17 (C-9), 203.65 (COCH_3).

MS (70 eV): m/z (%) = 450 (27) [M^+], 435 (6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 418 (37) [435 - OH], 401 (100) [418 - OH].

Aufgrund der geringen Substanzmenge und der geplanten weiteren Umsetzung wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_9$

Ber. 450.0950

Gef. 450.0952

Tab. 18. HMQC- und HMBC-Korrelationen von (*M*)-**208**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
COCH ₃	33.19	COCH ₃	2.62		
OCH ₃	56.10	OCH ₃	3.98		
CH ₂ OH	61.92	CH ₂ OH	4.43, 4.54	2-H	7.66
C-5'	91.88	5'-H	6.24		
C-3'	106.18			2'-OH	14.20
				5'-H	6.24
				COCH ₃	2.62
C-1'	106.18			5'-H	6.29
C-13	115.91			1-OH	12.60
				2-H	7.66
				CH ₂ OH	4.43, 4.54
C-12	116.46			8-OH	12.01
				5-H	7.55
				7-H	7.30
C-5	120.10	5-H	7.55	6-H	7.75
				7-H	7.30
C-2	121.15	2-H	7.66	1-OH	12.60
				CH ₂ OH	4.43, 4.54
C-7	124.09	7-H	7.30	5-H	7.55
				8-OH	12.01
C-4	126.04			CH ₂ OH	4.43, 4.54
				2-H	7.66
C-14	132.52				
C-11	135.70			6-H	7.75
C-6	138.18	6-H	7.75	5-H	7.55
C-3	156.62			CH ₂ OH	4.43, 4.54
C-2'	164.71			2'-OH	14.20
C-6'	161.81			5'-H	6.24
C-8	162.74			7-H	7.30
				6-H	7.75
				8-OH	12.01
C-1	164.09			2-H	7.66
				1-OH	12.60
C-4'	163.83			5'-H	6.24
				OCH ₃	3.98
C-10	182.76			5-H	7.55
C-9	194.17				
COCH ₃	203.65			COCH ₃	2.62

Tab. 19. ROESY-Wechselwirkungen von (*M*)-**208**

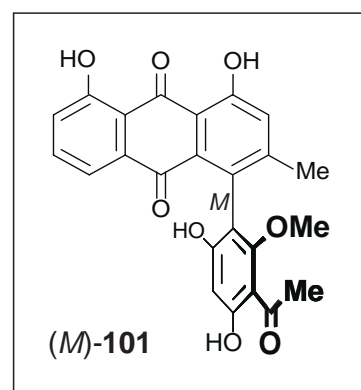
Proton	ppm	Proton	ppm
COCH ₃	2.62	OCH ₃	3.98
OCH ₃	3.98	COCH ₃	2.62
		5'-H	6.24
CH ₂ OH	4.43, 4.54		
5'-H	6.24	OCH ₃	3.98
7-H	7.30		
5-H	7.55		
2-H	7.66	1-OH	12.60
		CH ₂ OH	4.43, 4.54
6-H	7.75		
8-OH	12.01		
1-OH	12.60	2-H	7.66
2'-OH	14.20		

5.7 Reduktive Deoxygenierung von Gaborochinon A [(*M*)-**207**]

Eine Lösung von (*M*)-**206** (4.00 mg, 8.88 μ mol) in trockenem Dichlormethan (1 ml) wurde mit polymer gebundenem Triphenylphosphan (12.0 mg, 35.3 μ mol) bei Raumtemp. versetzt. Nach 15 min gab man (CBrCl₂)₂ (5.55 mg, 16.9 μ mol) zu und ließ die Suspension weitere 10 min rühren. Die Mischung wurde durch Celite filtriert, welches anschließend mit Dichlormethan gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in 10 ml trockenem Methanol gelöst und nach Zugabe von 2.00 mg Pd/C (10%) und 3.00 mg (11.3 μ mol) NaOAc 30 min bei 3.5 bar hydriert. Filtration, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. und Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäure-ethylester 100:20) ergab **101** (0.83 mg, 1.91 μ mol, 22%) als amorphes Öl, das mit einer authentischen Probe aus *Bulbine capitata* vollkommen identisch war.^[129]

$[\alpha]_D^{23} = +45$ ($c = 0.010$ in Chloroform); (Lit.^[129] $[\alpha]_D^{24} = +33$, $c = 0.10$ in Chloroform)

CD (Ethanol): $\Delta\epsilon_{197} +0.82$, $\Delta\epsilon_{216} -2.29$, $\Delta\epsilon_{250} +1.29$, $\Delta\epsilon_{266} -0.20$, $\Delta\epsilon_{282} +0.69$, $\Delta\epsilon_{296} -0.38$.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433 \text{ cm}^{-1}$ (s, br, O-H), 2927, 2856 (m, w, C-H), 1626 (s, C=O), 1464, 1278, 1081 (w, m, w).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = 2.22$ ppm (s, 3H, ArCH₃), 2.51 (s, 3H, COCH₃), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 6.30 (s, 1H, 5'-H), 7.33 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, 7-H), 7.40 (s, 1H, 2-H), 7.59 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.79 (dd, $^3J = 8.0$, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, 6-H).

MS (70 eV): m/z (%) = 434 (100) [M^+], 419 (87) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 401 (16) [$419 - \text{H}_2\text{O}$].

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine CH-Analyse verzichtet.

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_8$

Ber. 434.1001

Gef. 434.1002

5.8 Reduktive Deoxygenierung von Gaborochinon B [(M)-208]

Die Deoxygenierung von **207** (3.00 mg, 6.66 μmol) wurde wie für **206** beschrieben mit 9.00 mg polymer gebundenem Triphenylphosphan (40.0 μmol) und 5.00 mg $(\text{CBrCl}_2)_2$ (15.2 μmol) für den ersten Schritt und 2.00 mg Pd/C (10%) und 3.00 mg NaOAc (11.3 μmol) für den zweiten Schritt durchgeführt. Blitzchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester 100:20) ergab **6** (600 μg , 1.38 μmol , 21%), das vollkommen identisch mit einer authentischen Probe aus *Bulbine capitata*^[129] und mit totalsynthetisch hergestelltem Knipholon war.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- [1] K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [2] Beispiele wurden entnommen aus: Gesellschaft deutscher Chemiker, *Informationen zum Chemiestudium*, Frankfurt, **1994**.
- [3] a) R.A. Hirschmann, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1305-1330; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278-1301. b) Einige aktuelle Beispiele finden sich in: Pfizer, *Sandwich Drug Discoveries*, Central Research Graphics, Sandwich, **1999**.
- [4] J. Krömer, I. Rios-Carreras, G. Fuhrmann, C. Musch, M. Wunderlin, T. Debaerdemaeker, E. Mena-Osteritz, P. Bäuerle, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3623-3628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3481-3486.
- [5] Nach einer Zählung in Lit. [1] wurde der Nobelpreis für Chemie von 1902 bis 1994 21 mal für Verdienste in organischer Synthese vergeben.
- [6] Für einen neuen Ansatz zur vollständigen Strukturaufklärung, siehe: G. Bringmann, K. Messer, M. Wohlfarth, J. Kraus, K. Dumbuya, M. Rückert, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 2678-2686
- [7] Für exzellente Übersichten zur Totalsynthese von Naturstoffen, siehe Lit. [1] und: a) I. Fleming, *Selected Organic Syntheses*, Wiley, New York, **1973**. b) E.J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**. c) K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen, N. Winssinger, *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1225-1258. d) K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P.S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- [8] Hierbei spielen zunehmend kombinatorische Ansätze eine wichtige Rolle, siehe z.B. Lit. [3] sowie: D.S. Tan, M.A. Foley, M.D. Shair, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565-8566.
- [9] W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3. Aufl., University Press, Cambridge, **1986**, S. 269-275.
- [10] D.H.R. Barton, J.M. Beaton, L.E. Geller, M.M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076-4083.
- [11] Für weitere Anwendungen der Barton-Reaktion in der Steroid-Synthese, siehe: A.L. Nussbaum, C.H. Robinson, *Tetrahedron* **1962**, *17*, 35-59.
- [12] Zur Postulierung dieses Biogeneseweges, siehe: a) G. Stork, A.W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068-5077. b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1890-1904.

- [13] Für Anwendungen in der Steroid-Synthese, siehe: a) W.S. Johnson, M.B. Gravestock, B.E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332-4334. b) W.S. Johnson, M.B. Gravestock, B.E. McCarry, R.J. Parry, B.E. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274-4282.
- [14] K.C. Nicolaou, C.N.C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230-2287; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096-2152.
- [15] D.H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264-1286; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172-1193.
- [16] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G.W. Kirby, R.E. Moore, C. Tamm), Springer Verlag, Wien, New York, **2001**, Vol. 82, S. 1-249.
- [17] M.H. McCormick, W.M. Stark, G.E. Pittenger, R.C. Pittenger, G.M. McGuire, *Antibiot. Annu.* **1955-56**, 606-611.
- [18] D.A. Evans, M.R. Wood, B.W. Trotter, T.I. Richardson, J.C. Barrow, J.K. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864-2868; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2700-2704.
- [19] a) K.C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N.F. Jain, R. Hughes, M.E. Solomon, J.M. Ramanjulu, C.N.C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872-2878; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2708-2714. b) K.C. Nicolaou, N.F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M.E. Solomon, H. Li, J.M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A.E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879-2881; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2714-2717. c) K.C. Nicolaou, M. Takayanagi, N.F. Jain, S. Natarajan, A.E. Koumbis, T. Bando, J.M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881-2883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2717-2719.
- [20] D.L. Boger, S. Miyazaki, S.H. Kim, J.H. Wu, O. Loiseleur, S.L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226-3227.
- [21] a) D.L. Boger, R.M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3561-3565. b) D.A. Evans, D.A. Evrard, S.D. Rychnovsky, T. Früh, W.G. Wittingham, K.M. DeVries, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1189-1192. c) D.A. Evans, J.A. Ellman, R.L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011-4030. d) K. Nakamura, S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8621-8624. e) T.K. Chakraborty, G.V. Reddy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5462-5469.
- [22] a) K.C. Nicolaou, C.N.C. Boddy, S. Natarajan, T.-Y. Yue, H. Li, S. Bräse, J.M. Ramanjulu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3421-3422. b) Für eine aktuelle Übersicht, siehe: J.S. Sawyer, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5045-5065.

- [23] D.A. Evans, C.J. Dinsmore, P.S. Watson, M.R. Wood, T.I. Richardson, B.W. Trotter, J.L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868-2872; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2704-2708.
- [24] a) G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57. b) B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-972.
- [25] a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122. b) J.G. Martin, R.K. Hill, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 537-562. c) S.M. Weinreb, P.M. Scola, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1525-1534.
- [26] a) H.C. Brown, B.C.S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694-5695. b) H. Hopf, *Chem. Unserer Zeit* **1970**, *4*, 95-98. c) H.C. Brown, B. Singaram, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287-293.
- [27] a) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. b) A. Pfenniger, Johnson, *Synthesis* **1986**, 89-116.
- [28] H.C. Kolb, M.S. VanNieuwenzhe, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [29] E.J. Corey, C.J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1986-2012.
- [30] B.M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.
- [31] Für eine kompakte Übersicht über Namensreaktionen in der organischen Chemie, siehe: T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen in der Organischen Chemie*, 2. Aufl., Teubner, Stuttgart, **1995**.
- [32] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40-75; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73.
- [33] R.H. Grubbs, S.J. Miller, G.C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452.
- [34] a) T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1999**. b) Für ein Beispiel einer eleganten Schutzgruppenstrategie, siehe Lit. [35]
- [35] G. Bringmann, R. Götz, S. Harmsen, J. Holenz, R. Walter, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 2045-2058; und darin zitierte Literatur.
- [36] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, *4*, 525-558.
- [37] G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624.
- [38] a) D.A. Evans, C.J. Dinsmore, D.A. Evrard, K.M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426-6427. b) K.C. Nicolaou, H. Li, C.N.C. Boddy, J.M. Ramanjulu, T.Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, R. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584-2601.
- [39] A.V.R. Rao, T.K. Chakraborty, S.P. Joshi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4045-4048.

- [40] S. Boissard, L. Neuville, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2459–2462.
- [41] Für neuere Ansätze, siehe Kap. 3.2.
- [42] Für Übersichten, siehe: a) S. Grabley, R. Thiericke, *The impact of Natural Products on Drug Discovery in Drug Discovery from Nature* (Hrsg.: S. Grabley, R. Thiericke), Springer, Berlin, **1999**, S. 3.37. b) K. Hostettmann, O. Potterat, J.-L. Wolfender, *Chimia* **1998**, 52, 10-17. c) Y.-Z. Shu, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1053-1071.
- [43] G.M. Cragg, D.J. Newmann, K.M. Sander, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 52-60.
- [44] H. Selye, *Science* **1955**, 121, 368-369.
- [45] a) D.H. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 469-477. b) M. Foldes, R. Munro, T.C. Sorrell, S. Shankar, M. Toohey, *J. Antimicrob. Chemother.* **1983**, 11, 21-26.
- [46] A.W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 112-113.
- [47] E. Dagne, W. Steglich, *Phytochemistry* **1984**, 23, 1729-1731.
- [48] J.M. Watt, M.G. Breyer-Brandwijk, *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*, 2. Aufl., Livingstone, Edinburgh, **1962**, S.707.
- [49] G. Bringmann, D. Menche, M. Bezabih, B.M. Abegaz, R. Kaminsky, *Planta Med.* **1999**, 65, 757-758.
- [50] G. Bringmann, J. Kraus, D. Menche, K. Messer, *Tetrahedron* **1999**, 55, 7563-7572.
- [51] a) E. Berhanu, M. Fetene, E. Dagne, *Phytochemistry* **1986**, 25, 847-850. b) E. Dagne, A. Yenesew, *Pure & Appl. Chem.* **1994**, 66, 2395-2398. c) B.-E. van Wyk, A. Yenesew, E. Dagne, *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, 23, 277-281.
- [52] D.C. Plowes, R.B. Drummond, *Wild Flowers of Rhodesia*, Salisbury, **1976**, S. 17.
- [53] F. van Staden, S.E. Drewes, *Phytochemistry* **1994**, 35, 685-686.
- [54] a) C. Reid in *Plants of Southern Africa: Names and Distribution* (Hrsg.: Arnold, B. C. de Wet), National Botanical Institute, Pretoria, **1993**, S. 133. b) R. A. Dyer, *The Flowering Plants of Africa* **1961**, 34, Plate 1350. c) M. Blundell, *Collings Guide to Wild Flowers of East Africa* **1987**, 421.
- [55] Für eine Übersicht über die Verwendung der Gattung *Bulbine* in der Naturheilkunde, siehe: J. M. Watt, M.J.M. Watt, M.G. Breyer-Brandwijk, *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*, 2. Aufl., Livingstone, Edinburgh, **1962**.
- [56] Für eine ausführliche Diskussion, siehe: Lit. [36] und [37].
- [57] J. Kenner, W.V Stubbings, *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 593-602.
- [58] Einige Beispiele werden in Lit. [16] diskutiert.
- [59] Für ein Beispiel, siehe: Y.-W. Yu, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, 20, 65-78.
- [60] M. McCarthy, P.J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3809-3844.

- [61] Einige Beispiele finden sich in: a) S. Miyano, H. Fukushima, S. Handa, H. Ito, H. Hashimoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249-3254. b) G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006-1019; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977-991. c) B.H. Lipshutz, B. James, S. Vance, I.A. Carrico, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 753-756. d) M. Sridhar, S.K. Vadivel, U.T. Bhalerao, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5695-5696. e) S.P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303.
- [62] a) T.G. Gant, A.I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297-2360. b) S. Quideau, K.S. Feldman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475-503. c) K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 938-949.
- [63] a) R.V. Kyasnoor, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2713-2714. b) A.I. Meyers, J.J. Willemsen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493-10511. c) M.A. Rizzacasa, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1998**, *20*, 407-455. d) C.A. Merlic, C.C. Aldrich, J. Albaneze-Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3224-3225.
- [64] G. Bringmann, J. Hinrichs, J. Kraus, A. Wuzik, T. Schulz, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2508-2516.
- [65] G. Bringmann, T. Hartung, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7891-7902.
- [66] G. Bringmann, M. Breuning, R. Walter, A. Wuzik, K. Peters, E.-M. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3047-3055.
- [67] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, H. Endress, C.L.J. Ewers, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3029-3038.
- [68] G. Bringmann, T. Pabst, P. Henschel, J. Kraus, L. Peters, E.-M. Peters, D.S. Rycroft, J.D. Conolly, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9127-9133.
- [69] G. Bringmann, M. Breuning, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 667-679.
- [70] G. Bringmann, G. Prasuna, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [71] G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke, M.R. Boyd, R.J. Gulakowski, G. François, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 497-512.
- [72] G. Bringmann, A. Wuzik, M. Breuning, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3025-3031.
- [73] G. Bringmann, F. Pokorny, *The Naphthylisoquinoline Alkaloids in The Alkaloids* (Hrsg.: G.A. Cordell), Vol. 46, Academic Press, New York, **1995**, S. 127-271.
- [74] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, J. Schlauer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1523-1525; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1464-1466.

- [75] a) G. François, G. Timperman, W. Eling, L. Aké Assi, J. Holenz, G. Bringmann, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2533-2539. b) G. Bringmann, D. Feineis, *Act. Chim. Thérapeut.* **2000**, *26*, 151-171.
- [76] G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465-1470.
- [77] M.R. Boyd, Y.F. Hallock, J.H. Cardellina II, K.P. Manfredi, J.W. Blunt, J.B. McMahon, R.W. Buckheit Jr.; G. Bringmann, M. Schäffer, G.M. Cragg, D.W. Thomas, J.G. Jato, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740-1745.
- [78] Y.F. Hallock, K.P. Manfredi, J.W. Blunt, J.H. Cardellina II, M. Schäffer, K.-P. Gulden, G. Bringmann, A.Y. Lee, J. Clardy, G. François, M.R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6349-6355.
- [79] a) A.V.R. Rao, M.K. Gurjar, D.V. Ramana, A.K. Chheda, *Heterocycles* **1996**, *43*, 1-6. b) P.D. Hobbs, V. Upender, M.I. Dawson, *Synlett* **1997**, 965-967. c) T.R. Hoye, M. Chen, B. Hoang, L. Mi, O.P. Priest, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7184-7201.
- [80] Für neuere Ansätze, siehe: a) B.H. Lipshutz, J.M. Keith, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3743-3746; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530-3533. b) T. Watanabe, M. Shakadou, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 1141-1144.
- [81] G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069-2077.
- [82] G. Bringmann, S. Tasler, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 331-343.
- [83] Siehe Lit. [36] und [73] und die darin zitierte Literatur.
- [84] G. Bringmann, H. Reuscher, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5249-5252.
- [85] T.R. Govindachari, P.C. Parthasarathy, *Heterocycles* **1977**, *7*, 661-684.
- [86] G. Bringmann, M. Rübenacker, R. Weirich, L. Aké Assi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4019-4024.
- [87] Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2737-2741.
- [88] G. Bringmann, T. Pabst, D.S. Rycroft, J.D. Connolly, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 483-486.
- [89] A.P. Degnan, A.I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2762-2769.
- [90] A. Matsuo, S. Yuki, M. Nakayama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 701-710.
- [91] H. Beecken, E.-M. Gottschalk, U. von Gizycki, H. Krämer, D. Maassen, H.-G. Matthies, H. Musso, C. Rathjen, U.-I. Záhorszky, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 665-673.
- [92] Für eine Mastigophoren-Synthese über 7-gliedrige Lactone, siehe: G. Bringmann, J. Hinrichs, T. Pabst, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters, *Synthesis* **2001**, 155-167.

- [93] G. Bringmann, J. Hinrichs, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters, *Synlett* **2000**, 1822-1824.
- [94] G. Bringmann, J. Hinrichs, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1096-1106.
- [95] Isokotanin A [(M)-**29**] wurde ebenfalls über Bisorcinol-Derivate hergestellt: G.-Q Lin, M. Zhong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3015-3018.
- [96] J.A. Laakso, E.D. Narske, J.B. Gloer, D.T. Wicklow, P.F. Dowd, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 128-133.
- [97] G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Mühlbacher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 761-762.
- [98] Für eine Auswahl weiterer Synthesen von Biaryl-naturstoffen mit Lactonstruktur oder über Lacton-Intermediate, siehe: Lit. [39], sowie: a) C.A. James, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8149-8152. b) M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1308-1311 *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1229-1232.
- [99] Für exzellente Übersichten, siehe Lit. [14]-[16].
- [100] C.M. Harris, T.M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4293-4295.
- [101] K.C. Nicolaou, H.J. Mitchel, N.F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *111*, 253-257; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *38*, 240-244.
- [102] Für eine exzellente Übersicht bis einschließlich Mai 1999, siehe Lit. [14].
- [103] K. Kamikawa, A. Tachibana, S. Sugimoto, M. Uemura, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2033-2036.
- [104] Für eine verwandte Synthesesequenz, bei der ebenfalls ein Arylchromkomplex eingesetzt wurde, die allerdings nur zu dem unnatürlichen Atropdiastereomer führte, siehe: R. Wilhelm, D.A. Widdowson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3079-3082.
- [105] T. Watanabe, M. Shakadou, M. Uemura, *Inorg. Chim. Acta.* **1999**, *296*, 80-85.
- [106] B.H. Lipshutz, P. Müller, D. Leinweber, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3677-3680.
- [107] J.N. Haseltine, M.P. Cabal, N.B. Mantlo, N. Iwasawa, D.S. Yamashita, R.S. Coleman, S.J. Danishefsky, G.K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3850-3866.
- [108] a) M.C. Carreño, J.L. García Ruano, G. Sanz, M.A. Toledo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5328-5331. b) M.C. Carreño, J.L. García Ruano, G. Sanz, M.A. Toledo, A. Urbano, *Synlett* **1997**, 1241-1242.
- [109] J.R. Cannon, T.M. Cresp, B.W. Metcalf, M.V. Sargent, G. Vinciguerra, J.A. Elix, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, *20*, 3495-3504.

- [110] R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, J. Chastanet, M. Le Gleuher, J. Zhu, *Heterocycles* **1993**, *36*, 2723-2732.
- [111] Ich danke der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. B.H. Lipshutz ganz herzlich für die wunderbare Kooperation und die Bereitstellung der Substanzen.
- [112] A.G.M. Barret, M. Pena, J.A. Willardsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1082-1100.
- [113] E. Reimann, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *750*, 109-127.
- [114] a) W.A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989-1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1847. b) M. Beller, H. Fischer, W. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992-1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848-1849.
- [115] a) T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004-1015. b) P.P. Deshpande, O.R. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *44*, 6313-6316. c) T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3568-3570.
- [116] M.V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2553-2564.
- [117] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709-6716.
- [118] Ich danke Jörg Mühlbacher sehr herzlich für die Durchführung der Rechnungen.
- [119] a) M. Dreyer, B.W. Nugroho, F.I. Bohnenstengel, R. Ebel, V. Wray, L. Witte, G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Herold, P.D. Hung, L.C. Kiet, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 415-420. b) G. Bringmann, J. Mühlbacher, C. Repges, J. Fleischhauer, *J. Comp. Chem.* **2001**, *22*, 1273-1278.
- [120] Zu spektroskopischen und physikalischen Daten strukturell sehr ähnlicher Verbindungen, siehe Lit. [103].
- [121] Zur Bildung von cyclischen Ethern bei vergleichbaren, sterisch wenig gehinderten Systemen, siehe: M. Breuning, Dissertation, Universität Würzburg, **1999**.
- [122] W. Saeb, Dissertation, Universität Würzburg, **2001**.
- [123] G. Bringmann, D. Menche, J. Mühlbacher, M. Reichert, D. Leinweber, N. Saito, S. Pfeiffer, B. Lipshutz, in Vorbereitung.
- [124] Für eine neuere Übersicht über natürlich vorkommende Biarylverbindungen, siehe: Lit. [16].
- [125] R.H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones: Recent Advances*, 3. Aufl., University Press Cambridge, **1987**, 345-526.
- [126] E. Dagne, A. Yenesew, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1440-1441.
- [127] A. Yenesew, E. Dagne, M. Müller, W. Steglich, *Phytochemistry* **1994**, *37*, 525-528.

- [128] G. Alemayehu, A. Hailu, B.M. Abegaz, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1423-1425.
- [129] M. Bezabih, S. Motlhagodi, B.M. Abegaz, *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1063-1067.
- [130] M. Bezabih, B.M. Abegaz, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1071-1073.
- [131] K. Likhitwitayawuid, R. Kaewamatawong, N. Ruangrunsi, J. Krungkrai, *Planta Med.* **1998**, *64*, 237-241.
- [132] A.A. Sittie, E. Lemmich, C.E. Olsen, L. Hviid, A. Kharazmi, F.K. Nkrumah, S. Brøgger Christensen, *Planta Med.* **1998**, *64*, 259-261.
- [133] G. François, G. Timperman, J. Holenz, L. Aké Assi, T. Geuder, L. Maes, J. Dubois, M. Hanocq, G. Bringmann, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, *90*, 115-123.
- [134] G. Bringmann, S. Busemann in *Natural Product Analysis* (Hrsg.: P. Schreier, M. Herderich, H.U. Humpf, W. Schwab), Vieweg, Wiesbaden, **1998**, S.195-212.
- [135] Ich danke Dr. J. Schlauer sehr herzlich für die fachliche Unterstützung.
- [136] Zur verwandten Reduktion von Anthrachinonen, siehe: H. Auterhoff, F.C. Scherff, *Arch Pharm.* **1969**, *293*, 918-925.
- [137] D. Menche, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1998**.
- [138] G. Bringmann, T. Hartung, L. Göbel, O. Schupp, C.L.J. Ewers, B. Schöner, R. Zagst, K. Peters, H.G. von Schnering, C. Burschka, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 225-232.
- [139] A. Locher, H.E. Fierz, *Helv. Chim. Acta* **1927**, *10*, 642-670.
- [140] DRP 229394, 24.12.1909.
- [141] J.O. Morley, *Synthesis* **1976**, 528-530.
- [142] F.C. Whitmore, F.L. Carnahan, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 856-862.
- [143] Ich danke Dr. J. Kraus sehr herzlich für die Durchführung der Rechnungen.
- [144] G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B.M. Abegaz, *J. Org. Chem.*, eingereicht.
- [145] G. Bringmann, S. Schneider, *Synthesis* **1983**, 139-141.
- [146] Zur Reduktion eines verwandten Systems, siehe: A. Hadji-Hamdri, A. Vidal-Cros, M. Gaudry, F. Sobrio, B. Rousseau, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995**, *36*, 795-800.
- [147] B.D.M. Cunningham, P.R. Lowe, M.D. Threadgill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1989**, 1275-1282.
- [148] D.C. Harowven, R.F. Dainty, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7659-7660.
- [149] G.-Q. Lin, M. Zhong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1087-1090.
- [150] G. Büchi, D.H. Klaubert, R.C. Shank, S.M. Weinreb, G.N. Wogan, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1143-1147.
- [151] A. C. Jain, S. M. Gupta, P. Bambah, *Indian J. Chem.* **1985**, *24B*, 393-397.

- [152] Y. Kawamura, H. Takatsuki, F. Torii, T. Horie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 511-515.
- [153] B. Koutek, K. Setínek, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.* **1968**, *33*, 866-879.
- [154] D. E. Zembower, C. M. Kam, J. C. Powers, L. H. Zalkow, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1597-1605.
- [155] M. Koyama, K. Takahashi, T.C. Chou, Z. Darzynkiewicz, J. Kapuscinski, T.R. Kelly, K.A. Watanabe, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1594-1599.
- [156] N. Didry, L. Dubreuil, M. Pinkas, *Pharmazie* **1994**, *49*, 681-683.
- [157] a) R. Eder, C. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 419-424. b) H. Mühlemann, *Pharm. Acta Helv.* **1948**, *23*, 257-264.
- [158] M. Watanabe, T. Fukuda, T. Miyashita, S. Furukawa, *Fac. Pharm. Sci.* **1985**, *105*, 11-18.
- [159] T.M. Nicoletti, C.L. Raston, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1990**, 133-138.
- [160] S.P. Khanapure, R.T. Reddy, E.R. Biehl, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5685-5690.
- [161] a) A.J. Birch, V.H. Powell, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *40*, 3467-3470. b) J. Banville, J.-L. Grandmaison, G. Lang, P. Brassard, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 80-87. c) J. Banville, P. Brassard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1976**, 613-619. d) J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4911-4914. e) J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3455-3464. f) M. Jung, J.A. Lowe, III, M.A. Lyster, M. Node, R.W. Pfluger, R.W. Brown, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4751-4766. g) D.W. Cameron, G.I. Feutrill, G.B. Gamble, J. Stavrakis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4999-5002. h) K. Krohn, K. Khanbabaee, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 905-909.
- [162] A.T. Khan, B. Blessing, R.R. Schmidt, *Synthesis* **1994**, 255-257.
- [163] M. Rychener, W. Steiger, *Pharm. Acta Helv.* **1989**, *64*, 8-15.
- [164] H. Brockmann, R. Neeff, E. Mühlmann, *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 467-483.
- [165] D. Leger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1911**, *4 (9)*, 90.
- [166] T.K. Chumbalov, R.A. Muzychkina, G.E. Zhusupova, V.D. Nazarova, I.S. Chanysheva, *S. Rab. Khim., Kaz. Univ.* **1973**, *3*, 57-65.
- [167] T.K. Chumbalov, I.S. Chanysheva, G.E. Zhusupova, R.A. Muzychkina, V.I. Sheinchenko, *Zh. Fiz. Khim.* **1979**, *53*, 186-188.
- [168] J. Alexander, A.V. Bhatia, L.A. Mitscher, S. Omoto, S.; T. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 20-24.
- [169] Zu Bromierungen an vergleichbaren Systemen, siehe: a) E.B. Merkushev, N.D. Simakhina, G.M. Koveshnikova, *Synthesis* **1980**, 486-487. b) W.M. Owton, M. Brunavs, M.V. Miles, D.R. Dobson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 931-934.

- [170] Zur Isopropylschutzgruppe, siehe: T. Sala, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2593-2605.
- [171] J.R. Johnson, C.G. Gauerke, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1956**, *1*, 123-124.
- [172] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [173] D.L. Comins, *Synlett* **1992**, 615-625.
- [174] D.L. Comins, J.D. Brown, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078-1083.
- [175] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-523.
- [176] Zu früheren, erfolglosen Versuchen, einen von Benzoesäure abgeleiteten Dibromester intramolekular zu kuppeln, siehe: R. Walter, Dissertation, Universität Würzburg, **1992**.
- [177] Zur Verwendung von Natriumpivalat in intramolekularen Lactonkupplungen, siehe: T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004-1015.
- [178] Zum oxidativen Recycling zu dem Lacton **10c**, siehe: G. Bringmann, M. Breuning, P. Henschel, J. Hinrichs, *Org Synth.* **2002**, *79*, 72-?.
- [179] a) I. Yosioka, H. Yamauchi, K. Morimoto, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1149-1152. b) Banville, J.; Grandmaison, J.-L.; Lang, G.; Brassard, P. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 80-87.
- [180] Für verwandte reduktive Spaltungen von Biarylanthrachinonen unter ähnlichen Bedingungen, siehe: Lit. [47] und [125].
- [181] a) N.A. Cortese, R.F. Heck, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3491-3494. b) P.N. Pandey, M.L. Purkayastha, *Synthesis* **1982**, 876-878.
- [182] Dynamische NMR-Untersuchungen (600 MHz) der exocyclischen Methylengruppe von **180** ergaben nahezu identische Spektren wie die des dem Pyranon **10c** (vgl. Schema 2) entsprechenden Pyrans. Jene Spektren waren bei 200 MHz aufgenommen worden. Aufbauend auf einer quantitativen Linienkonformationsanalyse hatte Güssregen eine Halbwertszeit der Helimerisierung bei Raumtemperatur von 115 s berechnet.^[183] Es kann deshalb mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, daß auch **180** konfiguratilabil ist, obwohl in diesem Fall keine quantitative Auswertung erfolgte.
- [183] S. Güssregen, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1991**.
- [184] G. Bringmann, D. Menche, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1733-1736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1687-1690.
- [185] Für einige Beispiele, siehe Lit.[36] und darin zitierte Literatur.

- [186] a) G.L. Gilliland, M.E. Newcomer, E.J. Parish, G.J. Schröpfer, F.A. Quioco, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1977**, *33*, 3117-3121. b) K. Watanabe, K. Iguchi, K. Fujimori, *Heterocycles* **1998**, *49*, 269-274. c) P. Magnus, J.M. Bailey, M.J. Porter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13927-13936. d) M. Nakatani, S.A.M. Abdelgaleil, H. Okamura, T. Iwagawa, A. Sato, M. Doe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6473-6477. e) H. Otsuka, E. Hirata, A. Takushi, T. Shinzato, Y. Takeda, M. Bando, M. Kido, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 547-551. f) H. Oh, D.C. Swenson, J.B. Gloer, C.A. Shearer, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 975-977.
- [187] a) T. Wieland, B. Beijer, A. Seeliger, J. Dabrowski, G. Zanotti, A.E. Tonelli, A. Gieren, B. Dederer, V. Lamm, E. Hädicke, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, *12*, 2318-2334. b) Y.F. Hallock, K.P. Manfredi, J.W. Blunt, J.H. Cardellina II, M. Schäffer, K.-P. Gulden, G. Bringmann, A.Y. Lee, J. Clardy, G. François, M.R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6349-6355. c) C. Reichardt, W. Amann, K. Harms, G. Schäfer, J. Stein, *Joerg. J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 513-529. d) P.M. Burden, T.H. Ai, H.Q. Lin, M. Akinci, M. Costandi, T.M. Hambley, G.A.R. Johnston, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4629-4635.
- [188] J. Hartung, S. Hünig, R. Kneuer, M. Schwarz, H. Wenner, *Synthesis* **1997**, 1433-1438.
- [189] Ich danke Dr. K. Peters sehr herzlich für die Begutachtung der Kristalle.
- [190] G. Bringmann, D. Vitt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7674-7681.
- [191] Für eine Übersicht, siehe Lit. [36] und [37] und darin zitierte Literatur.
- [192] a) E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553. b) E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V.K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
- [193] M. Breuning, Dissertation, Universität Würzburg, **1999**.
- [194] T. Hartung, Dissertation, Universität Würzburg, **1994**.
- [195] R.M.T. Dahlgreen, H.T. Clifford, *The Monocotyledones: A Comparative Study*, Academic Press, London, **1982**.
- [196] R.M.T. Dahlgreen, H.T. Clifford, P.F. Yeo, *The Families of the Monocotyledones*, Springer-Verlag, Stuttgart, **1982**, S. 489-508.
- [197] M. Bezabih, B.A. Abegaz, K. Dufall, K. Croft, T. Skinner-Adams, T.M.E. Davis, *Planta Med.* **2001**, *67*, 340-344.
- [198] M.C.B. van Rheede van Oudtshoorn, *Planta Med.* **1963**, *11*, 332-337.
- [199] G. Bringmann, D. Menche, R. Brun, T. Msuta, B.M. Abegaz, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1107-1111.
- [200] T. Kokubun, J. B. Harborne, J. Eagles, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 331-334.

- [201] R.E. Ireland, D.M. Walba, *Organic Syntheses Collective Volume, Vol. 6*, Wiley, New York, **1988**, 567-570.
- [202] B.M. Abegaz, M. Bezabih, T. Msuta, D. Menche, J. Mühlbacher, G. Bringmann, *J. Nat. Prod.*, eingereicht.
- [203] Verbindung **205** ist das zweite natürlich vorkommende Phenylanthrachinon-Glycosid. Das erste wurde kurz vor Abschluß dieser Arbeiten beschrieben: M.A. Qhotsokoane-Lusunzi, P. Karuso, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1368-1372.
- [204] Neben Gaborochinon A und B wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz zwei weitere, polarere Phenylanthrachinone isoliert, deren Strukturen im Rahmen dieser Arbeit nicht endgültig geklärt werden konnten.
- [205] a) M. Backmund, *Fortschritte der Medizin* **1999**, *117*, 20-24. b) M. Backmund, M. von Zielonka, W.J. Hartmann, J. Hesse, D. Eichenlaub, *Fortschritte der Medizin* **1999**, *117*, 24-28.
- [206] Für eine Auswahl neuartiger Leitstrukturen gegen Malaria, siehe: Lit. [75], sowie: a) H. Jomaa, J. Wiesner, S. Sanderbrand, B. Altincicek, C. Weidemeyer, M. Hintz, I. Türbachova, M. Eberl, J. Zeidler, H.K. Lichtenthaler, D. Soldati, E. Beck, *Science* **1999**, *285*, 1573-1576. b) L. Ying, Y.-M. Zhu, H.-J. Jiang, J.-P. Pan, G.-S. Wu, J.-M. Wu, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1635-1640.
- [207] Ich danke Dr. R. Kaminsky und Dr. R. Brun vom Schweizer Tropeninstitut (Basel) ganz herzlich für die Durchführung der Testungen.
- [208] J. Flügge, *Grundlagen der Polarimetrie*, Zeiss Verlag, Oberkochen/Württ., **1965**, S. 62 u. S. 88.
- [209] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, VCH Verlag, Weinheim, **1996**.
- [210] G.T.O. Martin, J.R. Partington, *J. Chem. Soc.* **1936**, 1175-1178.
- [211] J. Hinrichs, Dissertation, Universität Würzburg, **2000**.
- [212] Ich danke Dr. J. Hinrichs ganz herzlich für die Bereitstellung der Substanz.
- [213] J. Zhu, R. Beugelmans, S. Bourdet, J. Chastanet, G. Roussi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2825-2829.
- [214] T.K. Chakraborty, G.V. Reddy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5462-5469.
- [215] J.M. Insole, *J. Chem. Res. Miniprint* **1990**, *12*, 2831-2867.
- [216] V.H. Powell, M.D. Sutherland, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 541-555.
- [217] K. Kafuku, K. Sebe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1932**, *7*, 114-127.
- [218] K. Müller, E. Eibler, K.K. Mayer, W. Wiegrebe, G. Klug, *Arch. Pharm.* **1986**, *319*, 2-9.

- [²¹⁹] K. Müller, E. Eibler, K.K. Mayer, *Arch. Pharm.* **1986**, 319, 2-9.
- [²²⁰] Die Positionszuordnung der beiden Nitrogruppen wurde durch eine NOE-Messung abgesichert.
- [²²¹] Die Konfigurationszuordnung erfolgte in Analogie zu bekannten Lactonöffnungen mit Alkali-Mentholaten, siehe Lit. [66].
- [²²²] Ich danke Dr. Merhatibeb Bezabih sehr herzlich für die Bereitstellung eines Rohextraktes von *B. capitata*.
- [²²³] H. Linde, *Arch. Pharm.* **1983**, 316, 971-972.
- [²²⁴] A.K. Singh, V. Pathak, P.K. Agrawal, *Phytochemistry* **1997**, 44, 555-557.
- [²²⁵] Daten wurden von der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz bestimmt.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde durch eine Reihe von Personen unterstützt. Einige dieser Helfer seien namentlich hervorgehoben.

- Mein Dank gilt zunächst den unmittelbar beteiligten Kooperationspartnern: Der Arbeitsgruppe von Prof. Lipshutz für die Bereitstellung geeignet funktionalisierter B-Ringfragmente, Jürgen Kraus und Jörg Mühlbacher für quantenchemische CD-Berechnungen, Dr. R. Kaminsky und Dr. R. Brun für die Biotests und der Arbeitsgruppe von Prof. Abegaz für die fruchtbare Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Phenylanthrachinone. Insbesondere Prof. Abegaz danke ich für die Möglichkeiten eines wissenschaftlich, kulturell und menschlich wunderbaren Aufenthaltes in seiner Arbeitsgruppe.
- Stefan Neumann danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft, seine Offenheit, Gesprächsbereitschaft und Freundschaft.
- Einer Reihe ehemaliger (Post-)Doktoranden danke ich für vielfältige, oftmals sehr fruchtbare wissenschaftliche Anregungen und Diskussionen: allen voran Dr. Michael Ochse, aber auch Dr. Jan Schlauer, Dr. Stefan Tasler, Dr. Andreas Wuzik, Dr. Thomas Pabst, Dr. Matthias Breuning und Dr. Jürgen Hinrichs.
- Andreas Hamm und Kim Messer bin ich für ihre geduldige Einführung in analytische und präparative HPLC-Techniken verbunden.
- Den Lehrlingen Frank Meyer und Valeska Barthel bin ich für technische Unterstützung zu herzlichem Dank verpflichtet.
- Wissenschaftlich sehr fruchtbar war die Zusammenarbeit mit dem F-Praktikanten Matthias Reichert.
- Christian Rummey hat mir in allen Computerfragen stets sehr geholfen
- Den Mitarbeitern der Service-Abteilungen möchte ich gleichfalls meinen Dank aussprechen, vor allem F. Dadrich, Dr. M. Grüne, Dr. G. Lange und E. Ruckdeschel.
- Andreas Hamm, Robert Pfeifer, Stefan Neumann und Matthias Reichert danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.