



Martina Altemöller

**Synthese von *Alternaria*-Metaboliten
und Graphislactonen**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

Synthese von *Alternaria*-Metaboliten und Graphislactonen

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN

(Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Chemie und Biowissenschaften der
Universität Karlsruhe (TH)
vorgelegte

DISSERTATION

von

Dipl.-Chem. Martina Altemöller
aus Beckum

Dekan: Prof. Dr. Stefan Bräse

Referent: Prof. Dr. Joachim Podlech

Korreferent: Prof. Dr. Stefan Bräse

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2008

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2009

Zugl.: (TH) Karlsruhe, Univ., Diss., 2009

978-3-86955-006-0

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2009

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2009

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86955-006-0

Für Tobias und meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Kurzzusammenfassung	1
2. Einleitung	2
2.1 Mykotoxine	2
2.2 <i>Alternaria</i> -Metaboliten	3
2.2.1 Vorkommen	3
2.2.2 Strukturen	4
2.2.3 Toxizität	7
2.2.4 Biosynthese	8
2.3 Graphislactone	10
2.3.1 Flechten	10
2.3.3 Vorkommen von Graphislactonen in Schriftflechten	12
2.3.2 Biosynthese von Graphislactonen	13
2.3.3 Graphislactone in endophytischen Pilzen	15
2.3.5 Biologische Aktivität der Graphislactone	16
2.4 Beispiele für Totalsynthesen	16
2.4.1 Synthese von <i>Alternaria</i> -Metaboliten	16
2.4.2 Synthese von Graphislactonen und Ulocladol	18
2.5 Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung	20
2.5.1 Allgemeines und Mechanismus	20
2.5.2 Katalysatoren	22
2.5.3 Darstellung der Boronkomponenten	23
3. Aufgabenstellung	27
4. Hauptteil	28
4.1 Retrosynthese der Totalsynthesen	28
4.1.1 Allgemeines	28
4.1.2 Die Boronsäureester	29
4.1.3 Cyclohexenol-Derivate ausgehend von Wein- und (–)-Chinasäure	30
4.1.4 Aromatische Vorläufer für die Graphislactone und Ulocladol	31
4.2 Synthese der Boronsäureester 67a/b	32
4.3 Totalsynthese von Altenuen und Isoaltenuen	34
4.4 1,2-Additionen an <i>trans</i> -Decalin-System	42
4.5 Synthese von Altenuen Derivaten	49

4.6 Neoaltenuen	54
4.6.1 Syntheseversuche ausgehend von Weinsäure	54
4.6.2 Zwei Synthesewege zum Cyclohexenon 118 ausgehend von (–)- Chinasäure	57
4.6.3 Synthese von Neoaltenuen (7) und 4a- <i>epi</i> -Neoaltenuen (131)	60
4.7 Totalsynthese der Graphislactone C, D, E, F und Ulocladol	67
4.7.1 Synthese der benötigten Kupplungsfragmente	67
4.7.2 Synthese der Graphislactone E und F	75
4.7.3 Berichtigung der Strukturen von Graphislacton E (30) und F (31)	78
4.7.4 Synthese von Ulocladol und Graphislacton D	84
4.7.5 Synthese von Graphislacton C	85
4.8 Metabolismusstudien und toxikologische Tests	86
4.8.1 Metabolismusstudien	86
4.8.2 Toxikologische Tests	91
5. Zusammenfassung	93
6 Experimenteller Teil	99
6.1 Allgemeines	99
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften	103
6.3 Synthese der Boronsäureester	104
6.4 Synthese von Altenuen und Isoaltenuen	109
6.5 1,2-Additionen	116
6.6 Synthese von Altenuen Derivaten	120
6.7 Synthese von Neoaltenuen (7) und 4a- <i>epi</i> -Neoaltenuen (131)	124
6.8 Synthese der Graphislactone und von Ulocladol	141
6.8.1 Acetate der Graphislactone E und F, sowie die korrigierten Strukturen	141
6.8.2 Graphislacton D und Ulocladol	159
6.8.3 Graphislacton C	165
7. Abkürzungsverzeichnis	168
8. Literatur	171
8. Kristallstrukturen	179
9. Anhang	183
9.1 Publikationsliste	183
9.2 Lebenslauf	185
9.3 Danksagung	186

1. Kurzzusammenfassung

Metaboliten der Schimmelpilzgattung *Alternaria* sind bislang noch unzureichend untersucht. Diese Pilze sind weltweit verbreitet und stellen ein nicht einzuschätzendes Risiko für Mensch und Tier dar. Um Metabolismustudien oder toxikologische Tests mit einzelnen Metaboliten durchführen zu können, ist ein synthetischer Zugang zu diesen Molekülen von großem Vorteil. Von *Alternaria ssp.* werden diese Metaboliten in wechselnder Zusammensetzung und geringen Mengen produziert. Die strukturverwandten Graphislactone und Ulocladol werden von Schriftpflechten oder endophytischen Pilzen produziert und ihr Metabolismus scheint mit dem der *Alternaria*-Metabolite eng verwandt zu sein.

In dieser Arbeit sollte ein effizienter, flexibler Zugang zu diesen Verbindungen erarbeitet werden. Alle Substanzen weisen als Grundgerüst ein Resorcylsäurelacton auf, welches sich retrosynthetisch in zwei Fragmente spalten lässt. Als Schlüsselschritt der Synthesen wurde eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung vorgesehen, für den ein aromatischer Boronsäureester als Kupplungspartner entwickelt wurde. Die Reaktionsbedingungen konnten auf dieses sterisch anspruchsvolle, *ortho*-substituierte System optimiert werden.

Für die Darstellung von Altenuen, Isoaltenuen, Neoaltenuen und 4-*epi*-Neoaltenuen wurden als Kupplungspartner diastereomerenreine, iodierte Cyclohexenole benötigt, die ausgehend von (–)-Chinasäure synthetisiert werden konnten. Durch diese erste Totalsynthese von Altenuen und Isoaltenuen war es möglich, mit Hilfe einer Kristallstruktur, Drehwerten und CD-Spektren die absolute Konfiguration der beiden Naturstoffe aufzuklären. Mit nur einer weiteren Umsetzung wie Hydrierung oder selektive Oxidation, konnten weitere Isomere des Altenuens dargestellt werden. Auf diesem Weg konnte die literaturbekannte Struktur für Dihydroaltenuen B korrigiert werden.

Die hochsubstituierten aromatischen Vorläufer, welche für die Totalsynthese der Graphislactone C-F und Ulocladol benötigt wurden, konnten mit einer kurzen Synthesesequenz in vier bis fünf Stufen aus Vanillin erhalten werden. Während die Graphislactone C, D und Ulocladol mit den publizierten analytischen Daten übereinstimmten, war dies bei den Graphislactonen E und F nicht der Fall. Durch die flexible Syntheseroute war es möglich in wenigen Schritten die vermuteten korrigierten Strukturen dieser Graphislactone aufzubauen. Die Korrektur der Strukturen konnte durch NOESY-Experimente und Vergleich der analytischen Daten bestätigt werden.

Insgesamt konnten in dieser Arbeit zehn Naturstoffe, zwei korrigierte Strukturen und drei bislang nicht bekannte Epimere dargestellt werden

2. Einleitung

2.1 Mykotoxine

Der Begriff Mykotoxin („myco“ Pilz, und Toxin) stammt aus dem Jahr 1962, in dem ein Massensterben von Puten die Veterinäre vor ein großes Problem stellte. Als Ursache wurden schließlich mit Aflatoxinen kontaminierte Erdnüsse ermittelt, die als Futter dienten.^[1] Dies gab Grund zu der Annahme, dass auch andere Schimmelpilzmetaboliten über toxische Eigenschaften verfügen. Als „mycotoxin gold rush“ wird die Zeit von 1960 bis 1975 bezeichnet, in der sich viele Wissenschaftler mit der finanziell geförderten Suche nach den toxischen Naturstoffen beschäftigten. Auch schon länger bekannte Pilzgifte (z.B. Ergotamine) wurden unter dem Begriff Mykotoxin zusammengefasst.

Eine Definition für Mykotoxine zu geben ist nicht ganz einfach. Es handelt sich um nicht flüchtige sekundäre Stoffwechselmetaboliten mit einem für Naturstoffe geringem Molekulargewicht und sehr verschiedenen chemischen Strukturen und Wirkungsweisen. Mykotoxine können Wirbeltiere und höhere Tiere auf unterschiedlichen Wegen befallen. Metaboliten (außer Penicillinen), die hauptsächlich Auswirkungen auf Prokaryonten und andere Eukaryonten haben, werden nicht als Mykotoxine klassifiziert.^[2] Mittlerweile werden mehr als 400 Mykotoxine, die von über 350 Pilzarten produziert werden, unter diesem Begriff zusammengefasst.^[3,4]

Warum Mykotoxine gebildet werden, ist bislang nicht geklärt. Als sekundäre Stoffwechselmetaboliten sind sie nicht notwendig für das Wachstum des Pilzes und stellen ein Produkt des primären Metabolismus dar. Diskutiert werden der Nutzen als chemisches Abwehrsystem gegenüber Insekten, anderen Mikroorganismen und höheren Tieren. Manche Toxine spielen eine Rolle bei der Infektion des befallenen Gewebes.^[5]

Werden Tiere von parasitären Pilzen als Wirt genutzt, so werden die ausgelösten Krankheiten als Mykosen bezeichnet. Unter Mykotoxikosen versteht man dagegen Krankheitsbilder, die durch Exposition der Haut, der Atemwege oder durch orale Aufnahme entstehen.^[6] Hier wird zwischen primärer Mykotoxikose, die durch direkten Konsum befallener Lebensmittel hervorgerufen werden und sekundärer Mykotoxikose, welche durch den Genuß von beispielsweise Milch oder Fleisch von infizierten Tieren auftreten, unterschieden.^[2] Die Auswirkungen einer Mykotoxikose sind abhängig von der Art des Mykotoxins, der Dauer und Stärke der Exposition, vom Alter, Geschlecht und der körperlichen Verfassung der betroffenen Person. Viele bisher wenig untersuchte synergistische Effekte, wie genetische

oder vom Ernährungsstand abhängige, sowie Interaktionen mit anderen toxischen Einflüssen spielen ebenfalls eine große Rolle.

Die älteste beschriebene Mykotoxikose, das St. Antonius-Feuer oder auch Ergotismus, beruht auf der Aufnahme der Sklerotien von *Claviceps purpurea*. Diese produzieren eine Vielzahl von Alkaloiden, welche zur Verengung von Gefäßen und zu Krämpfen führen. Eine erhöhte Aufnahme dieser Mykotoxine kann zu Fehlgeburten, zu Gangränen (Gewebenekrose) und zum Verlust ganzer Gliedmaßen führen. Die Grenze zwischen Gift und Arzneimittel ist oft fließend. So wird diese Wirkungsweise mittlerweile zur Therapie von Migräne und zur Blutstillung nach der Geburt eingesetzt. Ein weiteres Gebiet, auf dem sie Anwendung finden sind biologische Waffen.^[1]

Mykotoxine sind weltweit verbreitet; zu ihren wichtigsten und am besten untersuchten Vertretern gehören die Aflatoxine.

Es gibt bislang nur unzureichende Studien und Untersuchungen über die Exposition und Toxikologie vieler Mykotoxinbildner. Die Analytik gestaltet sich als schwierig, da meistens verschiedene Mykotoxine in unterschiedlicher Zusammensetzung pro Schimmelpilz gebildet werden. Außerdem sind diese Toxine schon in sehr geringen Mengen wirksam. Aufgrund dieser Schwierigkeiten und der nicht ausreichenden Datenlage, ist es oft nicht möglich, eine Risikoabschätzung für Mensch und Tier zu treffen.^[7] Mit Hilfe interdisziplinärer Zusammenarbeit können die unzureichenden Informationen erweitert werden. Durch Totalsynthesen der Mykotoxine können neben der Strukturaufklärung auch Erkenntnisse über die chemischen Eigenschaften der Moleküle gewonnen werden. Zudem wird durch einen synthetischen Zugang die Durchführung mikrobiologischer und analytischer Untersuchungen erleichtert. So können Fortschritte in der Detektion, Prävention und eventuell Detoxifikation von Mykotoxinen gemacht werden.

2.2 *Alternaria*-Metaboliten

2.2.1 Vorkommen

Die Schimmelpilzgattung *Alternaria* ist sehr weit verbreitet. Sie gehören zu den Schwärzepilzen innerhalb der Deuteromyceten und damit auch zu den *funghi imperfecti*. Die *Alternaria* vermehren sich ungeschlechtlich über Sporen oder vegetativ. Die charakteristische dunkle Farbe ihrer Sporen ist auf die Einlagerung von Melanin zurückzuführen, durch das sie vor UV-Strahlen geschützt werden.^[8]

Alternaria sind Pflanzenparasiten, die bei vielen wichtigen landwirtschaftlichen Produkten, sowohl vor der Ernte als auch bei eingelagerten Früchten, große Schäden hervorruft. Einige Beispiele hierfür sind: Tabak („brown spot“, *Alternaria tenuis* und *Alternaria longipes*), Tomaten und Kartoffeln („early blight“, *Alternaria solanis*),^[9] Reis („rice blast disease“),^[10] Zitrusfrüchte,^[11] Äpfel,^[12] Sonnenblumen,^[13] Weizen,^[14] Weintrauben und Wein.^[15] Lange Kälteperioden oder Überreife führen zu einer geschwächten Gewebeoberfläche und erleichtern eine *Alternaria*-Kontamination. Als Pflanzenpathogene können sie aber auch gesunde Pflanzen während des Wachstums infizieren. So wird beispielsweise Getreide während der Milchreife angegriffen, da die Wasseraktivität dann besonders hoch ist.^[16,17] Die thermische Stabilität von *Alternaria*-Metaboliten wurde an Sonnenblumen^[13] und Wein^[18] nachgewiesen.

Alternaria kommen aber auch in geschlossenen Räumen vor. Sie wachsen auf Mauerwerk, Textilien, Anstrichen und Tapeten und gehören zu den typischen Vertretern von Wandschimmel.^[17,19] Die Auswirkung auf die Qualität der Raumluft wurde von Singh^[20] in einem Übersichtsartikel untersucht.

2.2.2 Strukturen

Von den über 40 verschiedenen *Alternaria*-Spezies ist *Alternaria alternata* der häufigste Vertreter. Von dieser Art werden über 30 bekannte Mykotoxine gebildet.^[21] Diese Metaboliten lassen sich in unterschiedliche Strukturklassen unterteilen. Dazu gehören Dibenzopyrone, Anthrachinone, stickstoffhaltige Metaboliten und noch einige andere.^[10] Außerdem ist der *Alternaria alternata* in der Lage auch Fuminsine, u.a. das potenteste, Fuminsin B₁, zu produzieren.^[22] Die am häufigsten auftretenden Metaboliten Alternariol (**1**), Alternariolmonomethylether (**2**) (Abb. 1) und auch Dehydroaltenusin (**4a/b**), Altenusin (**3**), Altenuen (**6**), Isoaltenuen (**5**), Neoaltenuen (**7**), und 5'-Epialtenuen (**8**) sind Resorcylsäure-lactone.

Alternariol und Alternariolmonomethylether (Abb. 1) unterscheiden sich strukturell nur durch die Methoxygruppe an C-9 und wurden zum ersten Mal 1953 von Thomas *et al.*^[23] isoliert. Sie werden sowohl von *Alternaria alternata* als auch von anderen *Alternaria*-Spezies produziert. Aufgrund ihrer aromatischen Struktur fluoreszieren die beiden farblosen, kristallinen Verbindungen unter UV-Einstrahlung blau.

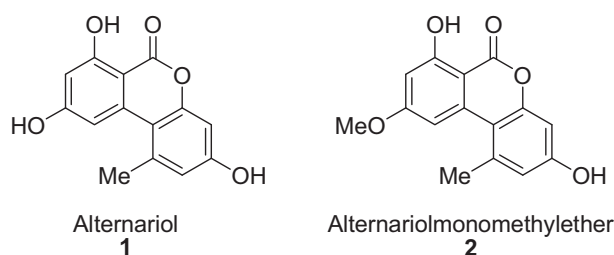
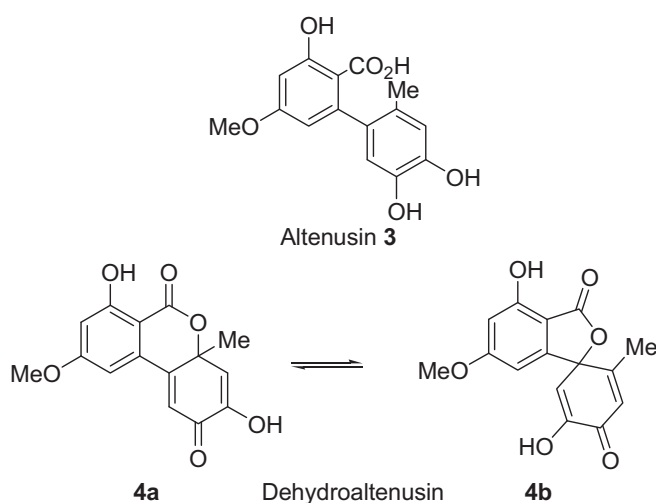


Abbildung 1: Alternariol (**1**) und der Monomethylether (**2**)

Zwei weitere Metaboliten, die von *Alternaria alternata* produziert werden, sind Altenusin **3** und Dehydroaltenusin (**4a/b**) (Schema 1), wurden erstmals von Rosett *et al.*^[24] erwähnt. Von Coombe *et al.*^[25] wurde 1970 für Altenusin die Struktur **3** und für Dehydroaltenusin das Resorcylsäurelacton **4a** vorgeschlagen. Ein Jahr später wurde durch eine Kristallstruktur^[26] die Struktur **4b** postuliert, die von Fuska *et al.*^[27] in der flüssigen Phase bestätigt wurde. 2004 wurde von Kamisuki *et al.*^[28] durch NMR-Analysen in verschiedenen Lösungsmitteln festgestellt, dass Dehydroaltenusin in polaren Lösungsmitteln als Gleichgewicht der beiden Konstitutionsisomere **4a** und **4b** vorliegt.



Schema 1: Strukturen von Altenusin **3** und Dehydroaltenusin **4a/b**

Altenusin (**5**) konnte 1971 erstmals von Pero *et al.*^[29] aus Kulturen von *Alternaria tenuis* isoliert werden, es wird aber auch von *Alternaria alternata* produziert. Nach Aufreinigung durch Chromatographie an Kieselgel und Umkristallisation aus Aceton/Hexan-Gemischen, erhielten die Autoren farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 190-191 °C. Durch Feinmassenbestimmung wurde ein Molekulargewicht von 292.09 g/mol ermittelt. Die erste Strukturvermutung basiert neben IR-, Protonen-NMR- und UV-VIS-Spektren auf der empirischen Formel. Durch eine Röntgenstrukturanalyse wurde diese Struktur korrigiert,

allerdings war es nicht möglich, die absolute Konfiguration zu bestimmen.^[30] Bisher sind noch drei weitere Isomere von Altenuen (**5**) bekannt (Abb. 2), die ebenfalls von *Alternaria alternata* produziert werden. Palmisano *et al.*^[31] publizierten 1989 einen Metaboliten der durch semipräparative HPLC isoliert werden konnte. Es handelte sich um ein Diastereomer von Altenuen (**5**), das den Namen Isoaltenuen (**6**) erhielt. Die Struktur wurde durch spektroskopische Methoden ermittelt und unterscheidet sich von Altenuen (**5**) nur durch die Stereochemie an C-2' (Nummerierung entspricht den Literaturangaben).

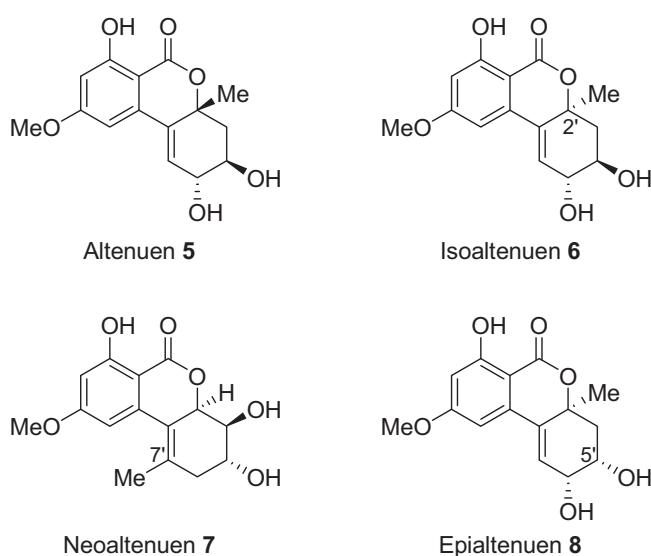


Abbildung 2: Altenuen (**5**) und seine Isomere

Zwei weitere Isomere wurden von Blunden und Turner 1994 aus *Alternaria alternata* isoliert.^[32] Das 5'-Epialtenuen (**8**) unterscheidet sich durch die Stereochemie an C-5' von Altenuen (**5**). Neoaltenuen (**7**) besitzt wie Altenuen (**5**) zwei vicinale trans-ständige Hydroxyfunktionen, die sich jedoch an C-3 und C-4 befinden und einen Methylsubstituenten, der in C-7' Position an der Doppelbindung positioniert ist (Abb. 2). Auch von diesen drei Isomeren ist die absolute Konfiguration nicht geklärt.

Vier weitere Derivate von Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) wurden erst 2006 von Gloer *et al.* aus einem unidentifizierten Wasserpilz, der zur Familie der *Tubeufiaceae* gehört, isoliert.^[33] Die Strukturen der vier Substrate (Abb. 3) wurden durch spektroskopische Methoden und Vergleich mit der Struktur von Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) aufgeklärt. Allerdings sind die Autoren hierbei von dem falschen Enantiomer des Altenuens (**5**) ausgegangen. Einige der Strukturen konnten mit der vorliegenden Arbeit korrigiert werden (s. Abschnitt 4.7.3).

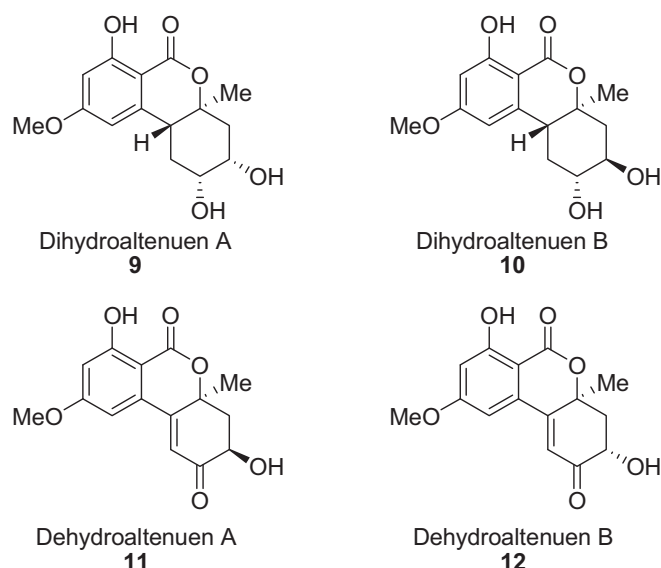


Abbildung 3: weitere Derivate von Alternuen (5) und Isoalternuen (6) nach Gloer *et al.*^[33]

2.2.3 Toxizität

Alternaria alternata sind in der Lage, die Nasennebenhöhlen zu besiedeln und *Alternaria*-Stämme werden verantwortlich gemacht für 44% aller Atemwegserkrankungen.^[8,17,19,34] In den 50er Jahren gab es ein Geflügelsterben, das ebenfalls mit *Alternaria*-Toxinen in Verbindung gebracht wird.^[35] Aus China in der Region Linxian gab es Berichte über eine stark erhöhte Anzahl an Fällen von Speiseröhrenkrebs.^[36,37] Auch in anderen Regionen und in Kanada und Südafrika kam es zu solchen Anhäufungen. Gleichzeitig war immer eine hohe Belastung von Getreide mit *Alternaria* zu beobachten, weshalb die Pilze mit der Ätiologie von Speiseröhrenkrebs in Verbindung gebracht werden.^[38]

Extrakte von *Alternaria* zeigen eine mutagene Wirkung *in vitro*. Sowohl Dong *et al.*^[39] als auch Liu *et al.*^[37] konnten mutagene Wirkungen auf V79-Zellen (Hamsterlungenfibroblastenzelllinie) nachweisen. Von Schrader *et al.*^[9] wurde eine mutagene Wirkung auf Prokaryonten berichtet. Sie erhielten positive Ergebnisse im Ames-Test (Salmonella TA97 und TA100) ohne vorherige Aktivierung.

Über eine akute Toxizität ist von *Alternaria*-Stämmen ist wenig bekannt. Sauer *et al.*^[40] berichten von einer akut-toxischen Wirkung von kontaminiertem Getreide auf Hühner und Ratten. Die akut-letale Dosis liegt bei Mäusen bei 300 mg/kg.^[41]

Prinzipiell lässt sich sagen, dass ein *Alternaria*-Extrakt in vielen Testsystemen wirksamer ist als die Wirkung der Einzelsubstanzen. Es kann also keine Aussage über die Effekte der Einzelsubstanzen getroffen werden.^[9,41]

Es gibt Arbeiten die sich mit der Toxizität der einzelnen Mykotoxine auseinandersetzen. Tenuazonsäure (**13**) (Abb. 4) beispielsweise inhibiert die Anknüpfung von Aminosäuren an Proteine *in vivo* und *in vitro*. Auch andere Metaboliten haben eine zytotoxische Wirkung. Altenuen (**5**) und Altenuisol (**14**) sind aktiv gegen HeLa-Zellen (Gebärmutterhalskrebszellenlinie) mit einem ID₅₀-Wert von 0.5-28 µg/ml. Alternariol (**1**) und Alternariolmonomethylether (**2**) zeigen einen synergistischen Effekt gegen Bakterien.^[42] Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) wirken als Zellgift. Altenuen (**5**) hat eine antibiotische Wirkung auf gram-pos. Bakterien, wohingegen Isoaltenuen (**6**) ab 20 µg/Platte zytotoxisch auf *Geotrichum candidum* wirkt.

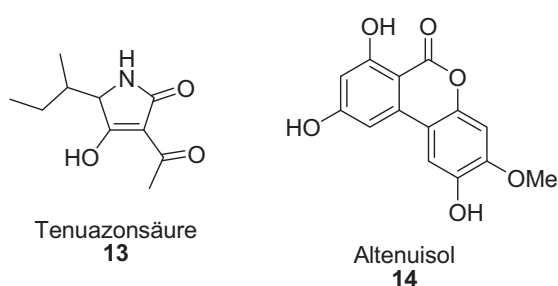
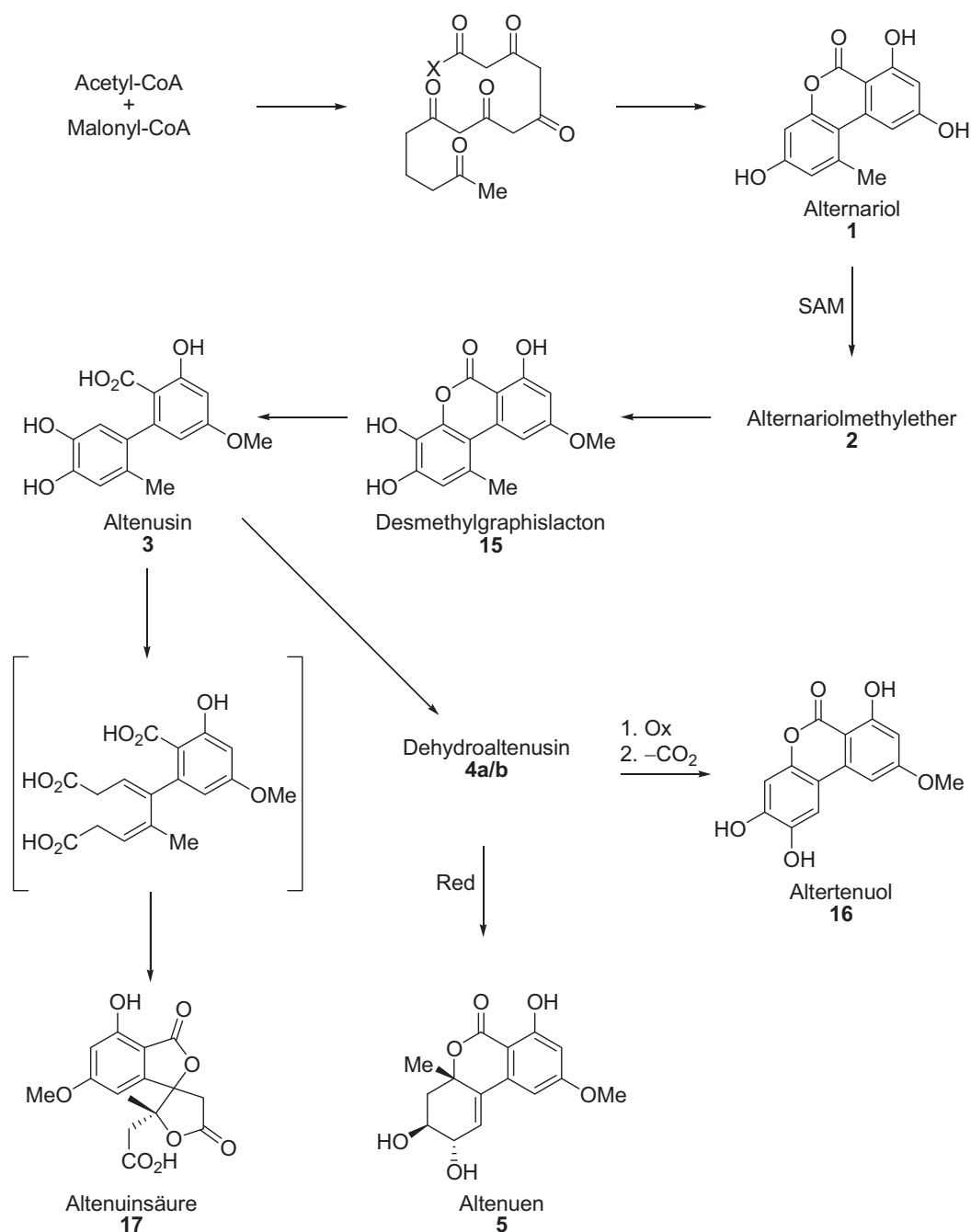


Abbildung 4: Tenuazonsäure (**13**) und Altenuisol (**14**)

2.2.4 Biosynthese

Die Dibenzopyrone unter den *Alternaria*-Mykotoxinen gehören zu einer großen Gruppe von Sekundär-Metaboliten, den Polyketiden. Die Biosynthese der Polyketide weist sehr viele Gemeinsamkeiten mit der Fettsäure-Synthese auf. Die Fettsäure-Synthetase besteht aus einem Multienzymkomplex (FAS) $\alpha_6\beta_6$, der in zwei Teile $\alpha_4\beta_4$ und $\alpha_2\beta_2$ dissoziiert. Die Polyketid-Synthetase hat das gleiche Molgewicht wie das größere Fragment $\alpha_4\beta_4$. Ein Zusammenhang zwischen den beiden Einheiten wird vermutet, konnte aber bisher nicht bestätigt werden.^[43]

Beide Synthesewege beginnen mit der Kondensation von Acetyl-CoA- und Malonyl-CoA-Einheiten. Zur Polyketidsynthese wird die Kondensation so lange fortgesetzt, bis die Kettenlänge der Poly- β -Keto-Verbindung erreicht ist. An diesem Punkt wird angenommen, dass es zur Aldol- bzw. Claisen-Kondensationen kommt und das gewünschte aromatische Produkt von der Enzymoberfläche abgelöst wird. Die Bedingungen der Cyclisierung zum Alternariol (**1**) sind bislang nicht geklärt. Es wird vermutet, dass das Co-Enzym Flavinmononukleotid (FMN) eine Rolle spielt. Um zum Alternariolmonomethylether (**2**) zu gelangen, dient *S*-Adenosinmethionin (SAM) als Methylierungsreagens (Schema 2). Vermutlich ist



Schema 2: Biosynthese Weg der *Alternaria*-Metaboliten^[43]

Alternariolmonomethylether (**2**) die Vorstufe für die meisten anderen Dibenzopyrone. Durch Hydroxylierung und reduktive Öffnung des Lactons erhält man Altenusin (**3**). Dehydroaltenusin (**4a/b**) und Alternuen (**5**) entstehen aus Altenusin (**3**) durch Oxidation und Reduktion. Alternuinsäure (**17**) entsteht aus Altenusin (**3**) durch Oxidation und anschließende Decarboxylierung.^[44]

2.3 Graphislactone

2.3.1 Flechten

Flechten sind eine sich selbst versorgende Symbiose aus Pilzen (Mykobionten) und photoautotrophen Algen oder Cyanobakterien als Partner (Photobionten). Sie sind meist aus drei Schichten aufgebaut. Außen besitzen sie eine harte Schicht (Cortex) die physischen Schutz bietet. Darunter befindet sich eine Schicht, in der die Algen eingelagert sind und dann folgt die Medulla eine Art Gewebe aus Pilzhyphen. Anhand ihrer Morphologie lassen Flechten sich in drei Kategorien einteilen. Crustosen zeichnen sich durch krustenartiges dünnes Wachstum direkt auf Oberflächen aus, Foliosen sind eher blattähnlich mit flachem, nicht fest gebundenem Gewebe und Fructosen bilden freistehende verzweigte Röhren.^[45]

Diese evolutionär gesehen äußerst erfolgreiche Art der Symbiose wird von einem Fünftel aller Pilzarten genutzt. Mehr als 18.500 verschiedene Flechten sind bisher weltweit bekannt.^[46] Sie gelten als Pionierpflanzen und können unter extremen Umweltbedingungen, wie arktischen Gebieten, tropischen Lebensräumen und Höhenlagen weit über der Baumgrenze existieren. Es gibt Flechten, die über 4500 Jahre alt sind und zur Altersbestimmung herangezogen werden können.^[47]

Flechten produzieren eine große Anzahl von Substanzen, die äußerlich als kristalline oder nicht kristalline farbige Pigmente erkennbar sind, oder als farblose Substanzen, die unterhalb der Oberfläche des Thallus vorkommen. Die ersten Publikationen über die chemischen Unterschiede von Flechten gehen bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts auf Wilhelm Zopf zurück.^[48] In weiteren Arbeiten wurden von Asahino und Shibata eine Vielzahl von Verbindungen aus Flechten strukturell beschrieben.^[49,50] Durch den Einsatz von Dünnschichtchromatographie und später durch HPLC, ¹H- und ¹³C-NMR-Methoden und Massenspektroskopie wurden weitere Strukturen aufgeklärt.^[51,52] Beispiele für vertretene Strukturklassen sind Phenole wie **(18)**, Phoroglucinolderivate wie die sehr häufig auftretende Usninsäure **(19)**, Phthalid-Derivate wie **(20)**, Depside und Depsidone **(21 und 22)** und Makrolactone wie z.B. **24** (Abb. 5).^[53]

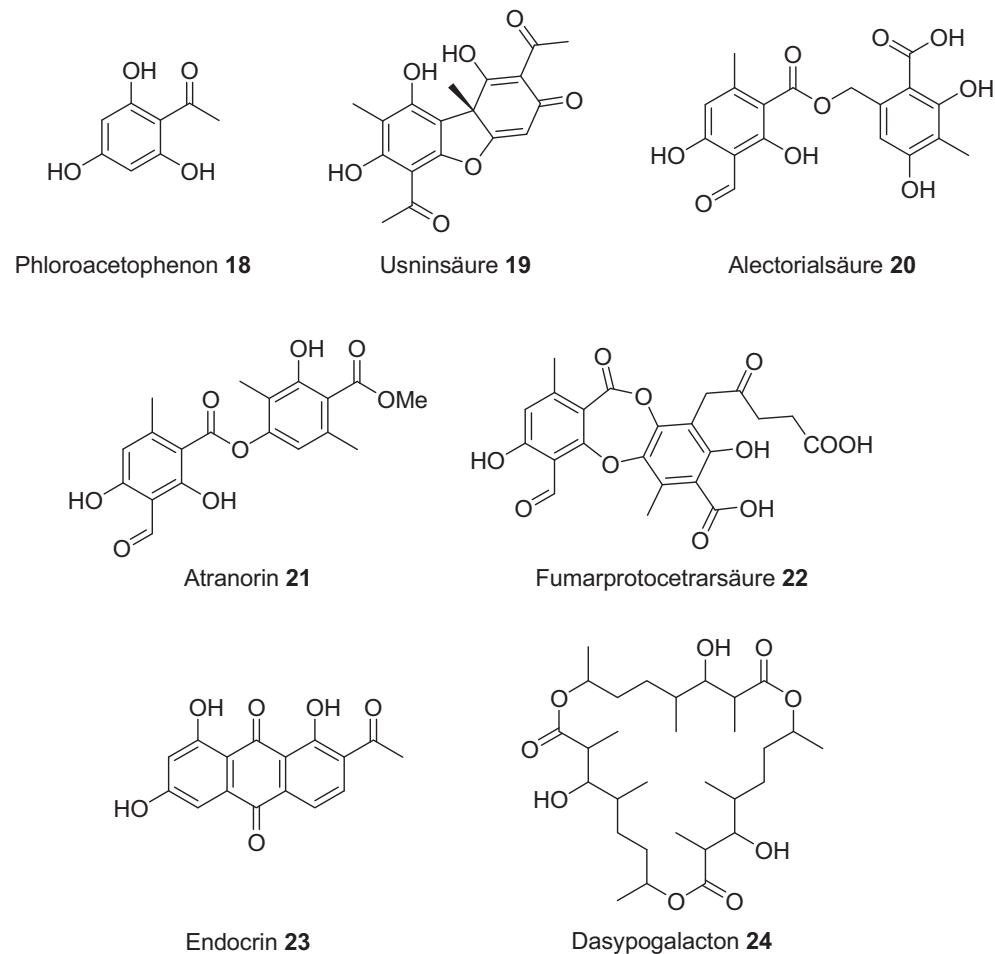


Abbildung 5: Beispiele für sekundäre Metaboliten aus Flechten

Die „Flechten-Substanzen“ werden auf unterschiedlichen Stoffwechselwegen produziert. Hauptsächlich lassen sie sich dem Polyketid-, Mevalonsäure-, oder Shikimisäureweg zuordnen. Zuckeralkohole, Mono- und Polysaccharide sind photosynthetische Produkte der Photobionten. Die 1050 bisher identifizierten Metaboliten (Beispiele s. Abb. 5) können in zwei große Gruppen gegliedert werden:

1. Intrazelluläre primäre Produkte (Proteine, Aminosäuren, Polyole, Carotenoide, Polysaccharide und Vitamine), die in den Protoplasten und Zellwänden auftreten. Primäre Verbindungen sind Produkte von Algen und Pilzen. Sie sind unspezifisch und treten auch in freilebenden Pilzen, Algen und höheren Pflanzen auf. Die meisten von ihnen sind wasserlöslich und mit heißem Wasser extrahierbar.
2. Extrazelluläre sekundäre Verbindungen, welche soweit bisher bekannt, nur vom Pilz der Flechte produziert werden und an der Oberfläche der Pilzhyphe positioniert sind. Viele dieser sekundären Metabolite lassen sich nur mit organischen Lösungsmitteln extrahieren.^[53]

Aufgrund ihrer vielfältigen pharmakologischen Aktivitäten und Eigenschaften sind die sekundären Metabolite von Flechten von großem Interesse. Sie weisen beispielsweise antibiotische, antimycobakterielle, antivirale, entzündungshemmende, analgetische, fiebersenkende und cytotoxische Effekte auf.^[54-56]

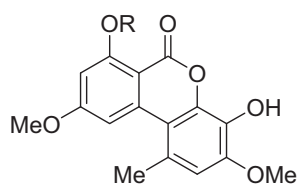
2.3.3 Vorkommen von Graphislactonen in Schriftflechten

Im Jahr 1997 wurden von Tanahashi *et al.*^[57] vier unbekannte phenolische Verbindungen aus Flechten Mykobionten isoliert, die als Graphislacton A-D (**25-28**) (Schema 7) bezeichnet wurden. Hierzu wurden Exemplare der Schriftflechte (Abb. 6) *Graphis scripta* (L.) Ach. var. *Pulverulenta* aus der Rinde von japanischen Bäumen isoliert.

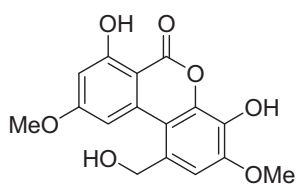


Abbildung 6: Bild der Schriftflechte *Graphis scripta*

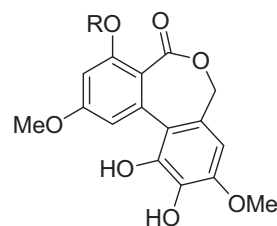
Die Mykobionten wurden für sechs Monate auf Malz-Hefe-Extrakt, angereichert mit 10% Saccharose, bei 18 °C in der Dunkelheit kultiviert. Mittlerweile gibt es noch vier weitere Metabolite, die zu den Graphislactonen gezählt werden. Graphislacton E (**30**) und F (**31**) wurden erstmals 2003 von Tanahashi *et al.*^[58] isoliert und Graphislacton G (**32**) und H (**33**) zwei Jahre später von Tan *et al.*^[59] Das Ulocladol (**29**) wurde erstmals 1999 von König *et al.*^[60] aus dem marinen Pilz *Ulocladium botrytis* extrahiert. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft mit Graphislacton D (**28**) wurde es in unsere Untersuchungen miteinbezogen (Abb. 7).



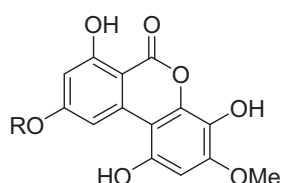
Graphislacton A: R = H **25**
Graphislacton B: R = Me **26**



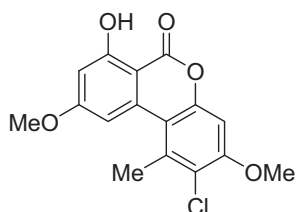
Graphislacton C **27**



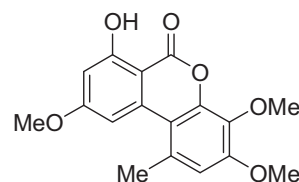
Graphislacton D: R = H **28**
Ulocladol: R = Me **29**



Graphislacton E: R = Me **30**
Graphislacton F: R = H **31**



Graphislacton G **32**



Graphislacton H **33**

Abbildung 7: Graphislactone A-H und Ulocladol

Graphislactone treten in verschiedenen Schriftflechten auf. Aus *Graphis scripta* var. *pulverulenta* wurden Graphislactone A-D isoliert.^[57] Aber auch in den Schriftflechten *Graphis prunicola* (A-D), *Graphis cognata* (A-D) und *Graphis scripta* (A, B, E) wurden sie nachgewiesen. Es ist jedoch abhängig vom Standort der Flechten, ob alle oder nur ein Teil der Metaboliten produziert werden. So wurden in den bereits genannten Schriftflechten aus Japan, Slowenien, Kanada, und den USA unterschiedliche Substanzen isoliert. Bei Untersuchungen mit den isolierten Mykobionten gab es im Vergleich zu dem symbiotischen System ebenfalls abweichende Ergebnisse.^[58,61,62]

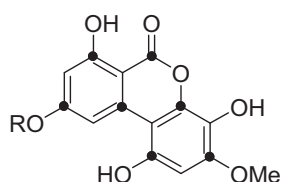
2.3.2 Biosynthese von Graphislactonen

Eine interessante Beobachtung haben Tanahashi *et al.*^[58] bei Experimenten mit isolierten Mykobionten gemacht, die unter osmotischem Stress (Natriumacetat) kultiviert wurden. Von *Graphis prunicola* wurden unter diesen Bedingungen hauptsächlich Graphislacton E (**30**) und F (**31**) produziert, zwei Metaboliten die unter normalen Bedingungen von dieser Flechte noch nie isoliert worden sind.

Zu den Biosynthesewegen von Flechten und deren Mykobionten gibt es noch viele ungeklärte Fragen. Die Mykobionten produzieren als Teil des symbiotischen Systems andere Metaboliten wie die isolierten Pilze.^[63] Das bedeutet, es gibt unterschiedliche Metabolismen. Die isolierten Mykobionten haben sich die sekundären Stoffwechselwege eines freilebenden Pilzes wie z.B. *Alternaria* bewahrt und durch die Symbiose werden diese Wege

zurückgedrängt. Viele der Metaboliten, die den freien Pilzen das Überleben sichern, sind für Photobionten toxisch. Es könnte sein, dass Photobionten ein Secret absondern, durch das die Produktion der charakteristischen „Flechten-Substanzen“ stimuliert wird und so der symbiotische Metabolismus in den Vordergrund tritt.^[61]

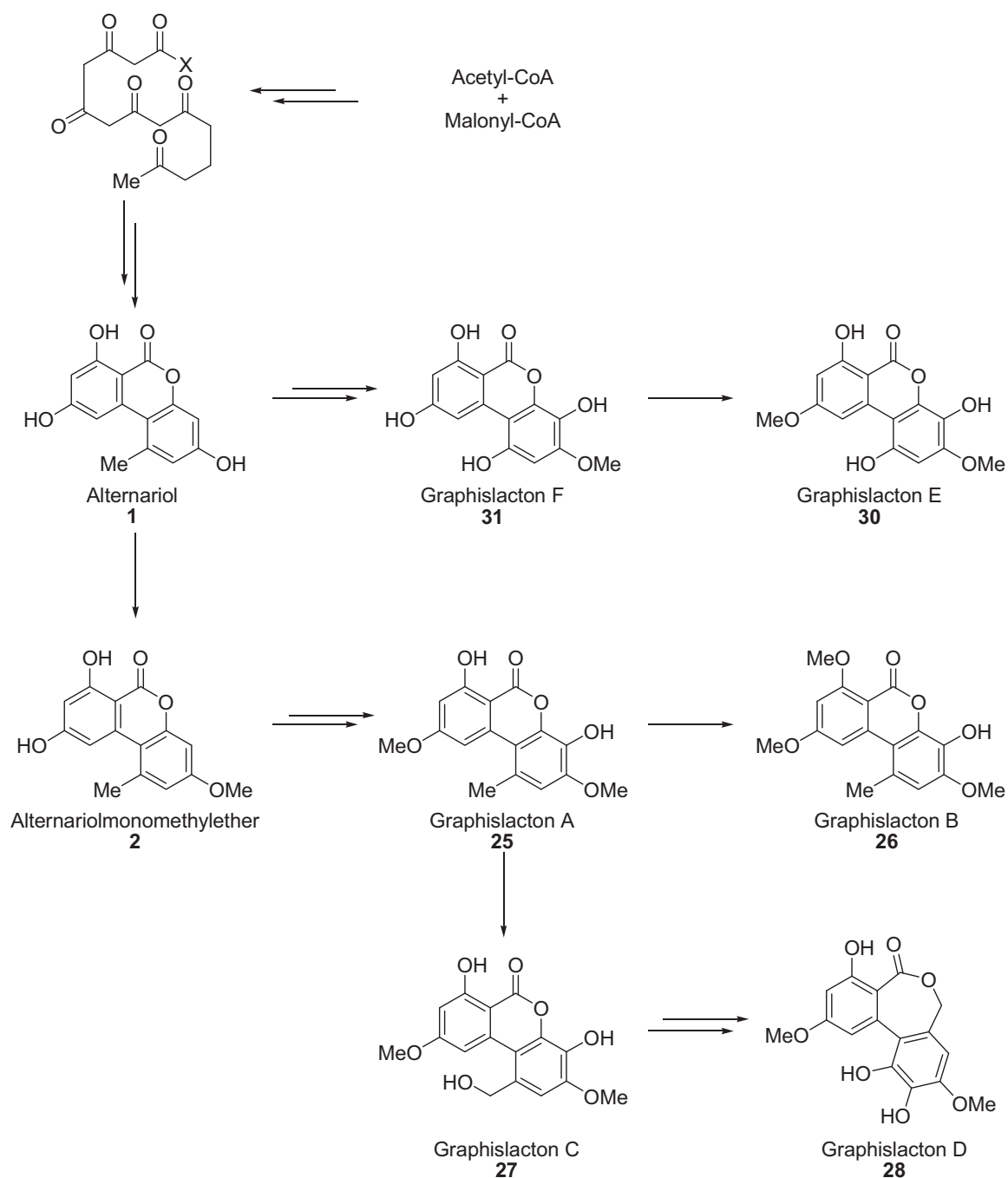
Neben den Graphislactonen werden immer wieder auch Alternariol (**1**) und Alternariolmonomethylether (**2**) aus Flechten oder endophytischen Pilzen isoliert. Dies weist daraufhin, dass die Biosynthesewege dieser Metaboliten miteinander verknüpft sind. Von Stinson *et al.*^[64] stammen Experimente zum Biosyntheseweg des Alternariols (**1**). Sie untersuchten den Einbau von ¹³C-markiertem Acetat-Einheiten in Alternariol (**1**) (Abb. 8). Von Tanahashi *et al.*^[58] wurden solche Experimente mit Graphislacton E (**30**) und F (**31**) mit dem Ergebnis durchgeführt, dass der Einbau von Acetat-Einheiten in der gleichen Weise erfolgt wie bei Alternariol (**1**).



Graphislacton E: R = Me **30**
Graphislacton F: R = H **31**

Abbildung 8: Einbau von ¹³C-markierten Acetateinheiten in Graphislacton E (**30**) und F (**31**)

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Graphislactone biosynthetisch via Alternariol (**1**) (Schema 3) produziert werden können. Durch oxidative Demethylierung an C-1, Hydroxylierung an C-4 und O-Methylierung wären die Graphislactone E (**30**) und F (**31**) zugänglich. Graphislactone A-D können aus Alternariol (**1**) ohne Demethylierung entstehen.



Schema 3: postulierter Biosyntheseweg der Graphislactone A-F^[58]

2.3.3 Graphislactone in endophytischen Pilzen

Die Graphislactone werden nicht nur von Flechten produziert, sondern auch von verschiedenen endophytischen Pilzen. Vor allem Graphislacton A (**25**) wurde aus den Pilzen *Coriothyrium sp.*,^[65] und *Cesphalosporium* (IFB-E001)^[66] isoliert. Von *Cephalosporium acremonium* (IFB-E007) werden neben Graphislacton A (**25**), Alternariolmonomethylether (**2**) auch Graphislacton G (**32**) und H (**33**) produziert, die in Flechten bisher nicht

nachgewiesen wurden.^[59] Aus dem chilenischen Pilz *Microsphaeropsis olivacea* wurden Graphislacton A (**25**), und Ulocladol (**29**) produziert und gleichzeitig deren Di- und Triacetate. Unter Endophyten werden Mikroben zusammengefasst, die lebende, innere Gewebe besiedeln, ohne direkte negative Auswirkungen auf den Wirt zu haben. Pilze und Bakterien sind die am häufigsten auftretenden endophytischen Mikroben. Bisher sind diese Lebensformen und die Metaboliten, die von ihnen produziert werden, nur unzureichend untersucht. Bioaktive Metaboliten von Endophyten stellen ein großes Potential als Bezugsquelle für neue medizinische und agrarwissenschaftliche Produkte dar.^[67,68]

2.3.5 Biologische Aktivität der Graphislactone

Die biologische Aktivität der Graphislactone ist bisher wenig untersucht worden. Die meisten Ergebnisse gibt es für Graphislacton A (**25**). Es wurde keine zytotoxische und antimikrobielle Wirkung nachgewiesen. Aber Graphislacton A (**25**) zeigt eine Radikalfängeraktivität und inhibiert die Cu²⁺-induzierte „low density Lipoprotein“ (LDL)-Oxidation *in vitro*. Damit stellt **25** ein potentiell Agens gegen LDL-Oxidation *in vivo* dar und zur Behandlung von Athereosklerose.^[69] Über die anderen Graphislactone gibt es bisher keine Untersuchungen. Ulocladol hingegen ist als Tyrosinkinase-Inhibitor bekannt.^[60,70]

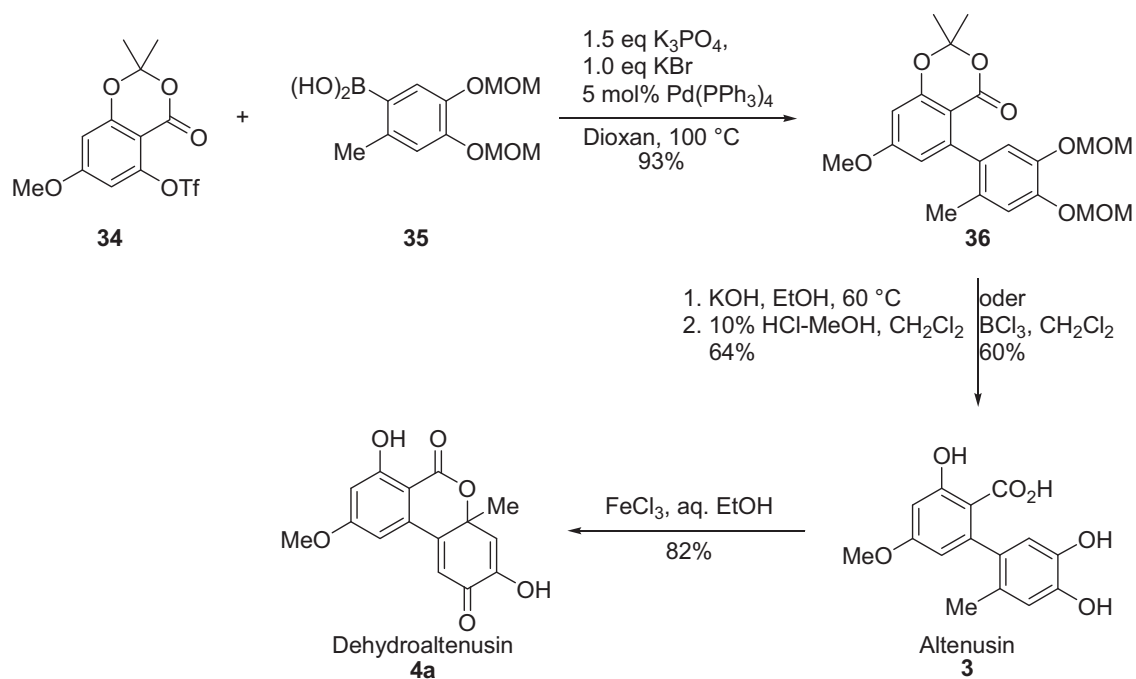
2.4 Beispiele für Totalsynthesen

2.4.1 Synthese von Alternaria-Metaboliten

Es gibt viele Totalsynthesen für verschiedenste Strukturen von Mykotoxinen.^[2] In diesem Abschnitt soll ein Überblick über die bereits publizierten Totalsynthesen der *Alternaria*-Metaboliten gegeben werden.

Für den Hauptmetaboliten Alternariol (**1**) gibt es eine erste Totalsynthese aus dem Jahr 1990^[71]. Es gibt aber noch zwei weitere Totalsynthesen, die beide als Schlüsselschritt eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion enthalten. Eine davon wurde in unserem Arbeitskreis entwickelt.^[72,73]

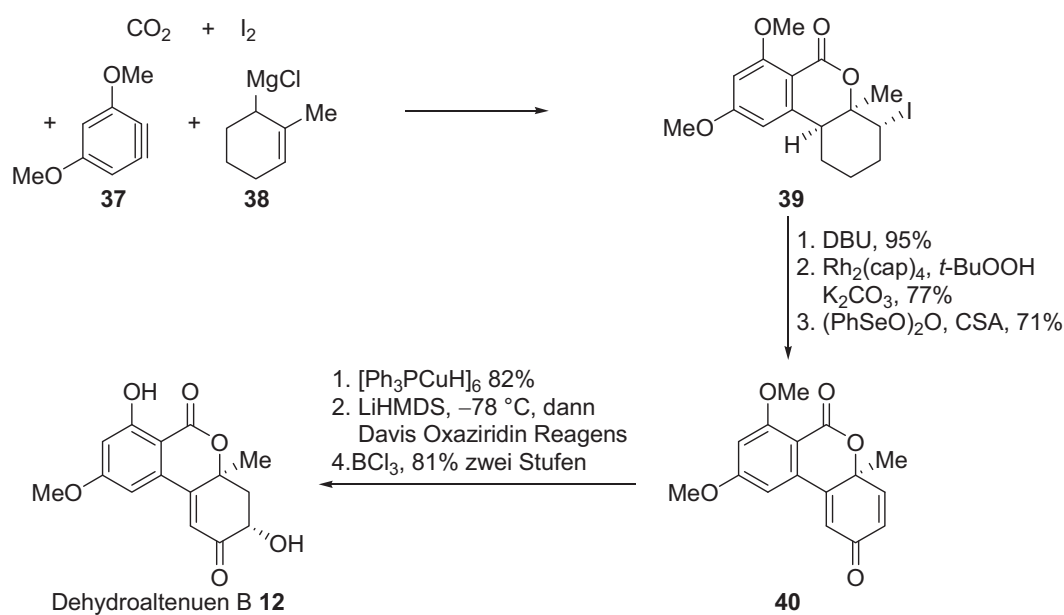
Ein weiterer häufig auftretender *Alternaria*-Metabolit ist das Dehydroaltenusin (**4a/b**). Takahashi *et al.*^[74,75] publizierten 2003 eine Totalsynthese des Naturstoffs **4a/b**. Als Schlüsselschritt dient eine Suzuki-Kreuzkupplung zwischen dem Aryltriflat **34** und der Boronsäure **35**. Beide Moleküle sind in wenigen Schritten zugänglich.



Schema 4: Totalsynthese von Dehydroaltenusin (**4a/b**)

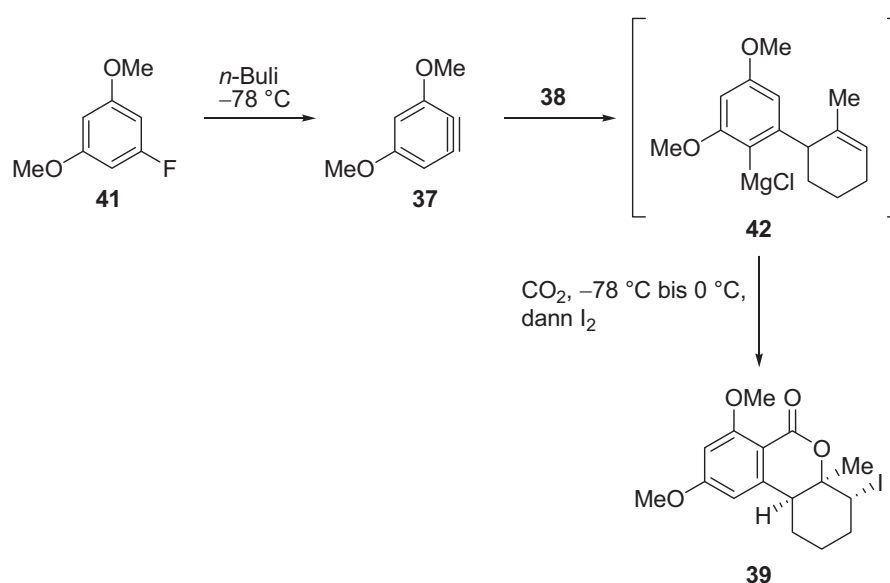
Das entstehende Biaryl **36** wurde durch sequenzielle Abspaltung der Schutzgruppen zu dem Metaboliten Altenusin (**3**) umgesetzt. Die abschließende Oxidation zum Dehydroaltenusin (**4a/b**) wurde unter Verwendung von Eisentrichlorid mit einer Ausbeute von 82% durchgeführt (Schema 4).

Erst kurz vor Abgabe dieser Dissertation wurde eine racemische Totalsynthese von Dehydroaltenuen B (**12**) von Barrett *et al.*^[76] veröffentlicht (Schema 5).



Schema 5: Totalsynthese von Dehydroaltenuen B (**12**)

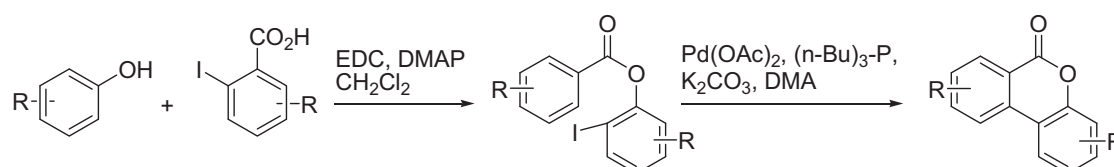
Durch eine „one-pot“ Vier-Komponenten-Kupplungsreaktion konnte das Iodid **37** synthetisiert werden. Hierzu wurde aus dem Arylfluorid **39** mit *n*-Buthyllithium das Arin **40** erzeugt, um dann mit dem Grignardreagens **41** zu der Zwischenstufe **42** zu gelangen. Gefolgt von einer Carboxylierung und Iodlactonisierung wird regioselektiv das Iodid **37** (Schema 6) erhalten. Mit dieser Reaktion konnte das Kohlenstoffskelett des Dehydroaltenuens B (**12**) bereits vollständig aufgebaut werden. In wenigen weiteren Schritten gelangen die Autoren zum fertigen Naturstoff.



Schema 6: Vier-Komponenten Reaktion nach Barrett *et al.*

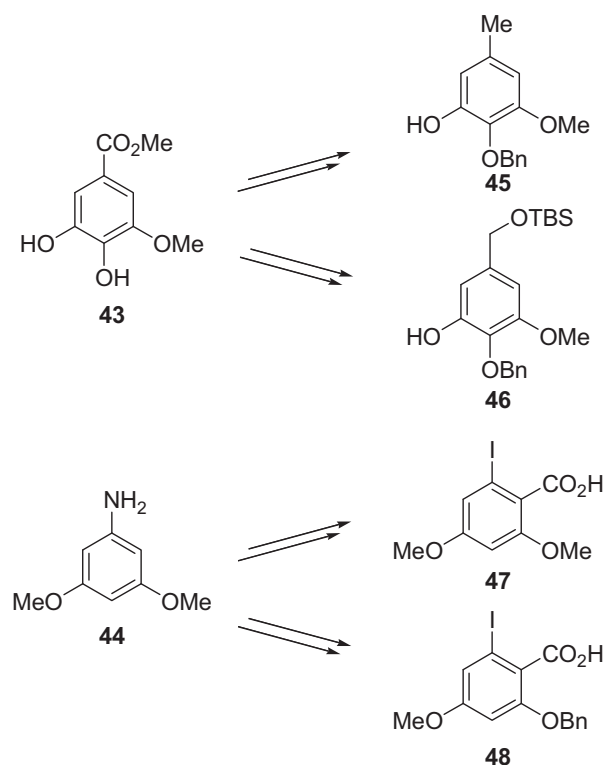
2.4.2 Synthese von Graphislactonen und Ulocladol

Von Abe *et al.*^[77] wurde 2005 eine Totalsynthese der Graphislactone A-D beschrieben. Um das jeweilige Resorcyssäurelacton aufzubauen, werden die beiden Arylbausteine zunächst verestert, und durch eine Palladium-vermittelte Biarylkupplung wird der Ring geschlossen (Schema 7).



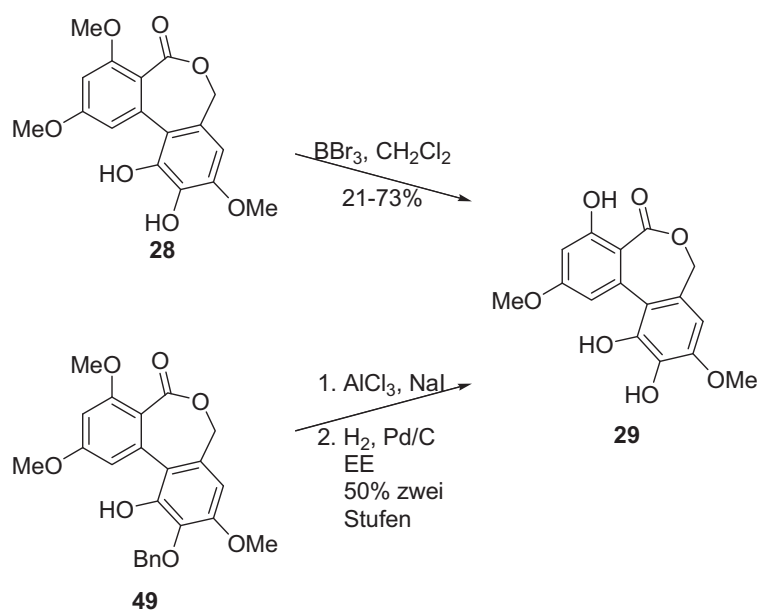
Schema 7: Schlüsselschritt der Graphislacton-Synthesen

Die benötigten Aryleinheiten **45** und **46** sind aus 3,4-Dihydroxy-5-methoxybenzoesäuremethylester (**43**) zugänglich. Für die Verbindungen **47** und **48** wird 3,5-Dimethoxyanillin (**44**) als Ausgangsverbindung verwendet (Schema 8).



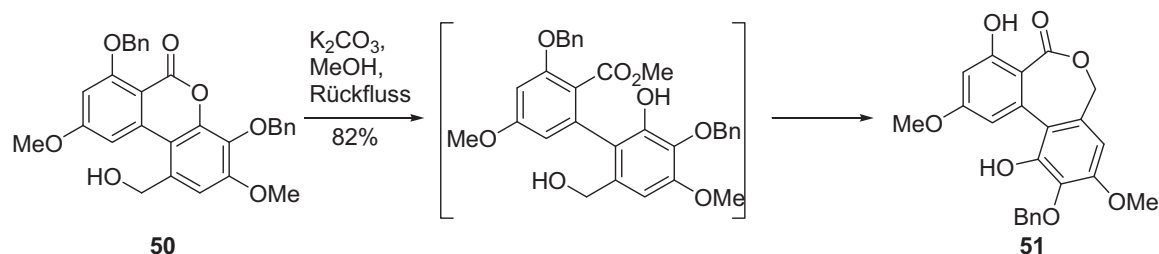
Schema 8: Darstellung der Kupplungskomponenten

Ausgehend von dieser Synthese wurde von den gleichen Autoren auch die Synthese von Ulocladol (**29**) veröffentlicht.^[78] Hier werden drei Möglichkeiten beschrieben, den Metaboliten **29** aufzubauen. Die selektive Demethylierung von Graphislacton D (**27**) zum Ulocladol (**29**) lieferte keine reproduzierbaren Ausbeuten. Aus diesem Grund wurde der Vorläufer **49** von Graphislacton D (**27**) in dieser Reaktion eingesetzt (Schema 9).



Schema 9: Selektive Demethylierung zum Ulocladol (**29**)

Eine weitere Möglichkeit ist die Transformation des Sechsring-Resorcyssäurelactons **50** zu dem entsprechenden Siebenring-Lacton **51**. Diese Sequenz ist durch Methanolyse in nur einem Schritt durchführbar (Schema 10).



Schema 10: Umlactonisierung zum Ulocladol (**29**)

2.5 Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung

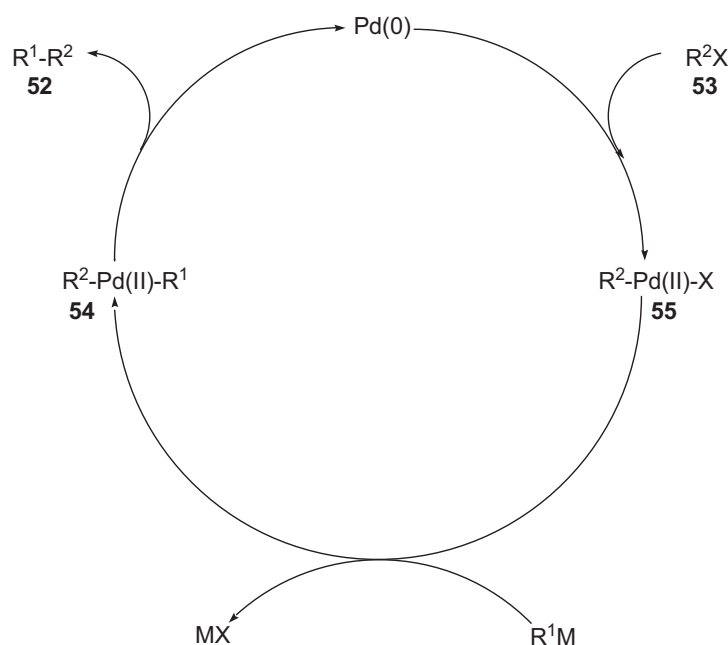
2.5.1 Allgemeines und Mechanismus

Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen gelten als Meilenstein in der organischen Synthese. So stellt die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung einer Boronsäure oder eines Boronsäureesters mit einem organischen Halogenid oder *pseudo*-Halogenid eine der effizientesten Methoden zur Knüpfung von C-C-Bindungen dar.

Anfang der 70er Jahre gab es noch keine generelle Methode zur C-C-Bindungsknüpfung zwischen Vinyl-, Aryl-, oder Alkenyl-Spezies. 1972 publizierten Kumada^[79] und Corriu^[80] unabhängig voneinander Ni(II)-katalysierte Reaktionen von Grignard-Reagenzien mit Aryl-

und Alkenylhalogeniden, worauf viele Kupplungsreaktionen unter Palladiumkatalyse folgten. Mitte der 70er Jahre begannen Suzuki *et al.* auf der Suche nach einer regio- und stereoselektiven Synthese für konjugierte Alkandiene mit der Untersuchung von Kupplungsreaktionen mit Alkenylboranen unter Palladiumkatalyse in Gegenwart einer Base.^[81] Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Gruppen, die sich mit einzelnen Aspekten der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung beschäftigen. Für die Totalsynthese von Naturstoffen stellt diese Reaktion eine der wichtigsten Methoden zur C-C Knüpfung dar.^[82] So werden Katalysator-Systeme entwickelt, um auch nicht aktivierte und sterisch anspruchsvolle Substrate zu koppeln.^[83] Wasser als Solvens oder Co-Solvans spielt durchaus eine wichtige Rolle auch in Hinsicht auf die industrielle Anwendung, für die es immer noch schwierig ist, Kreuzkupplungen im Tonnenmaßstab durchzuführen.^[84,85] Über viele außergewöhnliche Methoden und seltene Substrate, die publiziert worden sind, geben Alonso, Beletskaya und Yus einen kritischen Überblick.^[86]

Der Mechanismus (Schema 11) der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung besteht aus oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung und wird durch den folgenden Katalysezyklus beschrieben:

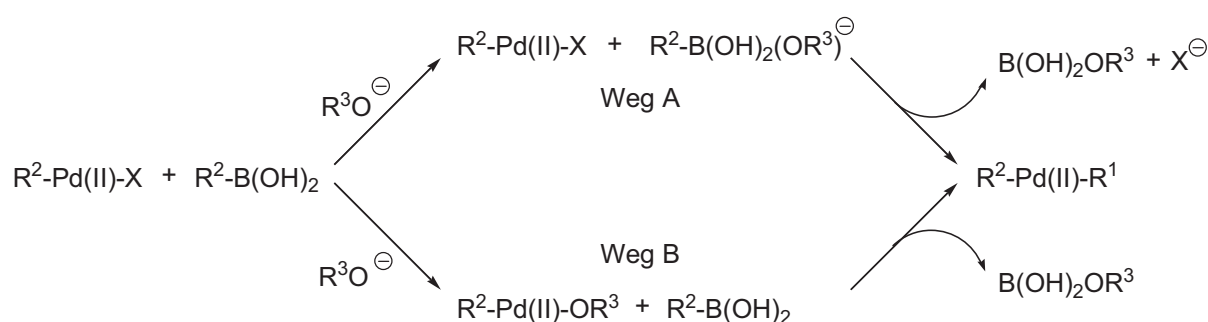


Schema 11: Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung^[87]

Zuerst erfolgt die meistens geschwindigkeitsbestimmende oxidative Addition des Halogens **53** an das $\text{Pd}(0)$ -Zentrum und bildet einen stabilen *trans- σ -Pd(II)*-Komplex **55**. Die relative Reaktivität des Substrates nimmt in der Reihe $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$ ab. Die Aktivität

von Aryl- und 1-Alkylhalogenen wird durch elektronenziehende Gruppen erhöht, während elektronenschiebende Substituenten die Reaktivität herabsetzen. Durch Transmetallierung entsteht ein Pd(II)-Komplex **54**, der die beiden zu verknüpfenden Gruppen enthält. In der anschließenden reduktiven Eliminierung des Produkts **52** wird der aktive Pd(0)-Katalysator wieder freigesetzt.^[87,88]

Der Mechanismus der Transmetallierung ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Zur Rolle der Base in der Reaktion werden zwei Modelle diskutiert (Schema 12).^[89,90]



Schema 12: Modelle für die Transmetallierung

Die erste Möglichkeit besteht darin, dass die Base mit der Boronsäure einen Boronatkomplex ausbildet und die Transmetallierung anschließend abläuft (Weg A). Verfolgt die Base den Weg B, so wird durch Substitution des Halogens zunächst ein Alkoxo-Palladium-Komplex gebildet, der dann die Transmetallierung mit der Boronspezies eingeht.

2.5.2 Katalysatoren

Neben den traditionellen Katalysatorsystemen basierend auf Pd(0) und Pd(II)-Derivaten wie z.B. $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ oder $PdCl_2(dppf)$ in Kombination mit PPh_3 oder anderen Phosphinliganden wurde viel Arbeit in die Suche nach hochaktiven, stabilen, kostengünstigen und einfach darzustellenden Katalysatorsystemen investiert.

Auf Pd(0) oder Pd(II) basierende Katalysatorsysteme mit elektronenreichen, sterisch anspruchsvollen Phosphin-Liganden wie z.B. $P(t-Bu)_3/Pd_2(dba)_3$ ^[91] und **56**^[92] (Schema 9) zeigen sehr gute Ergebnisse bei Reaktionen mit gehinderten, mehrfach *ortho*-substituierten Biarylen^[91] und der Kupplung von 9-Alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonanen.^[93] Systeme wie $PMe_3/Pd_2(dba)_3$ erzielen gute Ergebnisse bei Kreuzkupplungen mit elektronenarmen Arylfluoriden.^[94] Die Reaktionen sind mit geringer Katalysatorbeladung, bei Kupplungen von Arylbromiden und Arylchloriden und sogar bei Raumtemperatur möglich.^[95]

Palladazyklen sind luft- und thermisch stabil und erreichen sehr hohe turn-over-numbers und turn-over-frequencies. Verbindungen wie **57** werden als Katalysator-Vorläufer für die Kupplung von aktivierten und nicht aktivierten Arylchloriden eingesetzt und sprechen gut auf Recycling-Protokolle an.^[83]

N-Heterozyklische Carben-Liganden (NHC) zeigen als Präkatalysatoren eine sehr hohe Aktivität bei Suzuki-Kreuzkupplungen. Mit dem Komplex **58** sind Reaktionen bei Raumtemperatur und in kurzer Reaktionszeit möglich. Als Substrate wurden Aryltriflate, Arylbromide und Arylchloride eingesetzt. Weiterhin wurde festgestellt, dass die hohe Aktivität von Palladazyklen durch den Einsatz von NHC-Liganden (**59**) noch verstärkt wird.^[96]

Wasserlösliche Katalysatorsysteme wie **60** können einfach von den in organischen Lösungsmitteln löslichen Produkten abgetrennt werden. Diese Systeme werden in einem Zweiphasen-System angewendet und sind verglichen mit homogener Katalyse vor allem für die industrielle Produktion von Interesse.^[83]

Ligandenlose Katalysatoren bieten den Vorteil, dass teure und schwierig darzustellende Pd-Komplexe nicht erforderlich sind. Als Beispiel kann hier Pd(OAc)₂ in einem Lösungsmittelgemisch TBAB/H₂O^[97] oder Pd/C^[98] genannt werden. Als Nachteil ist zu nennen, dass Reaktionen in wässrigem Medium sehr schnell verlaufen, jedoch oft keinen vollständigen Umsatz aufweisen.^[83]

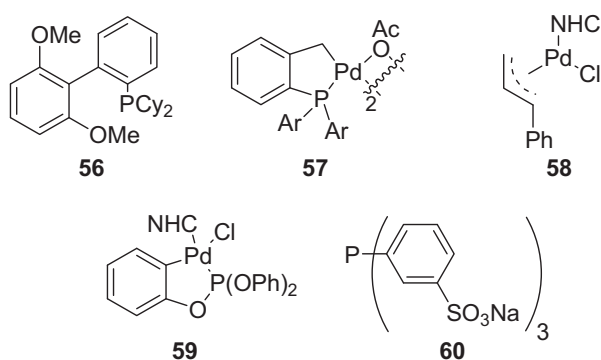
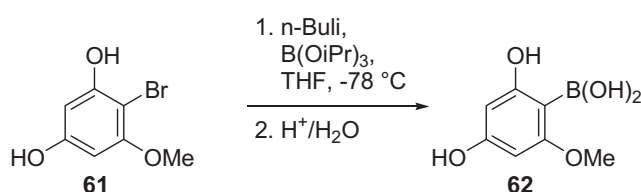


Abbildung 9: Katalysatorsysteme

2.5.3 Darstellung der Boronkomponenten

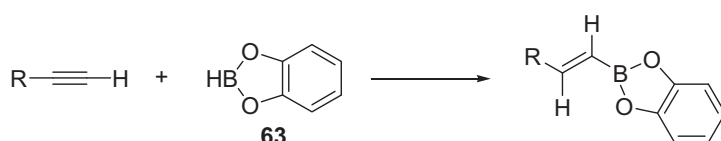
Für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung können Boronsäuren, Boronsäureester und in den letzten Jahren vermehrt auch organische Trifluorborate eingesetzt werden. Die klassische Synthese von Aryl- und Alkenylboronsäuren und deren Ester mit Grignard-Reagenzien ist eine effektive Methode, um relativ einfache Borverbindungen in großen Mengen darzustellen.

Die erste selektive Methode zum Aufbau von Alkenylboronsäuren war die Reaktion von (*Z*)- oder (*E*)-2-Buten-2-ylmagnesiumbromid mit Trimethylborat.^[99] Diese Reaktionen weisen jedoch immer Nebenreaktionen zum falschen Diastereomer, zur Bisalkylierung oder zu Trialkylboranen auf. Einen anderen Zugang bietet die Umsetzung von organischen Lithiumverbindungen mit Triisopropylboraten, die nach Behandeln mit wässriger HCl direkt zu den Alkyl-, Aryl-, und 1-Alkenylboronsäureestern führt. Diese Methode wurde unter anderen zur Totalsynthese von Alternariol genutzt.^[72]



Schema 13: Darstellung der Boronsäure zur Synthese von Alternariol

Die Hydroborierung mit 9-BBN an 1-Alkene toleriert eine Vielzahl funktioneller Gruppen und liefert quantitative Ausbeuten. Ein Nachteil ist allerdings, dass diese Verbindungen nicht luftstabil sind und sich somit schwer isolieren und reinigen lassen. Aus diesem Grund wird die Kreuzkupplung mit 9-BBN-Komponenten oft *in situ* direkt nach der Hydroborierung durchgeführt.^[100] Eine sehr gebräuchliche Hydroborierung ist die stereoselektive Reaktion von terminalen Alkinen mit Catecholboran **63** (Schema 14) zur Synthese von Alkenylboronsäuren und -estern. Allerdings können so nur anti-Markownikow-Produkte erhalten werden.^[87]

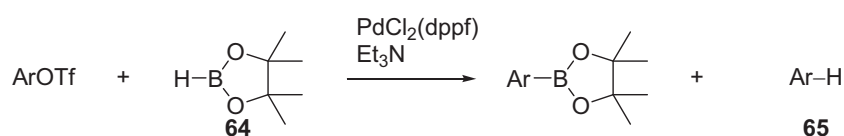


Schema 14: Hydroborierung mit Catecholboran

Diisopinocampheylboran als Borreagenz für eine Hydroborierung stellt eine asymmetrische Variante dar.^[87]

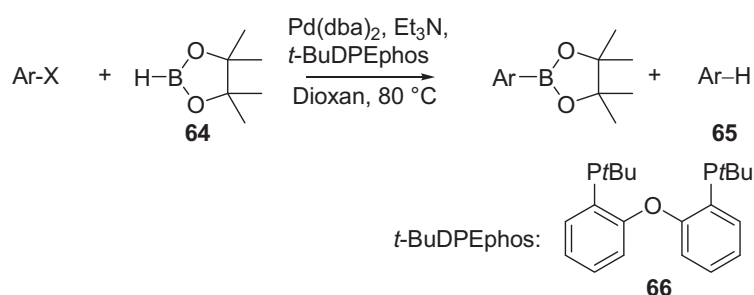
Arylboronsäuren und -ester können auch durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen synthetisiert werden. Miyaura *et al.*^[101] publizierten 1995 eine „one step“-Synthese für einen 1-Alkenylboronsäureester. Bis(pinakolata)diboran wurde mit 1-Alkenylhalogeniden oder -triflaten in Gegenwart katalytischer Mengen $\text{Pd}(0)$ und einer Base umgesetzt. Diese Reaktion toleriert eine große Anzahl an Funktionalitäten und es können substituierte Aryl- und

Allylboronsäureester dargestellt werden. Die Verwendung von Pinakolboran (**64**) zeigt in den Kreuzkupplungsreaktionen nach Miyaura auch sehr gute Ergebnisse. Diese Dialkoxyborane sind einfacher und günstiger zugänglich als die Diboran-Spezies und tolerieren ebenfalls eine breite Vielfalt an funktionellen Gruppen.^[102] Als Katalysator in der Kreuzkupplung wurde von Miyaura und Masuda meist $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ eingesetzt (Schema 15). Dieses Katalysatorsystem hatte den Nachteil, ein unerwünschtes Nebenprodukt in Form der reduzierten Verbindung **65** zu liefern.



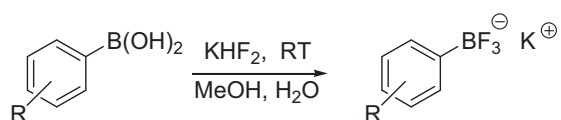
Schema 15: Verwendung von Pinakolboran mit $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ als Katalysator

Buchwald entwickelte mit DPEphos einen Phosphinliganden der wesentlich bessere Ergebnisse erzielte. Generell ist es schwierig, elektronenarme oder ortho-ortho' substituierte Arylbromide oder Arylchloride herzustellen. Hier konnte auch DPEphos (**66**) noch keine Verbesserung erzielen. Durch Ligandenscreening gelang es Murata *et al.* ein Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{dba})_2/t\text{-Bu-DPEphos}$, (Schema 16) zu finden, welches es möglich macht, sterisch gehinderte Arylbromide und elektronenreiche Arylchloride darzustellen und nur geringe Mengen (16%) an reduziertem Nebenprodukt **65** zu erhalten.^[103]



Schema 16: Neue Phosphinliganden für die Synthese von Arylboronsäureestern

Eine weitere Klasse von Organobor-Verbindungen stellen Trifluororganoborate dar. 1995 publizierten Vedejs *et al.*^[104] eine effiziente Methode, um Aryltrifluorborate aus Arylboronsäuren unter Verwendung von KHF_2 in wässrigem Methanol zu synthetisieren (Schema 17). Unter diesen Bedingungen reagierten Boroxine oder Boronsäuredimere, deren Auftreten bei isolierten Boronsäuren sonst häufig stöchiometrische Probleme bereitet, ebenso gut.^[105] Mittlerweile sind viele organische Trifluorboronate kommerziell erhältlich.



Schema 17: Darstellung von Trifluoroboraten nach Vedejs

Diese Verbindungen bieten viele Vorteile: Sie zeigen eine hohe Stabilität gegenüber Luft und Wasser, was sonst bei Vinyl-, Alkyl- und Alkynylboronsäuren nicht der Fall ist. Darüber hinaus sind sie nicht hygroskopisch, können bei Raumtemperatur gelagert werden und KHF_2 ist kostengünstiger als Catechol oder Pinakolboran. Mit organischen Trifluoroboraten wurden bisher viele neue Methoden und Anwendungen auf dem Gebiet der Suzuki-Miyaura Kreuzkupplungen und im Bereich der pharmazeutischen Industrie geschaffen. Die steigende Anzahl an Publikationen und Experimenten in den letzten sechs Jahren lässt darauf schließen, dass hier noch viel Potential gesehen wird.^[106]

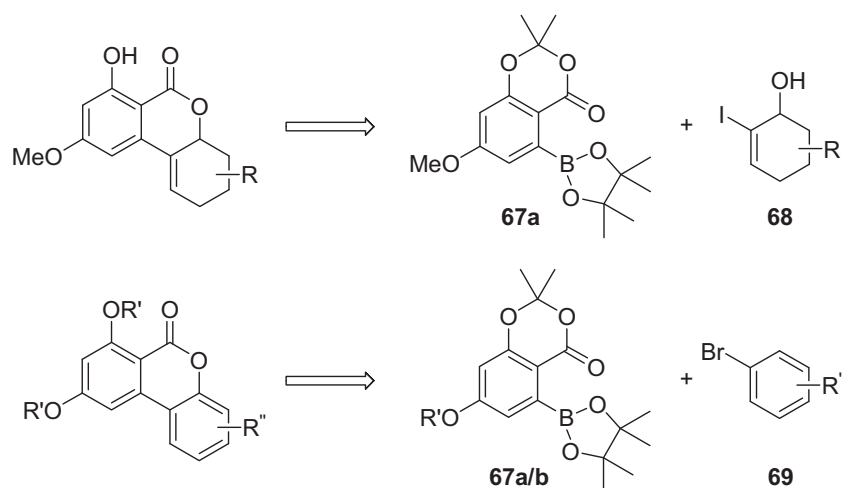
3. Aufgabenstellung

Alternaria *ssp.* sind ubiquitär auftretende Schimmelpilze, über deren mögliches Gefährdungspotential bislang noch keine ausreichenden Daten vorliegen. Durch eine mikrobiologische Synthese sind viele der Metabolite in nur sehr geringen Mengen für toxikologische Tests und Metabolismusstudien zugänglich.

Ziel dieser Arbeit war es, einen effizienten synthetischen Zugang zu verschiedenen *Alternaria*-Metaboliten und den strukturverwandten Graphislactonen zu entwickeln.

Das Grundgerüst der dargestellten Verbindungen bildet ein Resorcylsäurelacton, welches sich retrosynthetisch in zwei Fragmente unterteilen lässt. Als Schlüsselschritt wurde eine Palladium-katalysierte Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung verwendet. Da die eine Seite der Naturstoffe immer aus dem gleichen aromatischen Fragment besteht, sollte eine flexible Synthese erarbeitet werden, mit der es möglich ist, aus nur einem Vorläufer zu allen Metaboliten zu gelangen.

Das andere Fragment der Naturstoffe besteht im Fall der *Alternaria*-Metaboliten aus unterschiedlich substituierten Cyclohexenol-Einheiten **68**. Für die Graphislactone werden hochsubstituierte Aromaten **69** benötigt. Es sollten Synthesesequenzen für diese Fragmente entwickelt werden, mit denen jeweils ein Zugang zu mehreren Vorläufern möglich ist.



R = OH, Me
R' = Me, H
R'' = OH, OMe

Schema 18: Retrosynthese der synthetisierten Metaboliten

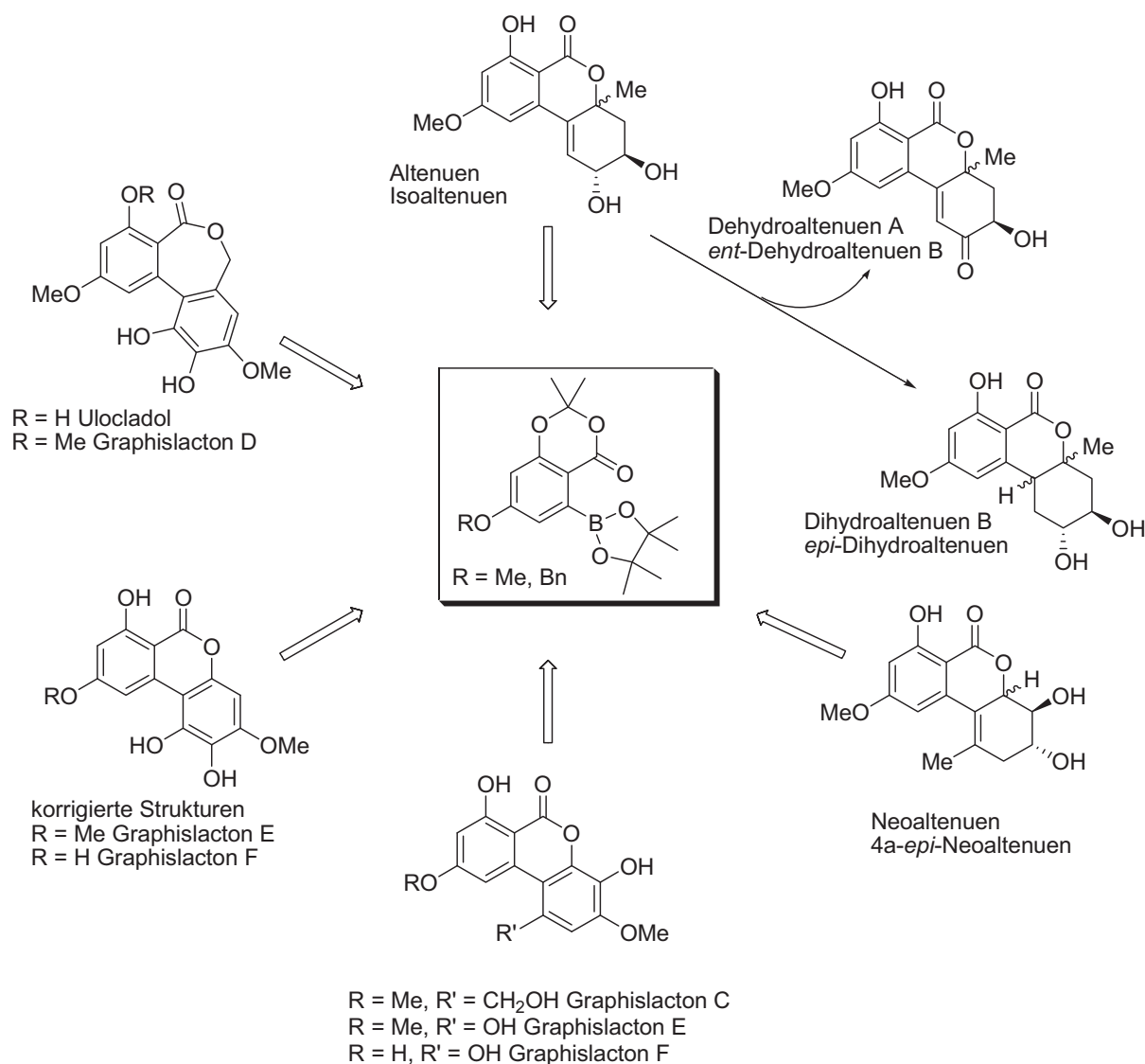
4. Hauptteil

4.1 Retrosynthese der Totalsynthesen

4.1.1 Allgemeines

Bei den synthetisierten Metaboliten (Schema 19) handelt es sich um Resorcylsäurelactone, die sich retrosynthetisch in zwei Fragmente zerlegen lassen. Der nordwestliche Baustein besteht aus einer *meta*-substituierten Aryleinheit, die sich bei allen Molekülen nur durch die Art der Substituenten (OH oder OMe) unterscheidet. Für eine modulare und effiziente Synthesestrategie sollte ein Fragment entwickelt werden, das sich durch einfache Variation der Schutzgruppen für alle Totalsynthesen gleichermaßen verwenden lässt. Das südöstliche Fragment der Resorcylsäurelactone besteht entweder aus hochsubstituierten Aromaten, die ein unterschiedliches Substitutionsmuster aufweisen, oder aus Cyclohexenol-Einheiten, die drei bis vier Stereozentren enthalten.

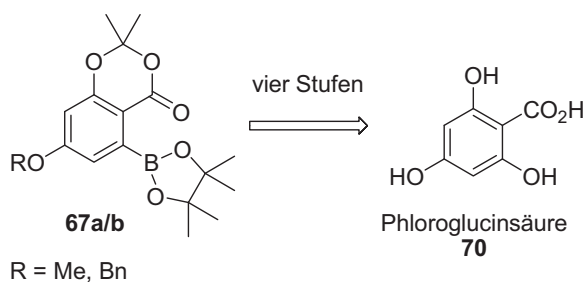
Als Schlüsselschritt zur C-C-Knüpfung für die Synthesen wurde eine Suzuki-Kreuzkupplung gewählt. Hierzu wird eine Boronsäure oder ein Boronsäureester benötigt und für den Kupplungspartner kommen Halogenide oder *pseudo*-Halogenide in Frage.



Schema 19: Übersicht der synthetisierten Resorcylsäurelactone

4.1.2 Die Boronsäureester

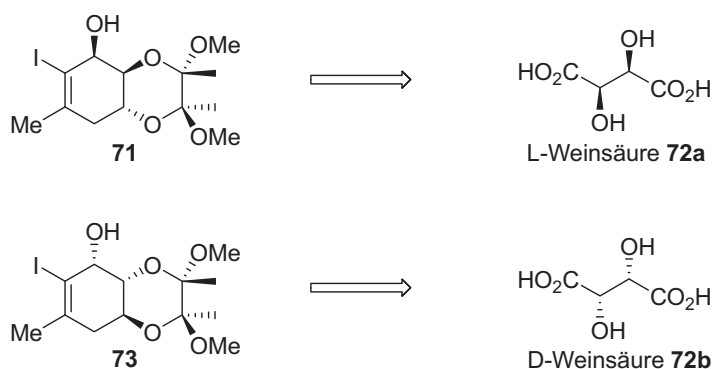
Der verwendete Boronsäureester **67a** ist in nur vier Schritten aus der kostengünstigen Phloroglucinsäure (**70**) zugänglich (Schema 20) und wurde unter dem Gesichtspunkt, ihn für alle Synthesen einsetzen zu können, entwickelt. Für die Synthese von Graphislacton F (**31**) ist ein Derivat **67b** des Boronsäureesters notwendig, das sich durch einen Benzyl- statt eines Methylethersubstituenten von Verbindung **67a** unterscheidet. Dieser Boronsäureester **67b** konnte durch die gleiche Synthesesequenz aufgebaut werden.



Schema 20: Retrosynthese des Boronsäureesters **67a/b**

4.1.3 Cyclohexenol-Derivate ausgehend von Wein- und (–)-Chinasäure

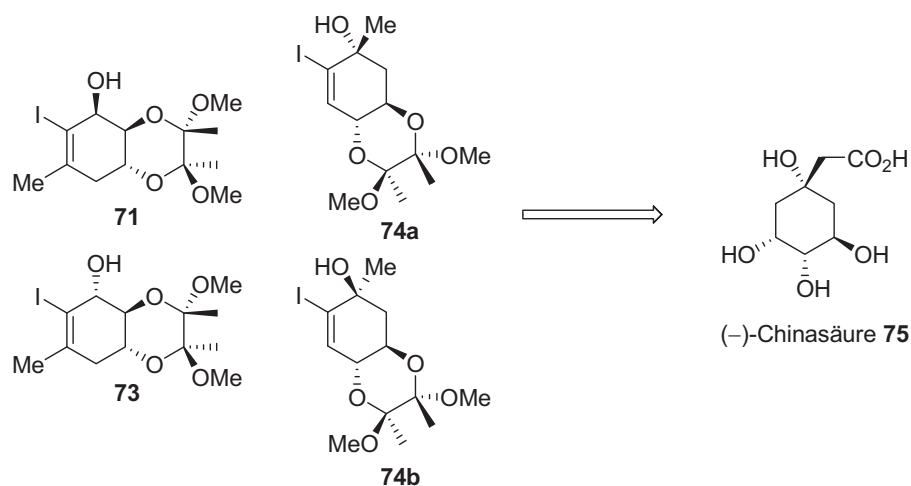
Die Cyclohexenol-Derivate **71** und **73** für die Totalsynthese von Neoaltenuen (**7**) sollten ausgehend von Weinsäure (**72a/b**) zugänglich sein (Schema 21). Der Vorteil bei der Verwendung von Weinsäure liegt darin, dass durch die beiden vicinalen *trans*-ständigen Hydroxylgruppen im Molekül bereits zwei der benötigten Stereozentren vorhanden sind. Durch Verwendung von D- bzw. L-Weinsäure (**72a/b**) sollten beide Enantiomere darstellbar sein. Da die absolute Konfiguration des Naturstoffs **7** bisher nicht geklärt ist und auch keine Drehwerte publiziert sind, wäre dies von großem Nutzen. Diese Synthesestrategie führte aber nicht zu den Zielmolekülen **71** und **73**, worauf nach anderen Wegen gesucht wurde.



Schema 21: Enantiomere die aus D-bzw. L-Weinsäure (**72a/b**) zugänglich sind

Einen alternativen Zugang bietet die (–)-Chinasäure (**75**), die ebenfalls schon zwei der benötigten Stereozentren mitbringt. Hier wurden zwei Sequenzen entwickelt, um zu den gewünschten Cyclohexenolen **71/73** zu gelangen. Außerdem konnte zusätzlich noch 4a-*epi*-Neoaltenuen (**131**) dargestellt werden (Schema 22).

Für die Vorläufer der Synthese von Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) sind ebenfalls die Stereozentren aus (–)-Chinasäure (**75**) von Nutzen. Eine Synthese der Vorläufer **74a** und **74b** wurde in fünf Stufen durchgeführt.



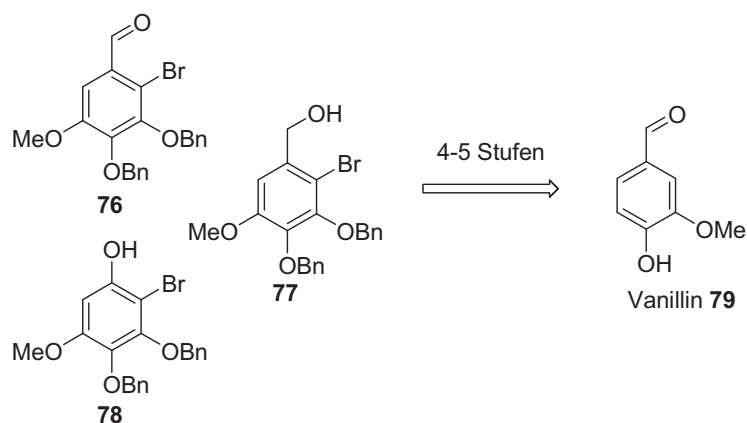
Schema 22: Cyclohexenole, darstellbar aus (-)-Chinasäure (75)

Die Dihydroaltenuene **9/10** und Dehydroaltenuene **11/12** sind durch Hydrierung der Doppelbindung bzw. selektive Oxidation der allylischen Hydroxylgruppe von Altenuen (**5**) bzw. Isoaltenuen (**6**) zugänglich. Durch Oxidation beider Alkoholfunktionen des Altenuens (**5**) oder Isoaltenuen (**6**) entsteht Dehydroaltenusin (**4a/b**).

4.1.4 Aromatische Vorläufer für die Graphislactone und Ulocladol

Um die hochsubstituierten, halogenierten Aromatenverbindungen darzustellen, die für die Synthesen der Graphislactone C-F und Ulocladol (**29**) benötigt werden, wurden verschiedene Synthesestrategien verfolgt.

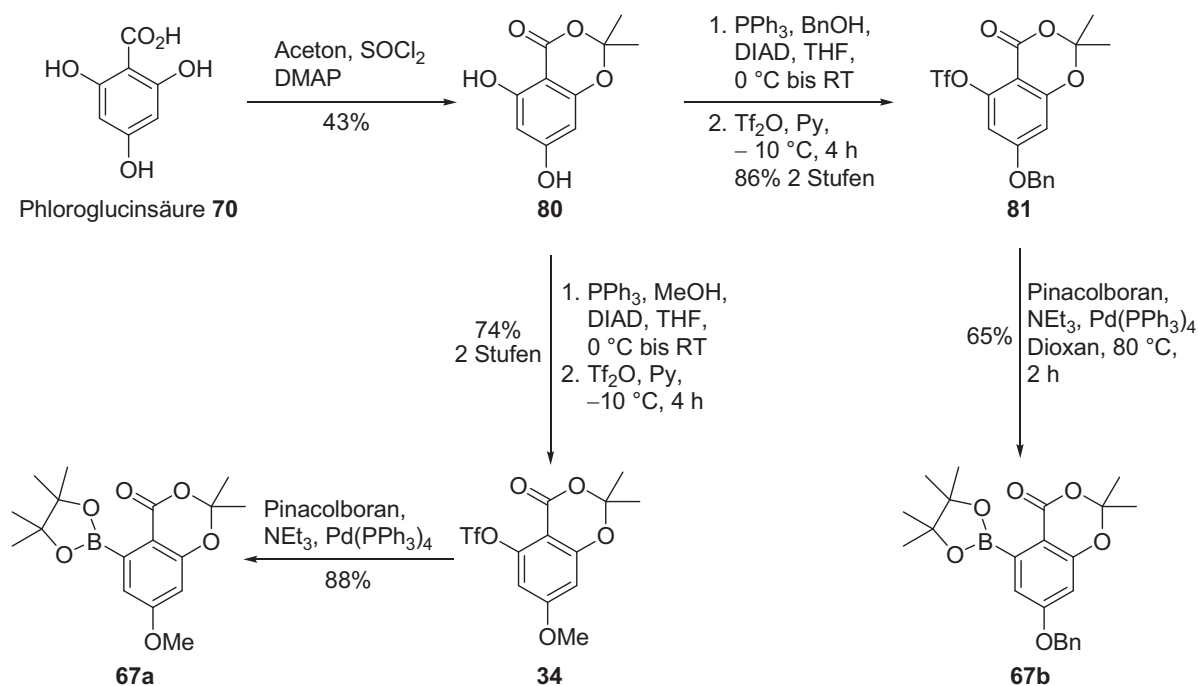
Letztendlich wurde aber Vanillin als Ausgangsmaterial verwendet und eine kurze Synthese über 4-5 Stufen entwickelt (Schema 23). Sowohl die Vorläufer **76** und **78** für die Sechsringlactone Graphislacton C (**27**), E (**30**) und F (**31**), als auch das Kupplungsfragment **77** für die Lactone, die einen Siebenring enthalten (Ulocladol (**29**)) und Graphislacton D (**28**)) konnten durch kleine Modifikationen auf diesem Weg dargestellt werden.



Schema 23: Retrosynthese der aromatischen Fragmente

4.2 Synthese der Boronsäureester **67a/b**

Ausgehend von Phloroglucinsäure (**70**) konnten in vier Stufen die beiden Boronsäureester **67a/b** generiert werden. Die ersten drei Stufen wurden nach einer bekannten Synthese^[107] durchgeführt, wobei sich die Schützung der Säure und eines Phenols zum Acetonid **80** als schwierig erwies. Die angegebene Literaturausbeute von 56% konnte nicht reproduziert werden. Phloroglucinsäure (**70**) ist nur als Monohydrat erhältlich. Erst nach mehreren Versuchen, das Kristallwasser zu entziehen, brachte das Lösen in THF und anschließendes Trocknen über Na_2SO_4 eine Ausbeutesteigerung von 20% auf 43% (Schema 24). Neben der verwendeten Methode gibt es noch die Möglichkeit, diese Schutzgruppe nach Danishefsky *et al.*^[108] unter Verwendung von Trifluoressigsäure-Trifluoressigsäureanhydrid einzuführen. Das gelingt ebenfalls mit einer Ausbeute von 43%, allerdings ist dies die kostenintensivere Variante.



Schema 24: Syntheseweg für die Boronsäureester **67a/b**

Durch eine selektive Veretherung der Phenolfunktion *para*-ständig zur Säure wurde entweder eine Methyl- oder eine Benzylgruppe eingeführt. Der Benzylether ermöglicht eine spätere orthogonale Abspaltung gegenüber anderen Methyletherfunktionen im Molekül. Nach der Umsetzung zum Triflat (**34/81**) sollte die Reaktion zum Boronsäureester (**67a/b**) erfolgen. Hierzu wurde eine Palladium-katalysierte Miyaura-Kreuzkupplung angewendet. Als erstes wurde Bis(pinacolata)diboron als Borylierungsreagens eingesetzt, mit KOAc als Base, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ als Katalysator und DMSO als Lösungsmittel. Nach vier Stunden bei 80 °C wurde ein vollständiger Umsatz detektiert, es konnte aber kein Boronsäureester erhalten werden, sondern nur das entsprechende Phenol. Ein weiterer Versuch mit DMF als Lösungsmittel führte zu dem gleichen Ergebnis.

Dialkylborane wie Pinacolboran (**64**) zeigen eine größere Reaktivität und einige andere Vorteile verglichen mit den Diboran-Spezies (s. Abschnitt 2.5.3). Mit 5 mol% $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ als Katalysator und Dioxan als Lösungsmittel konnte nach vier Stunden bei 80 °C das Produkt **67a** mit 34% Ausbeute isoliert werden, allerdings wurden auch große Mengen an reduziertem Aryltriflat **65** erhalten. Die Ausbeute konnte mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysator gesteigert werden. Durch kürzere Reaktionszeit war es möglich, das Produkt **67a** mit einer Ausbeute von bis zu 88% zu erhalten und das reduzierte Nebenprodukt **65** zurückzudrängen. Der Boronsäureester **67b** ließ sich unter den gleichen Bedingungen darstellen.

Tabelle 1: Optimierungsversuche zur Darstellung des Boronsäureesters **67a**

Eintrag	Boronverbindung	Katalysator	LM, Bedingungen	Base	Ausbeute
1	1.1 eq Bispinacolatadiboran	3 mol% PdCl ₂ (dppf)	DMSO 4 h, 80 °C	3 eq KOAc	Nur NP 191
2	1.1 eq Bispinacolatadiboran	3 mol% PdCl ₂ (dppf)	DMF 4 h, 80 °C	3 eq KOAc	Nur NP 191
3	3 eq Pinakolboran	5 mol% PdCl ₂ (dppf)	Dioxan 4 h, 80 °C	3 eq Et ₃ N	34%
4	3 eq Pinakolboran	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan, 4 h, 80 °C	3 eq Et ₃ N	53%
5	3 eq Pinakolboran	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan, 2 h, 80 °C	3 eq Et ₃ N	88%

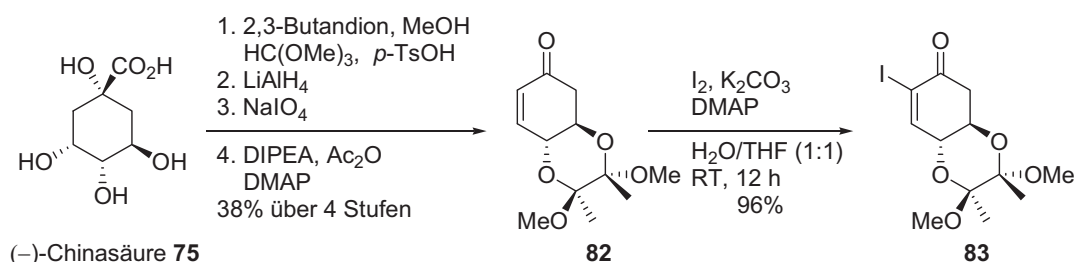
4.3 Totalsynthese von Altenuen und Isoaltenuen

Die Totalsynthese von Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) war bereits Thema meiner Diplomarbeit.^[109] Die Synthese der beiden Verbindungen konnte erarbeitet werden, allerdings mussten noch einige Schritte optimiert werden.

Die beiden *Alternaria*-Metaboliten **5/6** sind Diastereomere und unterscheiden sich nur in der Konfiguration am 4a-Stereozentrum. Die absolute Konfiguration der beiden Metaboliten konnte bisher trotz einer Kristallstruktur von Altenuen nicht aufgeklärt werden.^[30] Die Entscheidung für die Synthese eines der beiden möglichen Enantiomere fiel deshalb willkürlich. Durch die konvergente Synthesestrategie können ausgehend von denselben Ausgangsverbindungen beide diastereomeren Naturstoffe aufgebaut werden. Als Schlüsselschritt diente eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung. Für diese und auch alle folgenden Synthesen wurde der Boronsäureester **67a** (Abschnitt 4.2) entwickelt. Als Kupplungspartner wurden die iodierten Cyclohexenole **74a/b** eingesetzt, die in fünf Schritten ausgehend von (–)-Chinasäure (**75**) dargestellt werden konnten. (–)-Chinasäure (**75**) hat den Vorteil, bereits zwei der benötigten Stereozentren zu enthalten. Das dritte Stereozentrum wurde erst auf der letzten Stufe vor der Kreuzkupplung durch eine 1,2-Addition an das Cyclohexenon **83** erzeugt und so zwischen den beiden Diastereomeren für Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) unterschieden.

Die ersten vier Stufen^[110] sind bereits in der Synthese von Dehydroaltenusin angewendet worden. Für die Reduktion zum Triol wurde jedoch LiAlH₄ statt DIBAL benutzt, da so eine

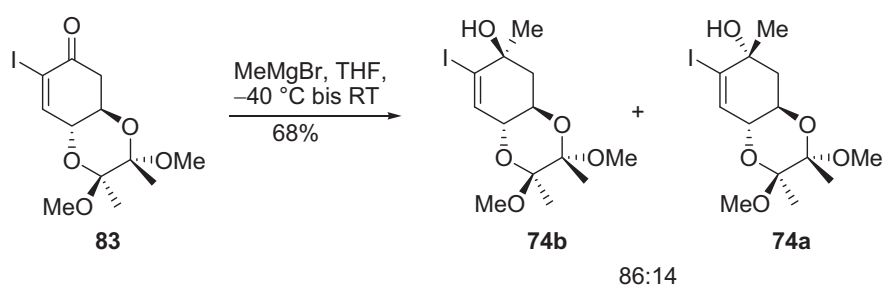
Aufreinigung durch Chromatographie nach der Periodatspaltung nicht mehr nötig war und dies die kostengünstigere Methode ist.



Schema 25: Syntheseweg ausgehend von (-)-Chinasäure **75**

Die Iodierung des Enons **82** wurde durch eine Morita-Baylis-Hillman-Reaktion realisiert, wobei zunächst auf Bedingungen von Maycock^[111] zurückgegriffen wurde. Hier wurde Iod mit DMAP als Katalysator in CCl₄/Pyridin als Lösungsmittelgemisch umgesetzt. Die Literatausbeute von 90% konnte nicht reproduziert werden, und bei Ansatzgrößen von über 3 mmol konnten nur noch Ausbeuten von 60% erreicht werden. Cran *et al.*^[112] untersuchten α -Iodierungen an α,β -ungesättigten Carbonylen und stellten fest, dass H₂O/THF als Lösungsmittelgemisch wesentlich bessere Ergebnisse erzielt, weil das gebildete zwitterionische Intermediat besser stabilisiert werden kann. Diese Ergebnisse ließen sich erfolgreich auf das Substrat **82** übertragen (Schema 25).

Der nächste Schritt war eine 1,2-Addition an das iodierte Cyclohexenon **83** (Schema 26).

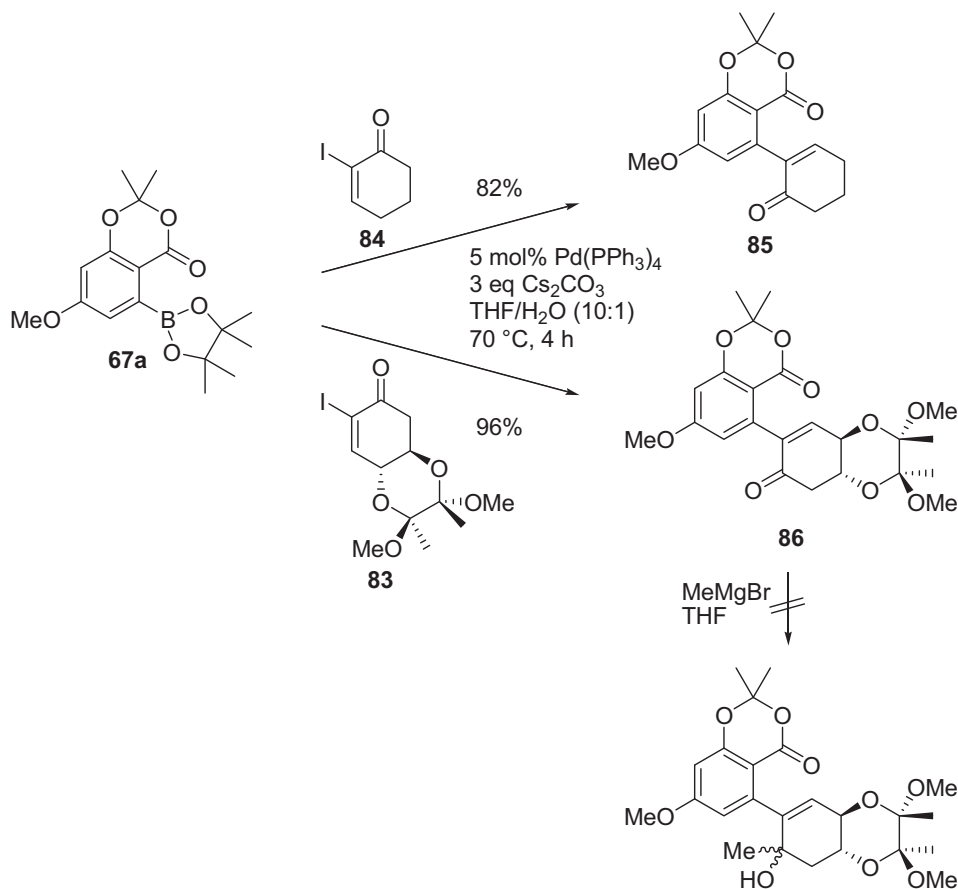


Schema 26: 1,2-Addition an das iodierte Cyclohexenon **83**

Mit MeMgBr in THF bei -40°C bis Raumtemperatur wurde so ein Diastereomerengemisch mit einem Verhältnis von 86:14 zu Gunsten einer axialen Methylgruppe erhalten. Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte durch NOESY-Experimente. Für die Totalsynthese von Isoaltenuen (**6**) ist diese hohe Stereoselektivität von Vorteil, aber für die Synthese des Altenuens (**5**) wird das Unterschussdiastereomer **74a** mit einer äquatorialen Methylgruppe

benötigt. Es wurden ausführliche Untersuchungen durchgeführt, das Diastereomerenverhältnis solcher Substrate zu beeinflussen oder sogar zu invertieren (Abschnitt 4.4). Für das iodierte Cyclohexenon **83** konnte aber keine Veränderung zu Gunsten einer äquatorialen Methylgruppe erreicht werden.

Aus diesem Grund wurde versucht, das iodierte Cyclohexenon **83** für die Suzuki-Kreuzkupplung einzusetzen, um das gekuppelte Substrat **86** anschließend einer 1,2-Addition zu unterwerfen und eventuell so einen Einfluss auf das Verhältnis zu bewirken. Für die Optimierung der Reaktionsbedingungen diente 2-Iodcyclohex-2-enon **84** als Modells substrat. Es konnte unter Verwendung von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysator mit Kaliumcarbonat, Bariumhydroxid oder Kaliumphosphat als Base kein Produkt isoliert werden. Erst mit Cäsiumcarbonat als Base in THF/ H_2O wurde das Produkt **85** in guten Ausbeute von 82% isoliert. Mit dem eigentlichen Fragment **83** konnte die Ausbeute sogar noch auf 96% gesteigert werden. Die folgende Grignard-Addition ließ sich jedoch nicht realisieren, worauf die Suzuki-Kreuzkupplung nach dem ursprünglichen Synthesep lan mit den Diastereomeren **74a** und **74b** durchgeführt wurde.



Schema 27: Suzuki-Kupplung mit Cyclohexenonen

Unter den optimierten Bedingungen für das Cyclohexenon **83** konnten nur 40% bzw. 45% für die Diastereomere **74a** bzw. **74b** erhalten werden. Bei dieser Kupplung wurde überraschenderweise nicht nur die C-C Bindung geknüpft, sondern es wurden unter Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe die entsprechenden Lactone **87** bzw. **88** gebildet.

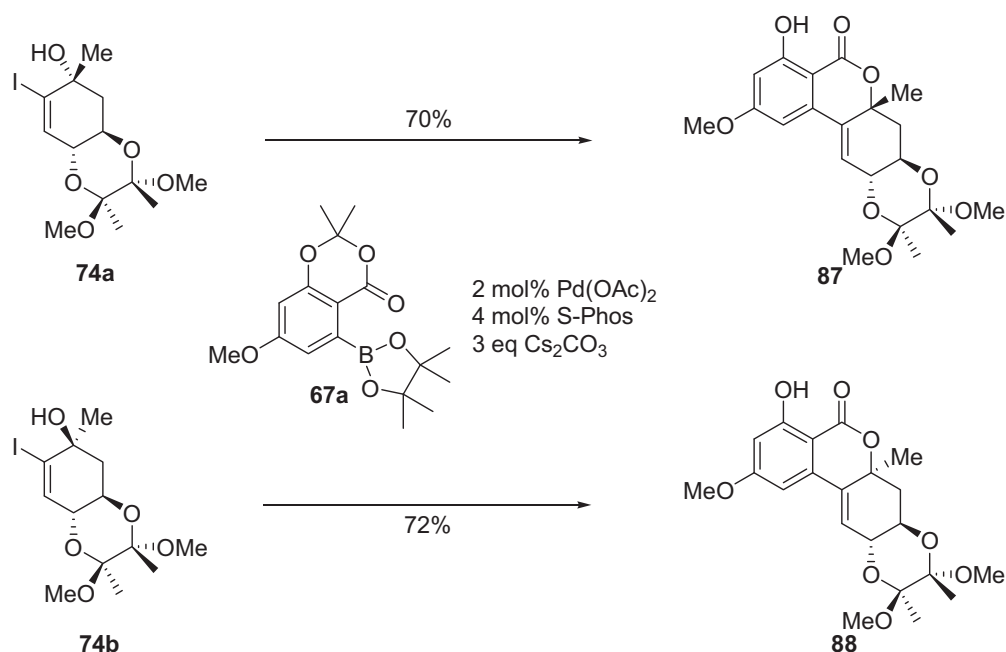
Tabelle 2: Optimierung der Bedingungen mit Iodid **83** und Boronsäureester **67a**

Eintrag	Katalysatorsystem	Bedingungen ^(b)	Ausbeute [%]
1	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄	THF/H ₂ O (10:1), 70 °C, 4 h	45
2	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄	THF/H ₂ O (10:1), MW, 70 °C, 30 min	55
3	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan/H ₂ O (5:1), 80 °C, 4 h	50
4	1.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , 3.6 mol% <i>t</i> Bu ₃ P	Dioxan, 80 °C, 2 h	61
5	1.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , 3.6 mol% <i>t</i> Bu ₃ P	Dioxan/H ₂ O (5:1), 80 °C, 2 h	52
6	2 mol% Pd(OAc) ₂ , 4 mol% S-Phos	Dioxan/H ₂ O (5:1), 80 °C, 2 h	72
7	2 mol% Pd(OAc) ₂ , 4 mol% S-Phos	Dioxan/H ₂ O (5:1), MW, 80 °C, 2 h	55

S-Phos: 2-(Dicyclohexylphosphanyl)-2',6'-dimethoxybiphenyl, (a) 1.0 eq Iodid **83**, 1.3 eq Boronsäureester **67a**, 3 eq Cs₂CO₃, MW: Mikrowellenbestrahlung

Durch den Einsatz der Mikrowellen-Technologie konnte die Ausbeute um 10% gesteigert werden. Der Boronsäureester **67a** stellt ein sterisch anspruchsvolles Substrat für eine Suzuki-Kreuzkupplung dar, welche zusätzlich durch eine *ortho*-Substitution erschwert wird. Durch die Entwicklung von Katalysatorsystemen mit elektronenreichen, sterisch anspruchsvollen Phosphinliganden konnten auch mit solchen Substraten gute Ergebnisse erzielt werden (s. Abschnitt 2.5.2).

Mit dem Katalysatorsystem Pd₂(dba)₃/*t*Bu₃P von Littke und Fu^[113] wurde in Dioxan als Lösungsmittel mit Substrat **74b** eine Ausbeute von 61% erzielt. Die besten Ausbeuten lieferte allerdings das System Pd(PPh₃)₄/S-Phos von Buchwald *et al.*^[114] Mit diesem Katalysator wurden in Dioxan/H₂O als Lösungsmittel 72% Ausbeute erreicht (Schema 28). Dieses Ergebnis ließ sich durch Einsatz einer Mikrowellenapparatur nicht weiter steigern.



Schema 28: Suzuki-Kreuzkupplung mit iodierten Cyclohexenolen

Nach der Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung musste als letzter Schritt die Acetal-Schutzgruppe abgespalten werden. Nach 15-minütiger Behandlung mit einem TFA/H₂O (5:1)-Gemisch konnten die *Alternaria*-Metaboliten Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) mit Ausbeuten von 80% bzw. 85% isoliert werden. Die erste Totalsynthese der Naturstoffe **5** und **6** konnte in zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von jeweils 17% realisiert werden.

Von dem geschützten Kupplungsprodukt **87**, dem Vorläufer für Isoaltenuen konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (Abb. 9), durch welche die Struktur zusätzlich zu den NMR-Experimenten bestätigt wurde.

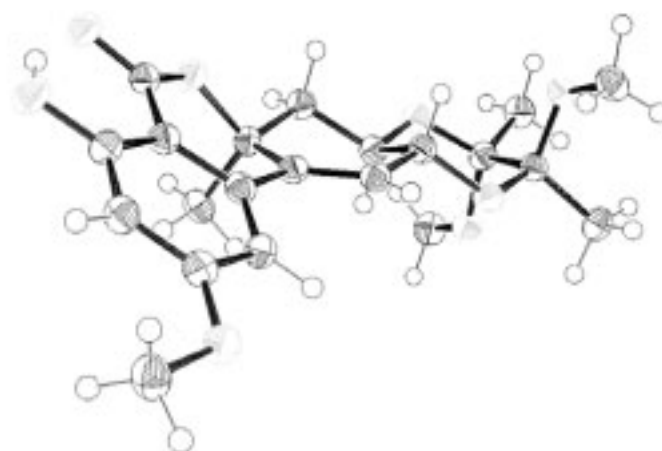


Abbildung 9: Kristallstruktur des geschützten Isoaltenuens (**6**)

Da die absolute Konfiguration der beiden Metaboliten noch nicht geklärt war, sollte dies durch Messung des Drehwertes und Vergleich mit kommerziell erhältlichem mikrobiologisch hergestellten Altenuen (Sigma-Aldrich) möglich sein. Überraschenderweise wies das gekaufte Altenuen einen Drehwert von Null auf. Das synthetisierte Altenuen (**5**) hat jedoch eine spezifische Drehung von -4 . Für eine bessere Quantifizierung wurden deshalb Circular dichroismus-Spektren aufgenommen und mit Hilfe der UV-Vis-Spektren genormt (Abb. 10 und 11). Der Enantiomerenüberschuss des biosynthetisch hergestellten Altenuens (**5**) beträgt demnach nur 2%. Glücklicherweise entspricht das chemisch synthetisierte Enantiomer dem Überschussenantiomer. Für das chemische Isoaltenuen (**6**) wurde ein Drehwert von $+25$ bestimmt. Bis zur Veröffentlichung dieser Totalsynthesen^[115] gab es noch keine Vergleichswerte. Mittlerweile wurden jedoch die von uns bestimmten Drehwerte für Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) durch eine Publikation von Gloer *et al.*^[33] bestätigt. Es wurde also in beiden Fällen das richtige Enantiomer dargestellt. Gründe für die Unregelmäßigkeiten bei der Enantiomerenreinheit des Altenuens (**5**) sind nicht geklärt. Vielleicht werden in der Biosynthese beide Enantiomere produziert oder -unwahrscheinlicher- es kommt bei der Isolierung zur Racemisierung.

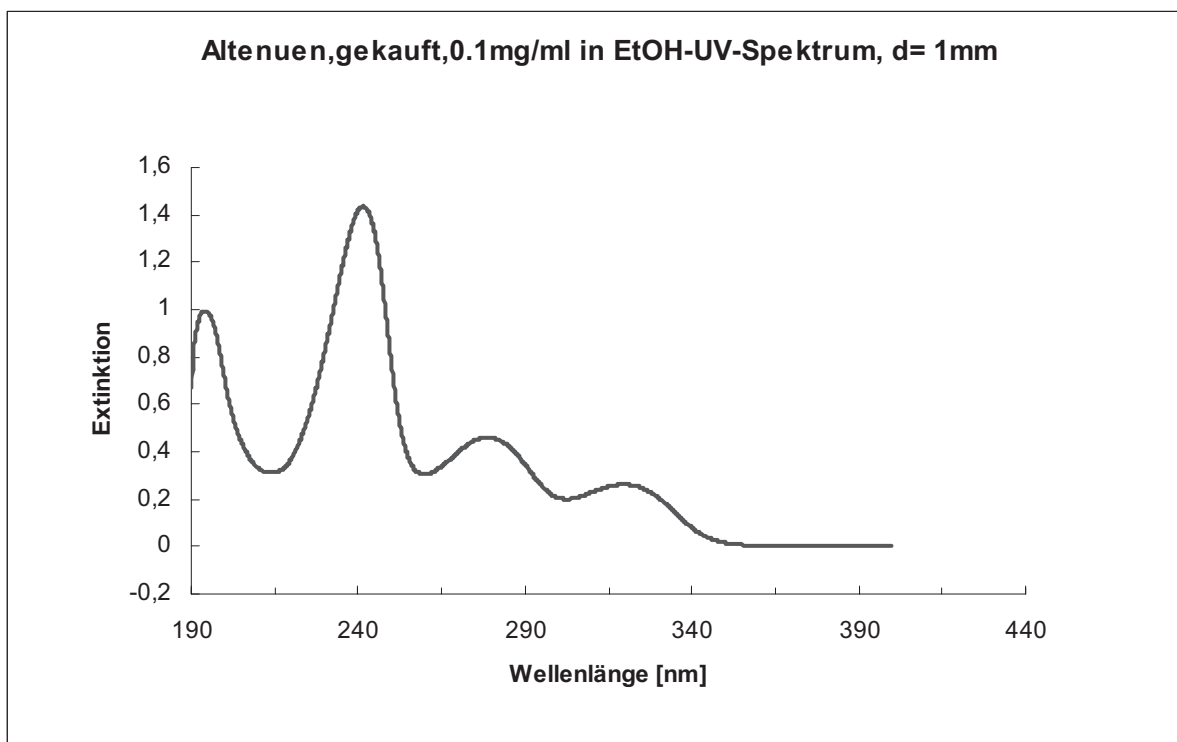
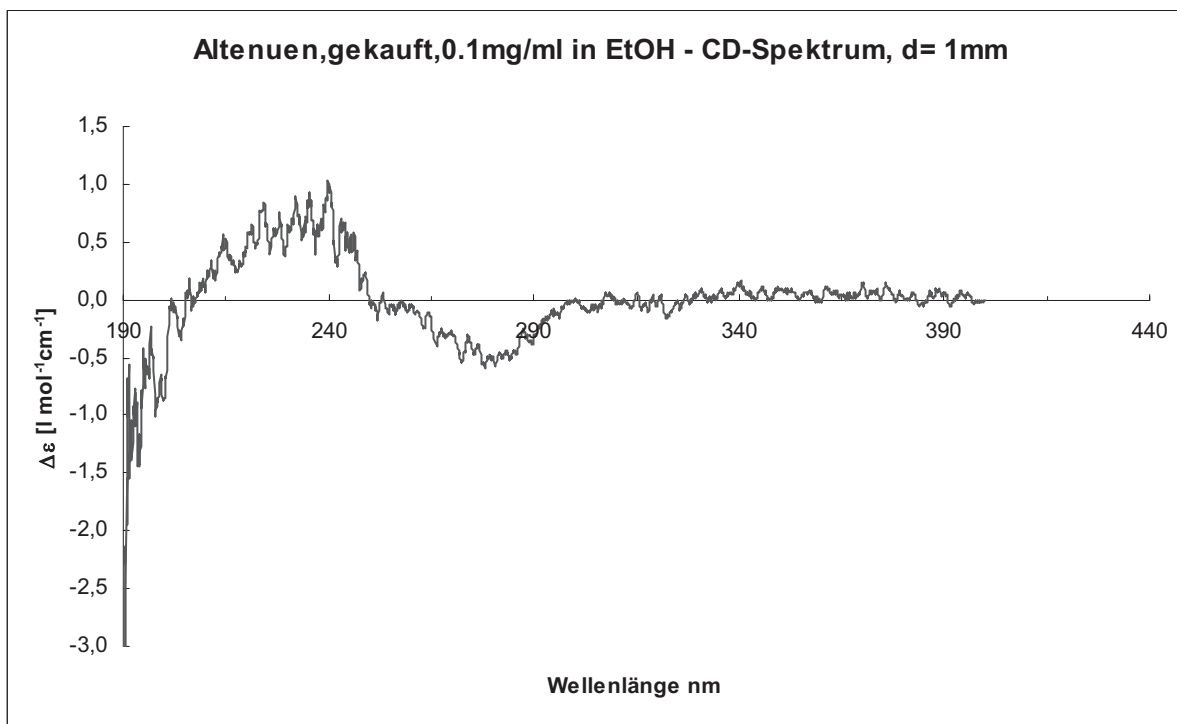


Abbildung 10: CD- und UV-VIS-Spektrum von gekauftem Altenuen

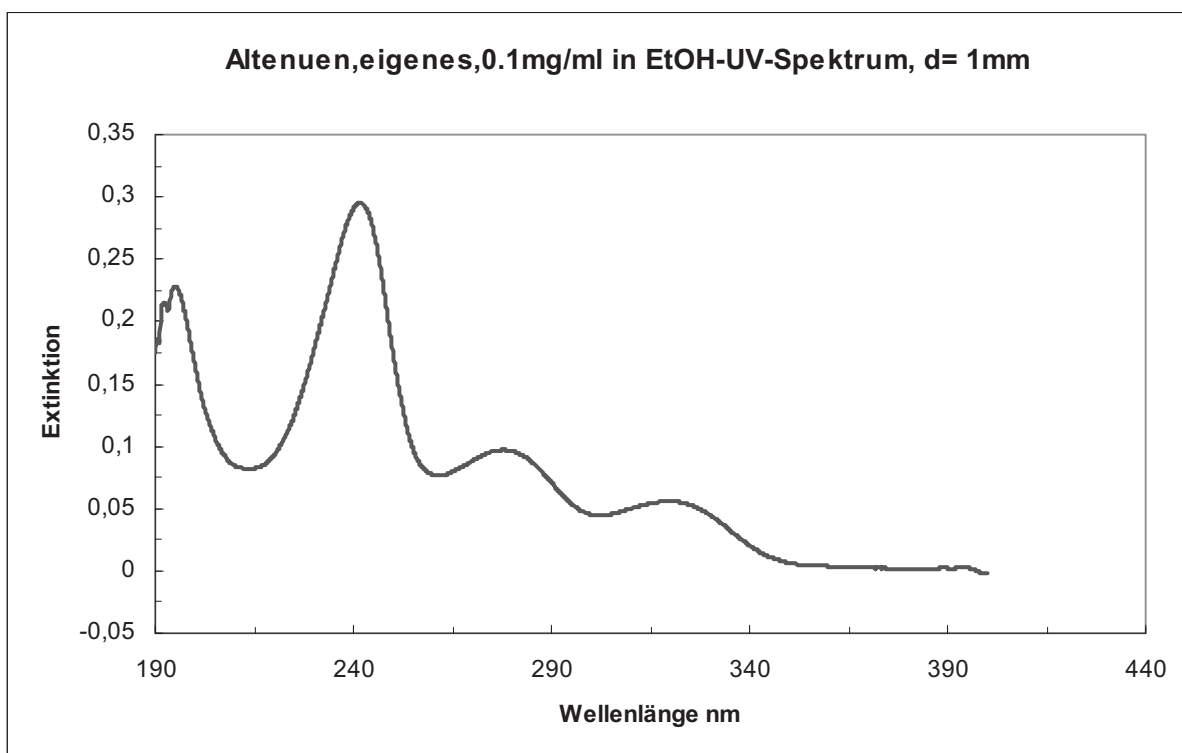
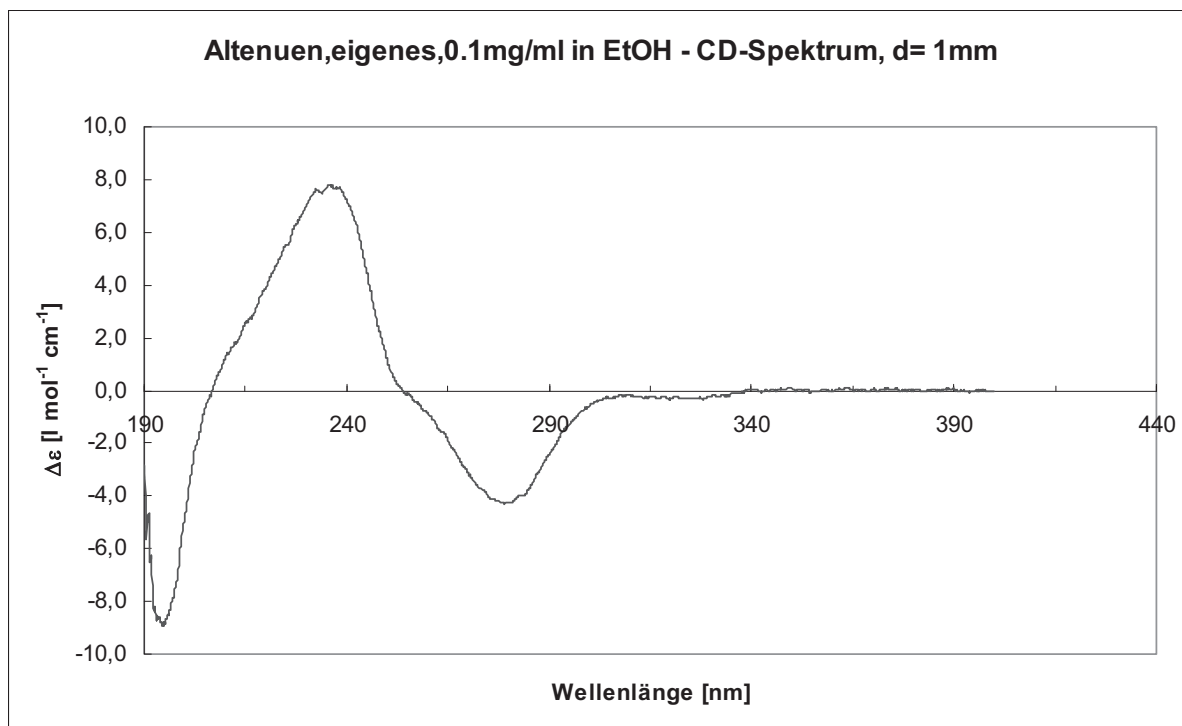


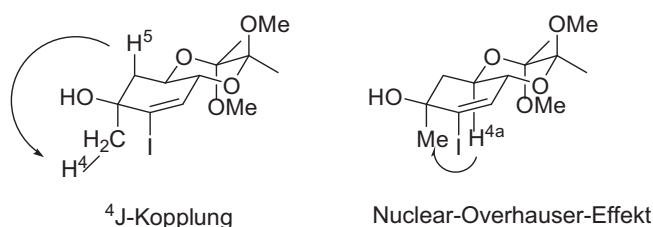
Abbildung 11: CD-und UV-Vis-Spektrum von eigenem Altenuen

4.4 1,2-Additionen an *trans*-Decalin-System

Bei der Totalsynthese von Altenuen und Isoaltenuen wurden die Diastereomere **74a** und **74b** durch 1,2-Addition mit MeMgBr in einem Verhältnis von 86:14 dargestellt. Diese hohe Stereoselektivität lässt sich durch das konformell fixierte *trans*-Decalin-System des Substrates **83** erklären, indem die Lage der Substituenten eindeutig festgelegt ist. Ein äquatorialer Angriff wird durch das flagpole-H im Bereich der Bürgi-Dunitz-Trajektorie stark behindert.

Die Zuordnung der Diastereomere **74a/b** erfolgte mittels ^1H -NMR-Spektrum und NOESY-Experimenten. Im Protonen-Spektrum wurde durch eine Lorentz-Gauss-Multiplikation eine 4J -Kopplung von 0.9 Hz von der Methylgruppe zu dem 5-H beobachtet (s. Schema 29). Aufgrund der Karpluskurven-Abhängigkeit von 4J -Kopplungen wird bei der Kopplung zur axialen Methylgruppe eine größere Kopplungskonstante erwartet als zur äquatorialen. Da für das andere Diastereomer keine 4J -Kopplung beobachtet werden konnte, ist dies ein erster Hinweis auf eine axiale Position der Methylgruppe.

Durch die Messung der NOESY-Spektren (Schema 29) konnte die Struktur der Diastereomere und damit die Identität der Naturstoffe **5/6** schließlich zweifelsfrei bestimmt werden. Bei der Verbindung **74a** ist ein Nuclear-Overhauser-Effekt zwischen der axialen Methylgruppe und dem 4a-H zu erkennen, der bei der äquatorialen Methylgruppe wie erwartet nicht vorhanden ist.

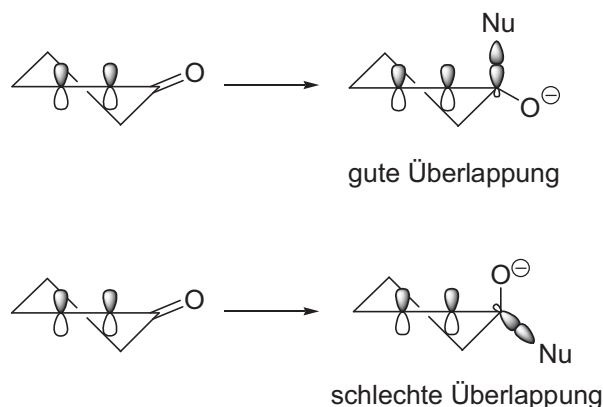


Schema 29: Strukturaufklärung der Diastereomere **74a/b**

Da für die Synthese des Altenuens (**5**) das Unterschussdiastereomer **74b** benötigt wird, wurden Untersuchungen durchgeführt, ob das Diastereomerenverhältnis verändert oder invertiert werden kann.

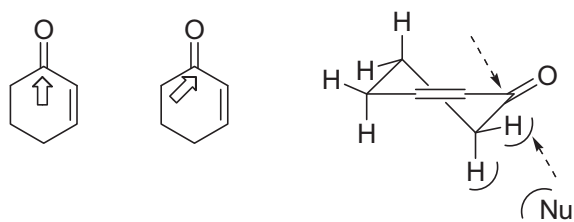
Nukleophile 1,2-Additionen an Cyclohexenone weisen eine signifikant höhere axiale Selektivität auf als die korrespondierenden Cyclohexanone.^[116] Es gibt unterschiedliche Versuche dieses Phänomen zu erklären. Toromanoff hält die Orbitalüberlappung der C-C Doppelbindung mit der auszubildenden neuen Bindung für einen wichtigen Faktor. Eine

axiale Addition sei stereoelektronisch erlaubt, da die Überlappung der Orbitale bevorzugt in der Richtung eines axialen Angriffs liegt (Schema 30). Bei einem äquatorialen Angriff wird diese Orbitalwechselwirkung unterbrochen und damit wäre diese Reaktion stereoelektronisch nicht bevorzugt.^[117]



Schema 30: Erklärungsmodell von Toromanoff

Ein weiteres Modell stammt aus dem Jahr 1972 von Baldwin^[118]. Er vermutet, dass sich die Trajektorie des Angriffs durch die Doppelbindung von der eines Cyclohexanons unterscheidet. Durch eine Neigung des Angriffsvektors zur Seite der gesättigten Kohlenstoffkette (Schema 31) kommt es bei einem äquatorialen Addition zu einer größeren sterischen Interaktion mit dem axialen Substituenten an C₆ als bei einem axialen Angriff.



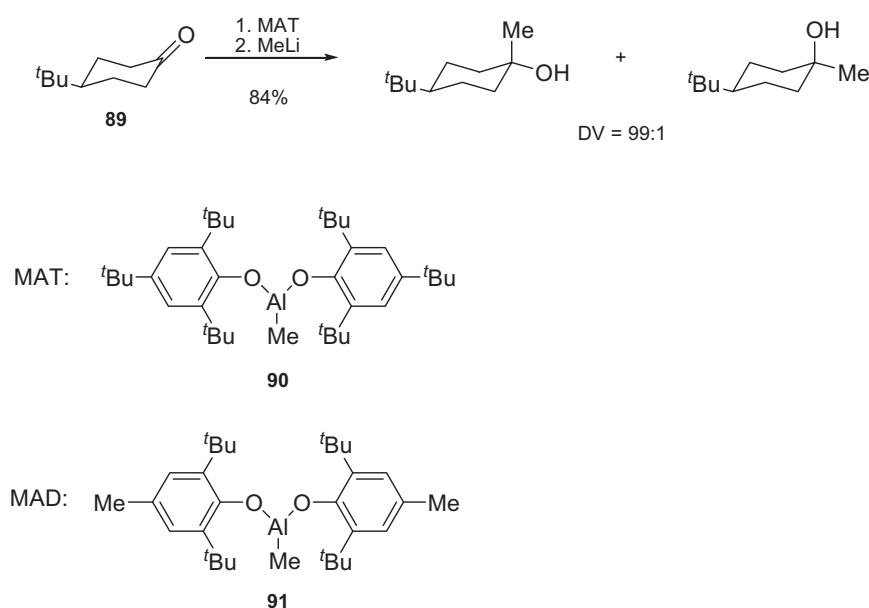
Schema 31: Erklärungsmodell von Baldwin

Von Trost *et al.*^[117] stammen erste ab initio-Rechnungen zu Übergangszuständen von fixierten *trans* Decalin-Systemen.

Um die Stereoselektivität einer 1,2-Addition an das konformell fixierte *trans*-Decalin-System **83** beeinflussen zu können, wurden unterschiedliche Wege untersucht. Mit Methylmagnesiumbromid wird eine Selektivität von 86:14 zu Gunsten einer axialen Methyl-Gruppe erzielt.

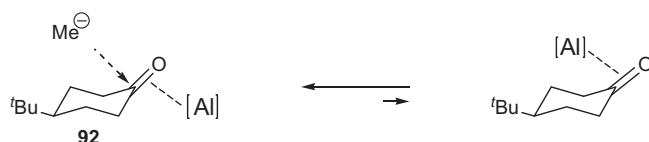
Die meisten Studien über die Selektivität der nukleophilen 1,2-Addition an cyclische Systeme betreffen Cyclohexanone. Als konformell fixiertes Modellsystem dient meistens *tert*-Butylcyclohexanon. Neben den gebräuchlichen C-Nukleophilen wie z.B. MeMgBr (**93**), ⁱPrMgBr (**94**) und MeLi (**95**) (Schema 36) sind weitere Methoden entwickelt worden.

Eine Möglichkeit, die Selektivität in Richtung eines äquatorialen Angriffes zu verschieben, stellt eine Vorkomplexierung durch Lewis-Säuren dar. Neben Substanzen wie ZnBr₂ oder AlCl₃ können vor allem sterisch anspruchsvolle Verbindungen einen Effekt erzielen. Von Yamamoto *et al.*^[119] wurden Untersuchungen mit den Organoaluminium-Reagenzien MAD [Methylaluminium-bis(2,4,6-di-*tert*-butyl)-phenyloxid (**91**)] und MAT [Methylaluminium-bis(2,4,6-tri-*tert*-butyl)-phenyloxid (**92**)], die aus Trimethylaluminium und 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenyloxid bzw. 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyloxid hergestellt wurden, durchgeführt (Schema 32). Als Carbonylkomponente wurden sowohl *tert*-Butylcyclohexanon (**89**) als auch verschiedene Cyclohexenone eingesetzt. Als Nukleophil wurde Methyllithium verwendet.



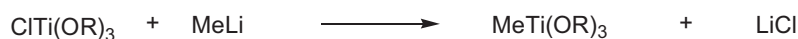
Schema 32: sterisch anspruchsvolle Lewissäuren MAD und MAT

Durch den sterischen Anspruch der Liganden wird bevorzugt der günstigere Komplex **92** (Schema 33) gebildet. Der nukleophile Angriff des Methyllithiums erfolgt dann von der weniger gehinderten Seite.^[120]



Schema 33: Mögliche Komplexe mit MAD bzw. MAT

Eine andere Möglichkeit bieten Titanreagenzien. Erste Beispiele hierfür wurden 1980 von Reetz *et al.*^[121,122] veröffentlicht. Es wurden verschiedene Alkyl- und Aryltitan(IV)-Verbindungen eingesetzt, die *in situ* durch Transmetallierung mit Alkylolithium-Reagenzien dargestellt werden (Schema 34). Gegenüber den Grignard- oder Alkylolithiumverbindungen weisen sie eine erhöhte Präferenz für einen äquatorialen Angriff auf. Die besten Selektivitäten wurden mit Methyltitantriisopropylester (**96**) (Schema 36) erreicht.

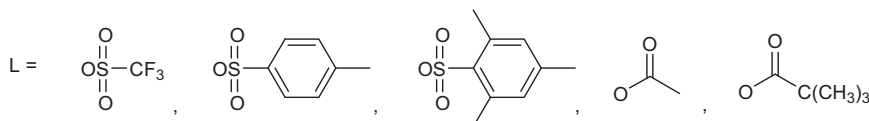


Schema 34: Transmetallierung zum Methyltitantrialkylester

Ebenfalls von Reetz *et al.* stammen Arbeiten über Ligandeneffekte bei Grignard-Additionen.^[123] Durch Transmetallierung von Alkylolithium-Verbindungen mit Magnesiumsalzen MgL_2 wurden neue Grignardverbindungen hergestellt (Schema 35).



R = Me, ⁿButyl, ⁱPropyl, Benzyl

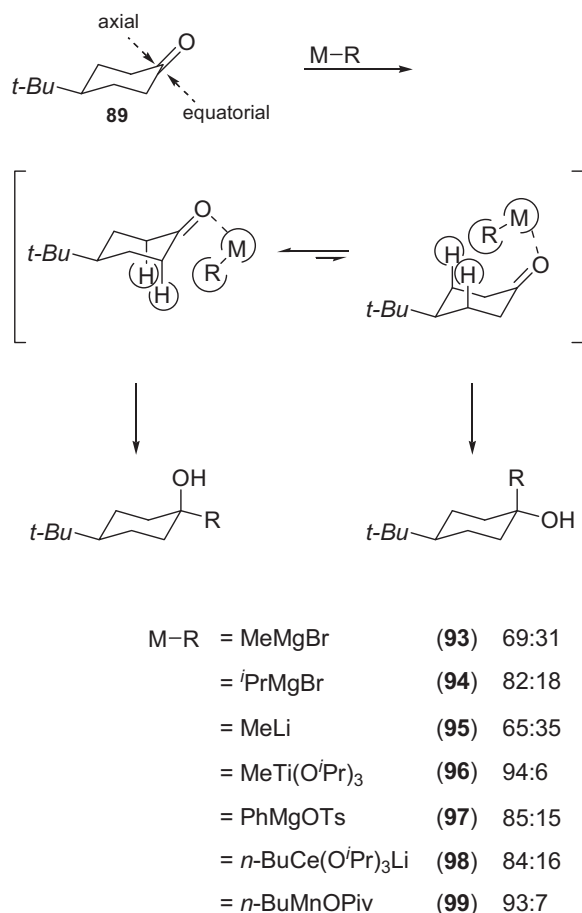


Schema 35: Reetzsche Grignardreagenzien

Diese Liganden zeigen eine deutliche Verschiebung der Selektivitäten in Richtung eines äquatorialen Angriffes. Mit Phenylmagnesiumtosylat (**97**) (Schema 36) wird ein Diastereomerenverhältnis von 85:15 zu Gunsten des äquatorial addierten Nukleophils erreicht.

Eine weitere Klasse von Verbindungen die eine hohe Diastereoselektivität induzieren sind Organocerreagenzien.^[124] Durch ihre geringe Basizität und hohe Nukleophilie erreichen sie bei leicht enolisierbaren Ketonen wesentlich höhere Ausbeuten als die entsprechenden Grignard- oder Organolithiumverbindungen.^[125] Studien über Ligandeneffekte bei Organocerverbindungen^[126,127] und Vergleiche mit entsprechenden Manganverbindungen

zeigten, dass Substrate wie *n*-BuCe(O*i*Pr)₃Li (**98**) oder *n*-BuMnOPiv (**99**) (Schema 36) in Bezug auf eine 1,2-Addition an *tert*-Butylcyclohexanon die selektivsten Ergebnisse brachten.



Schema 36: Übersicht über die Diastereoselektivität verschiedener Reagenzien bei der 1,2-Addition an *tert*-Butylcyclohexanon **89**

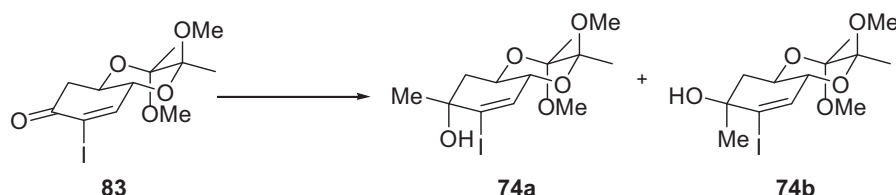
Verschiedene weitere Arbeiten gibt es über den Einsatz chiraler Titan-Komplexe,^[128] den Zusatz von Salzen^[129] und diverse andere Übergangsmetalle.

Ausgehend von den oben beschriebenen Arbeiten wurden einige Methoden zunächst an dem iodierten konformell fixierten *trans*-Decalin Systems **83** getestet. Mit Methylmagnesiumbromid wurde hier, wie bereits oben beschrieben, ein Diastereomerenverhältnis von 86:14 zugunsten eines axialen Angriffs erzielt.

Als weiteres wurde zunächst Methyllithium ohne weitere Liganden getestet, in der Hoffnung, eine geringere Selektivität zu bewirken, und so die Ausbeute an **74a** zu erhöhen. Durch Nebenreaktionen wie Halogen-Metallaustausch und 1,4-Addition wurden nur undefinierbare Produktgemische isoliert. Versuche, eine Vorkomplexierung mit der sterisch anspruchsvollen Lewis-Säure MAT (**90**) zu erreichen, führten bei der Verwendung von Methyllithium

ebenfalls zu undefinierten Gemischen. Mit MeMgBr wurde nur das Edukt reisoliert. Mit Methyltriisopropyltitan als Nukleophil konnte wiederum nur das Edukt reisoliert werden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: 1,2-Addition an das iodierter Cyclohexenon **83**

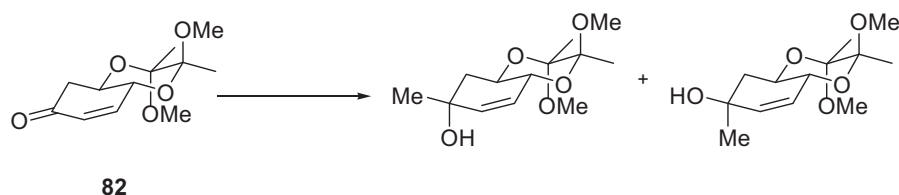


Eintrag	Bedingungen	DV [%]
1	MeMgBr, THF, -40 °C bis RT	86:14
2	MeLi, THF, -78 °C	undefiniertes Gemisch
3	MAT, MeLi, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	undefiniertes Gemisch
4	MAT, MeMgBr, CH ₂ Cl ₂ , -20 °C bis RT	Edukt isoliert
5	MeTi(O ⁱ Pr) ₃ , THF, -78 °C bis RT	Edukt isoliert

Da die bisherigen Versuche nicht sehr erfolgversprechend waren, wurde auf das noch nicht iodierter Cyclohexenon **82** als Modell-Substrat zurückgegriffen. So konnte zumindest der Halogen-Metallaustausch ausgeschlossen werden. Damit war es möglich, andere Übergangsmetalle in situ unter Verwendung von Methylolithium einzusetzen.

Hierzu wurde zuerst MeMgBr als Grignardreagens eingesetzt, was zu einem Diastereomerenverhältnis von 76:24 zugunsten einer axialen Methyl-Gruppe bei einer Gesamtausbeute von 55% führte (Tabelle 4). Die Diastereoselektivität ist gegenüber der iodierten Verbindung **83** leicht unselektiver. Eine chromatographische Trennung der Diastereomere erwies sich aber selbst mittels MPLC als nicht möglich.

Wie erwartet verläuft die 1,2-Addition mit Methylolithium als Nukleophil wesentlich unselektiver und es wurde ein Verhältnis von 60:40 bei einer Gesamtausbeute von 60% erreicht. Bei einem Versuch, Titanreagenzien zu verwenden, konnte mit MeTiCl₃, wie schon bei dem iodierten Cyclohexenon **83**, nur das Edukt reisoliert werden. Ein letzter Versuch wurde noch mit einem in situ gebildetem Cer-Reagens durchgeführt. Mit dem gebildeten MeLi·CeCl₃ konnten die Diastereomere mit einer Gesamtausbeute von 60% erhalten werden. Entgegen den Ergebnissen bei Additionen an *tert*-Butylcyclohexanon (Schema 36) verlief die Reaktion mit einer Selektivität von 67:33 zugunsten einer axialen Methylgruppe.

Tabelle 4: 1,2-Additionen an das Cyclohexenon **82**

Eintrag	Bedingungen	DV-Verhältnis [%]	Gesamtausbeute [%]
1	MeMgBr, THF, -78 °C	76:24	55%
2	MeLi, THF, -78 °C	60:40	60%
3	MeTiCl ₃ , THF, -78 °C		kein Umsatz
4	MeCeCl ₂ , THF, -78 °C	67:33	60%

Die besten Ergebnisse zugunsten einer äquatorialen Addition wurden also unter Verwendung von Methyllithium erreicht. Weder mit Cer- noch Titanreagenzien wurde eine Verschiebung des Diastereomenverhältnisses in Richtung einer äquatorialen 1,2-Addition beobachtet. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Experimente in diese Richtung durchgeführt.

Es wurden noch einige Versuche unternommen, zu untersuchen, inwiefern der sterische Anspruch der eingeführten Nukleophile Einfluss auf das Diastereomenverhältnis hat. Hierzu wurden Grignardreagenzien mit verschiedenen Resten an das Cyclohexenon **82** addiert (Tabelle 5). Prinzipiell lässt sich sagen, je sterisch anspruchsvoller der addierte Rest ist, desto selektiver verläuft die Reaktion zugunsten eines axialen Produktes. Bei der Addition von 4-Chlorphenylmagnesiumbromid konnte in der Rohmischung sogar gar kein Unterschussdiastereomer mehr nachgewiesen werden. Alle Diastereomerengemische ließen sich an der MPLC chromatographisch trennen. Jedoch konnte oft nur das Überschussdiastereomer rein erhalten werden.

Tabelle 5: Addition verschiedener Grignardreagenzien

Eintrag	Grignardreagens	DV [%]	Ausbeute ges.	Ausbeute Diastereomere
1	EtMgBr	86:14	40%	22% Übersch.
2	VinylMgBr	70:30	71 %	49% Übersch., 10% Untersch.
3	<i>i</i> PrMgCl	92:8	25%	10% Übersch.
4	4-ChlorphenylMgBr	100:0	35%	35% Übersch.

4.5 Synthese von Altenuen Derivaten

Im Jahr 2006 wurden von Gloer *et al.* noch nicht bekannte *Alternaria*-Metaboliten aus Kulturen eines unidentifizierten Wasserpilzes isoliert.^[33] Diese neuen Metaboliten stellen Derivate der Mykotoxine Altenuen (**5**), Isoaltenuen (**6**) und 5'-Epialtenuen (**8**) dar. Die Dihydroaltenuene A (**9**) und B (**10**) weisen keine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoff C-1 und C-10b mehr auf, während bei den Dehydroaltenuenen A (**11**) und B (**12**) die allylische Hydroxylgruppe der Verbindungen **5** und **6** oxidiert vorliegt (Abb. 12).

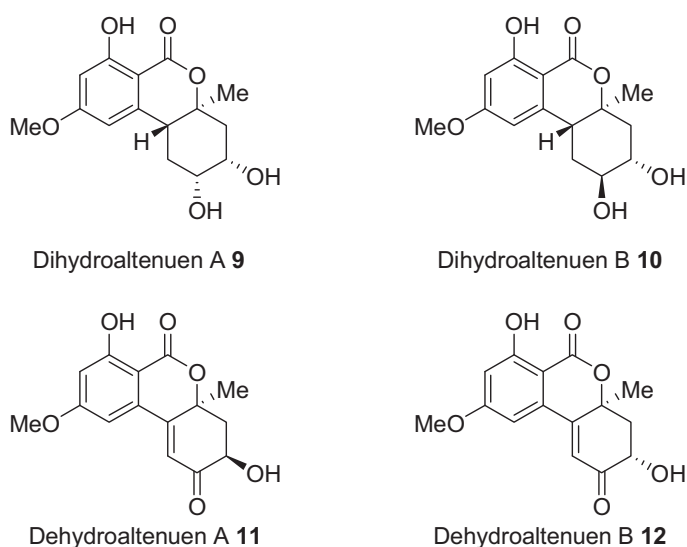


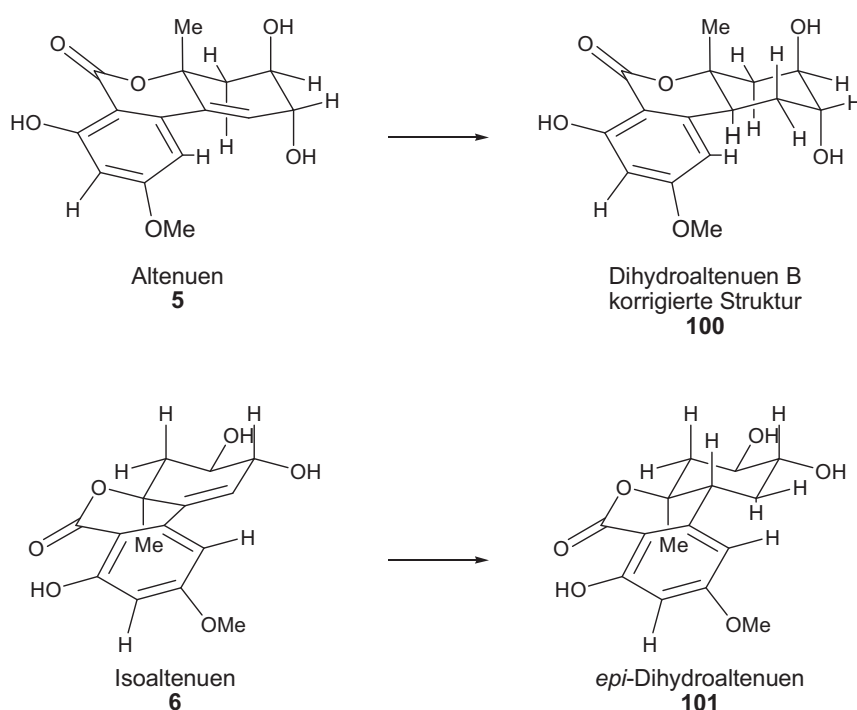
Abbildung 12: Neue von Gloer *et al.*^[33] isolierte Metaboliten

Bei der Strukturaufklärung gingen Gloer *et al.* davon aus, dass Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) in der Natur bisher nur als Racemate isoliert worden sind und deshalb einen Drehwert von Null aufweisen. Die von ihnen isolierten Metaboliten zeigten aber eine optische Drehung, die sich mit den von uns gemessenen Werten für die synthetisierten Moleküle deckt.

Da sich unsere Veröffentlichung der Totalsynthese von Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**)^[130] mit der Publikation von Gloer *et al.*^[33] zeitlich überschneiden hat, wussten die Autoren nichts von der Aufklärung der absoluten Struktur der beiden Metaboliten und deren Drehwerte. Um die Strukturen der neuen Metabolite zuordnen zu können, wurde für Isoaltenuen (**6**) die absolute Konfiguration mittels CD-Spektren bestimmt. Hierfür wurde von den Autoren der entsprechende Bis-*p*-N,N-dimethylaminobenzoessäureester dargestellt. Durch die beiden Chromophore konnte nach der „exciton chirality rule“^[131] die Struktur bestimmt werden. Diese Ergebnisse stimmen mit der von uns aufgeklärten absoluten Struktur des Isoaltenuens (**6**) überein.

Bei den anderen Metaboliten sind die Autoren von der Annahme ausgegangen, die Konfiguration an C-4a wäre bei allen Verbindungen identisch. Diese Annahme ist leider nicht richtig, da Isoaltenuen (**6**) die Stereochemie 4a*S* und Altenuen (**5**) 4a*R* besitzt. Dieser Fehlschluss führte zur falschen Strukturaufklärung der anderen Metaboliten.

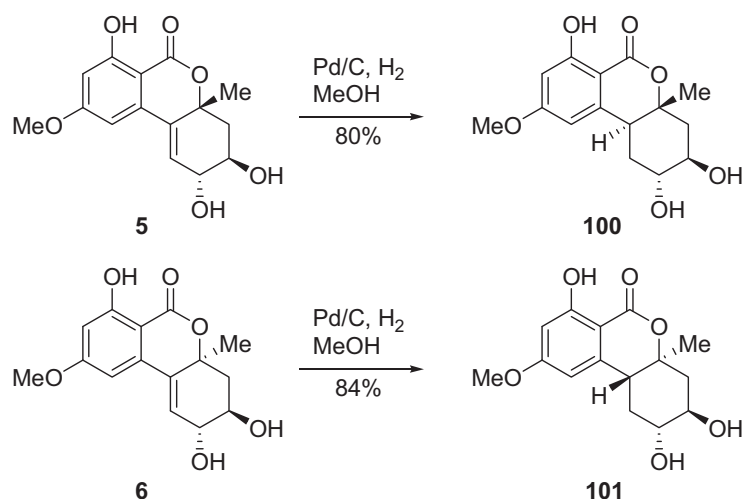
Einige dieser Naturstoffe sind ausgehend von Altenuen (**5**) oder Isoaltenuen (**6**) durch nur eine weitere Umformung zugänglich. Durch eine Hydrierung von Altenuen (**5**) mit 10 mol% Pd/C, konnte diastereoselektiv das Enantiomer **100** dargestellt werden. Der Angriff kann wegen der sterischen Abschirmung durch die Methylgruppe nur von der Unterseite erfolgen (Schema 37).



Schema 37: Hydrierung erfolgt diastereoselektiv

Die analytischen Daten von **100** stimmen mit denen des mikrobiologisch isolierten Dihydroaltenuen B (**10**) überein. Der publizierte Drehwert beträgt $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +14$ ($c = 0.085$, CH_2Cl_2) und der des chemisch synthetisierten Moleküls **100** $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +15$ ($c = 0.1$, CHCl_3). Damit wurde eindeutig bewiesen, dass die von Gloer *et al.* vorgeschlagene Struktur nicht richtig ist, sondern dass es sich bei dem isolierten Metaboliten **10** um das andere Enantiomer **100** handelt (Schema 38).

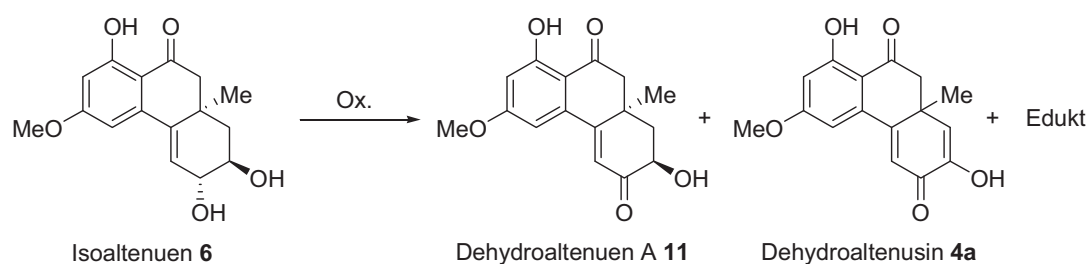
Die Hydrierung von Isoaltenuen (**6**) führte diastereoselektiv zu dem Substrat **101**, einem Epimer der isolierten Metabolite, welches jedoch bisher nicht literaturbekannt ist. Das Dihydroaltenuen A (**9**) wäre durch eine Hydrierung von 5'-Epialtenuen (**8**) zugänglich.



Schema 38: Hydrierung von Altenuen (5) und Isoaltenuen (6)

Das Dehydroaltenuen A (11) kann durch die selektive Oxidation der allylischen Hydroxylgruppe von Isoaltenuen (6) dargestellt werden. Gegenüber den vielen Methoden, um einen Alkohol zum Aldehyd oder Keton zu oxidieren, gibt es nur wenige Möglichkeiten, einen allylischen Alkohol selektiv in Gegenwart einer anderen Alkoholfunktion zu oxidieren.

Das Problem dieser Reaktion ist die Überoxidation zum Dehydroaltenusin (4a). Die Oxidationspotentiale von Dehydroaltenuen (11 oder 12) und Dehydroaltenusin (4a) liegen so nahe beieinander, dass es zur Oxidation des zweiten sekundären Alkohols kommt, bevor die allylische Hydroxylfunktion selektiv abreagiert hat. Diese Gemische aus Isoaltenuen (6), Dehydroaltenuen (11 oder 12) und Dehydroaltenusin (4a) sind nur mittels präparativer HPLC zuverlässig trennbar (Schema 40).



Schema 40: Oxidation von Isoaltenuen (6)

Die klassische Methode, um allylische Hydroxylgruppen selektiv zu oxidieren, ist die Verwendung von MnO_2 .^[132] Versuche, mit unterschiedlichen Äquivalenten an MnO_2 führten immer zu Gemischen, bestehend aus 6/11/4a oder 11/4a, und nur in einem nicht reproduzierbaren Einzelfall zu reinem Dehydroaltenuen A (11). Bei Versuchen, die Reaktion

mit PCC als Oxidationsmittel^[133] durchzuführen, konnte kein Produkt und auch kein Produktgemisch isoliert werden. Mit IBX^[134] wurden unterschiedliche Ergebnisse erhalten. Die selbst hergestellten Chargen^[135] wiesen immer abweichende Qualitäten auf, und es wurde sowohl eine selektive Oxidation zum Dehydroaltenuen beobachtet, aber auch Gemische der drei Verbindungen **6/11/4a**. Da diese Ergebnisse sich nicht als reproduzierbar erwiesen, wurde als nächstes DMP als Oxidationsmittel^[136] getestet. Allerdings gab es hier die gleichen Probleme wie mit IBX. Das selbst hergestellte DMP führte je nach Charge zu sehr unterschiedlichen Gemischen und teilweise auch zu selektiver Oxidation. Um dieses Problem zu umgehen, wurden die Versuche mit gekauftem DMP (15% wt in CH₂Cl₂) wiederholt. Auch das führte zu keinen Verbesserungen. Mit TPAP konnte eine selektive Oxidation erreicht werden, aber die Ausbeuten erreichten max. 40%. Bei längeren Reaktionszeiten oder mehr Äquiv. TPAP kam es zur Überoxidation.

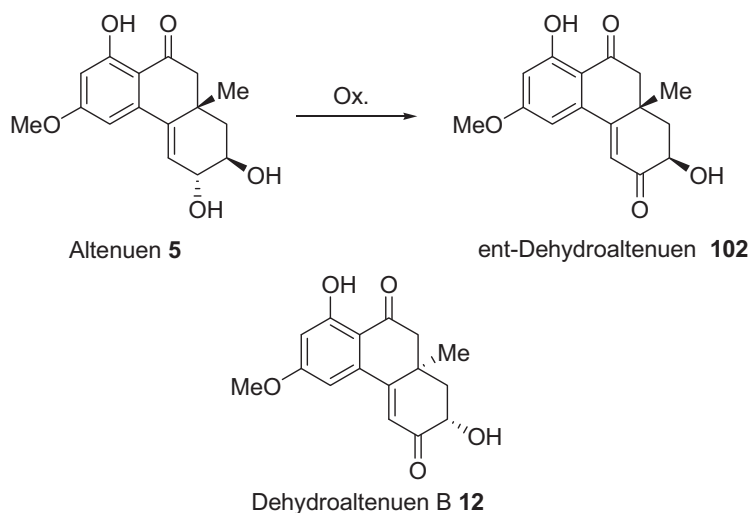
Die einzige wirklich selektive Methode für diese Substrate stellt das System Pd(OAc)₂/Et₃N/O₂ dar, die von Sigman *et al.*^[137] zum ersten Mal als Oxidationsmittel vorgestellt und von Fache *et al.*^[138] ausführlich untersucht wurde. Während unter Zugabe von Molekularsieb eine große Vielfalt an Substraten oxidiert werden kann, ist es ohne Molekularsieb möglich, selektiv nur allylische Alkohole zu oxidieren. Unter diesen Bedingungen konnte Isoaltenuen (**6**) mit einer Ausbeute von 60% zum Dehydroaltenuen A (**11**) oxidiert werden. In Tabelle 6 werden die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 6: Optimierung der selektiven allylischen Oxidation

Eintrag	Oxidationsmittel	Bedingungen	Ergebnis
1	5-30 eq MnO ₂	CH ₂ Cl ₂ , RT, 12 h	Gemische
2	2 eq PCC, SiO ₂	CH ₂ Cl ₂ ,	kein Produkt isoliert
3	1.05 eq IBX	DMSO, RT, 12 h	Gemische
4	1-4 eq DMP	CH ₂ Cl ₂ , 2-4 h	Gemische
5	10 mol% TPAP	3 eq NMO, MS, CH ₂ Cl ₂ , RT, 2 h	>40%, selektiv
6	3 mol% Pd(OAc) ₂ , 6 mol% Et ₃ N	O ₂ , THF/Toluol 6:1 45°C, 36 h	60%, selektiv

Die selektive Oxidation von Altenuen (**5**) konnte ebenfalls selektiv mit Pd(OAc)₂ und Et₃N durchgeführt werden. Aufgrund der geringen Menge an Produkt war es nur möglich neben NMR-Spektren einen Drehwert zu messen, bei dem nur ein aussagekräftiges Vorzeichen

bestimmt werden konnte. Es zeigte sich, dass dieser Drehwert ein negatives Vorzeichen aufweist. Gloer *et al.* bestimmten für Dehydroaltenuen B (**12**) einen Drehwert von $[\alpha]^{25}_D = +65$ ($c = 0.026$, CH_2Cl_2). Die NMR-Daten stimmten aber mit den publizierten überein. Dies führt zu dem Schluß, dass es sich um das Enantiomer des Dehydroaltenuen B (**12**) handelt und die von den Autoren beschriebene Struktur richtig ist (Schema 41).



Schema 41: Selektive Oxidation von Altenuen (**6**)

Versuche, beide Hydroxylgruppen direkt zum Dehydroaltenusin (**4a**) zu oxidieren, erwiesen sich ebenfalls als schwierig. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengefasst. Mit 30 eq MnO_2 wird ausschließlich Dehydroaltenusin erhalten, allerdings sind die Ausbeuten sehr gering. Bessere Ausbeuten werden mit DMP erreicht, hier gibt es jedoch wieder Probleme mit der Reproduzierbarkeit aufgrund unterschiedlich reaktiver Chargen. Eine weitere Optimierung der Bedingungen steht noch aus.

Tabelle 7: Versuche zur Oxidation zum Dehydroaltenusin (**4a**)

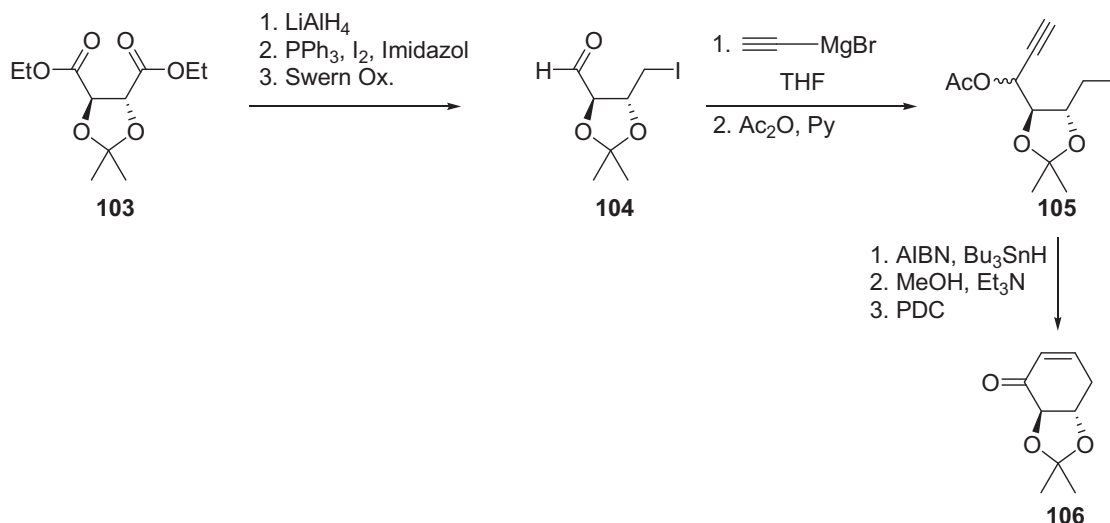
Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	$\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$	kein Produkt
2	10-20 mol% TPAP, 3 eq NMO, MS, CH_2Cl_2 , 2-18 h	Produktgemische
3	30 eq MnO_2 , CH_2Cl_2 12 h	bis zu 30%
4	DMP, CH_2Cl_2	bis zu 60%

4.6 Neoaltenuen

4.6.1 Syntheseversuche ausgehend von Weinsäure

Neoaltenuen (**7**) ist ein nicht so häufig vorkommender *Alternaria*-Metabolit, über den bisher sehr wenige biologische Daten vorliegen. Die absolute Konfiguration ist bislang noch nicht geklärt. Blunden *et al.*^[32] isolierten Neoaltenuen (**7**) und 5'-Epialtenuen (**8**) erstmals aus Reis und konnten durch NMR-Experimente die relative Konfiguration aufklären. Leider sind bisher keine Drehwerte der Verbindungen bekannt, weshalb nicht festgestellt werden kann, ob durch eine Totalsynthese das richtige Enantiomer synthetisiert wurde und ob beide Enantiomere von Interesse wären.

Ausgehend von Weinsäure (**72a/b**) sollte es möglich sein, iodierte Cyclohexenonvorläufer als Fragmente für die Suzuki-Kupplung darzustellen, mit denen so beide Enantiomere des Neoaltenuens aufgebaut werden können. Contelles *et al.* haben eine Strategie entwickelt, um aus Weinsäure Cyclitole aufzubauen. Der Schlüsselschritt dieser Arbeit besteht in einer 6-endo-dig-Zyklisierung. In Ahnlehnung an diesen Syntheseweg wurde versucht, die Cyclohexenole **71** und **73** herzustellen.^[139]

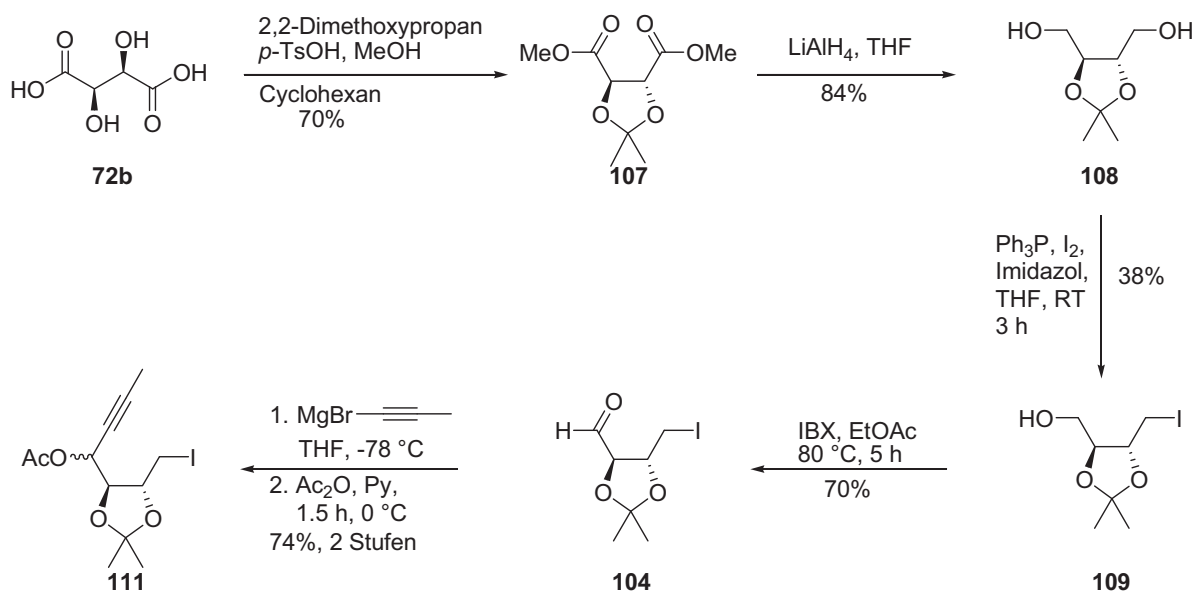


Schema 42: Synthese von Contelles *et al.*^[139]

Für die Ausarbeitung der Synthese wurde die natürliche L-Weinsäure (**72b**) benutzt. Aufgrund dessen, dass experimentelle Daten über die von Contelles *et al.* dargestellten Moleküle größtenteils nicht zugänglich waren (Microfiche nicht erhältlich), wurde die Synthese unter modifizierten Bedingungen durchgeführt. Die L-Weinsäure (**72b**) wurde zunächst mit Dimethoxypropan geschützt, wobei gleichzeitig die beiden Säurefunktionen verestert werden. Statt des Diethylesters **103** wurde hier der Methylidendiester **107** gewählt.

Nach der Reduktion mit LiAlH_4 wurde eine der beiden Hydroxylfunktionen durch eine Appel-Reaktion substituiert. Das Produkt **109** konnte nur mit 38% Ausbeute isoliert werden, was sich auf das zweifach iodierte Nebenprodukt und große Mengen an reisolierbarem Edukt zurückführen lässt. Die folgende Oxidation der Hydroxygruppe zum Aldehyd wurde IBX^[135] mit 70% Ausbeute durchgeführt. IBX ist ein hypervalentes Iodreagenz, das bei solchen Oxidationen gute Ergebnisse liefert und durch seine einfache Handhabung und Aufarbeitung überzeugt.^[140]

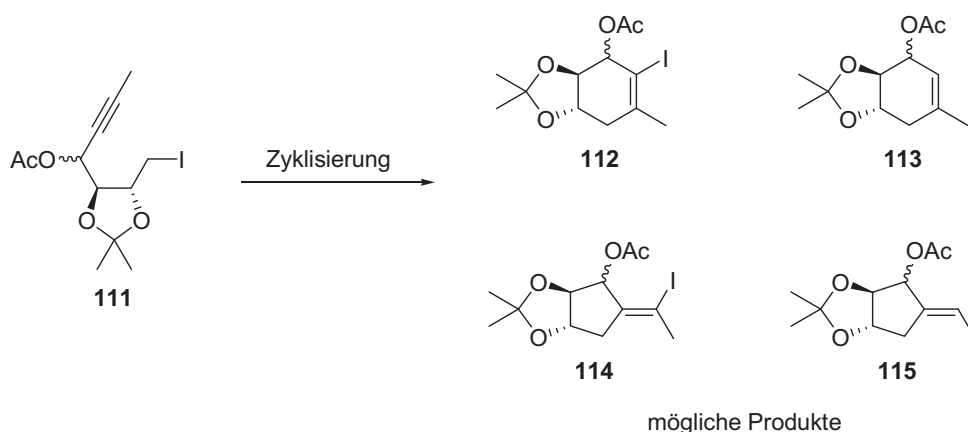
Die Grignard-Addition an den Aldehyd **104** erfolgte mit Propinylmagnesiumbromid in einem Verhältnis von 57:43. Dieses Diastereomerengemisch erwies sich als untrennbar. Auch nach der folgenden Acetylierung ließen sich die Diastereomere chromatographisch nicht trennen. Die Ausbeute über beide Stufen beträgt 74% (Schema 43).



Schema 43: Eigene Synthese des Neoaltenuen Vorläufers **111**

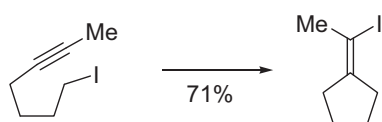
Zyklisierung

Nach den Baldwin Regeln^[141] sind eine 6-endo-dig-Zyklisierung zu einem Sechsring (**112/113**) und eine 5-exo-dig-Zyklisierung zu einem Fünfring (**114/115**) begünstigt. Da zwei *trans*-verbundene Cyclopentane eine zu große Ringspannung aufweisen, sollte bei dieser Zyklisierung eine 6-endo-dig Zyklisierung bevorzugt werden (Schema 44).



Schema 44: Mögliche Produkte der Zyklisierung

Die Zyklisierung sollte anders als bei Contelles *et al.*^[139] unter Atom-Transfer-Bedingungen durchgeführt werden. Für die weitere Synthese wäre dies von Vorteil, da kein Halogen oder Triflat für die Suzuki-Kupplung eingeführt werden müsste. Curran *et al.*^[142] entwickelten 1989 drei effiziente Methoden, um Hexinyliodide in zyklische Vinyliodide zu überführen. Diese Reaktionen laufen jedoch ausschließlich als 5-exo-dig-Zyklisierung ab (Schema 45). Wie schon erwähnt wäre eine solche Ringbildung bei dem vorliegenden Substrat **111** nicht bevorzugt, so dass eventuell eine 6-endo-dig Zyklisierung ablaufen sollte.



Schema 45: Beispiel für Vinyliodide von Curran *et al.*

Nach ausführlichen mechanistischen Studien wurde gezeigt, dass Tributylzinniodid als Iod-Atom-Donor dienen kann. Die drei Methoden portionsweise Zugabe von Bu_3SnH /AIBN über eine Spritzenpumpe, Thermolyse mit katalytischen Mengen an $\text{Bu}_3\text{Sn-Sn-Bu}_3$ /AIBN und Bestrahlung mit einer „Sunlamp“ (500 W) mit katalytischen Mengen $\text{Bu}_3\text{Sn-SnBu}_3$, führten zu Vinyliodiden wie in Schema 44. Diese Produkte sind stabile, isolierbare Zwischenprodukte, die säulenchromatographisch gereinigt werden können. Durch erneute Einwirkung von Zinnhydriden läuft der normale reduktive Mechanismus ab.^[142]

Bei Versuchen (Tabelle 8), diese Bedingungen auf das Iodid **111** anzuwenden, konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden. Auch das reduzierte, acetylierte Cyclohexenol **113** konnte nicht nachgewiesen werden.

Triethylboran in Gegenwart von Sauerstoff ist bekannt dafür, ein Ethylradikal zu erzeugen,^[143] das ein Iodatome von Iodalkanen abstrahieren kann. Diese Eigenschaft wurde für

inter- und intramolekulare Atom-Transfer-Reaktionen genutzt.^[144] Bei der Umsetzung mit dem Substrat **111** mit 10 mol% Triethylboran in Benzol bei Raumtemperatur wurden Spuren eines zweiten Diastereomerenpaares im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen. Weitere Versuche mit 20 mol% bis zu molaren Mengen an Triethylboran in Benzol bei Raumtemperatur bis zu 80 °C zeigten, dass sich das zweite Diastereomerenpaar bis zu 60% anreichern ließ.

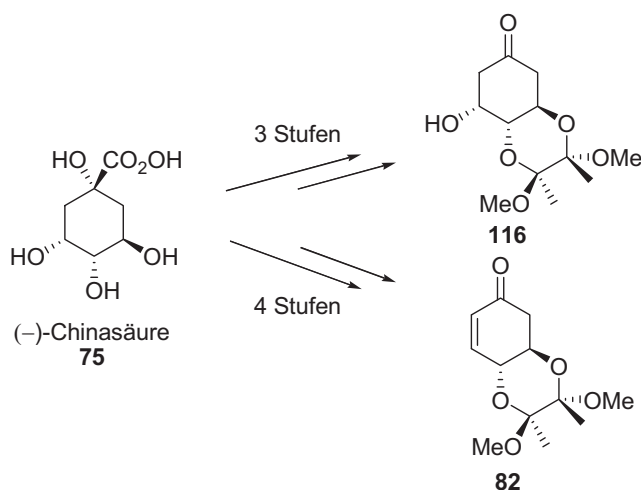
Tabelle 8: Optimierungsversuche für die Zyklisierung

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	AIBN, Bu ₃ SnH, Toluol, 100 °C	kein Umsatz
2	AIBN, Bu ₃ Sn-SnBu ₃ , Benzol	kein Umsatz
2	500 W Sunlamp, 10 mol % Bu ₃ Sn-SnBu ₃ , Benzol	kein Umsatz
3	10 mol % Et ₃ B, Benzol, RT	kein Umsatz
4	20 mol %, Et ₃ B, Benzol, reflux, 12 h	bis zu 50% Umsatz
5	jede Stunde ein eq Et ₃ B, Benzol, RT, 48 h	bis zu 60% Umsatz

Allerdings waren diese Ergebnisse nicht reproduzierbar, was vielleicht auf die Qualität des Triethylborans zurückzuführen ist. Ein weiteres Problem war, dass das neu entstandene Diastereomerenpaar weder chromatographisch noch durch Umkristallisation vom Edukt abgetrennt werden konnte und es damit auch nicht möglich war, die neuen Verbindungen zu charakterisieren. Ein Versuch, das Gemisch einer Suzuki-Kupplung zu unterwerfen, um festzustellen, ob das gewünschte iodierte Cyclohexenol **112** bei der Zyklisierung entstanden ist, schlug fehl. Da keine Möglichkeit gesehen wurde, die Gemische zu trennen und das iodierte Cyclohexenol **112** sauber zu isolieren, wurde der Syntheseweg hier eingestellt.

4.6.2 Zwei Synthesewege zum Cyclohexenon **118** ausgehend von (–)- Chinasäure

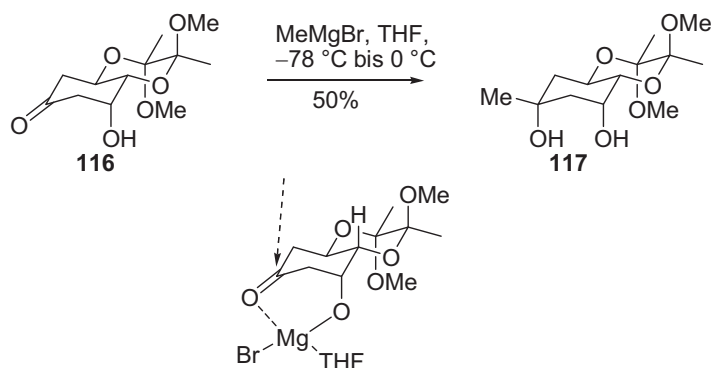
Nachdem die Totalsynthese der beiden Enantiomere des Neoaltenuens (**7**) mittels Weinsäure (**72b**) als Ausgangsverbindung zu keinem Ergebnis geführt hatte, wurde nach anderen Möglichkeiten gesucht. Hierzu wurden ausgehend von (–)-Chinasäure (**75**) zwei Synthesewege entwickelt, um zu dem Enon **118** zu gelangen. Zunächst wurden die Substrate **116** und **82** in drei bzw. vier Stufen nach einem bekannten Verfahren hergestellt (Schema 46).^[110]



Schema 46: Darstellung der Vorläufer **116** und **82**

Weg 1:

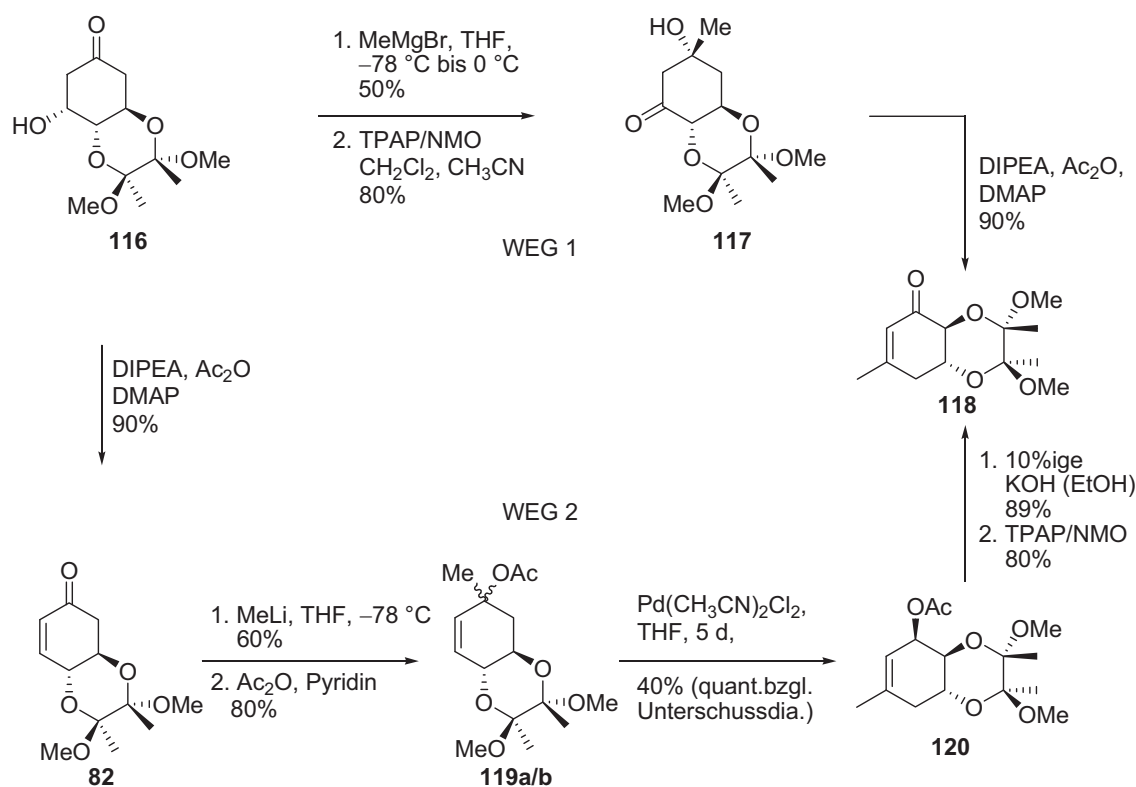
Für den Weg 1 (Schema 48) wurde das Keton **116** einer 1,2-Addition mit Methylmagnesiumbromid unterworfen, die mit einer mäßigen Ausbeute von 50% zu dem diastereomerenreinen Diol **117** führte.



Schema 47: Erklärung der Selektivität durch Komplexierung

Die Selektivität und Ausbeute dieser Reaktion lässt sich anhand einer Komplexierung der Hydroxylgruppe erklären, wodurch die Unterseite des *trans*-Decalin-Systems abgeschirmt wird (Schema 47). Ein nukleophiler Angriff kann so nur von der Oberseite erfolgen. Wie schon in Abschnitt 4.4 erläutert, ist aber der Angriff von der Oberseite durch ein „flagpole“-H behindert und führte bei den Untersuchungen zu 1,2-Additionen immer zum Unterschussdiastereomer mit einer äquatorialen Me-Gruppe. Versuche, diese Komplexierung zu verhindern, indem die Hydroxylgruppe zunächst TMS-geschützt wurde, führten nur zur sofortigen Eliminierung. Die sekundäre Hydroxylgruppe wurde anschließend unter Ley-

Bedingungen oxidiert und anschließend die tertiäre Alkoholfunktion zum Enon **118** eliminiert. Die Selektivität der Grignard-Addition ist bei der Eliminierung von Vorteil, weil das andere Diastereomer unter den Bedingungen nicht so einfach reagieren würde. Die Ausbeute über die gesamten sechs Stufen beträgt 27%.



Schema 48: Zwei Wege zum Cyclohexenon **118**

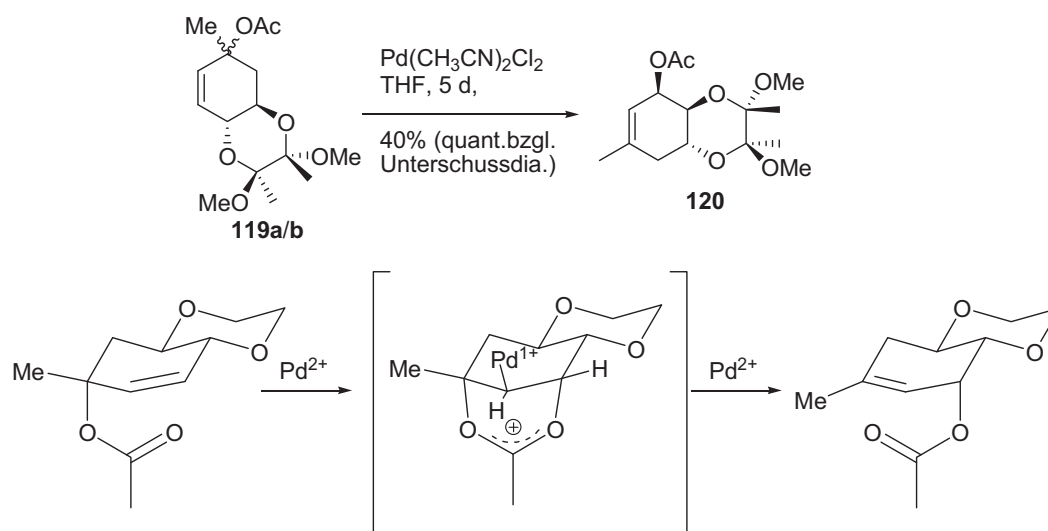
Weg 2:

Für Weg 2 (Schema 48) wurde das Enon **82** ebenfalls einer 1,2-Addition unterworfen, allerdings wurde Methyllithium verwendet, da bei der folgenden Pd(II)-katalysierten [3,3]-sigmatropen Umlagerung nur das Diastereomer mit einer axialen Acetylfunktion reagiert. Für die 1,2-Addition bedeutet dies, dass ein möglichst hoher Umsatz zum Unterschussdiastereomer benötigt wird. Wie aus Abschnitt 4.4 hervorgeht, wird mit einem Verhältnis von 60:40 und 60%-Gesamtausbeute mit Methyllithium das beste Resultat erzielt. Die Diastereomere sind nicht chromatographisch trennbar und wurden als Gemisch zunächst acetyliert (**119a/b**).

Winstein *et al.*^[145] publizierten 1966 die ersten [3,3]-sigmatropen Umlagerungen von Allylestern mit Pd(II)-Katalysatoren statt mit Quecksilber-Verbindungen. Ausführliche mechanistische Studien folgten von Henry.^[146] Die Verwendung von Pd(CH₃CN)₂Cl₂ als Katalysator wurde von Meyer *et al.* eingeführt. Die Selektivität der Reaktion lässt sich auf

eine rein suprafaciale Stereochemie zurückführen,^[147] das bedeutet, der Angriff des Palladiums findet anti zur Acetyl-Abgangsgruppe statt.

Verbindung **119a/b** wurde mit 10 mol% $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ umgesetzt und nach fünf Tagen Reaktionszeit konnte das Produkt **120** mit einer Ausbeute von 40% diastereomerenrein erhalten werden. Bezüglich des Unterschussdiastereomeres ist diese Ausbeute quantitativ.



Schema 49: Mechanismus der Umlagerung

Nach Verseifung der Acetylgruppe und anschließender Oxidation unter Ley-Bedingungen konnte das Enon **118** auf diesem Weg mit einer Gesamtausbeute von 9% über neun Stufen aufgebaut werden. Die Oxidation zum Enon **118** ist nötig, obwohl der Alkohol bereits die richtige Konfiguration für die weitere Synthese besitzt, da es keine einstufige Methode gibt, mit der hier eine Halogenierung oder Umsetzung zum Triflat möglich wäre.

4.6.3 Synthese von Neoaltenuen (**7**) und 4a-*epi*-Neoaltenuen (**131**)

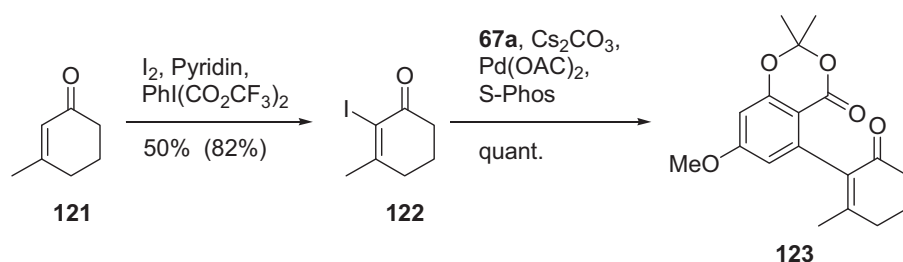
Iodierung

Für die Iodierung und nachfolgende Suzuki-Kupplung wurde zunächst 3-Methylcyclohex-2-enon **121** als Modellsystem verwendet, um verschiedene Bedingungen zu testen.

Johnson *et al.*^[148] haben an 3-Methyl-cyclohex-2-enon (**121**) eine α -Iodierung mit Iod mit einer Ausbeute von 70% in $\text{CCl}_4/\text{Pyridin}$ (1:1) durchgeführt; diese Ergebnisse ließen sich jedoch nicht reproduzieren. Eine Iodierung nach einem Baylis-Hillmann-Mechanismus (s. Abschnitt 4.3) ist an diesem Molekül aufgrund der Methylgruppe in β -Position erschwert.

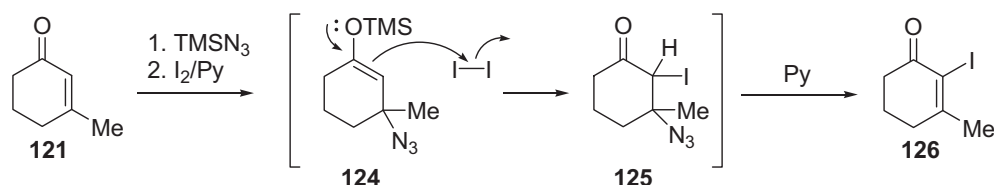
Aus diesem Grund kamen auch modifizierte Bedingungen wie bei den Altenuen- und Isoaltenuen-Vorläufern nicht in Frage. Eine andere Methode, die von Benhida *et al.*^[149] zum

ersten Mal auf nicht aromatische Verbindungen angewendet wurde, ist die Verwendung von Iod in Anwesenheit von Bis-(trifluoroacetoxy)iodbenzol. Das sich *in situ* bildende hypervalente Iodreagens wurde von den Autoren auch am Modells substrat **121** getestet. Diese Ergebnisse konnten nachvollzogen werden, auch wenn die Ausbeute mit 50% nicht ganz an die publizierten Ergebnisse (82%) herankam. Um eine mögliche sterische Hinderung durch die Methylgruppe in einer Suzuki-Miyaura-Kupplung abschätzen zu können, wurde diese zuerst mit dem Modellsystem **122** durchgeführt und das gewünschte Kupplungsprodukt **123** konnte quantitativ erhalten werden (Schema 50).



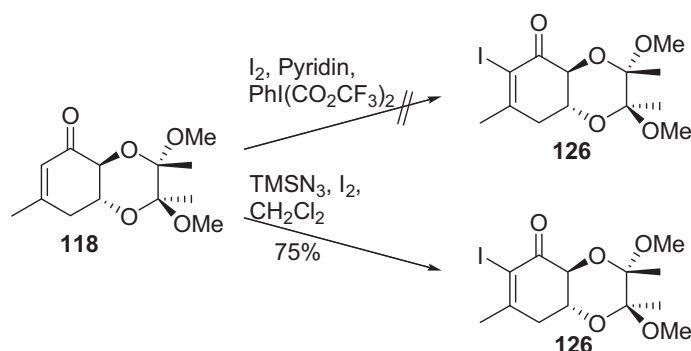
Schema 50: Versuche an dem Modellsystem

Nach diesen Vorversuchen wurde nun die α -Iodierung an dem richtigen Substrat **118** durchgeführt. Mit Bis-(trifluoroacetoxy)iodbenzol konnte jedoch kein iodiertes Produkt **126** erhalten werden, so dass weitere Optimierungsversuche durchgeführt werden mussten. Sha *et al.* publizierten 1995 eine Methode zur α -Iodierung von β -substituierten Cycloalkenonen.^[150] Mit Trimethylazid und in Iod/Pyridin erhielten sie im Falle von 3-Methylcyclohex-2-enon **121** eine Ausbeute von 75%. Bei 0 °C wird das Edukt zunächst mit Trimethylazid versetzt (Schema 51) und es bildet sich ein β -Azido-trimethylsilylenolether **124**. Durch die Zugabe von Iod in Pyridin entsteht ein α -Iodo- β -azidoketon **125** und anschließende basenkatalysierte Eliminierung von HN_3 ergibt das iodierte Produkt **126**.



Schema 51: Mechanismus der Iodierung mit Trimethylazid

Nach dieser Methode wurde das gewünschte iodierte Produkt **126** mit einer Ausbeute von 75% (Schema 52) erhalten.

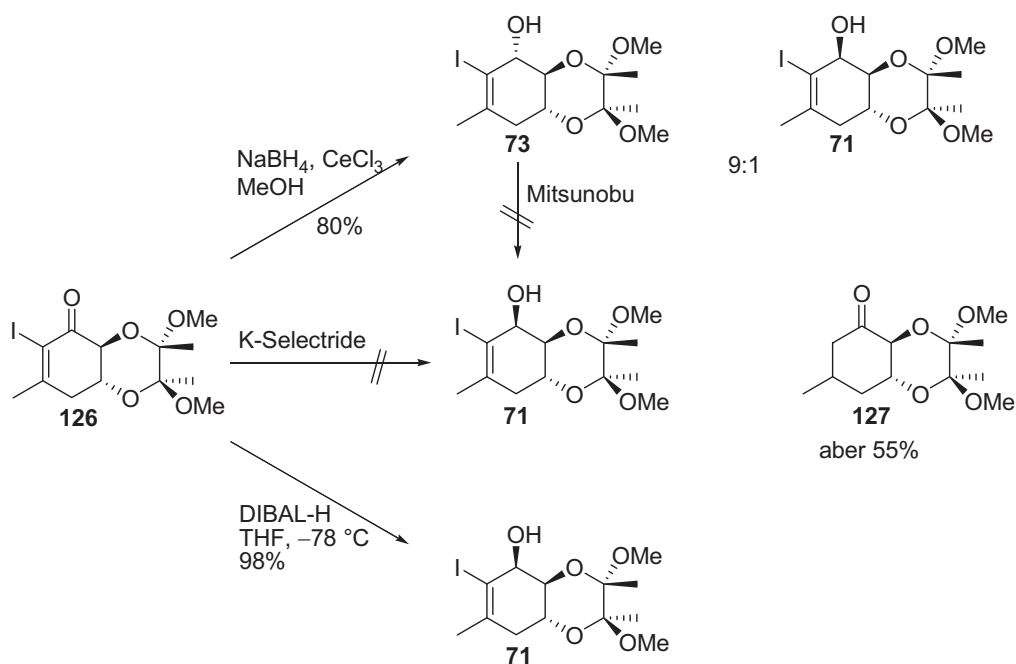


Schema 52: Iodierung des Cyclohexenons **118**

Stereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion

Die relative Stereochemie des Neoaltenuens ist bekannt und dafür muss die Reduktion der Carbonylgruppe selektiv zugunsten einer axialen Hydroxylgruppe verlaufen. Eine Reduktion unter Luche-Bedingungen^[124,151] mit $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ergibt eine Diastereoselektivität von 9:1 zugunsten einer äquatorialen Hydroxylgruppe mit einer Gesamtausbeute von 80%. Diese Selektivität stimmt mit Reduktionen ähnlichen Substraten unter Luche Bedingungen überein.^[152] Die Diastereomere konnten nicht chromatographisch getrennt werden, aber durch Umkristallisation aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ wurde das Cyclohexenol **73** als reine Substanz erhalten. K-Selectride[®] ist als selektives Reduktionsmittel bekannt und führte bei ähnlichen Substraten in guten Ausbeuten zu diastereomerenreinen axialen Hydroxylfunktionen.^[152] Hier jedoch kam es nur zur Reduktion der Doppelbindung und des Iodids und führte mit 55% zum Keton **127**. Ein Versuch, die Konfiguration des Cyclohexenols **71** durch eine Mitsunobu-Reaktion umzudrehen, ergab keinen Umsatz (Schema 53).

Den gewünschten Erfolg brachte eine Reduktion mit DIBAL-H, die stereoselektiv und nahezu quantitativ das Cyclohexenol **73** mit einer axialen Hydroxylgruppe ergab. Bei ähnlichen Substraten wurden hier abweichende Ergebnisse berichtet.^[153]



Schema 53: Stereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion

Die Zuordnung der Diastereomere **71/73** erfolgte mittels NOESY-Experimenten. Bei der Verbindung **73** mit einem äquatorialen Alkohol ist deutlich einen Kreuzpeak zwischen den axialen Wasserstoffen axialen 5-H und 8a-H zu erkennen. Das andere Diastereomer **71** mit einer axialen Hydroxylgruppe weist keinen Kreuzpeak zwischen 5-H und 8a-H auf (Abb. 13)

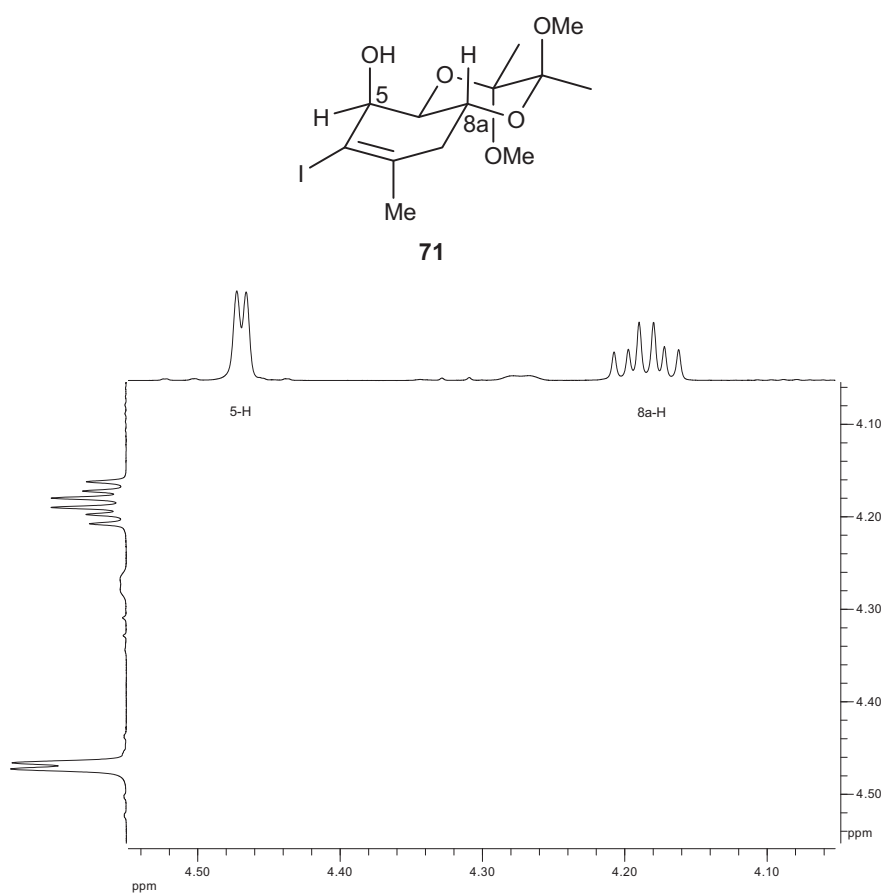
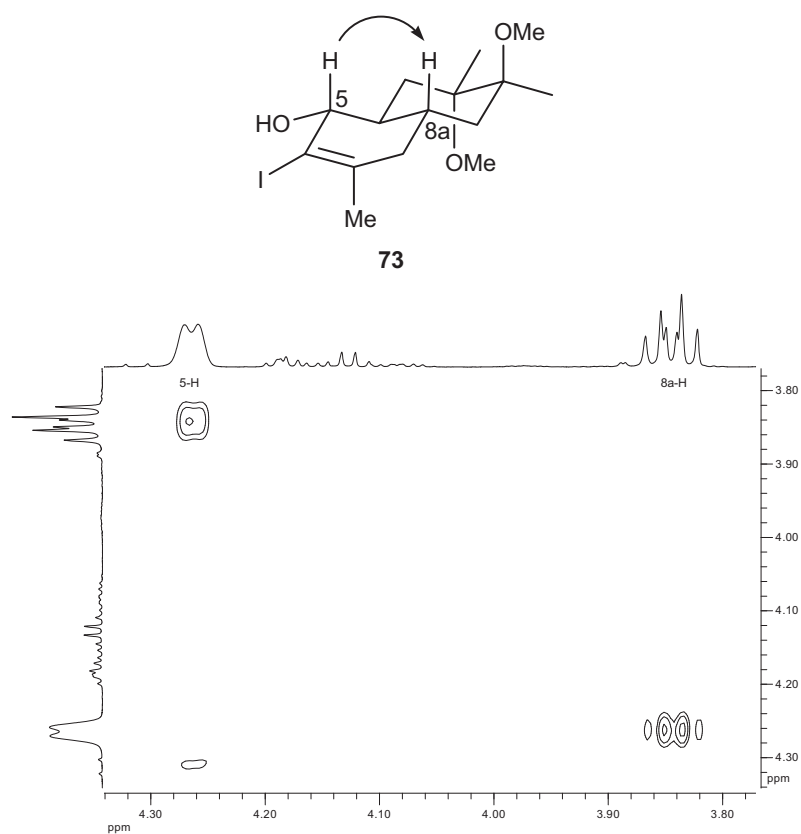
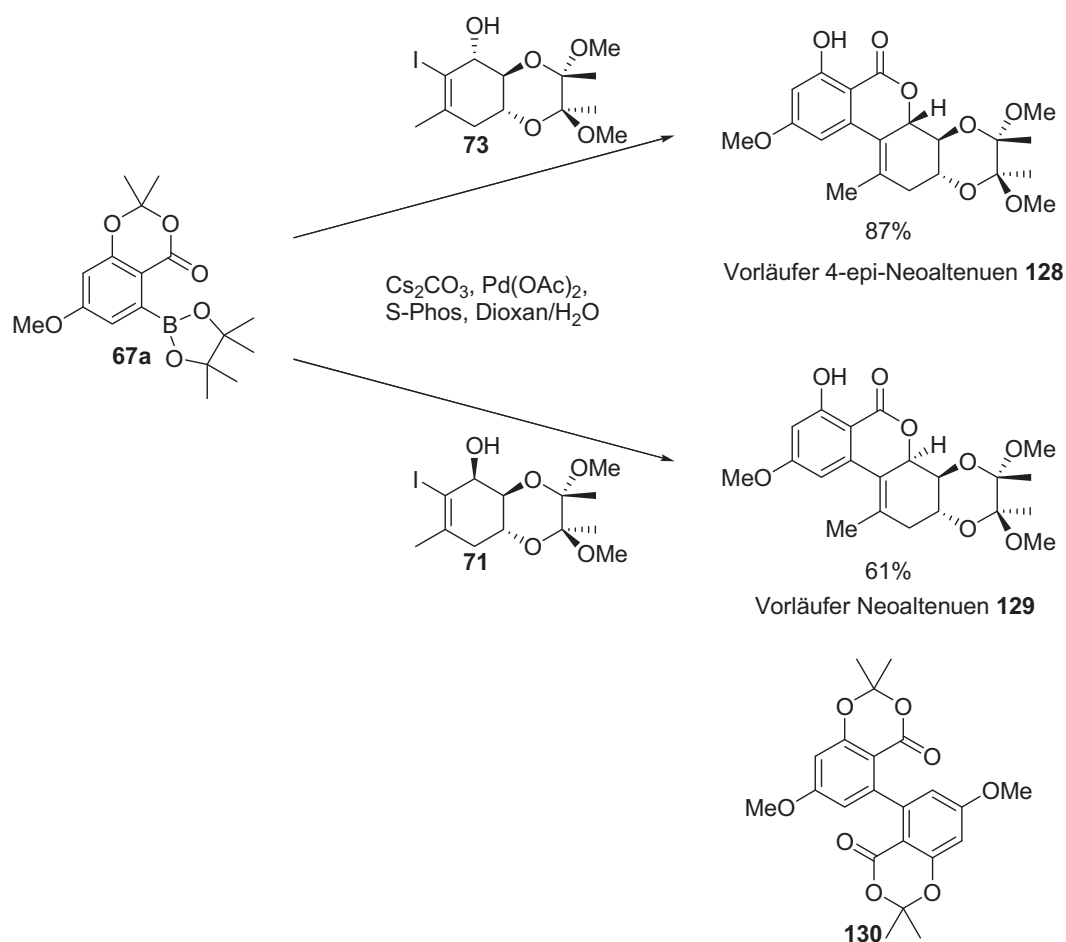


Abbildung 13: NOESY-Spektren (Ausschnitt) der Diastereomere **73/71**

Kreuzkupplung und Abspaltung der Schutzgruppe

Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung wurde sowohl mit dem iodierten Cyclohexenol **71** als auch mit dem anderen Diastereomer **73**, dem Vorläufer von 4a-*epi*-Neoaltenuen (**131**) ist, durchgeführt. Das 4-*epi*-Neoaltenuen (**131**) ist bislang nicht literaturbekannt, es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass es mikrobiologisch noch isoliert werden wird. Die Kupplung wurde mit dem Boronsäureester **67a** unter den für die Totalsynthese von Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) optimierten Bedingungen durchgeführt (Schema 54). Bei dem Vorläufer von 4-*epi*-Neoaltenuen (**131**) konnte nach einer Reaktionszeit von 2.5 h und folgender Chromatographie das Produkt **128** in einer sehr guten Ausbeute von 87% erhalten werden. Wie auch schon bei den anderen beiden Metaboliten **5** und **F** erfolgte *in situ* unter Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe die Bildung des Lactons.



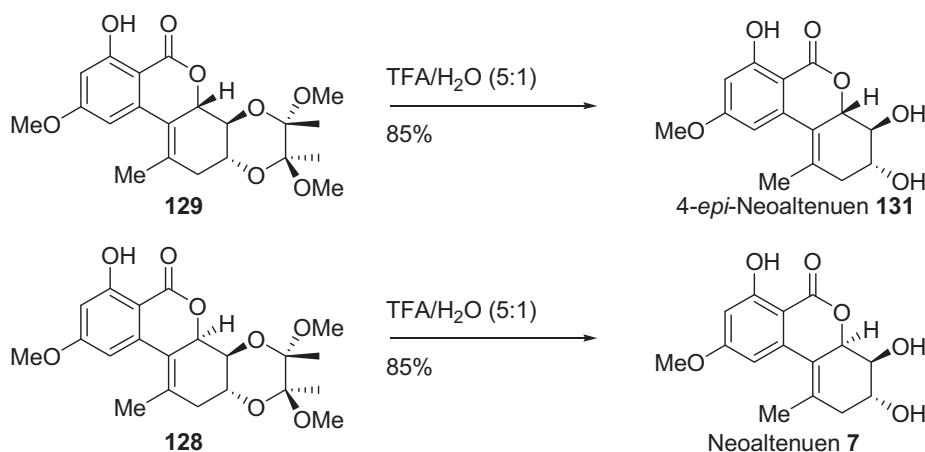
Schema 54: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Das andere Diastereomer **71**, der Vorläufer für Neoaltenuen (**7**), ließ sich ebenfalls unter den gleichen Bedingungen kuppeln. Allerdings hat das Homokupplungsnebenprodukt **130**,

welches in geringem Anteil immer auftritt, den gleichen R_f -Wert, so dass eine chromatographische Trennung selbst mittels MPLC nicht möglich war. Durch Umkristallisation aus Diethylether/Hexan konnte das Nebenprodukt jedoch kristallin abgetrennt werden. Durch Einengen der Mutterlauge wurde das Produkt **129** mit einer Ausbeute von 61% als reine Substanz isoliert.

Die Abspaltung der Acetal-Schutzgruppen (Schema 55) erfolgte mit einem Gemisch aus TFA/H₂O (5:1) und sowohl Neoaltenuen (**7**), als auch 4*a*-*epi*-Neoaltenuen (**131**) konnten mit einer Ausbeute von 85% erhalten werden. Für beide Verbindungen wurden Drehwerte bestimmt. Neoaltenuen weist eine optische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +66.4$ ($c = 0.5$, CHCl₃) und das 4*a*-*epi*-Neoaltenuen hat einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -311.3$ ($c = 0.275$, DMSO).

Diese erste Totalsynthese der Verbindungen **7** und **131** konnte mit 12% über zehn Stufen realisiert werden.



Schema 55: Abspaltung der Schutzgruppen

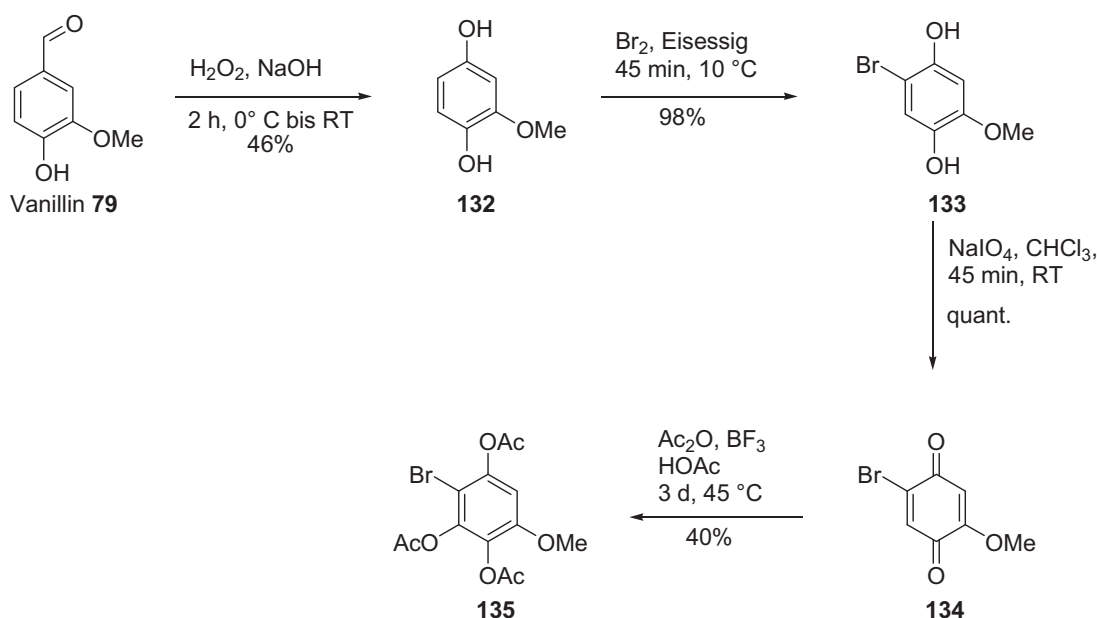
4.7 Totalsynthese der Graphislactone C, D, E, F und Ulocladol

4.7.1 Synthese der benötigten Kupplungsfragmente

Bei der Synthese der Graphislactone C-F und Ulocladol (**29**) standen die Graphislactone E (**30**) und F (**31**) im Vordergrund, da für diese Verbindungen noch keine Totalsynthese bekannt ist. Für Ulocladol (**29**) ist während der laufenden Arbeit eine Totalsynthese von Abe *et al.*^[78] veröffentlicht worden, während die Graphislactone A bis D bereits 2005 von Abe *et al.*^[77] publiziert worden sind.

Weg 1:

Die erste Synthesestrategie, einen tetrahydroxylierten Aromaten für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zu den Graphislactonen E (**30**) und F (**31**) aufzubauen, wurde ausgehend von Vanillin (**79**) entwickelt (Schema 56). Als erstes wurde der Aldehyd unter Dakin-Bedingungen nach einer Vorschrift von Ferreira *et al.*^[154] zum Phenol **132** umgesetzt. Die folgende selektive Bromierung und Oxidation zum Chinon **134** wurden nach einer Publikation von Weber *et al.*^[155] durchgeführt. Das Chinon **134** wurde nun einer Thiele-Acylierung unterworfen und das triacetylierte Bromid **135** konnte nach vier Stufen erhalten werden.



Schema 56: Synthese des triacetylierten Bromids **135**

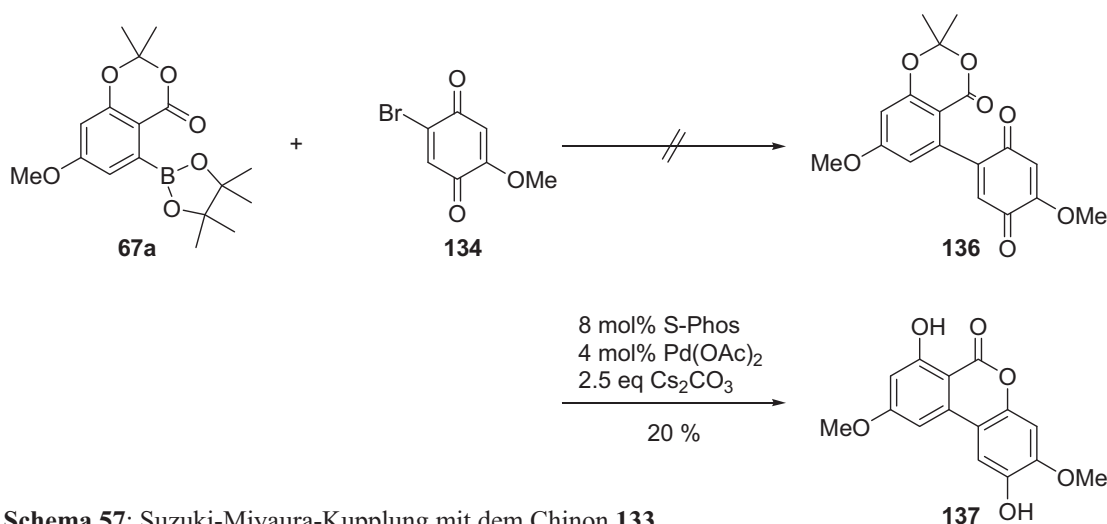
Das Bromid **135** sollte durch eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung einmal mit dem bereits verwendeten Boronsäureester **67a** zum Vorläufer des Graphislactons E (**30**) umgesetzt werden. Der gleiche Baustein sollte mit dem Boronsäureester **67b** zu dem Vorläufer des

Graphislactons **67a** gekuppelt werden. Es wurden unterschiedliche Bedingungen, die in Tabelle 9 zusammengefasst sind, getestet, allerdings konnte kein Kupplungsprodukt isoliert werden.

Tabelle 9: Optimierungsversuche der Kupplung

Eintrag	Katalysator	Base	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	10 mol% Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	THF/H ₂ O (10:1), 4 h, 70 °C	kein Produkt
2	10 mol% Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	DMF, 4 h, 90 °C	kein Produkt
3	4 mol% S-Phos 2 mol% Pd(OAc) ₂	K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O (10:1), 4 h, RT	kein Produkt
4	4 mol% S-Phos 2 mol% Pd(OAc) ₂	K ₃ PO ₄	Dioxan, 12 h, RT	kein Produkt
5	4 mol% S-Phos 2 mol% Pd(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	Dioxan, 80 °C über Nacht	kein Produkt
6	1.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ 3.6 mol% <i>t</i> Bu ₃ P	K ₃ PO ₄	Dioxan, 6 h, 80 °C	kein Produkt

Nachdem eine Kupplung mit dem Bromid **67a** nicht möglich war, wurde versucht, den direkten Vorläufer, das bromierte Chinon **134** als Kupplungspartner zu verwenden und die Thiele-Acylierung später an dem Kupplungsprodukt **136** durchzuführen (Schema 57). Diese Reaktion führte aber nicht zum gewünschten Produkt, sondern es konnte mit einer geringen Ausbeute das Resorcyssäurelacton **137** isoliert werden, das bisher nicht literaturbekannt ist.

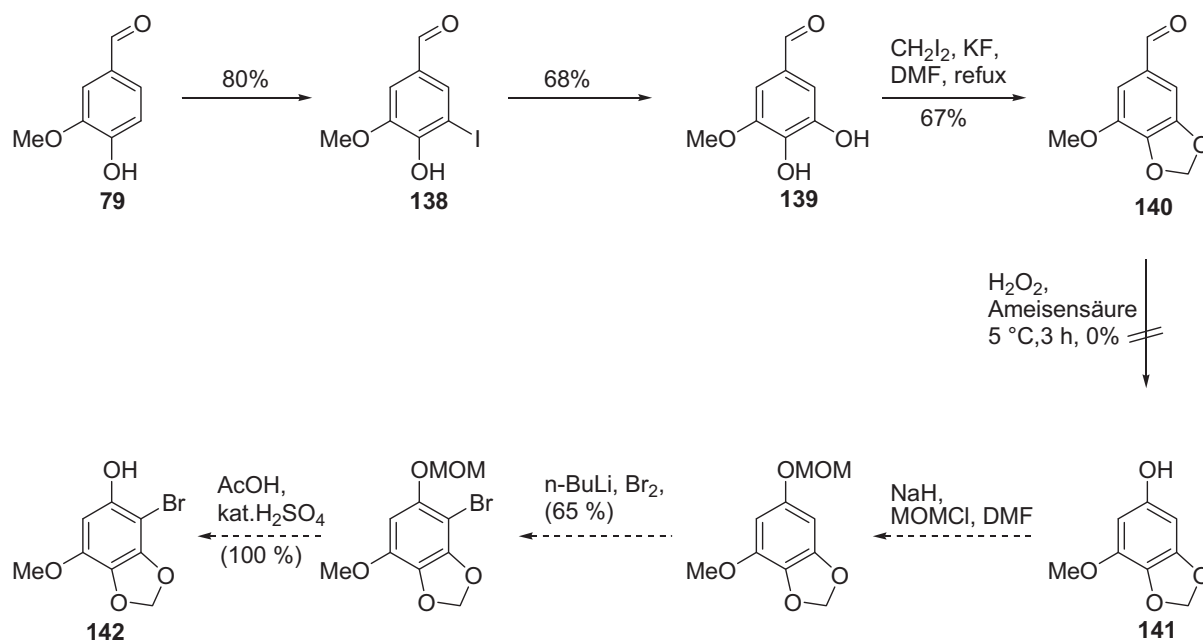


Schema 57: Suzuki-Miyaura-Kupplung mit dem Chinon **133**

Da keine Möglichkeit gesehen wurde, die Graphislactone E (**30**) und F (**31**) auf diesem Weg zu synthetisieren, wurde der Weg hier aufgegeben.

Weg 2:

Ein anderes tetrahydroxyliertes bromiertes Phenol, welches dem benötigten Fragment entspricht, ist das Phenol **142**. Ebenfalls mit Vanillin als Startmaterial wurde 1999 von Okita *et. al.*^[156] eine Synthese veröffentlicht, die in sieben Stufen zu diesem Vorläufer **142** gelangt. Zuerst wurde Vanillin in 5-Position iodiert um weiter zum 5-Hydroxyvanillin umgesetzt zu werden. Nach der Einführung einer Methylenbrücke als Schutzgruppe für die Catechol-Einheit wurde durch eine Dakin-Reaktion der Aldehyd **140** zum Phenol **141** umgelagert. Im Folgenden wurde eine MOM-Schutzgruppe als dirigierender Substituent eingeführt um einen selektiven Halogen-Metallaustausch mit anschließender Bromierung durchführen zu können. Als letztes wurde die MOM-Schutzgruppe sauer wieder abgespalten (Schema 58).

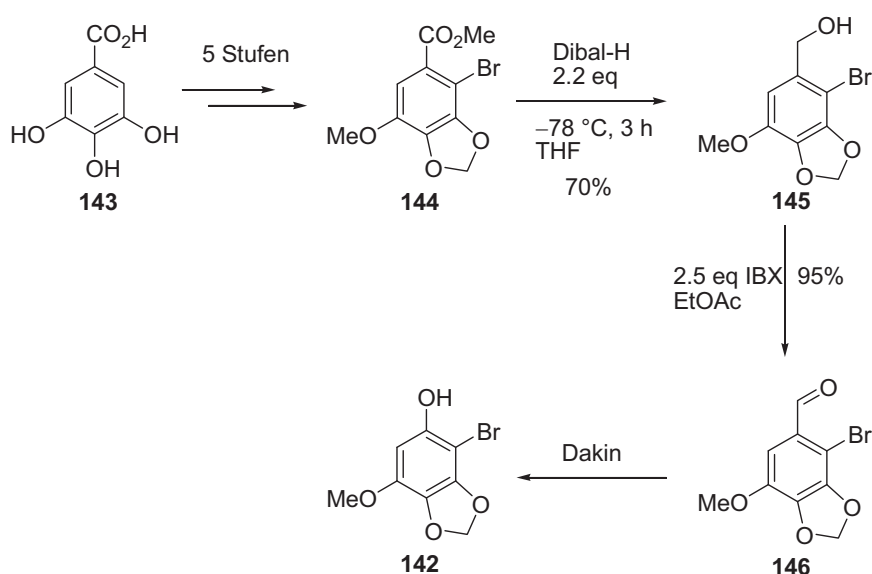


Schema 58: Syntheseweg nach Okita *et al.*

Diese Sequenz wurde nachvollzogen (Schema 58), allerdings konnte die Dakin-Reaktion zum Phenol **141** unter diesen Bedingungen nicht reproduziert werden. Aus diesem Grund und der Tatsache, dass auf diesem Weg nur der Kupplungspartner für die Synthese von Graphislacton E (**30**) und F (**31**) aufgebaut werden könnte, wurde nach einer Alternative gesucht.

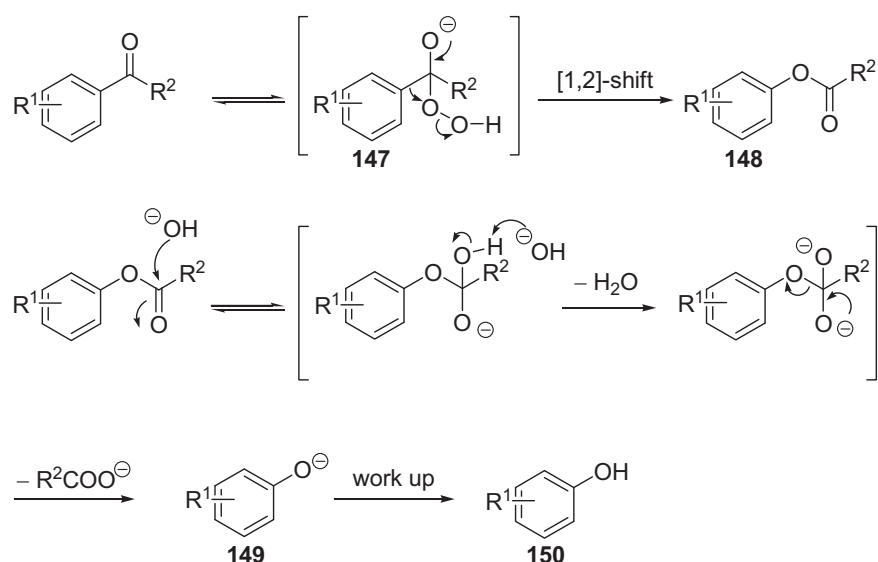
Weg 3:

Eine andere Möglichkeit zu Phenol **142** zu gelangen, wurde ausgehend von Gallussäure (**143**) ausgearbeitet. Hierzu wurde in fünf Stufen nach einer Synthese von Tsuboi *et al.*^[157] der bromierte Ester **144** dargestellt; eine Sequenz, die auch in unserem Arbeitskreis zur Synthese von Graphislacton A bereits genutzt worden ist.^[158] Der Ester **144** wurde mit DIBAL-H zum Alkohol **145** reduziert, um anschließend mit IBX zum Aldehyd **146** oxidiert zu werden. Den Aldehyd **146** direkt bei der Reduktion des Esters **147** abzufangen, war nicht möglich (Schema 59). Um die Verbindung **146** in einer Dakin-Reaktion zum Phenol **142** umzusetzen, war einige Optimierungsarbeit notwendig.



Schema 59: Syntheseweg zum Phenol **142**

Die Reaktion wurde 1909 von H. D. Dakin^[159] entwickelt und ist mechanistisch (Schema 60) der Baeyer-Villiger Oxidation sehr ähnlich. Unter basischen Bedingungen entsteht aus H_2O_2 das Hydroperoxidanion (HO_2^-), welches an der Carbonylgruppe angreift. Das resultierende tetragonale Intermediat **147** wird in einem [1,2]-shift zum O-Acylphenol **148** umgelagert und unter den Reaktionsbedingungen zum Phenol-Anion **149** hydrolysiert. Durch die Aufarbeitung entsteht das Phenol **150**.



Schema 60: Mechanismus der Dakin-Reaktion^[160]

Die besten Ergebnisse werden mit aromatischen Aldehyden oder Ketonen, die elektronenreichen Substituenten in *ortho*- oder *para*-Position aufweisen, erreicht. Bei elektronenziehenden Substituenten führt die Oxidation meist zur entsprechenden Carbonsäure.

Um aus dem Aldehyd **146** zu dem Phenol **142** zu gelangen, wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen getestet. Die Experimente sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Aber weder mit basischem H₂O₂ (Eintrag 1),^[154,161] noch saurem H₂O₂ (Eintrag 2-4)^[162,163] konnte ein Umsatz erzielt werden. Unter Einsatz von Selenoxid als Aktivator^[164] konnte das gewünschte Produkt **142** in 20% Ausbeute isoliert werden. Mit *m*-Chlorperbenzoesäure^[165] in Dichlormethan wurden die besten Ergebnisse von bis zu 90% Rohprodukt erreicht. Das Produkt **142** wurde ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt, da eine chromatographische Reinigung an Kieselgel zur Zersetzung führt.

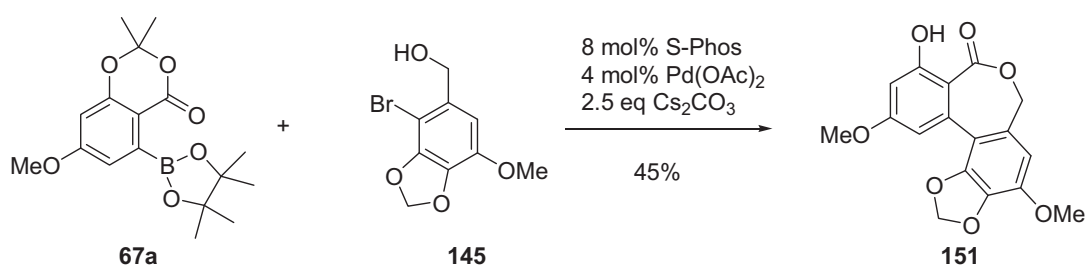
Tabelle 10: Versuche zur Dakin-Reaktion

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	2 eq H ₂ O ₂ , NaOH	kein Umsatz
2	2.0 eq H ₂ O ₂ , C ₂ H ₅ CO ₂ H	kein Umsatz
3	1.3 eq, H ₂ O ₂ , H ₂ SO ₄ , in MeOH	Spuren
4	1.3 eq H ₂ O ₂ , KHSO ₃ , in MeOH	kein Umsatz
5	2.5 eq H ₂ O ₂ , 10 mol% SeO ₂ , CH ₂ Cl ₂	20%
6	<i>m</i> CPBA, CH ₂ Cl ₂	bis zu 90%

Ein wichtiger Vorteil dieser Synthesesequenz gegenüber den beiden vorherigen Versuchen ist, dass nicht nur die Vorläufer für Graphislacton E (**30**) und F (**31**), sondern auch für die Graphislactone C (**27**), D (**28**) und Ulocladol (**29**) aus dieser Sequenz hervorgehen. Da für Ulocladol der Alkohol **145** vor der Dakin-Reaktion als Fragment verwendet werden kann, wurde zunächst versucht, diese Totalsynthese zu Ende zu führen.

Ulocladol

Zur Totalsynthese von Ulocladol (**29**) wird ein bromierter Aromat benötigt, der einen Benzylalkohol in 1-Position aufweist, um das Siebenringlacton aufzubauen. Mit der ersten Synthesesequenz (Schema 61) für die Graphislactone E (**30**) und F (**31**) wurde gleichzeitig auch das Kupplungsfragment **145** für den Aufbau von Ulocladol (**29**) synthetisiert. Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung erfolgte mit dem Boronsäureester **67a** unter den bekannten Bedingungen (s. Abschnitt 4.4) mit einer Ausbeute von 45% (Schema 61).



Schema 61: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zum geschützten Ulocladol (**29**)

Das Produkt **151** wurde durch Umkristallisation aus CH₂Cl₂ gereinigt und so konnte auch ein Einkristall gezüchtet werden, der für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet war (Abb. 14).

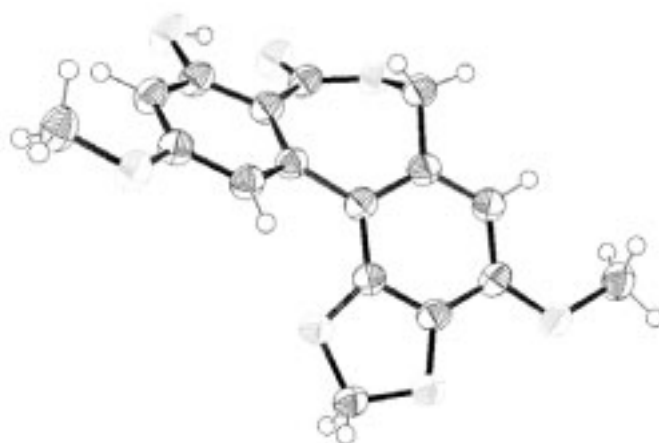


Abbildung 14: Kristallstruktur des geschützten Ulocladols (**151**)

Sowohl die NMR-Spektren als auch die Kristallstruktur der Verbindung **151** zeigen, dass die Methylenprotonen des Siebenringlactons und der Methylenschutzgruppe diastereotop sind. Der Torsionswinkel zwischen den Atomen 4a-11b-11a-7a beträgt 41.7° und bestätigt so die axiale Chiralität des Moleküls im Kristall. Um festzustellen, ob die Verbindung auch bei Raumtemperatur chiral ist, wurden Hochtemperatur-NMR-Messungen durchgeführt und es wurde die Koaleszenztemperatur bestimmt. Wie aus Abb. 15 hervorgeht, liegt diese bei 338 K (65°C). Geschütztes Ulocladol **151** invertiert also bei Raumtemperatur schon so schnell, dass keine axiale Chiralität vorliegt. Diese Ergebnisse lassen sich vermutlich auch auf den ungeschützten Naturstoff Ulocladol (**29**) übertragen.

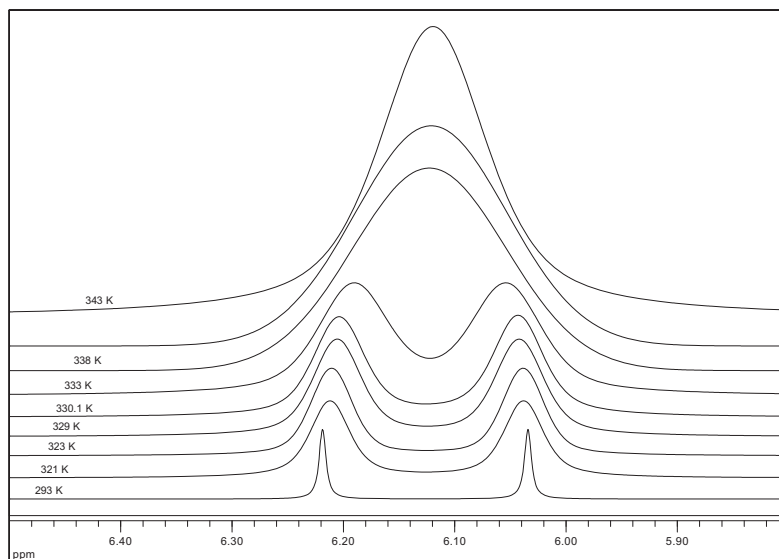


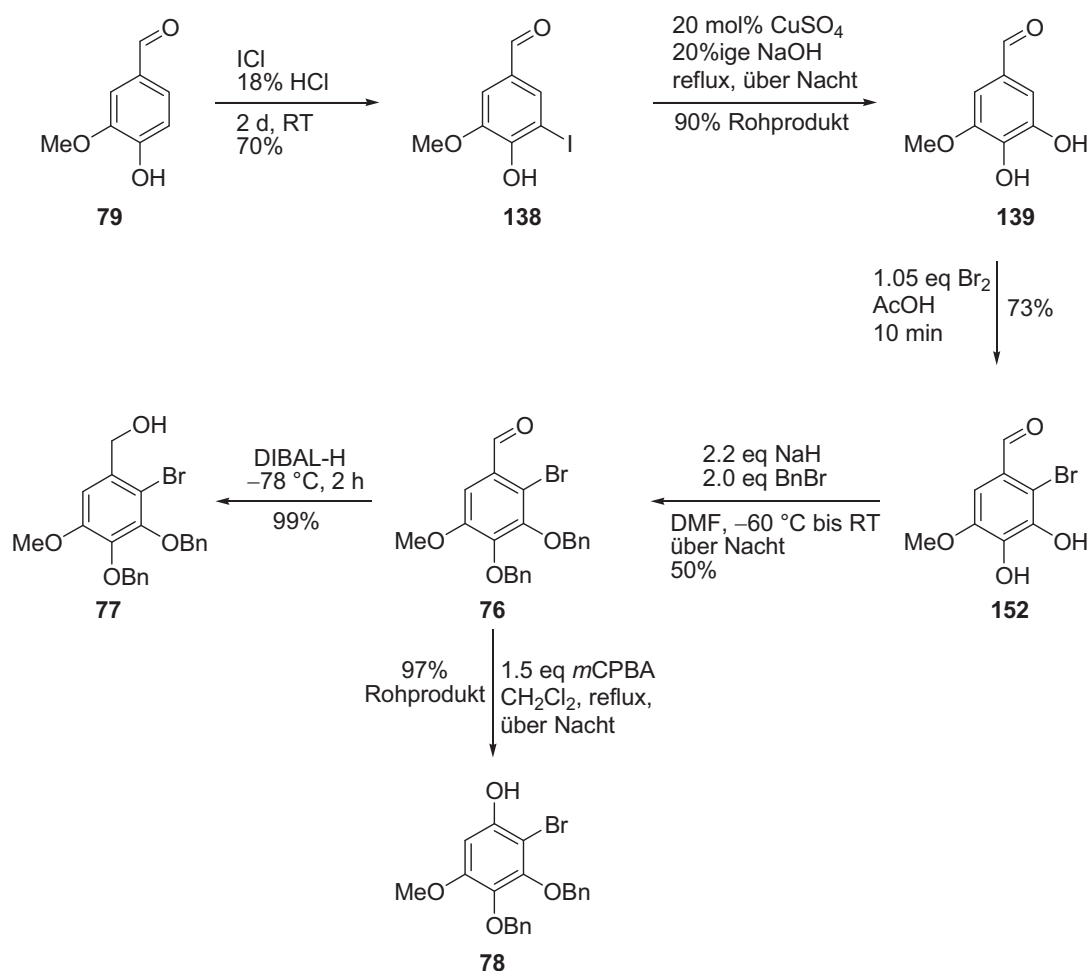
Abbildung. 15: Bestimmung der Koaleszenztemperatur

Die Abspaltung der Methylenbrücke, die als Schutzgruppe der Catecholeinheit dient, stellte den letzten Schritt zu Ulocladol (**29**). Die gebräuchlichste Methode, diese Schutzgruppe abzuspalten, besteht in der Verwendung von Lewisäuren wie BBr_3 , AlBr_3 , oder BCl_3 . In diesem Fall sollte die Abspaltung aber orthogonal zu den beiden Methylethern im Molekül, die ebenfalls durch Lewisäure abgespalten werden, durchgeführt werden. Es gibt mehrere Veröffentlichungen, die genau diese Problematik beschreiben. In diesem Fall führte jedoch weder der Einsatz von $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in Benzol, die Verwendung von PCl_5 in CH_2Cl_2 , noch BCl_3 , das oft nicht hart genug ist, um auch Methylether zu spalten, zu dem fertigen Naturstoff **29**.

Weg 4:

Aus diesem Grund war es nötig, eine andere Schutzgruppenstrategie zu entwickeln, um zu den entschützten Graphislactonen und zu Ulocladol (**29**) zu gelangen. Hierzu wurde wieder auf Vanillin (**79**) als Ausgangsmaterial zurückgegriffen.

Zunächst wurde in zwei Schritten 5-Hydroxyvanillin (**139**) synthetisiert. Der zweite Schritt wurde diesmal jedoch nach einer Methode von Steglich *et al.*^[166] durchgeführt, mit 20 mol% CuSO₄ in kochender Natronlauge (20%ig). Unter diesen Ullman-artigen Bedingungen werden sehr viel bessere und reproduzierbare Ergebnisse (90%) erzielt. Das Catechol **139** wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt, da eine chromatographische Reinigung zur teilweisen Zersetzung führt. Die selektive Bromierung in 2-Position konnte mit Brom in Essigsäure mit guten Ausbeuten nach Umkristallisation durchgeführt werden.^[167] Als alternative Schutzgruppe für die Catecholeinheit wurden Benzylether gewählt, die sich durch Hydrogenolyse orthogonal zu Methylethern abspalten lassen. Mit NaH und BnBr in DMF wurden die besten Ergebnisse von 50% erzielt. Diese moderate Ausbeute ist auf Einfachschützungen und andere Nebenreaktionen zurückzuführen. Unter anderen Bedingungen wurde gar kein Umsatz oder nur ein kleiner Prozentsatz an einfach geschütztem Produkt beobachtet. Von diesem geschützten Aldehyd **76** ist es möglich, sowohl durch Reduktion mit DIBAL-H zum Alkohol **77** zu gelangen, als auch durch eine Dakin-Reaktion (s. Weg 3) zum Phenol **78** (Schema 62). Der Alkohol **77** stellt den Vorläufer für die Resorcylsäurelactone mit einem Siebenring [Ulocladol (**29**) und Graphislacton D (**28**)] dar, und das Phenol **78** dient als Kupplungspartner für die Synthese der Sechsringlactone E (**30**) und F (**31**). Der Aldehyd **78** selbst dient als Vorstufe zur Synthese von Grasphislacton C (**27**).



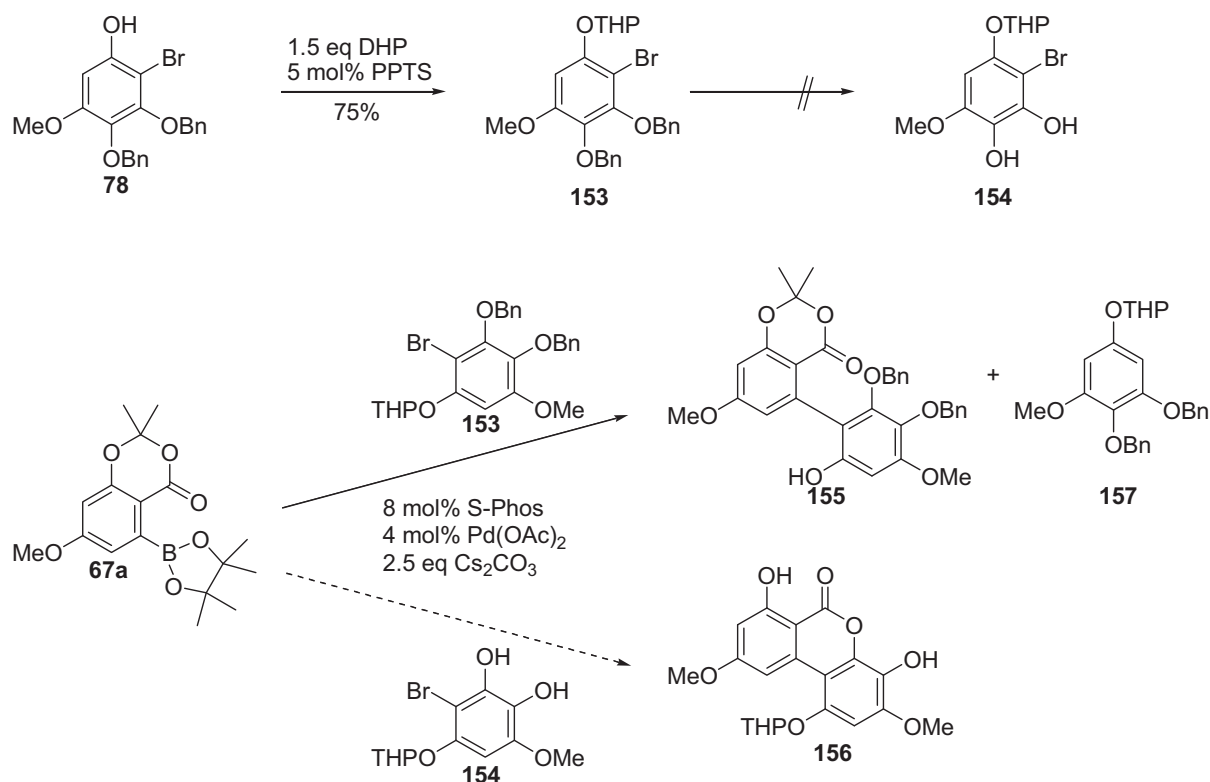
Schema 62: Neuer Syntheseweg zu den Graphislacton-Vorläufern **77** und **78**

Ausgehend von Vanillin (**79**) wurde so eine effiziente, wesentlich kürzere Synthese entwickelt, die in nur 4-5 Stufen die Vorläufer für die Totalsynthese von fünf Naturstoffen liefert (Schema 62).

Das Schutzgruppenproblem bei den vorherigen Sequenzen wird durch die Einführung von Benzylethern umgangen, die durch Hydrogenolyse orthogonal zu den Methylethern abgespalten werden können. Weiterhin ist eine direkte selektive Bromierung möglich, so dass die zusätzliche Einführung einer dirigierenden MOM-Schutzgruppe nicht mehr notwendig ist.

4.7.2 Synthese der Graphislactone E und F

Um zu verhindern, dass bei der Kreuzkupplung durch direkte Lactonisierung das falsche Resorcyllsäurelacton ausgebildet wird, wurde das Phenol **78** zunächst mit einer Tetrahydropyran-Gruppe geschützt (Schema 63).



Schema 63: THP-Schützung und Kupplungsversuche

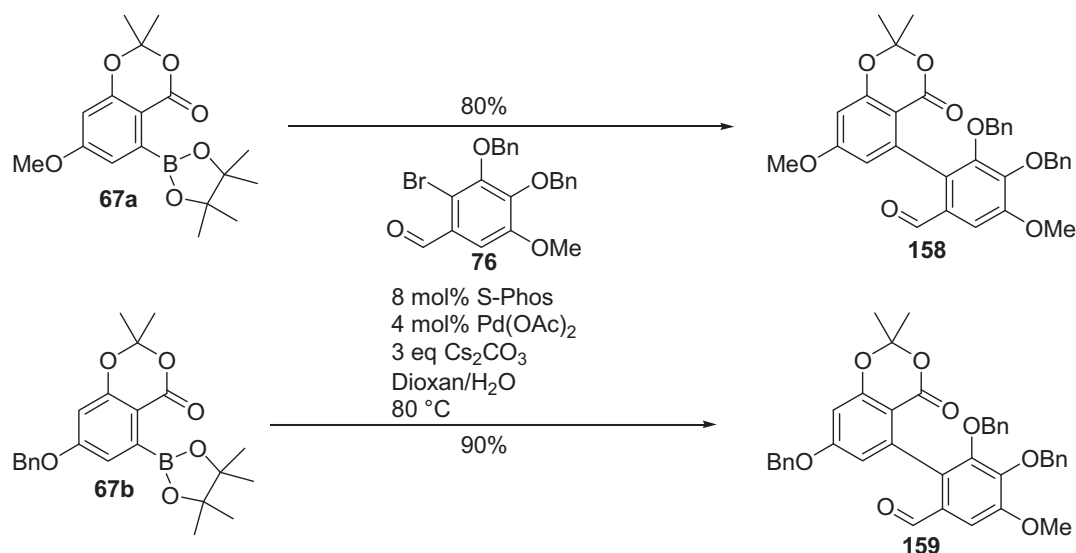
Bei der Kreuzkupplung zwischen dem Boronsäureester **67a** und dem THP-geschützten Phenol **153** konnte kein Produkt isoliert werden. Es entstand lediglich das entschützte Kupplungsprodukt **155** mit bis zu 30% Ausbeute, sowie das dehalogenierte Edukt **157**. Versuche, die Benzylschutzgruppen abzuspalten (Tabelle 11), um eine direkte Lactonisierung während der Kreuzkupplung zu induzieren, schlugen fehl, da bei einer Hydrogenolyse das Bromid **153** reduziert wird. Bei Transferhydrogenolysen und anderen Methoden wurde kein Umsatz beobachtet.

Tabelle 11: Abspaltung der Benzylschutzgruppen

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	Pd/C, H ₂ , MeOH	Gemisch, Br wird reduziert
2	Pd/C, H ₂ , <i>n</i> Bu ₄ NCl, MeOH	Bromid wird reduziert
3	Pd/C, NaH ₂ PO ₂ , NaCl	kein Umsatz
4	HCOONH ₄ , Zn-Staub, MeOH	kein Umsatz
5	Pd(OAc) ₂ , Et ₃ N, Et ₃ SiH, CH ₂ Cl ₂	Spuren

Darauffolgend wurde eine Kreuzkupplung mit dem bromierten Aldehyd **76** durchgeführt (Schema 64). Für die Synthese des Graphislacton E (**30**) wurde der Boronsäureester **67a** und

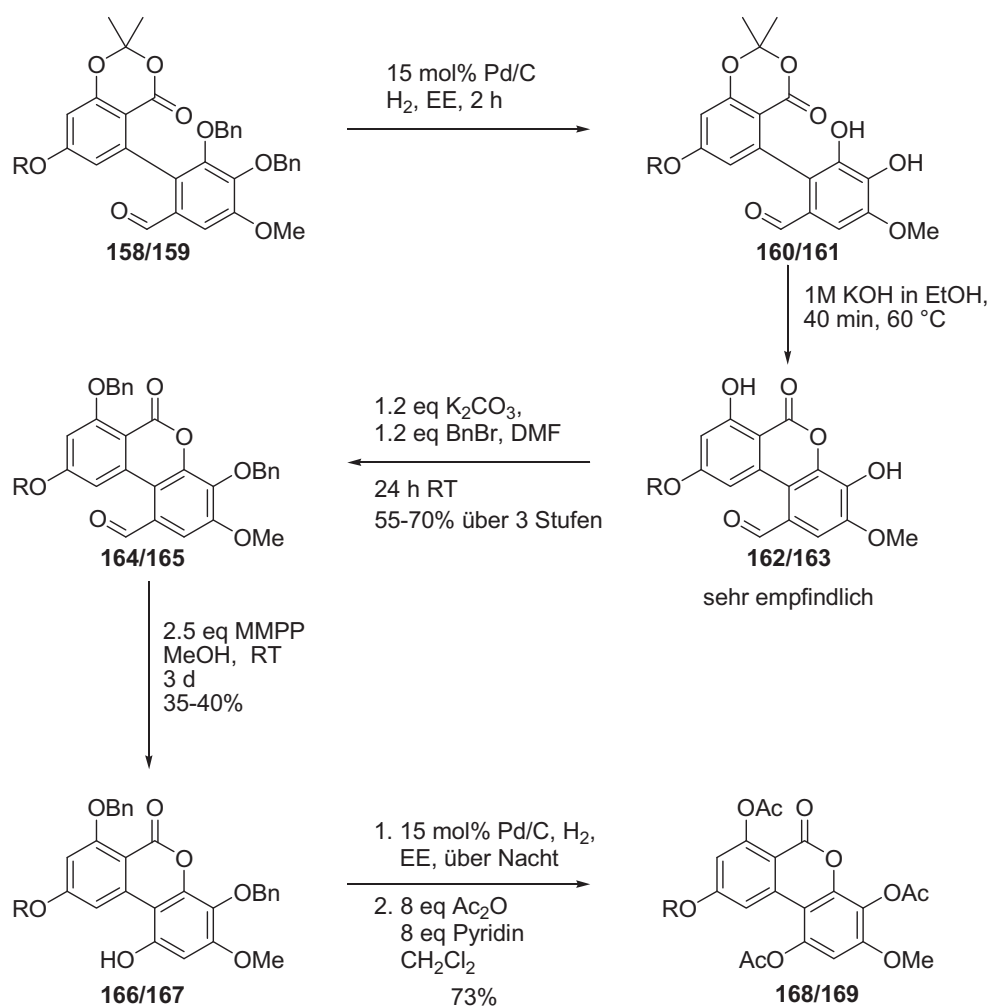
für Graphislacton F (**31**) der Boronsäureester **67b** verwendet. Unter den optimierten Bedingungen (s. Abschnitt 4.4) konnten so Ausbeuten von 50% erzielt werden. Durch das Entgasen des Lösungsmittels wurden die Ausbeuten auf 80% bzw. 90% zu den Kupplungsprodukten **158** und **159** erhöht.



Schema 64: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit dem Aldehyd **76**

Um zu den fertigen Naturstoffen zu gelangen, wurden nun zunächst die Benzylschutzgruppen hydrogenolytisch entfernt. Um die Lactone **162/163** zu generieren, musste die Acetonid-Schutzgruppe basisch gespalten werden. Die entstehenden Lactone **162/163** sind extrem luftempfindlich, so dass die Substrate direkt wieder benzylgeschützt wurden. Die Ausbeuten über diese ersten drei Stufen betrugen in beiden Fällen 55-70%. Durch die Empfindlichkeit der Substanzen **162/163** konnte es bei Verzögerungen beim Aufarbeiten vor der Benzylschützung zu Ausbeuteeinbußen kommen. Die nun folgende Dakin-Reaktion ergab unter den optimierten Bedingungen (s. Tabelle 10) mit *m*CPBA kein Produkt. Mit Magnesiummonoperoxyphthalat (MMPP)^[168] konnten jedoch 35-40% der gewünschten Phenole **166/167** erhalten werden. Eine Optimierung der Bedingungen war hier nicht möglich. Von Tanahashi *et. al.*^[58] wurde nur Graphislacton E (**30**) als ungeschützter Naturstoff charakterisiert. Beide Graphislactone **30/31** wurden aufgrund ihrer Instabilität aber als Tri- bzw. Tetraacetate charakterisiert. Deshalb wurden die Phenole **166/167** zu den entsprechenden Acetaten **168** und **169** umgeschützt (Schema 65). Ein Versuch, die ungeschützten Naturstoffe **30** und **31** zu isolieren und deren Stabilität zu testen, wurde wegen zu wenig Material unterlassen. Nach dem Vergleich der analytischen Daten des Triacetates

von Graphislacton E (**168**) und des Tetraacetates von Graphislacton F (**169**) wurde festgestellt, dass die Daten nicht mit der Literatur übereinstimmen.



Schema 65: Synthese der acetatgeschützten Graphislactone E (**30**) und F (**31**)

4.7.3 Berichtigung der Strukturen von Graphislacton E (**30**) und F (**31**)

Bei Vergleich der experimentellen Daten des Graphislacton E Triacetat (**168**) bzw. Graphislacton F Tetraacetat (**169**) wurde festgestellt, dass die ¹H und ¹³C-NMR Daten sowie die Schmelzpunkte deutlich von den publizierten Ergebnissen abweichen. Die Massenspektren (FAB) weisen den gleichen Molekülpeak auf; Infrarotspektrum und UV/VIS-Daten sind nahezu identisch. Die größten Abweichungen sind im ¹³C-NMR für das C-2 von 99.1 ppm (mikrobiologisch) zu 104.3 ppm (synthetisch) und für das C-4, von 129.8 ppm (mikrobiologisch) zu 125.2 ppm (synthetisch) festzustellen. Im ¹H-NMR ist besonders die Verschiebung des Protons an C-2 auffällig, welches um 0.21 ppm (6.85 zu 6.66 ppm)

hochfeldverschoben ist und die Protonen der Acetylgruppe an C-4 die leicht tieffeldverschoben sind. Tanahashi *et al.*^[58] haben sowohl NOESY als auch HMBC-Spektren der isolierten Naturstoffe aufgenommen, um die Struktur aufklären zu können. Bei den Auswertungen der NOESY-Spektren ist ihnen jedoch ein Fehler unterlaufen.

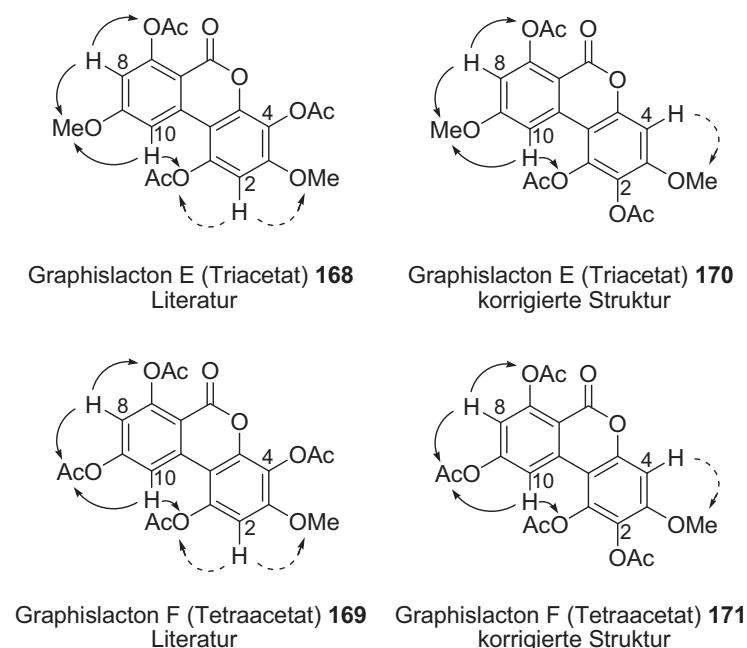


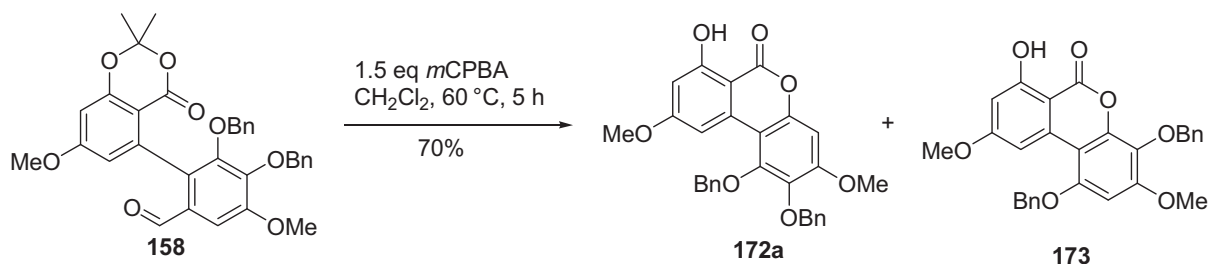
Abbildung 16: NOESY-Kreuzpeaks von den Acetaten Graphislacton E (**168**) und F (**169**) und den berichtigten Strukturen **170** und **171**

Bei der von Tanahashi *et al.*^[58] postulierten Struktur **168** müssten von H-2 Kreuzpeaks zu der Methoxygruppe in Position 3 und der Acetylfunktion an Position 1 zu erkennen sein. Es wurde aber nur ein Kreuzpeak zu der Methoxygruppe beobachtet. Dies weist darauf hin, dass es sich bei der publizierten Verbindung nicht um die Struktur **168** handelt.

Die Vermutung bestand nun darin, dass die Substituenten an 4-C und 2-C falsch zugeordnet (Abb. 16) wurden und der Aromat an Position 2 einen Acetylsubstituenten trägt. Ein Proton an 4-C zeigt im NOESY lediglich einen Kreuzpeak zur Methoxygruppe an 3-C, was mit den Beobachtungen der Autoren übereinstimmen würde. Die Abweichungen der ¹H- und ¹³C-Spektren weisen ebenfalls auf eine solche Struktur hin.

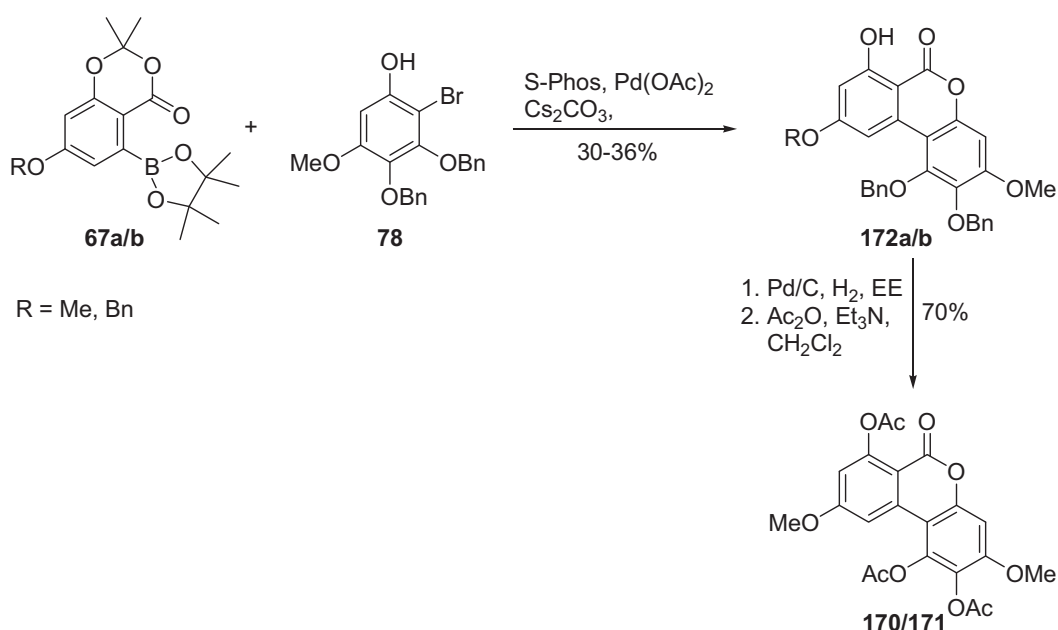
Um diese Vermutung zu bestätigen, musste zunächst ein Zugang zu Verbindung **170** geschaffen werden. Da die entwickelte Synthese viele Möglichkeiten der Derivatisierung bietet, war es möglich, in wenigen Schritten das Molekül **170** darzustellen. Prinzipiell gibt es zwei Methoden. Die erste Variante ist, das Kupplungsprodukt **158** einer Dakin-Reaktion zu unterwerfen. Bei dieser Reaktion wurden 70% eines Produktgemisches bestehend aus den Resorcyssäurelactonen **172** und **173** isoliert. Diese Mischung (50:50) ist wahrscheinlich

während der Aufarbeitung entstanden, bei der die Reaktionsmischung extremen pH-Werten von 10 bis 2 ausgesetzt wird. Hier ist eine Öffnung des Lactons und eine Umlagerung zum Resorcylsäurelacton **173** durchaus möglich.



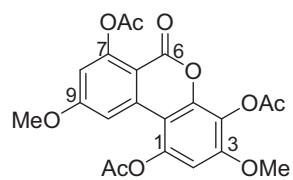
Schema 65: Dakin-Reaktion führt zu Produktgemisch

Die andere Möglichkeit, zu der Verbindung **169** zu gelangen, ist eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zwischen dem Phenol **78** und dem Boronsäureester **67a**. Diese Kupplung führte mit einer mäßigen Ausbeute zum gewünschten Produkt **171**. Die Ausbeute ist auf die Verwendung des nicht aufgereinigten Phenols **78** (s. Abschnitt 4.7) zurückzuführen. Die Umschüttung zum Triacetat **169** erfolgte ohne Probleme (Schema 66).

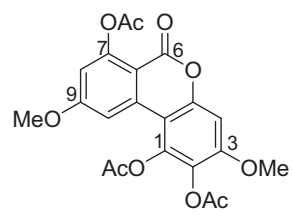
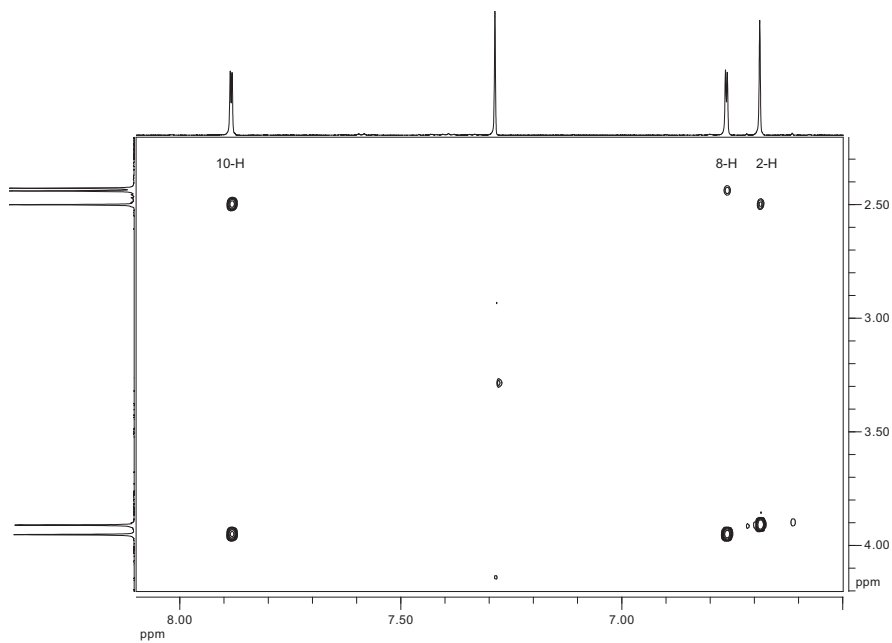


Schema 66: Darstellung der Verbindungen **170/171** mittels Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

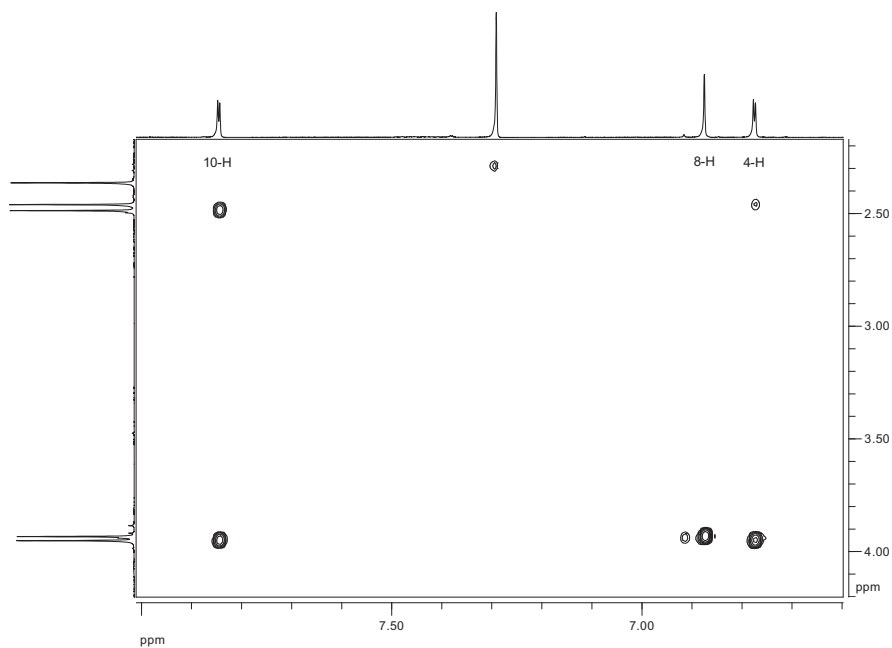
Die korrigierte Struktur des Graphislacton F, das Tetraacetat **171**, wurde durch die gleiche Synthesesequenz aufgebaut (Schema 66). In Abb. 17 werden die NOESY Experimente der vorgeschlagenen und der korrigierten Strukturen miteinander verglichen.



168



170



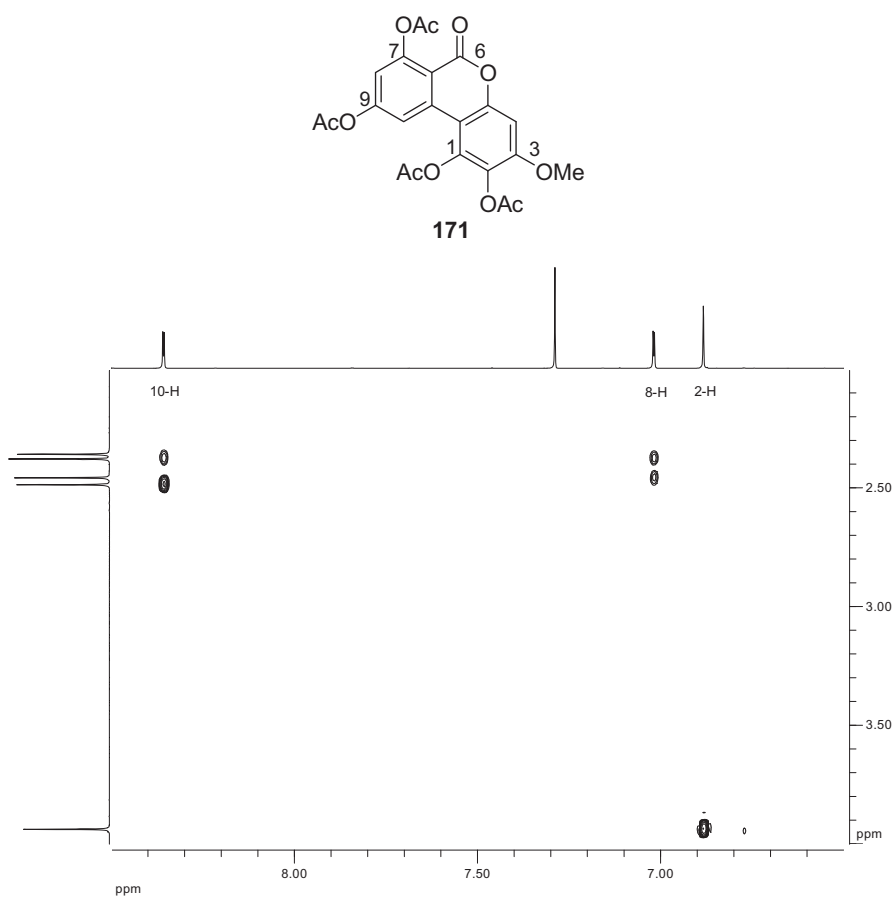
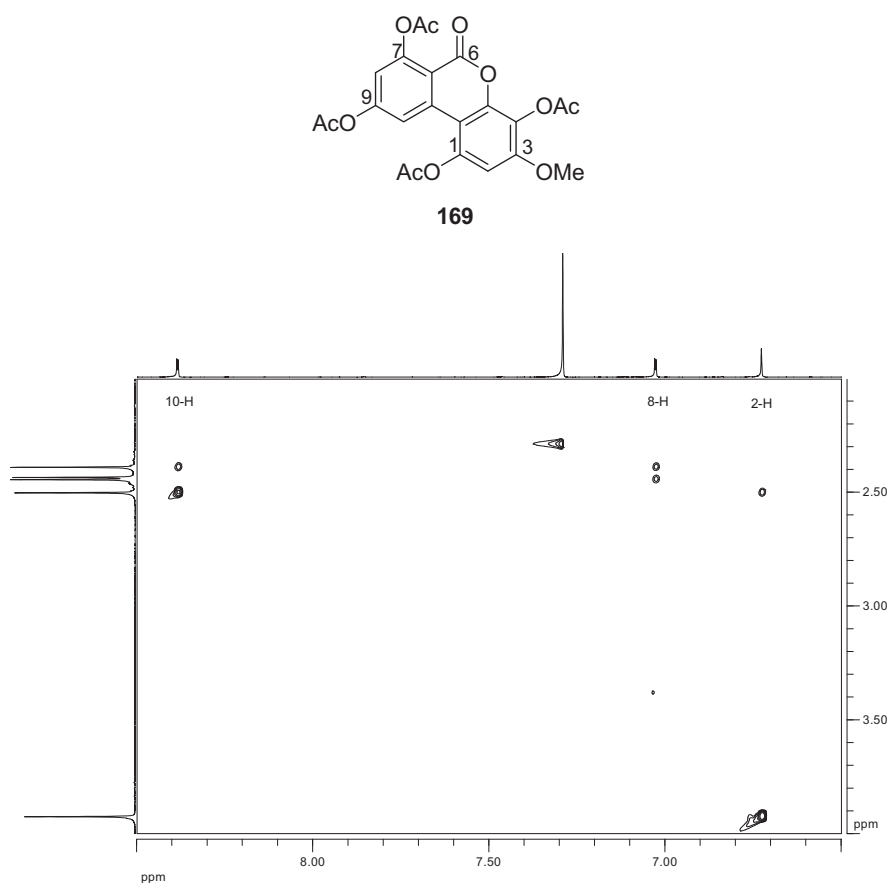


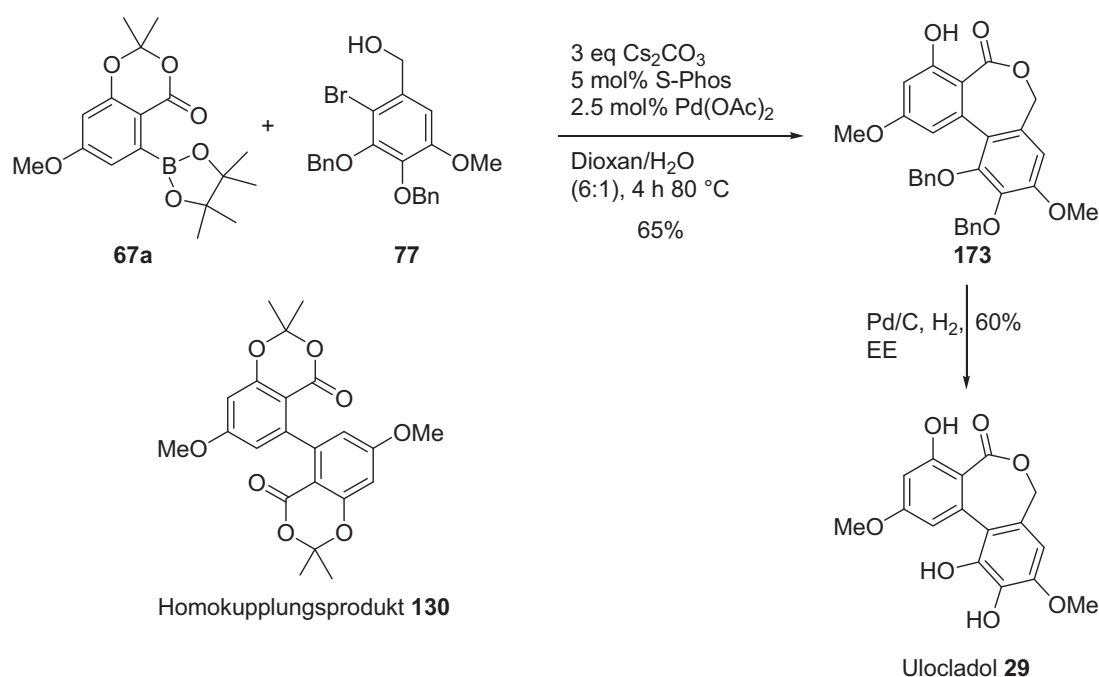
Abbildung 17:NOESY Spektren der postulierten und korrigierten Strukturen

Die NOESY-Spektren zeigen genau die erwarteten Kreuzpeaks und wie von Tanahashi *et al.* berichtet, ist kein Peak zwischen der Acetylgruppe an C-2 und dem Proton an C-4 zu erkennen (Abb. 17). Die analytischen Daten dieser Resorcylsäurelactone **170/171** stimmen vollständig mit den publizierten Daten von Tanahashi *et al.* für die Tri-bzw. Tetraacetate der mikrobiologisch isolierten Graphislactone E und F überein.

Mit der Synthese der Resorcylsäurelactone **170** und **171** konnte die Struktur aufgeklärt und die Vorschläge von Tanahashi *et al.*^[58] widerlegt und berichtigt werden. Es wurde sowohl eine Totalsynthese für die Acetate der Graphislactone E (**168**) und F (**169**) als auch für die korrigierten Strukturen (**170/171**) ausgehend von denselben Ausgangsmaterialien entwickelt.

4.7.4 Synthese von Ulocladol und Graphislacton D

Die Totalsynthese von Ulocladol konnte aufgrund der Schutzgruppenproblematik auf dem vorangegangenen Weg (s. Abschnitt 4.7.1) nicht abgeschlossen werden. Mit der neuen kürzeren Sequenz zu dem bromierten Alkohol **73** mit Benzylethern als Schutzgruppen für die Catecholfunktion, sind diese Probleme behoben.

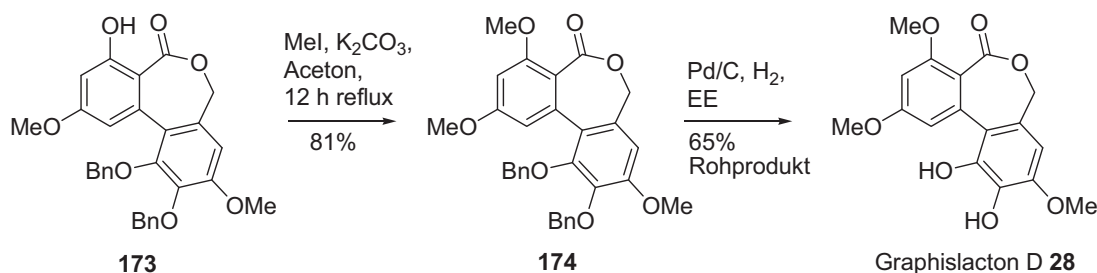


Schema 67: Synthese von Ulocladol **29**

Eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit dem Boronsäureester **67a** führte mit einer Ausbeute von 65% zu dem bereits lactonisierten Substrat **173**. Als Nebenprodukt wurde wie schon bei der Synthese von Neoaltenuen (**7**) das Homokupplungsprodukt **130** mit bis zu 20% Ausbeute isoliert. Die Abspaltung der Schutzgruppen mit Pd/C in Essigsäureethylester unter Wasserstoffatmosphäre war nach zwei Stunden vollständig und der Naturstoff **29** konnte nach chromatographischer Reinigung mit einer guten Ausbeute von 60% erhalten werden (Schema 67).

Graphislacton D (**28**) unterscheidet sich von Ulocladol (**29**) nur durch den Methylether statt einer Hydroxylgruppe an C-4. Um die Verbindung **28** zu synthetisieren, musste nur die freie Hydroxylgruppe des Kupplungsprodukts **173** geschützt werden und dann die Benzylether hydrogenolytisch abgespalten werden (Schema 68). Bei dem Versuch das entschützte Graphislacton D (**28**) zu reinigen kam es zu Problemen. Sowohl durch eine Chromatographie

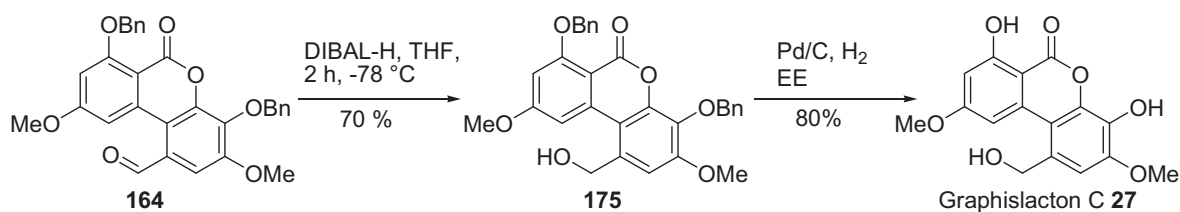
an Kieselgel als auch bei Versuchen das Produkt in Wasser auszufällen kam es zur Zersetzung. Weitere Versuche konnten aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden.



Schema 68: Synthese von Graphislacton D (**29**)

4.7.5 Synthese von Graphislacton C

Graphislacton C (**27**) lässt sich in zwei Schritten ausgehend von dem Resorcylsäurelacton **164** darstellen. Durch Reduktion des Benzaldehyds **164** mit DIBAL-H konnte der Alkohol **175** erhalten werden. Nach anschließender Abspaltung der Benzylschutzgruppen konnte Graphislacton C (**27**) in guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 69).



Schema 69: Synthese von Graphislacton C (**27**)

4.8 Metabolismusstudien und toxikologische Tests

4.8.1 Metabolismusstudien

Zu den Biosynthesewegen von Flechten und deren Mykobionten gibt es noch viele ungeklärte Fragen. Die Mykobionten produzieren als Teil des symbiotischen Systems andere Metaboliten wie die isolierten Pilze.^[63] Das bedeutet es gibt unterschiedliche Metabolismen. Die isolierten Mykobionten haben sich die sekundären Stoffwechselwege eines freilebenden Pilzes wie z.B. *Alternaria* bewahrt und durch die Symbiose werden diese Wege zurückgedrängt. Viele der Metaboliten die den freien Pilzen das Überleben sichern, sind für Photobionten toxisch. Es könnte sein, dass Photobionten einen Signalstoff absondern, durch den die Produktion der charakteristischen „Flechten Substanzen“ stimuliert wird.^[61]

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe Metzler an der Universität Karlsruhe (TH) wurden Metabolismusstudien mit Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) durchgeführt.^[169]

Der Fremdstoffmetabolismus *in vivo* sorgt dafür, dass Fremdstoffe (Xenobiotika), die in die Zelle gelangt sind, von dieser verstoffwechselt werden. Durch die Transformationen während des Stoffwechsels wird die Polarität der Xenobiotika erhöht und damit die Ausscheidung über Harn oder Galle ermöglicht. Diese Prozesse lassen sich in zwei Phasen unterteilen: Im Phase I-Metabolismus finden Funktionalisierungsreaktionen wie Oxidation, Reduktion und Hydrolyse statt. An den Oxidationen sind Monooxygenasen beteiligt, die zur Cytochrom P450 (CYP450)-Superenzymfamilie gehören. NADHP dient hier meist hier als Cofaktor. Reduktasen und Hydrolasen sind für die anderen Reaktionen verantwortlich.

In der Phase II kommt es zur Bildung von polaren Metaboliten oder zur Deaktivierung reaktiver Gruppen. Die Derivatisierung erfolgt z.B. durch Glucoronidierung oder Sulfatierung.^[170]

Bevor der Metabolismus der *Alternaria*-Toxine *in vivo* getestet werden kann, sollte zunächst das Verhalten der Metaboliten *in vitro* untersucht werden. Hierzu wurden verschiedene *in vitro*-Modellsysteme verwendet.

Zunächst wurden beide Metaboliten mit Aroclor-behandelten männlichen Wistar-Ratten-Leber-Mikrosomen in Gegenwart eines NADPH-regenerierenden Systems inkubiert. Nach der Extraktion mit Essigsäureethylester zeigen HPLC-Chromatogramme der beiden Ansätze neue Verbindungen, die bei Kontrollversuchen ohne NADPH nicht auftraten. Bei der Umsetzung von Altenuen (**5**) wurden 41% des Ausgangsmaterials metabolisiert und es konnten sechs neue Peaks (**176-181**) detektiert werden. Isoaltenuen (**6**) wurde zu 53% umgesetzt, und es wurden fünf neue Verbindungen nachgewiesen (**182-186**). Aufgrund der

ähnlichen Retentionszeiten wurde vermutet, dass beide Substanzen den gleichen Metabolismen unterliegen.

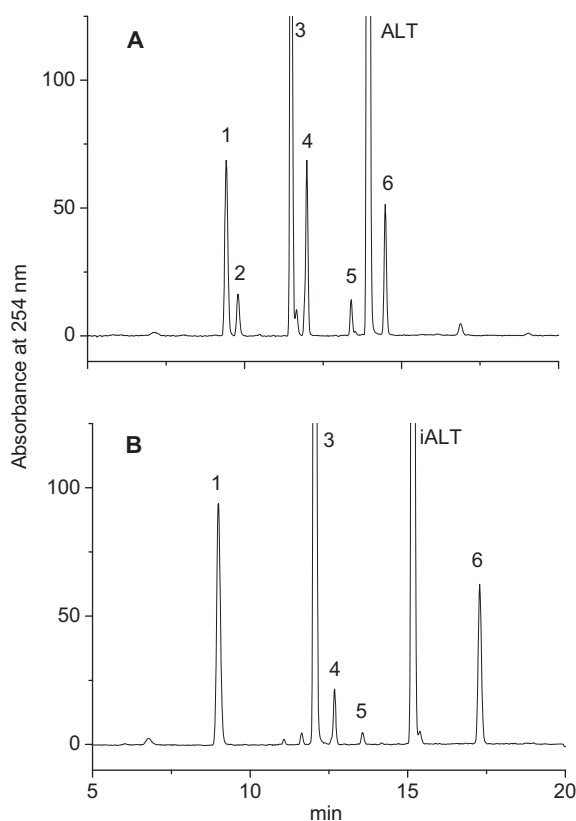


Abbildung 18: HPLC-Diagramme, A: Metaboliten von Alternanthera; B: Metaboliten von Isoalternanthera^[169]

Für die Strukturaufklärung wurden die neuen Metaboliten mittels HPLC getrennt, als Trimethylsilylether derivatisiert und durch GC-MS-Methoden analysiert. Durch das Fragmentierungsmuster im EI-Spektrum konnte für die Metaboliten **176** und **177** eine Struktur vorgeschlagen werden. Es handelt sich um die beiden Diastereomere des an C-4 hydroxylierten Alternuens (Abb. 19).

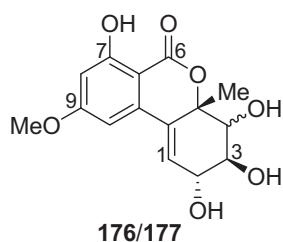


Abbildung 19: Die 4-Hydroxy-Alternanthera **176/177**

Anhand der Fragmentierung wurde bei den Metaboliten **178** und **179** davon ausgegangen, dass hier eine Monohydroxylierung am Aromaten stattgefunden hat. Eine Differenzierung zwischen den monohydroxylierten Produkten an C-8 oder C-10 war so aber nicht möglich. Hierzu wurden beide Verbindungen mit Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) in Gegenwart von SAM inkubiert. Da COMT spezifisch für Catechole ist, kann nur der an C-8 hydroxylierte Metabolit methyliert werden. Auf diesem Weg wurde festgestellt, dass Verbindung **178** an C-8 eine phenolische Funktion aufweist und Substrat **179** an C-10 (Abb. 20).

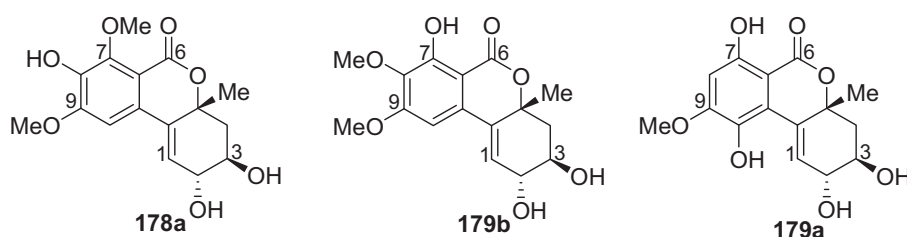


Abbildung 20: Oxidative Metaboliten **178/179** nach der Methylierung mit COMT

Die Strukturen der Metaboliten **180** und **181** konnten nicht aufgeklärt werden. In Anlehnung an Metabolismusstudien über Alternariol (**1**) und Alternariolmonomethylether (**2**)^[21] wird vermutet, dass es sich bei **180** um eine Monohydroxylierung an der Methylgruppe handelt (Abb. 21) und **181** ein Dimer von Altenuen (**5**) darstellt, welches als Artefakt bei der Inkubation auftritt.

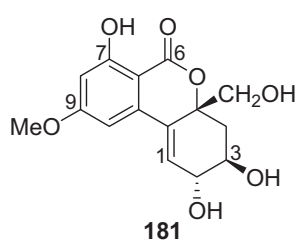


Abbildung 21: Vermutete Struktur von Metabolit **181**

Für die oxidativen Metaboliten des Isoaltenuens (**6**) wurden diese Untersuchungen ebenfalls durchgeführt. Die Strukturen entsprechen denen der Altenuen-Metaboliten (Abb. 22).

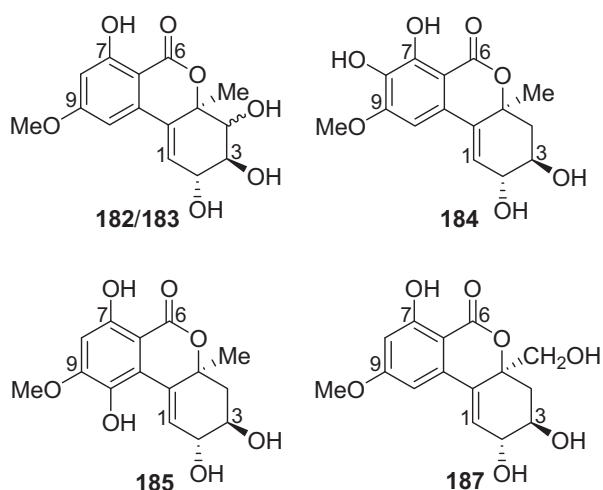


Abbildung 22: Strukturen der oxidativen Isoaltenuen-Metaboliten 182-186

Im Metabolismus der beiden Naturstoffe werden 8-Hydroxy-Altenuen (**178**) bzw. 8-Hydroxy-Isoaltenuen (**184**) jeweils als Hauptmetabolit gebildet, aber es kommt auch zur Hydroxylierung an C-10 (**179/185**) und C-4 (**176/177** und **182/183**).

Um die Ergebnisse mit anderen Modellen zu vergleichen, wurden die Versuche mit unbehandelten männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten, Lebermikrosomen von Schweinen und Lebermikrosomen eines Mannes durchgeführt. Insgesamt wurden die gleichen Metaboliten erhalten.

Präzisionsgewebeschnitte der Leber stellen ein *in vitro*-Modell dar, das dem *in vivo*-Verhalten sehr nahe kommt. Die Leberzellen liegen in ihrem natürlichen Zellverband vor und es sind alle Enzyme für den Phase I- und Phase II-Metabolismus vorhanden. Hierdurch kommt es zwar zur Konkurrenz der beiden Enzymsysteme, aber sie können auch nacheinander ablaufen. Das bedeutet, auf eine Oxidation (Phase I) kann eine Glucuronidierung oder Sulfatierung folgen. Aus diesen Gewebeschnitten können also aussagekräftige Ergebnisse über den Metabolismus *in vivo* erhalten werden.

Bei der Inkubation von Altenuen (**5**) in Präzisionsgewebeschnitten einer Rattenleber wurden die gleichen Metabolite wie bei den vorhergehenden Versuchen detektiert. Nach der Behandlung mit β -Glucuronidase und Sulfatase wurde Altenuen (**5**) sowohl unkonjugiert als auch als Glucuronid nachgewiesen. Der 8-Hydroxy-Metabolit (**178**) wurde ebenfalls als Glucuronid detektiert, während 10-Hydroxy-Altenuen (**179**) aufgrund seiner Hydrochinonstruktur wohl zu instabil ist, um weiter metabolisiert zu werden.

Um aufzuklären, welche Monooxygenasen bei den metabolischen Prozessen beteiligt sind, wurden vom Arbeitskreis Metzler weitere Untersuchungen durchgeführt.^[171] Hierzu wurden zwölf verschiedene Isoformen des Cytochrom P450 mit Alternariol (**1**), Alternariolmonomethylether (**2**), Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) umgesetzt (Abb. 23).

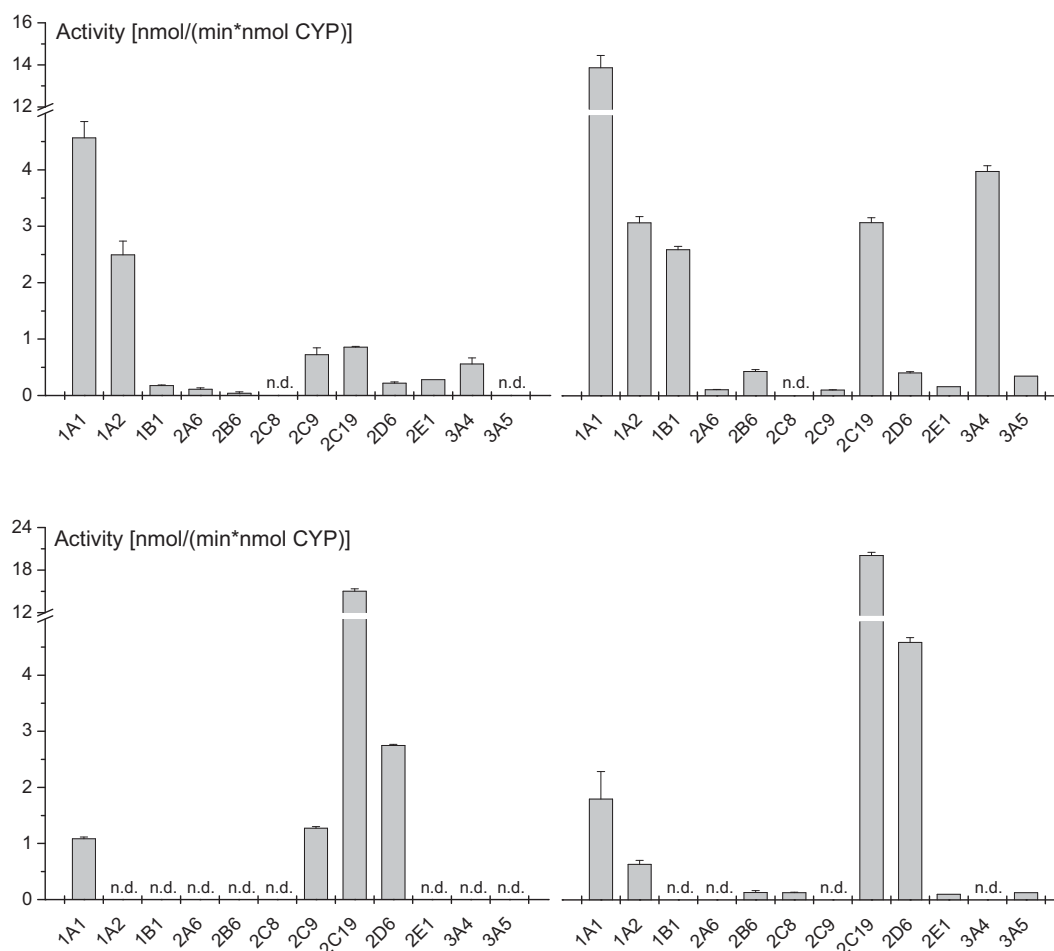


Abbildung 23: Aktivität der einzelnen P450-Isoformen^[171]

Die Aktivität dieser Enzyme ist stark abhängig von der Struktur der Metaboliten. So wirkt die Monooxygenase CYP1A1 besonders gut bei planaren Molekülen und zeigt bei Alternariol (**1**) und Alternariolmonomethylether (**2**) die höchste Aktivität. Alternariolmonomethylether (**2**) erweist sich hierbei als ein besseres Substrat als Alternariol (**1**). Im Gegensatz dazu werden Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) vorzugsweise von CYP2C19 hydroxyliert, in geringerem Ausmaß auch von CYP2C9 und 2D6, aber nicht von CYP1A1.

Die Aktivität der individuellen Cytochrom-P450 Isoformen kann weiterhin Aufschluss geben über den organspezifischen Metabolismus. CYP1A1 wird z.B. nicht in der Leber expremiert, sondern in Lunge, Speiseröhre, Brust, Uterus und Prostata. Die hohe Aktivität der CYP1A1

Monooxygenase bei den Toxinen **1** und **2** legt daher die Vermutung nahe, dass beide nach Inhalation in der Lunge und nach oraler Aufnahme in der Speiseröhre hydroxyliert werden. Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) dagegen werden im Intestinaltrakt und in den Ovarien hydroxyliert, da CYP2C19 hier in besonders hohen Dosen exprimiert wird.

4.8.2 Toxikologische Tests

In Kooperation mit dem Arbeitskreis Marko wurden toxikologische Tests mit den *Alternaria*-Metaboliten Alternariol (**1**), Alternariolmonomethylether (**2**), Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) durchgeführt.^[172] Es wurde getestet, ob die Verbindungen eine DNA-schädigende, strangbrechende Wirkung haben (Comet-Assay). Die Beeinflussung der DNA-Integrität wurde überprüft, indem durch einen Ethidiumbromid-Verdrängungsassay eine mögliche Interkalation der DNA untersucht wurde. Außerdem wurde mit einem Hoechst-33258-Verdrängungsassay getestet, ob die Substanzen an die kleine Furche der DNA binden. Weiterführend wurde die Hemmwirkung auf Topoisomerase I und II getestet sowie Genexpressionsanalysen durchgeführt.

Sowohl Alternariol (**1**) als auch Alternariolmonomethylether (**2**) weisen eine DNA-strangbrechende Wirkung auf, wobei sich Alternariolmonomethylether (**2**) als das deutlich schwächere Substrat erweist. Durch die Zugabe von Formamidinpyrimidin-DNA-Glycolase wurde nachgewiesen, dass es sich hierbei nicht um einen oxidativen Mechanismus handelt. Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) zeigen keinen Effekt.

Durch einen Ethidiumbromidverdrängungsassay konnte gezeigt werden, dass keiner der Metaboliten bis zu einer Konzentration von 25 μM in die DNA interkaliert. Allerdings bindet Alternariol ($\text{EC}_{50} = 8 \pm 1 \mu\text{M}$) an die kleine Furche der DNA. Damit gehört **1** in die Gruppe der „minor groove binding ligands“. Für Alternariolmonomethylether (**2**) konnten aufgrund von Löslichkeitsproblemen keine aussagekräftigen Ergebnisse erhalten werden. Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) zeigen keine Bindungsaffinität.

Die Erklärung für diese Ergebnisse liegt vermutlich in der Struktur der Verbindungen. Die Bindungsaffinität des Alternariols (**1**) wird durch seine planare aromatische Struktur unterstützt und trägt wahrscheinlich zu der DNA-schädigenden und mutagenen Wirkung des Mykotoxins bei.^[173]

Viele „minor groove binding ligands“ zeigen einen Effekt auf die Topoisomerasen I und II. In weiteren Tests konnte nachgewiesen werden, dass Alternariol (**1**) die Topoisomerase I und II hemmt, insbesondere die Isoform II α . Durch die Untersuchung des Hemmmechanismus konnte aufgeklärt werden, dass Alternariol (**1**) *in vitro* als Topoisomerase I-Gift fungiert.

Auch bei diesen Tests zeigten Alternariolmonomethylether (**2**), Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) keine Wirkung. Diese Ergebnisse lassen auf einen Einfluss des aromatischen Rings der Verbindungen schließen. Eine freie Hydroxylgruppe in Position 9 scheint essentiell für die Aktivität des Alternariols (**1**) zu sein.

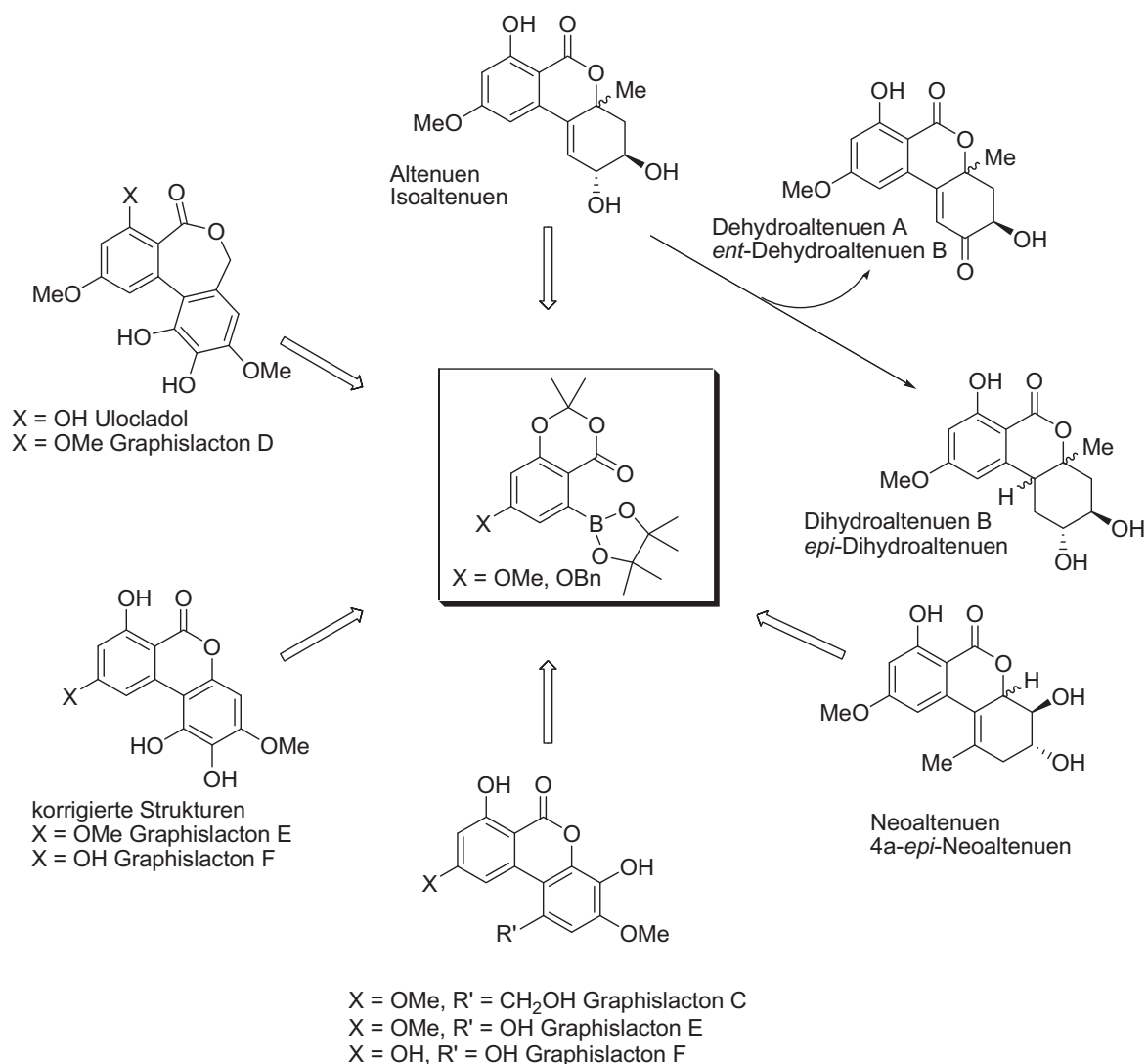
In Untersuchungen zur Zytotoxizität wirken Alternariol (**1**) ($IC_{50} = 42 \pm 10 \mu M$) und Alternariolmonomethylether (**2**) ($IC_{50} > 100 \mu M$) wachstumshemmend auf HT29-Zellen, während Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) keine Wirkung zeigen.

5. Zusammenfassung

Alternaria-Metaboliten und die strukturverwandten Graphislactone stellen eine mögliche Gefährdung für Mensch und Tier dar. Aufgrund unzureichender Daten über Toxikologie und Metabolismen dieser Verbindungen können die Risiken jedoch bislang nicht genau eingestuft werden.

Die ausgearbeitete Synthesestrategie ermöglicht die Synthese vieler Naturstoffe aus sehr wenigen Vorläufern. Den Schlüsselschritt bildet eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit einem aromatischen Boronsäureester als Kupplungspartner. Die Bedingungen der Kreuzkupplung konnten an diesem sterisch anspruchsvollen, *ortho*-substituierten Substrat optimiert werden.

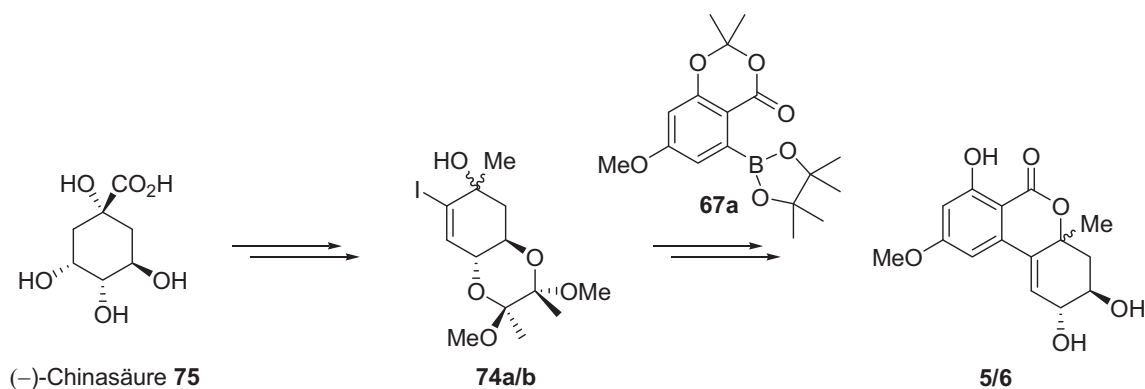
Mit diesem Kupplungsfragment konnten insgesamt zehn Naturstoffe und drei noch nicht bekannte Epimere dargestellt werden. Weiterhin konnte die vorgeschlagene Struktur von drei Verbindungen korrigiert werden.



Schema 70: Übersicht über synthetisierte Resorcyssäurelactone

Totalsynthese von Altenuen und Isoaltenuen

Die erste Totalsynthese von Altenuen (**5**) und Isoaltenuen (**6**) konnte in zehn Schritten mit einer Gesamtausbeute von 17% realisiert werden. Für die Suzuki-Kreuzkupplung wurden die zwei diastereomeren iodierten Cyclohexenole **74a/b** benötigt. Beide Verbindungen konnten in sechs Stufen aus enantiomerenreiner (–)-Chinasäure (**75**) dargestellt werden. Die absolute Konfiguration konnte mit Hilfe einer Kristallstruktur, Drehwerten und CD-Spektren bestimmt werden.



Schema 71: Synthesestrategie von Alternanen (5) und Isoalternanen (6)

Synthese anderer Metaboliten und Korrektur der Strukturen

Mit nur einem weiteren Syntheseschritt war es möglich, aus Alternanen (5) und Isoalternanen (6) zu weiteren *Alteraria*-Metaboliten zu gelangen. Durch eine diastereoselektive Hydrierung der Doppelbindung konnte aus Alternanen (5) das Dihydroalternanen B (100) dargestellt werden, während Isoalternanen (6) als Edukt zu einem bislang unbekannten Isomer (101) führte. Die von Gloer *et al.* postulierte Struktur des Dihydroalternanen B (10) konnte eindeutig widerlegt werden. Bei der korrigierten Struktur handelt es sich um das andere Enantiomer 100.

Dehydroalternuene A (11) und *ent*-Dehydroalternanen B (102) konnten durch die selektive Oxidation der allylischen Hydroxylgruppen aus Alternanen (5) und Isoalternanen (6) dargestellt werden. Da die Oxidationspotentiale der beiden Hydroxylgruppen jedoch sehr nah beieinander liegen, war einige Optimierungsarbeit nötig um eine selektive Methode zu finden. Die analytischen Daten des Dehydroalternanen A (11), welches aus Isoalternanen (6) zugänglich ist, stimmen mit der Literatur überein. Aufgrund von sehr geringen Mengen an Alternanen (5) konnte von dem *ent*-Dehydroalternanen B (6) nur sehr wenig Substanz erhalten werden. Das negative Vorzeichen des Drehwertes bestätigt jedoch, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung nicht um Dehydroalternanen B (12) handelt, sondern um das andere Enantiomer.

Die direkte Oxidation zum Dehydroalternusin (4a) erfordert noch weitere Optimierung. Zwar konnte gezeigt werden, dass die Substanz durch Oxidation mit MnO_2 , DMP erhalten werden kann, aber die Ausbeuten sind gering.

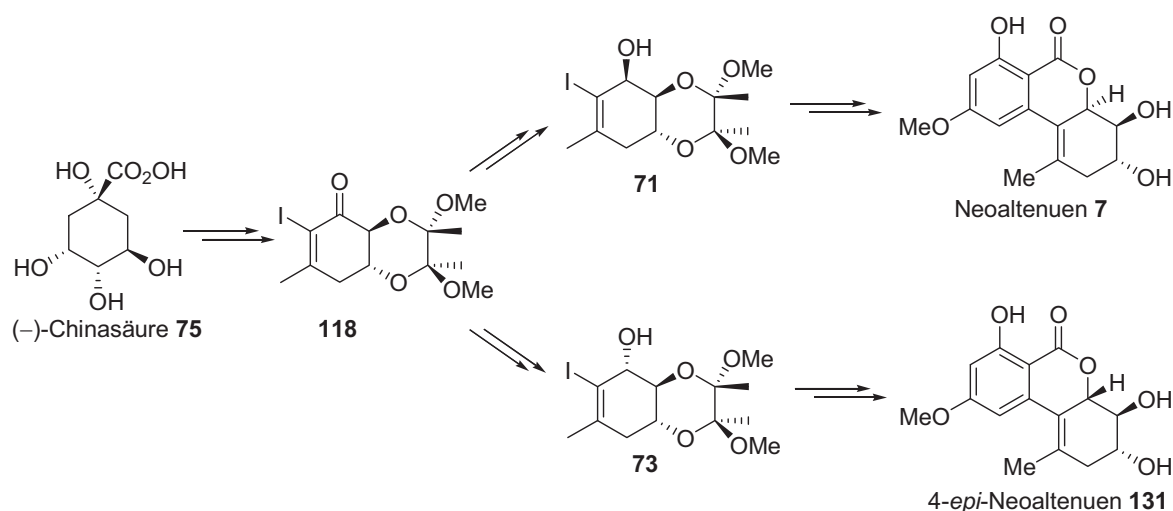
Totalsynthese von Neoalternanen und 4-*epi*-Neoalternanen

Neoalternanen und 4-*epi*-Neoalternanen konnten auf dem gleichen Syntheseweg in 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12% dargestellt werden.

Für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung der beiden Verbindungen wurden iodierter Cyclohexenole benötigt. Als Schlüsselschritt der Synthesesequenz, ausgehend von Weinsäure

(72a/b), war eine 6-endo-dig-Zyklisierung geplant, die bestenfalls unter Iodtransferbedingungen ablaufen sollte. Diese Reaktion ließ sich jedoch weder unter Atomtransferbedingungen noch unter anderen Zyklisierungsbedingungen durchführen. Es konnten nur untrennbare Produktgemische isoliert werden.

Mit (–)-Chinasäure (75) als Startmaterial wurden zwei neue Zugänge zu dem Cyclohexenon 118 erarbeitet, welches so in fünf bzw. sieben Stufen erhalten werden konnte. Nach der Iodierung mit Trimethylsilylazid und Iod erfolgte eine diastereoselektive Reduktion. Unter Luche-Bedingungen führt diese Reduktion mit einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 zum Vorläufer 73 des 4-*epi*-Neoaltenuens (131), während durch Reduktion mit DIBAL diastereomerenrein der Kupplungspartner 71 für Neoaltenuen (7) dargestellt werden konnte (Schema 72). Die Kreuzkupplungen mit dem Boronsäureester (67a) und anschließende Entschützung zum fertigen Naturstoff verliefen in guten Ausbeuten. Die absolute Konfiguration konnte nicht bestimmt werden, da bisher keine Drehwerte von Neoaltenuen (7) veröffentlicht wurden.



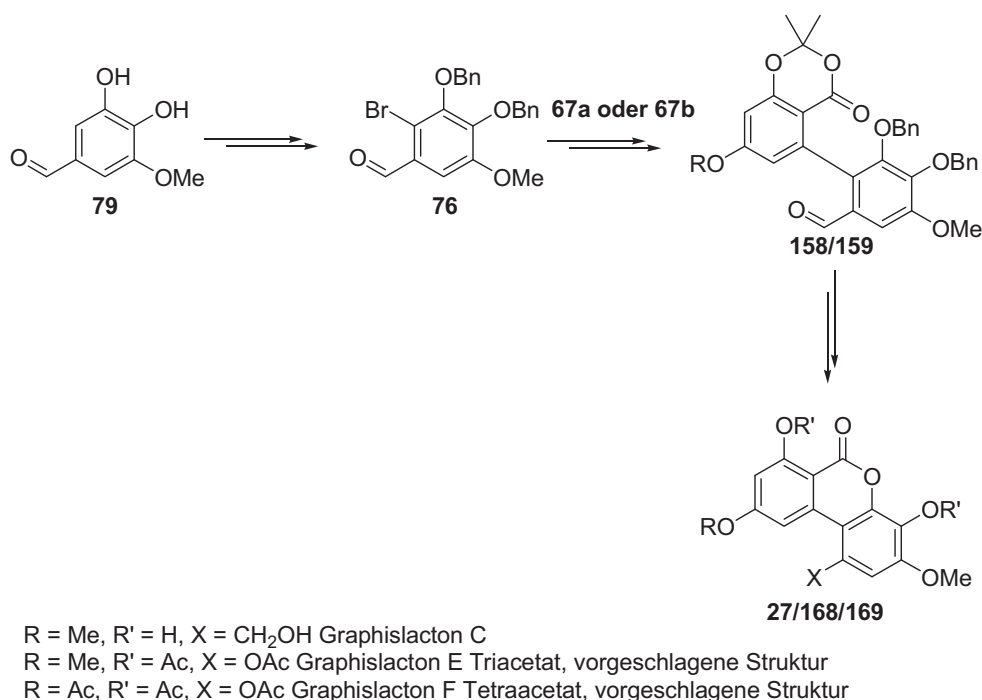
Schema 72: Synthese von Neoaltenuen (7) und 4-*epi*-Neoaltenuen (131)

Totalsynthese von Graphislactonen und Korrektur der Strukturen

Bei der Totalsynthese der Graphislactone C-F und des strukturell sehr ähnlichen Ulocladol wurde Wert auf einen möglichst flexiblen Zugang zu den benötigten Kupplungsfragmenten gelegt. Als Vorläufer für die Kreuzkupplung wurden hier hochfunktionalisierte Aromaten benötigt. Es wurde eine effiziente, kurze Sequenz ausgehend von Vanillin (79) entwickelt, mit der es möglich war, in vier bzw. fünf Stufen alle Bausteine darzustellen.

Für die Graphislactone C, E und F wurde der Benzaldehyd (76) für die Kreuzkupplung eingesetzt. Durch folgende Schutzgruppenmanipulationen konnten aus den Biarylen

(**158/159**) die entsprechenden Resorcylsäurelactone **27**, **168** und **169** generiert werden (Schema 73). Die Graphislactone E (**30**) und F (**31**) wurden wegen ihrer Instabilität als Tri- bzw. Tetraacetat charakterisiert.



Schema 73: Darstellung von Graphislacton C, und den Acetaten von Graphislacton E und F

Während Graphislacton C (**27**) mit den veröffentlichten analytischen Daten übereinstimmte, war dies bei den Acetaten der Graphislactonen E (**168**) und F (**169**) nicht der Fall. Durch Unstimmigkeiten bei der Auswertung von NOESY-Experimenten in der Literatur, lag die Vermutung nahe, dass die postulierten Strukturen nicht richtig waren. Wegen der Flexibilität der zugrunde liegenden Synthese war es möglich, in nur wenigen Schritten zu den korrigierten Strukturen **170/171** zu gelangen (Abb. 24). Durch Vergleich mit den publizierten analytischen Daten und NOESY-Experimenten konnten die korrigierten Strukturen **170/171** zweifelsfrei bestätigt werden.

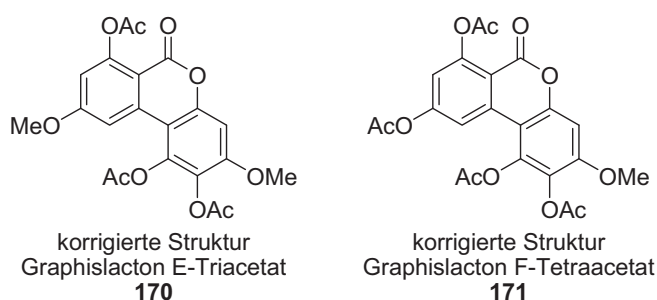


Abbildung 24: korrigierte Strukturen Graphislacton E und F

Für die beiden Siebenringlactone Graphislacton D (**28**) und Ulocladol (**29**) wurde der benzyliche Alkohol **77** als Kupplungspartner verwendet. Bei der Kreuzkupplung kam es direkt zur Bildung der Resorcylsäurelactone. Die Abspaltung der Benzylschutzgruppen erfolgte beim Ulocladol (**29**) ohne Probleme, beim Graphislacton D (**28**) führte eine chromatographische Aufreinigung zur Zersetzung.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

Kernresonanzspektren:

Die NMR-Spektren wurden an Geräten der Firma Bruker bei folgenden Messfrequenzen aufgenommen:

- ¹H-NMR-Spektren: Bruker AC 250 (250.1 MHz)
Bruker Avance 400 (400.1 MHz)
Bruker Avance DRX 500 (500.1 MHz)
Bruker Avance 600 (600.1 MHz)
- ¹³C-NMR-Spektren: Bruker AC 250 (62.9 MHz)
Bruker Avance 400 (100.6 MHz)
Bruker Avance DRX 500 (125.8 MHz)
Bruker Avance 600 (150.9 MHz)

Sämtliche Messungen erfolgten in deuterierten Lösungsmitteln und wurden meist mit Tetramethylsilan als internem Standard ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00$ ppm) aufgenommen. Die Aufnahme erfolgte bei einer Temperatur von 297 K. Die chemischen Verschiebungen sind in Bezug auf die δ -Skala (ppm) und die Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) angegeben. Zur Bestimmung der Kopplungskonstanten wurden in den meisten Fällen *Lorentz-Gauß*-Multiplikationen durchgeführt. Die Zuordnung der Signale erfolgte über Kopplungskonstanten sowie über DEPT-, COSY-, HMBC- und NOESY-Spektren. In den ¹H-NMR-Spektren wurden die Signalmuster mit den üblichen Abkürzungen wie folgt beschrieben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), oct (Oktett), m (Multiplet), bs (verbreitertes Signal).

Bei den Zuordnungen in den ¹³C-NMR-Spektren bedeuten s quartäre, d tertiäre, t sekundäre und q primäre Kohlenstoffe.

Infrarotspektren:

Zur Aufnahme von Infrarotspektren diente ein FT-IR-Gerät der Firma Bruker (IFS 88). Feststoffe wurden hierbei entweder als KBr-Presslinge oder als KBr-Verreibung in der DRIFT-Technik vermessen. Ölige Flüssigkeiten wurden als Filme gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben. Absorptionen im „Fingerprint-Bereich“ wurden nicht berücksichtigt.

Massenspektren:

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an einem Gerät der Firma Finnigan, Modell MAT 90. Als Ionisierungsverfahren kamen EI (Elektronenstoß-Ionisation), und FAB (Fast Atom Bombardment, positiv, Matrix: 3-NBA) zum Einsatz. Die Angabe der Molekülfragmente erfolgte als Masse/Ladungsverhältnis m/z , und ihre Intensitäten wurden als prozentualer Wert in Relation zur Intensität des Basissignals (100%) gesetzt. Für das Molekülion wurde jeweils die Abkürzung $[M+]$ verwendet. Feinmassenbestimmungen wurden mit Hilfe von Polyethylenglykol als Referenzmasse durchgeführt. Die MALDI-TOF-Spektren (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time of Flight-Massenspektroskopie) wurden auf einem MALDI-Reflex IV der Firma *Bruker* mit einem Stickstoff-Laser ($\lambda = 337 \text{ nm}$) gemessen. Als Matrix wurde DHB verwendet. Die Spektren wurden im linear positiven Messmodus aufgenommen.

Elementaranalysen:

Zur Messung der Elementaranalysen diente ein Gerät der Firma *Heraeus*, Modell CHN-O-Rapid, sowie ein Gerät der Firma *Elementar*, Modell vario MICRO. Die jeweiligen Werte für Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H), Stickstoff (N) und Schwefel (S) wurden hierbei in Massenprozent angegeben.

Drehwerte:

Zur Bestimmung der Drehwerte wurde ein thermostatisiertes Polarimeter der Firma *Perkin-Elmer*, Modell 241, verwendet. Hierbei wurden die Substanzen als Lösungen in CHCl_3 bei 20°C in einer Glasküvette mit einer Schichtdicke von 1 dm unter Verwendung der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589 \text{ nm}$) gemessen. Die Konzentration der Lösungen wurde in $\text{g}/100 \text{ ml}$ angegeben.

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden an einem Gerät der Firma *Büchi* (Büchi 530) gemessen und sind nicht korrigiert.

Dünnschichtchromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Aluminiumfolien der Firmen *Macherey-Nagel* (Alugram® SIL G/UV254) und *Merck* (Kieselgel 60 F254) verwendet. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ beziehungsweise durch Eintauchen entweder für alle Substanzen in eine Lösung aus $25 \text{ g H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$

(Molybdatophosphorsäure), 10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ sowie 60 ml konzentrierter Schwefelsäure in 940 ml Wasser (Seebach-Reagenz) und anschließende Entwicklung mit einem Heißluftgebläse.

Säulenchromatographie:

Es wurde Kieselgel 60 der Firmen *Merck* (Korngröße 0.040 – 0.063 mm) sowie der Firmen *Acros Organics* und (Korngröße 0.035 – 0.070 mm) verwendet.

MPLC

Die MPLC-Anlage enthält eine Pumpe der Firma Knauer (L250E). Die Detektion erfolgte bei unterschiedlichen Wellenlängen von 243-254 nm. Es wurde eine Säule der Abmessung 24 x 250 mm und eine Säule der Abmessung 35 x 250 mm die nach einer Vorschrift von G. Helmchen und B. Glatz^[174] mit LiChroprep, Si60 (15-25 μm) bzw. Polygosil 60-1525 gepackt wurde. Als Laufmittel wurden Hexan/Essigsäuremethylester-Gemische und Dichlormethan/Methanol-Gemische verwendet.

Präparative HPLC:

Die präparative HPLC wurde auf einer Hochdruckgradienten-Anlage der Firma *Varian* durchgeführt. Dieses Gerät besteht aus zwei Pumpen Varian 210, einem PDA-Detektor Varian 33T (220-380 nm) und einem manuellen Injektionsventil. Als stationäre Phase wurde Varian Kieselgel (Pursuit XRS 5 μm (18; 250·21.4 mm)) eingesetzt.

Röntgenstrukturanalysen:

Die Röntgenstrukturanalysen wurden von Dr. Goesmann am Institut für Anorganische Chemie der Universität Karlsruhe (TH) durchgeführt. Zur Vermessung der jeweiligen Kristalle diente hierbei ein IPDS II-Diffraktometer der Firma *STOE* mit einer Mo-K-Strahlungsquelle und Graphit-Monochromator. Die Auswertung der erhaltenen Daten erfolgte mit Hilfe der Programme SHELXS-97, SHELXL-97 und ORTEP-3.

Lösungsmittel:

Verwendete Lösungsmittel wurden nach gängigen Vorschriften gereinigt und getrocknet.

Glasgeräte und Chemikalien:

Für Reaktionen, welche unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt werden mussten, wurden ausgeheizte Schlenk-Gefäße verwendet, wobei Argon als Schutzgas diente.

Bei den verwendeten Chemikalien handelte es sich entweder um Hochschullieferungen (Chemikalienausgabe) oder um käufliche Produkte der Firmen *SigmaAldrich*, *Fluka*, *Acros Organics*, *Merck*, *Lancaster* und *Bachem*.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Suzuki-Kreuzkupplung

Unter Argonatmosphäre wurden das Arylbromid (1.00 eq) und der Boronsäureester (**67a** bzw. **67b** 1.3 eq) mit Cs_2CO_3 (3 eq) als Base, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mol %) und S-Phos (6 mol %) als Katalysatorsystem eingewogen und im vorher entgasten Lösungsmittel (Dioxan/ H_2O , 6:1) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argonatmosphäre auf 80 °C erhitzt, bis ein vollständiger Umsatz detektiert wurde (DC-Kontrolle, 2-6 h). Nach dem Abkühlen auf RT wurde ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben und mit EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel gereinigt.

AAV 2: Grignard-Reaktionen:

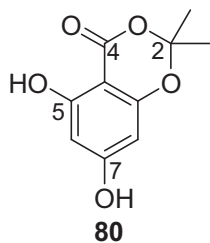
Zu einer Lösung des Eduktes (1 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde bei -78 °C unter Argon das entsprechende Grignardreagens (2.5 eq) zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde unter langsamen Auftauen gerührt bis ein vollständiger Umsatz detektiert (DC-Kontrolle) werden konnte. Die Lösung wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung (15 ml) versetzt und dreimal mit EE (15 ml) extrahiert. Dann wurden die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt.

AAV 3: Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen:

Das geschützte Substrat (0.10 mmol, 1 eq) wurde mit Pd/C (10-15 mol%) versetzt und in EE (2 ml) gelöst. Anschließend wurde unter H_2 -Atmosphäre bei RT gerührt, bis durch DC-Kontrolle ein vollständiger Umsatz detektiert wurde (2-24 h). Der Katalysator wurde über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

6.3 Synthese der Boronsäureester

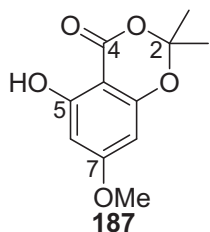
5,7-Dihydroxy-2,2-dimethyl-benzo[*d*][1,3]dioxin-4-on (**80**)^[75]



Nach einer modifizierten Vorschrift (das 2,4,6-Trihydroxybenzoesäure-Monohydrat wurde in THF gelöst und über Na₂SO₄ getrocknet) von Takahashi *et al.* wurde 2,4,6-Trihydroxybenzoesäure (**70**) (18.0 g, 0.11 mol) mit Aceton (15.8 g, 0.27 mol), SOCl₂ (37.5 g, 0.32 mol) und 10 mol% DMAP geschützt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt und das Produkt **80** wurde als weißer Feststoff (9.31 g, 44.3 mmol, 43%) erhalten.

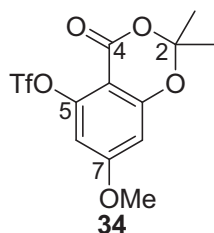
R_f: 0.24 (H/EE; 2:1). - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (s, 6 H, 2 -CH₃), 5.37 (s, 1 H, OH), 5.94 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.2 Hz), 6.06 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.3 Hz), 10.4 (s, 1 H, OH).

5-Hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-benzo[*d*][1,3]dioxin-4-on (**190**)^[75]



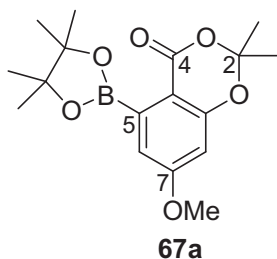
Nach einer Vorschrift von Kamisuki *et al.* wurde das Acetonid **80** (2.50 g, 11.9 mmol) selektiv in den Methylether **187** (2.09 g, 9.32 mmol, 78%) überführt.

R_f: 0.28 (H/EE; 3:1). - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.71 (s, 6 H, 2 CH₃), 3.80 (s, 3 H, OMe), 5.98 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.3 Hz, Ar-H), 6.13 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.3 Hz, Ar-H), 10.4 (s, 1 H, 5-OH).

7-Methoxy-2,2-dimethyl-5-(trifluormethylsulfoxy)-benzo[d][1,3]dioxin-4-on (34)^[75]

Das Phenol (**187**) (2.96 g, 13.2 mmol) wurde nach einer Vorschrift von Kamisuki *et al.* zum Triflat (**34**) (4.44 g, 12.5 mmol, 95%) umgesetzt.

R_f: 0.20 (H/EE, 3:1). - ¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃): δ = 1.74 (s, 6 H, 2 CH₃), 3.88 (s, 3 H, OMe), 6.49 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, Ar-H), 6.53 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, Ar-H).

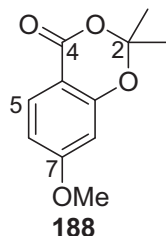
7-Methoxy-2,2-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzo[d][1,3]dioxin-4-on (67a)

Zu einer Lösung aus dem Aryltriflat (**34**) (1.00 g, 2.80 mmol, 1.0 eq) und abs. Dioxan (50 ml) wurde frisch destilliertes Triethylamin (1.18 ml, 8.41 mmol, 3.0 eq) und Pd(PPh₃)₄ (162 mg, 5 mol%) gegeben. Die Lösung wurde im Ultraschallbad unter Argon für 10 min entgast, bevor die tropfenweise Zugabe von Pinacolboran (1.07 g, 8.41 mmol, 3.0 eq) innerhalb 5 min erfolgte. Dann wurde für 2 h auf 80 °C erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufarbeitung wurde direkt chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 10:1) gereinigt. Außer dem Produkt (709 mg, 2.12 mmol, 75%) wurde noch die reduzierte Verbindung als Nebenprodukt **188** (69 mg, 0.336 mmol, 12%) erhalten.

R_f: 0.39 (H/EE; 2:1). - **Schmp.**: 108-110 °C. - ¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃): δ = 1.39 (s, 12 H, CH₃), 1.72 (s, 6 H, CH₃), 3.83 (s, 3 H, OMe), 6.40 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, Ar-H), 6.67 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, Ar-H). - ¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 24.8 (q), 25.8 (q), 55.7 (q), 84.5 (s), 101.6 (d), 106.2 (s), 108.7 (s), 113.7 (d), 157.7 (s), 161.8 (s), 165.6 (s). - **IR** (drift): $\tilde{\nu}$ = 2981 (s), 2947 (w), 2850 (w), 1725 (s, C=O), 1607 (m), 1582 (s), 1448 (m), 1378 (s), 1326 (m), 1297 (m), 1273 (w), 1208 (m), 1145 (m), 1051 (s), 962 (w). - **MS** (EI, 70 °C): *m/z* (%) = 334 (14) [M⁺], 277 (15), 276 (100) [M⁺-C₃H₆O], 275 (24), 218 (34), 217 (20), 208 (13), 194

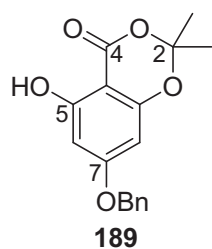
(42), 193 (10), 177 (12), 176 (12), 153 (15), 150 (42), 122 (13), 107 (23), 83 (16), 77 (28), 51 (13), 43 (31). - **HRMS** (FAB) ber. ($^{12}\text{C}_{17}\text{H}_{23}^{11}\text{B}^{16}\text{O}_6$) 334.1588, gef. 334.1585.

Nebenprodukt: 7-Methoxy-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on (188)



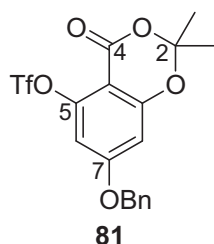
R_f: 0.44 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 47-48 °C. - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.73 (s, 6 H, CH_3), 3.85 (s, 3 H, CH_3), 6.43 (d, 1 H, 4J = 2.4 Hz, 8-H), 6.65 (dd, 1 H, 4J = 2.4 Hz, 3J = 8.8 Hz, 6-H), 7.87 (d, 1 H, 3J = 8.7 Hz, 5-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.8 (q, 2 C), 55.7 (q), 101.0 (d), 106.2 (s), 106.3 (s), 110.3 (d), 131.2 (d), 157.9 (s), 161.0 (s); 166.3 (s). - **IR** (drift): $\tilde{\nu}$ = 3003 (s), 2952 (w), 1730 (s), 1614 (s), 1503 (m), 1445 (w), 1379 (m), 1354 (w), 1301 (s), 1210 (m), 1155 (w), 1106 (m), 1050 (s), 1021 (m), 960 (m). - **MS** (EI, 25 °C), m/z (%): 208 (47) [M^+], 151 (26) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}$], 150 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$], 122 [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$] (48), 107 (22) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 79 (13). - **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}\text{C}_{11}\text{H}_{12}^{16}\text{O}_4$) 208.0736, gef. 208.0735. - **Analyse**: ber. C 63.45, H 5.81; gef. C 63.24, H 5.76.

7-Benzoyloxy-5-hydroxy-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-4-on (189)^[108]



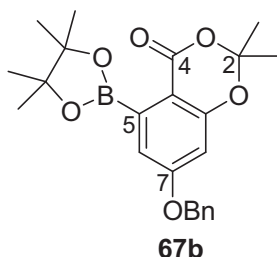
Nach einer Vorschrift von Danishefsky *et al.* wurde das Phenol **80** (2.57 g, 12.2 mmol) unter Mitsunobu-Bedingungen, benzylgeschützt zum Produkt **189** (3.28 g, 10.9 mmol, 90%).

R_f: 0.30 (H/EE; 3:1). - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.73 (s, 6 H, CH_3), 5.06 (s, 2 H, Bn), 6.08 (d, 1 H, 4J = 2.3 Hz, Ar-H), 6.23 (d, 1 H, 4J = 2.3 Hz, Ar-H), 7.37-7.42 (m, 5 H, Bn), 10.45 (s, 1 H, 5-OH).

7-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-5-(trifluormethylsulfoxy)-4H-benzodioxin-4-on (81)^[75]

Die Umsetzung des Phenols **189** (2.71 g, 9.04 mmol) zum Triflat **81** (3.74 g, 8.63 mmol, 95%) erfolgte nach einer Vorschrift von Kamisuki *et al.*

R_f: 0.35 (H/EE; 3:1). - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (s, 6 H, CH₃), 5.10 (s, 2 H, Bn), 6.56 (d, 1 H, ⁴J = 2.3 Hz, Ar-H), 6.61 (d, 1 H, ⁴J = 2.3 Hz, Ar-H), 7.37-7.45 (m, 5 H, Bn).

7-Benzoyloxy -2,2-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzo[d][1,3]dioxin-4-on (67b)

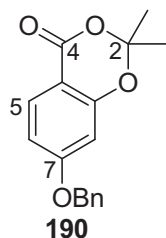
Zu einer Lösung aus dem Aryltriflat **81** (3.74 g, 8.65 mmol, 1.0 eq) und abs. Dioxan (50 ml), wurde frisch destilliertes Triethylamin (3.65 g, 25.9 mmol, 3.0 eq) und Pd(PPh₃)₄ (0.49 g, 5 mol%) gegeben.

Die Lösung wurde im Ultraschallbad unter Argon für 10 min entgast, bevor die tropfenweise Zugabe von Pinacolboran (2.51 ml, 17.3 mmol, 2 eq) innerhalb 5 min erfolgte. Dann wurde für 2 h auf 80 °C erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ohne weitere Aufarbeitung wurde direkt chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 10:1) gereinigt. Außer dem Produkt **67b** (2.30 g, 5.61 mmol, 65%) wurde noch die reduzierte Verbindung als Nebenprodukt **190** (849 mg, 2.98 mmol, 34%) erhalten.

R_f: 0.36 (H/EE 2:1). - **Schmp.**: 131-134 °C. - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 12 H, CH₃), 1.70 (s, 6 H, CH₃), 5.07 (s, 2 H, Bn), 6.45 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, Ar-H), 6.77 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, Ar-H), 7.33-7.42 (m, 5 H, Bn). - ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.8 (q, 2 C), 24.9 (q, 2 C), 25.8 (q, 2 C), 70.4 (t), 75.0 (s), 84.5 (s, 2 C), 102.3 (d), 106.3 (s), 108.9 (s), 114.6 (d), 127.6 (d, 2 C), 128.4 (d), 128.7 (d, 2 C), 135.8 (s), 157.7 (s), 161.8 (s), 164.7 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3419 (s), 3065 (m), 2987 (s), 2947 (s), 2885 (m), 1826 (w), 1720 (s, C=O), 1580 (s), 1495 (s), 1390 (s), 1372 (s), 1257 (s), 1107 (s). - **MS** (EI, 130 °C): *m/z* (%) = 410 (7)

[M⁺], 353 (17), 352 (100), 351 (19), 252 (11), 91 (72). - **HRMS** (FAB): ber. (¹²C₂₃¹H₂₇¹¹B¹⁶O₆) 410.1900, gef. 410.1903.

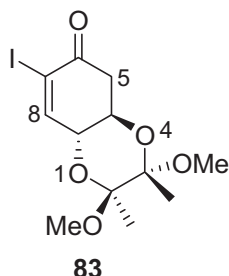
Nebenprodukt: 7-Benzyloxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on (190)



R_f: 0.35 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 53-55 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (s, 6 H, OMe), 5.09 (s, 2 H, Bn), 6.50 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, Ar-H), 6.72 (dd, 1 H, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, Ar-H), 7.34-7.42 (m, 5 H, Bn), 7.87 (d, 1 H, ³J = 8.8 Hz, Ar-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (q), 26.9 (q), 70.5 (t), 102.0 (d), 106.3 (s), 106.5 (s), 110.8 (d), 127.6 (d, 2 C), 128.5 (d), 128.8 (d, 2 C), 131.7 (s), 135.6 (s), 157.9 (s), 161.0 (s), 165.4 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3426 (s), 3222 (w), 3032 (s), 3002 (s), 2947 (s), 2883 (m), 2630 (w), 2455 (m), 1964 (w), 1915 (w), 1725 (s), 1612 (s), 1584 (s), 1499 (s), 1447 (s), 1375 (s), 1274 (s). - **MS** (EI, 80°C): *m/z* (%) = 284 (25), 226 (45), 91 (100), 58 (10), 43 (64). - **HRMS** (FAB): ber. (¹²C₁₇¹H₁₆¹⁶O₄) 284.1049, gef. 284.1045.

6.4 Synthese von Altenuen und Isoaltenuen

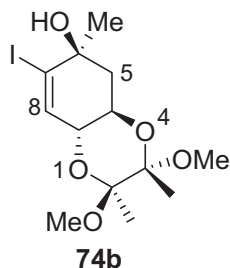
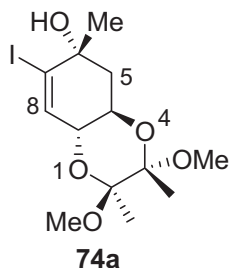
(2*S*,3*S*,4*aR*,8*aR*)-2,3,4*a*,5,6,8*a*-Hexahydro-7-iod-2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbenzo[*b*][1,4]dioxin-6-on (**83**)



Das Enon **82** (242 mg, 1.00 mmol), K₂CO₃ (166 mg, 1.2 mmol) und DMAP (24 mg, 0.20 mmol) wurden in einer Mischung aus THF/H₂O (1:1, 10 ml) gelöst. Dann wurde portionsweise Iod (381 mg, 1.5 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EE verdünnt und mit 0.1 M HCl (10 ml) und ges. NaS₂O₃-Lösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte das Produkt **83** (353 mg, 0.96 mmol, 96%) ohne weitere Aufreinigung als leicht gelblicher Feststoff erhalten werden.

R_f: 0.61 (H/EE, 2:1). - ¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃): δ = 1.32 (s, 3 H, CH₃), 1.35 (s, 3 H, CH₃), 2.61 (dd, 1 H, ³*J* = 13.6 Hz, ²*J* = 16.4 Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 2.97 (dd, 1 H, ³*J* = 4.8 Hz, ²*J* = 16.4 Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.31 (s, 3 H, OMe), 4.05 (ddd, 1 H, ³*J* = 4.8 Hz, ³*J* = 9.1 Hz, ³*J* = 13.6 Hz, 4*a*-H), 4.48 (dd, 1 H, ³*J* = 1.8 Hz, ³*J* = 9.1 Hz, 8*a*-H), 7.63 (d, 1 H, ³*J* = 1.8 Hz, 8-H).

(2*S*,3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)- und (2*S*,3*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-7-iod-2,3-dimethoxy-2,3,6-trimethylbenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol (**74a/b**)



Nach der AAV 2 wurden das Enon **83** (368 mg, 1.00 mmol) bei -40 °C mit Methylmagnesiumbromid (0.66 ml, 2.00 mmol, 3M in Et₂O). Die Reaktionsmischung wurde langsam bis RT aufgetaut und nach 5 h aufgearbeitet. Die beiden Diastereomere wurden mittels MPLC chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 8:1) getrennt.

Diastereomer **74b** (185.3 mg, 0.50 mmol, 50%) und Diastereomer **74a** (69.0 mg, 0.18 mmol, 18%) wurden als gelbliches zähes Öl erhalten.

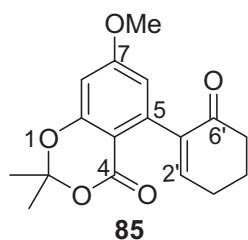
Diastereomer **74b**:

R_f: 0.41 (H/EE, 2:1). - $[\alpha]_D^{20} = +141$ (*c* = 1.0, CHCl₃). - ¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.30 (s, 3 H, CH₃), 1.30 (s, 3 H, CH₃), 1.44 (d, 3 H, ⁴*J* = 0.9 Hz, C 6-CH₃), 2.04 (ddd, 1 H, ⁴*J* = 0.9 Hz, ²*J* = 12.3 Hz, ³*J* = 13.2 Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 2.25 (dd, 1 H, ³*J* = 3.2 Hz, ²*J* = 12.3 Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.76 (ddd, 1 H, ³*J* = 3.2 Hz, ³*J* = 8.9 Hz, ³*J* = 13.2 Hz, 4a-H), 4.21 (dd, 1 H, ³*J* = 1.9 Hz, ³*J* = 8.9 Hz, 8a-H), 6.26 (d, 1 H, ³*J* = 1.9 Hz, 8-H). - ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (q), 30.1 (q), 39.6 (t), 47.9 (q), 48.0 (q), 66.4 (d), 71.2 (d), 75.0 (s), 100.1 (s), 100.6 (s), 114.2 (s), 137.4 (d). - IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3484 (s), 2990 (w), 2949 (s), 2832 (m), 1724 (s), 1683 (m), 1615 (w), 1452 (s), 1376 (s), 1299 (w), 1265 (w), 1205 (w), 1134 (s), 1037 (s), 1000 (s), 929 (w), 911 (s), 881 (s). - MS (MALDI): *m/z* (%) = 410 (%) [M⁺ + Na].

Diastereomer **74a**:

R_f: 0.40 (H/EE, 2:1). - $[\alpha]_D^{20} = +125.2$ (*c* = 1.0, CHCl₃). - ¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.30 (s, 3 H, CH₃), 1.32 (s, 3 H, CH₃), 1.37 (s, 3 H, CH₃), 1.87 (dd, 1 H, ²*J* = 12.8 Hz, ³*J* = 13.1, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 2.28 (dd, 1 H, ³*J* = 3.6 Hz, ³*J* = 13.1 Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.91 (ddd, 1 H, ³*J* = 3.6 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 12.8 Hz, 4a-H), 4.10 (dd, 1 H, ³*J* = 1.8 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, 8a-H), 6.34 (d, 1 H, ³*J* = 1.8 Hz, 8-H). - ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (q), 17.8 (q), 33.0 (t), 38.4 (q), 48.0 (q), 49.1 (q), 65.3 (d), 71.3 (d), 74.2 (s), 100.0 (s), 100.6 (s), 111.5 (s), 138.8 (d). - IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 3471 (s), 2950 (s), 2833 (w), 2082 (w), 1612 (m), 1456 (m), 1375 (s), 1334 (w), 1301 (w), 1205 (m), 1135 (s), 1080 (w), 1039 (m), 987 (s), 881 (s). - MS (MALDI), *m/z* (%): 410 [M⁺ + Na].

6.5.2 Synthese von 7-Methoxy-2,2-dimethyl-5-(6-oxocyclohex-1-enyl)-benzo[*d*][1,3]dioxin-4-on (**85**)



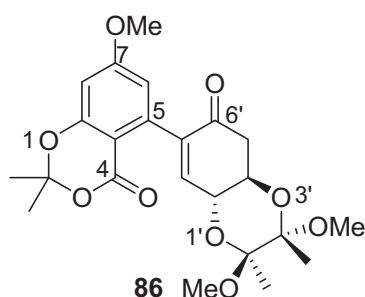
Das Iodcyclohexenon **84** (66.6 mg, 0.30 mmol), der Boronsäureester **67a** (130 mg, 0.39 mmol), Cs₂CO₃ (390 mg, 1.20 mmol) und 5 mol% Pd(PPh₃)₄ wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss unter

Rückfluss 4 h erhitzt und dann auf RT abgekühlt. Es wurde mit NH₄Cl (10 ml) hydrolysiert

und dreimal mit je 10 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (H/EE, 6:1) chromatographisch gereinigt und das Produkt **85** (74.4 mg, 0.24 mmol, 82% bezogen auf das Iodid **84**) wurde als bräunlicher Feststoff erhalten.

R_f: 0.21 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 89-91°C. - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.74 (s, 6 H, 2 CH_3), 1.97-2.80 (m, 6 H, 3'- H_2 , 4'- H_2 , 5'- H_2), 3.84 (s, 3 H, OMe), 6.40 (m, 2 H), 6.82-6.85 (m, 1 H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.7 (t), 24.1 (q), 26.2 (t), 38.5 (t), 55.7 (q), 100.5 (d), 105.6 (s), 106.0 (s), 112.3 (d), 141.3 (s), 142.0 (s), 144.2 (d), 158.2 (s), 160.3 (s), 165.1 (s), 197.8 (s). - **IR** (drift): $\tilde{\nu}$ = 3446 (w), 3081 (w), 3006 (w), 2982 (w), 2953 (m), 2893 (w), 2842 (w), 1733 (s), 1679 (s), 1611 (s), 1582 (m), 1469 (w), 1440 (w), 1425 (m), 1392 (w), 1381 (w), 1331 (m), 1284 (s), 1252 (m), 1204 (m), 1166 (s), 1095 (w), 1052 (w), 1033 (s). - **MS** (EI, 30 °C): m/z (%) = 302 (12) [M^+], 276 (42), 244 (56), 218 (20), 208 (25), 194 (28), 166 (25), 153 (43), 150 (100), 136 (24), 122 (35), 110 (33), 108 (37), 107 (60). - **HRMS** (EI): ber ($^{12}\text{C}_{17}^1\text{H}_{18}^{16}\text{O}_5$) 302.1154, gef. 302.1153.

6.5.3 Synthese des (2'S,3'S,4'aR,8'aR)-5-2,3,4a,5,6,8a-Hexahydro-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-6-oxobenzo[*b*][1,4]dioxin-7-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-4H-benzo[*d*][1,3]dioxin-4-on (**86**)



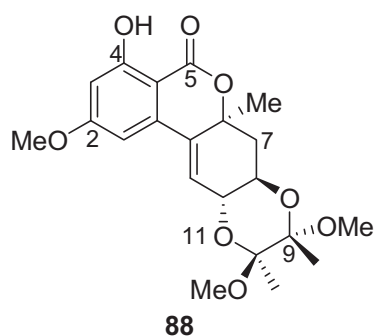
Das Iodid **83** (110 mg, 0.30 mmol) und der Boronsäureester **67a** (154 mg, 0.42 mmol) wurden mit Cs_2CO_3 (390 mg, 1.20 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17 mg, 5 mol%) in 10 ml THF/ H_2O (10:1) unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss umgesetzt.

Nach 4 h unter Rückfluss wurde mit 10 ml NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und dreimal mit je 5 ml EtOAc extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (H/EE, 6:1) chromatographisch gereinigt und das Produkt **86** (130 mg, 0.29 mmol, 96% bezogen auf den iodierten Baustein **83**) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f: 0.18 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 90-93 °C. - $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 30.5 (c = 1.0, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.25 (s, 3 H, CH_3), 1.27 (s, 3 H, CH_3), 1.68 (s, 6 H, CH_3), 2.53 (m, 1 H), 2.65-2.68 (m, 1 H), 3.19 (s, 6 H), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.99-4.13 (m, 1 H), 4.52 (dd, 1 H,

$J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 6.64 (d, 1 H, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 6.56 (d, 1 H, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 6.78 (m, 1 H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): Das Spektrum konnte nicht ausgewertet werden, da zwei Rotamere vorliegen. Signale sind bei folgenden Werten zu finden: $\delta = 17.8, 24.1, 24.5, 24.9, 26.7, 27.0, 41.1, 43.0, 48.2, 48.3, 55.8, 67.2, 68.0, 69.2, 69.5, 75.0, 99.5, 99.9, 100.6, 100.8, 101.0, 101.6, 105.8, 111.4, 112.3, 140.1, 140.4, 140.8, 141.7, 141.8, 158.0, 158.3, 158.3, 160.0, 160.1, 160.4, 165.2, 194.6$. - **IR** (DRIFT): $\tilde{\nu} = 3519 \text{ (m)}, 2991 \text{ (s)}, 2949 \text{ (w)}, 2836 \text{ (w)}, 1731 \text{ (s)}, 1693 \text{ (m)}, 1610 \text{ (s)}, 1580 \text{ (m)}, 1431 \text{ (m)}, 1378 \text{ (m)}, 1328 \text{ (w)}, 1284 \text{ (s)}, 1229 \text{ (w)}, 1209 \text{ (m)}, (1165 \text{ (w)}, 1143 \text{ (s)}, 1082 \text{ (w)}, 1051 \text{ (w)}, 1051 \text{ (w)}$. - **MS** (EI, 90°C): m/z (%) = 448 (2) $[\text{M}^+]$, 242 (37), 85 (16), 59 (100), 57 (18), 43 (24), 41 (10). **HRMS** (EI): ber. ($^{12}\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_9$) ber. 448.1733, gef. 448.1739.

(6a*S*,7a*R*,9*S*,10*S*,11a*R*)-6a,7,7a,9,10,11a-hexahydro-4-hydroxy-2,9,10-trimethoxy-6a,9,10-trimethyl-5*H*-benzo[*c*][1,4]dioxin-[2,3-*g*]chromen-5-on (88)



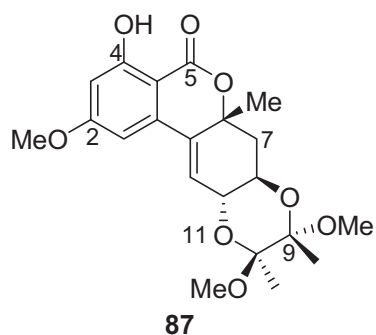
Das Iodid **74b** (95 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) und der Boronsäureester **67a** (108 mg, 0.33 mmol, 1.3 eq) wurden mit Cs_2CO_3 (244 mg, 0.75 mmol, 3.0 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.20 mg, 2 mol%) und S-Phos (4 mg, 4 mol%) wurden nach der AAV 1 umgesetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion aufgearbeitet und das

Rohprodukt mittels MPLC chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 8:1) gereinigt. Das Produkt **88** (72 mg, 0.18 mmol, 72% bzgl. des Iodids **74b**) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f: 0.61 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: $196\text{--}200^\circ\text{C}$. - $[\alpha]_D^{20} = +94.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.36$ (s, 3 H, CH_3), 1.38 (s, 3 H, CH_3), 1.62 (d, 3 H, $^4J = 0.9 \text{ Hz}$, 7a- CH_3), 2.27 (dd, 1 H, $^3J = 3.5 \text{ Hz}$, $^2J = 12.0 \text{ Hz}$, 7- $\text{H}_{\text{ax}}\text{H}_{\text{eq}}$), 2.36 (ddd, 1 H, $^4J = 0.9 \text{ Hz}$, $^2J = 12.0 \text{ Hz}$, $^3J = 13.0 \text{ Hz}$, 7- $\text{H}_{\text{ax}}\text{H}_{\text{eq}}$), 3.31 (s, 6 H, 2 OMe), 3.84 (s, 3 H, OMe), 3.89 (ddd, 1 H, $^3J = 3.5 \text{ Hz}$, $^3J = 9.1 \text{ Hz}$, $^3J = 13.0 \text{ Hz}$, 7a-H), 4.51 (dd, 1 H, $^3J = 2.1 \text{ Hz}$, $^3J = 9.1 \text{ Hz}$, 11a-H), 6.11 (d, 1 H, $^3J = 2.1 \text{ Hz}$, 12-H), 6.44 (d, 1 H, $^4J = 2.3 \text{ Hz}$), 6.52 (d, 1 H, $^3J = 2.3 \text{ Hz}$), 11.31 (s, 1 H, OH). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.7$ (q), 17.8 (q), 27.1 (q), 39.8 (t), 48.0 (q), 48.1 (q), 55.6 (q), 66.5 (d), 69.5 (d), 82.4 (s), 100.3 (s), 100.4 (s), 100.8 (s), 101.3 (d),

102.7 (d); 126.2 (d), 134.0 (s), 138.0 (s), 164.0 (s), 166.1 (s), 168.2 (s). - **IR** (drift): $\tilde{\nu}$ = 3341 (w), 3018 (w), 2993 (w), 2947 (s), 2907 (w), 2863 (m), 2836 (m), 2081 (w), 1677 (s), 1621 (m), 1577 (m), 1501 (w), 1438 (m), 1379 (w), 1349 (m), 1258 (m), 1207 (m), 1147 (s), 1075 (m), 1051 (m), 976 (s), 890 (s). - **UV-VIS**: λ^{EtOH} = 193, 243, 279, 322 nm. - **MS** (EI, 70 °C): m/z (%) = 240 (50), 236 (39), 226 (26), 224 (30), 220 (18), 208 (25.63), 186 (35), 167 (15), 166 (93), 150 (90), 143 (34), 138 (33), 130 (68), 129 (21), 124 (23), 122 (29), 116 (53), 115 (19), 110 (38), 109 (41), 108 (18), 107 (18), 101 (72), 95 (24), 75 (25), 73 (23), 43 (100). – **Analyse**: ber. (C₂₁H₃₀O₈) C 62.06, H 6.45; gef. C 61.49, H 6.48.

6.5.5 (6a*R*,7a*R*,9*S*,10*S*,11a*R*)-6a,7a,9,10,11a-Hexahydro-4-hydroxy-2,9,10-trimethoxy-7a,9,10-trimethyl-5*H*-benzo[*c*][1,4]dioxin-[2,3-*g*]chromen-5-on (**87**)



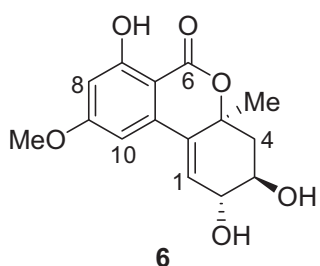
Nach der AAV 1 wurden das Iodid **74a** (384 mg, 1.00 mol), der Boronsäureester **67a** (434 mg, 1.30 mmol), Cs₂CO₃ (98 mg, 3.0 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 2 mol%) und S-Phos (17 mg, 4 mol%) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2 h aufgearbeitet und das Rohprodukt mittels MPLC chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 8:1) gereinigt. Das Produkt **87** (288 mg, 0.71 mmol, 71%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.56 (H/EE, 2:1). - $[\alpha]_D^{20}$ = + 68.1 (c = 1.0, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 6 H, CH₃), 1.34 (s, 3 H, CH₃), 1.89 (dd, 1 H, 3J = 13.0 Hz, 2J = 14.4 Hz, 7-*H_{ax}H_{eq}*), 2.48 (dd, 1 H, 3J = 4.5 Hz, 2J = 14.4 Hz, 7-*H_{ax}H_{eq}*), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.31 (s, 3H, OMe), 3.87-3.98 (m, 4 H, OMe, 9-H), 4.24 (dd, 1 H, 3J = 1.6 Hz, 3J = 8.9 Hz, 10-H), 6.14 (d, 1 H, 3J = 1.6 Hz, 12-H), 6.42 (d, 1 H, 4J = 2.3 Hz), 6.48 (d, 1 H 4J = 2.3 Hz), 11.32 (s, 1 H, OH). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (q), 17.8 (q), 28.2 (q), 38,8 (t), 48.1 (q), 48.2 (q), 55.6 (q), 66.0 (d), 69.5 (d), 81.3 (s), 99.9 (s), 100.3 (s), 100.4 (s), 100.7 (d), 102.0 (d), 128.6 (d), 134.1(s), 138.9 (s), 164.0 (s), 166.1 (s), 168.9 (s). - **IR** (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 3434 (w), 2951 (s), 2835 (w), 2249 (w), 1667 (s), 1621 (m); 1579 (m), 1502 (w), 1440 (m), 1378 (w), 1353 (m), 1314 (w), 1268 (m), 1229 (w), 1206 (m), 1164 (w), 1135 (s), 1089 8w), 1052 (m). - **UV-VIS**: λ^{EtOH} nm = 193, 242, 278, 319. - **MS** (EI, 90 °C) m/z (%) = 406 (0.6) [M⁺], 258 (58), 241 (30),

240 (100), 212 (17), 197 (9), 101 (12). - **HRMS** (EI): ber ($^{12}\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_8$) 406.1628, gef. 406.1632.

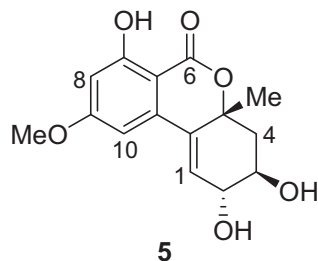
(2*R*,3*R*,4*aS*)-2,3,4,4*a*-Tetrahydro-2,3,7-trihydroxy-9-methoxy-4*a*-methylbenzo[*c*]chromen-6-on (6)

Isoaltenuen



Zur Abspaltung der Schutzgruppe wurde das geschützte Isoaltenuen **88** (90 mg, 0.22 mmol) in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure und H_2O (5:1, 6 ml) gelöst und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und das Rohprodukt mittels MPLC an RP-18 SiO_2 (MeOH/ H_2O , 1:1) chromatographisch gereinigt. Das Produkt **6** (71 mg, 0.18 mmol, 72%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.70 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1). - **Schmp.**: 102-105 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +25.0$ ($c = 1.0$, MeOH). - **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.62$ (d, 3 H, $^4J = 0.7$ Hz, CH_3), 2.31 (ddq, 1 H, $^4J = 0.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, $^2J = 12.5$ Hz, 4- $H_{ax}H_{eq}$), 2.37 (dd, 1 H, $^3J = 3.8$ Hz, $^2J = 12.5$ Hz, 4- $H_{ax}H_{eq}$), 2.33-2.69 (br, 2 H, 2 OH), 3.79-3.90 (m, 4 H, OMe, 3-H), 4.39 (dd, 1 H, $^3J = 2.4$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 2-H), 6.12 (d, 1 H, $^3J = 2.4$ Hz, 1-H), 6.46 (d, 1 H, $^4J = 2.3$ Hz, Ar-H), 6.56 (d, 1 H, $^4J = 2.3$ Hz, Ar-H), 11.35 (s, 1 H, 7-OH). - **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.8$ (q), 42.8 (t), 55.7 (q), 71.7 (d), 73.8 (d), 82.1 (s), 100.3 (s), 101.3 (d), 103.0 (d), 127.3 (d), 134.0 (s), 137.3 (s), 164.3 (s), 166.2 (s), 168.1 (s). - **IR** (DRIFT): $\tilde{\nu} = 3409$ (s), 2980 (w), 2944 (w), 1666 (s), 1620 (w), 1579 (m), 1496 (w), 1439 (m), 1357 (m), 1317 (w), 1263 (s), 1208 (m), 1165 (m), 1133 (w), 1060 (s), 955 (m). - **UV-VIS**: λ^{EtOH} nm (ϵ) = 193 (6.674), 243 (10.694), 279 (3.324), 323 (1.829). - **MS** (EI, 100 °C): m/z (%) = 293 (11) [$\text{M}+1$], 292 (65) [M^+], 257 (20), 256 (100), 229 (25), 228 (63), 220 (21), 219 (30), 204 (28), 191 (20), 177 (31), 159 (25), 149 (23), 77 (29). - **HRMS** (EI): ber ($^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6$) 292.0943, gef. 292.0946.

(2*R*,3*R*,4*aR*)-2,3,4,4a-Tetrahydro-2,3,7-trihydroxy-9-methoxy-4a-methylbenzo-[c]chromen-6-on (5)**Altenuen**

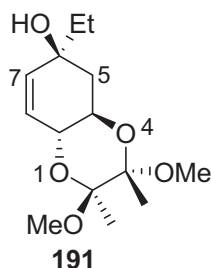
Das geschützte Altenuen **87** (169 mg, 0.42 mmol) wurde in Trifluoressigsäure und H₂O (5:1, 5 ml), gelöst und 10 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt mittels MPLC RP-18 SiO₂ (MeOH/H₂O, 1:1) chromatographisch gereinigt. Das Produkt **5** (67 mg, 0.23 mmol, 55%) wurde als farbloses zähes Öl erhalten.

R_f: 0.61 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). - **[α]²⁰_D** = 4.0 (0.1, MeOH). **CD**: λ (Δε[l mol⁻¹ cm⁻¹]) = 232 (+7.6), 277 (-4.2) nm (synthetisiert); **CD**: λ (Δε[l mol⁻¹ cm⁻¹]) = 232 (+0.75), 277 nm (-0.47) (gekauft Material, Aldrich). - **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.47 (s, 3 H, CH₃), 1.95 (dd, 1 H, ³J = 7.4 Hz, ²J = 14.0 Hz, 4-*H_aH_b*), 2.26 (dd, 1 H, ³J = 3.4 Hz, ²J = 14.0 Hz, 4-*H_aH_b*), 3.67-3.72 (ddm, 1 H, ³J = 3.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, 3-H), 3.86 (s, 3 H, OMe), 3.93-3.97 (m, 1 H, 2-H), 5.16 (d, 1 H, ³J = 3.7 Hz, 2-OH), 5.32 (d, 1 H, ³J = 6.1 Hz, 3-OH), 6.30 (d, 1 H, ³J = 3.3 Hz, 1-H), 6.50 (d, 1 H, ⁴J = 2.3 Hz, Ar-H), 6.75 (d, 1 H, ⁴J = 2.3 Hz, Ar-H), 11.30 (s, 1 H, 7-OH). - **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.4 (q, CH₃), 38.5 (t, C-4), 55.8 (q, -OMe), 68.7 (d, C-3), 69.4 (d, C-2), 81.1 (s, C-4a), 99.9 (s), 100.8 (d), 102.3 (d), 130.9 (d, C-1), 131.7 (s), 139.1 (s), 162.9 (s), 165.8 (s), 168.1 (s). - **IR** (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 3404 (s), 2980 (w), 2936 (w), 1757 (w), 1661 (s), 1621 (w), 1578 (m), 1493 (w), 1438 (m), 1355 (m), 1316 (w), 1266 (w), 1210 (m), 1165 (s), 1129 (w), 1067 (m), 1043 (w). - **UV-VIS**: λ^{EtOH} nm = 194, 241, 278, 319. - **MS** (EI, 100 °C), *m/z* (%) = 293 (10) [M⁺+1], 292 (48) [M⁺], 248 (30), 220 (34), 219 (32), 218 (24), 206 (30), 177 (34), 149 (32), 97 (26), 85 (24), 83 (27), 81 (26), 71 (24), 69 (51), 59 (75), 57 (53), 55 (43), 43 (100). - **HRMS** (EI): ber. (¹²C₁₅¹H₁₆¹⁶O₆) 292.0950, gef. 292.0947.

Die spektroskopischen Daten von Isoaltenuen und Altenuen stimmen mit denen in der Literatur überein. Ein quartäres C in der Originalliteratur von Altenuen ist falsch angegeben. Anstelle eines Signals bei 99.9 (s) ist dort ein Signal bei 143.6 (s) beschrieben.

6.5 1,2-Additionen

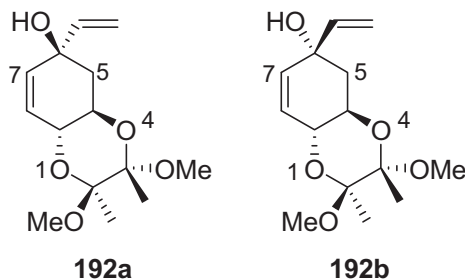
(2*S*,3*S*,4*aR*,8*aR*)-6-Ethyl-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydrobenzo[1,4]dioxin-6-ol (**191**, Überschussdiastereomer)



Nach der AAV 2 wurde das Edukt **82** (1 mmol, 242 mg, 1 eq) mit Ethylmagnesiumbromid (1.5 ml, 3.00 mmol, 3.0 eq, 3 M in Et₂O) umgesetzt und nach vier Stunden wurde die Reaktion abgebrochen. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (5:1) wurde das Produkt (108 mg, 0.40 mmol, 40%) als Diastereomerengemisch (86:14) erhalten. Die Trennung der Diastereomere erfolgte mittels MPLC an Kieselgel (H/EE, 8:1 bis 4:1), es konnte jedoch nur das Überschussdiastereomer **191** (60 mg, 0.22 mmol, 22%) als weißer Feststoff isoliert werden.

R_f: 0.29 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 75-77 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +14.4$ (*c* = 0.5 CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, 3 H, ³*J* = 7.4 Hz, CH₂CH₃), 1.31 (s, 3 H, CH₃), 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.63 (qd, 1 H, ²*J* = 13.4 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, CH₂CH₃), 1.69 (dq, 1 H, ²*J* = 13.4 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, *J* = 0.5 Hz, CH₂CH₃), 1.72-1.73 (bs, 1 H, OH), 1.77 (ddd, 1 H, ³*J* = 13.1 Hz, ²*J* = 12.7 Hz, *J* = 0.5 Hz, 5-*H_{ax}*H_{eq}), 2.14 (ddd, 1 H, ²*J* = 12.7 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 5-*H_{ax}*H_{eq}), 3.26 (s, 3 H, OCH₃), 3.27 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (ddd, 1 H, ³*J* = 13.1 Hz, ³*J* = 8.9 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 4*a*-H), 4.26 (ddd, 1 H, ³*J* = 8.9 Hz, ³*J* = 2.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 8*a*-H), 5.55 (ddd, 1 H, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 2.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 8-H), 5.64 (dd, 1 H, ³*J* = 10.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 7-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 7.9 (q), 17.8 (q), 17.9 (q), 34.7 (t), 40.0 (t), 47.8 (q), 47.9 (q), 67.8 (d), 69.8 (d), 73.9 (s), 99.9 (s), 100.3 (s), 127.3 (d), 134.2 (d). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3495 (s), 3464 (s), 3028 (s), 2957 (s), 2854 (m), 2832 (m), 2086 (w), 1897 (w), 1612 (w), 1509 (w), 1461 (s), 1390 (s), 1374 (s), 1324 (m), 1267 (m), 1199 (s). - **MS (FAB)**: *m/z* (%) = 273 (0.5) [(*M*+H)⁺], 241 (28) [*M*⁺-CH₃OH], 101 (100). - **HRMS (FAB)**: ber. ¹²C₁₃¹H₂₁¹⁶O₄ 241.1440, gef. 241.1443.

(2*S*,3*S*;4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-Ethenyl-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (192a) und (2*S*,3*S*;4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-Ethenyl-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (192b)



Nach der AAV 2 wurde das Edukt **82** (484 mg, 2 mmol, 1 eq), mit Vinylmagnesiumbromid (4.00 ml, 4 mmol, 2 eq, 1 M in THF) umgesetzt und die Reaktion wurde nach 2.5 Stunden bei -55°C abgebrochen. Das

Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (H/EE, 5:1 bis 1:1). Das erhaltene Diastereomerengemisch (70:30) (411 mg, 1.44 mmol, 71%,) wurde mittels MPLC (H/EE, 6:1) getrennt und es wurden beide Diastereomere (Überschuss (**192a**): 265 mg, 0.98 mmol 49%, Unterschuss (**192b**): 50.0 mg 0.18, 10%) als weiße Feststoffe erhalten.

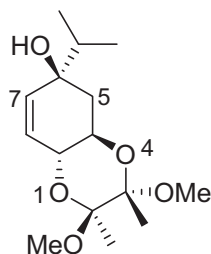
Überschussdiastereomer 192a:

R_f: 0.33 (H/EE, 2:1). - **Schmp.:** 101-103 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +248$ ($c = 0.5$, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (s, 3 H, CH₃), 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.78 (bs, 1 H, OH), 1.92 (dd, 1 H, $^3J = 13.0$ Hz, $^2J = 12.2$ Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 2.12 (ddd, 1 H, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 3.23 (s, 3 H, OMe), 3.28 (s, 3 H, OMe), 3.69 (ddd, 1 H, $^3J = 13.0$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 4*a*-H), 4.30 (dd, 1 H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 8*a*-H), 5.15 (dd, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, $^2J = 0.9$ Hz, 6-CHCH₂), 5.24 (dd, 1 H, $^3J = 17.4$ Hz, $^2J = 0.9$ Hz, 5-CHCH₂), 5.48 (dd, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 8-H), 5.75 (dd, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, H-7), 5.98 (dd, 1 H, $^3J = 17.4$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, CHCH₂). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.8$ (q), 17.9 (q), 40.5 (t), 47.8 (q), 47.9 (q), 66.9 (d), 69.6 (d), 74.3 (s), 99.9 (s), 100.4 (s), 114.4 (t), 128.4 (d), 132.4 (d), 142.5 (d). - **IR (DRIFT):** $\tilde{\nu} = 3354$ (s, OH), 3083 (w), 2989 (m), 2947 (s), 2866 (s), 2831 (m), 2589 (w), 2077 (8w), 1861 (w), 1642 (w), 1512 (w), 1463 (s), 1404 (m), 1371 (s), 1268 (m), 1196 (s), 1120 (s). - **MS** (EI, 70 °C): m/z (%) = 270 [M^+] (2), 122 (100), 121 (49), 107 (52), 104 (75), 101 (81), 95 (27), 94 (89), 93 (48), 79 (63), 77 (26), 75 (60), 67 (25), 55 (27), 43 (47). - **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}C_{14}H_{22}^{16}O_5$) 270.1467, gef. 270.1470. **Analyse:** ber. C 62.20, H 8.20; gef. C 61.76, H 7.94.

Unterschussdiastereomer 192b:

R_f: 0.34 (H/EE, 2:1). - **Schmp.:** 84-87 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +120$ ($c=0.5$, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.34 (s, 3 H, CH₃), 1.78 (bs, 1 H, OH), 1.83 (dd, 1 H, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 12.7$ Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 1.99 (ddd, 1 H, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 3.28 (s, 3 H, OMe), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.99 (ddd, 1 H, $^3J = 12.7$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 4a-H), 4.17 (dd, 1 H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 8a-H), 5.12 (dd, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, $^2J = 1.0$ Hz, CHCH₂), 5.30 (dd, 1 H, $^3J = 17.3$ Hz, $^2J = 1.0$ Hz, CHCH₂), 5.53 (dd, 1 H, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 8-H), 5.75 (dd, 1 H, $^3J = 9.9$ Hz, 1.8 Hz, 7-H), 5.90 (dd, 1 H, $^3J = 17.3$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, CHCH₂). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (q), 17.9 (q), 39.3 (t), 47.9 (q), 48.0 (q), 66.2 (d), 69.6 (d), 75.3 (s), 100.0 (s), 100.5 (s), 113.1 (t), 129.3 (d), 131.7 (d), 143.2 (d). - **IR (DRIFT):** $\tilde{\nu}$ = 3530 (s), 3403 (s), 3227 (s), 2994 (s), 2956 (s), 2834 (s), 2078 (w), 1850 (m), 1805 (m), 1751 (m), 1668 (m), 1639 (w), 1510 (m), 1465 (s), 1376 (s), 1274 (m), 1199 (s), 1134 (s). - **MS (FAB):** m/z = 269 [(M⁺-H)], 239 (30 %), 101 (100 %). - **HRMS (FAB):** ber. (¹²C₁₄¹H₂₁¹⁶O₅) 269.1389, gef. 269.1385.

(2*S*,3*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-Isopropyl-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydrobenzo[1,4]dioxin-6-ol (193, Überschussdiastereomer)

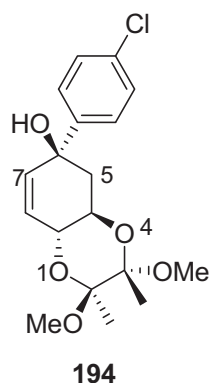
**193**

Nach der AAV 2 wurde das Edukt **82** (484 mg, 2.00 mmol, 1.0 eq), mit Isopropylmagnesiumchlorid (2.00 ml, 4.00 mmol, 2.0 eq, 2M in THF) umgesetzt und die Reaktion wurde nach 2.5 Stunden bei -55°C abgebrochen. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (H/EE, 5:1 bis 1:1) wurde das Produkt (134 mg, 0.50 mmol, 25%) als Diastereomerenmischung (92:8) erhalten. Dieses wurde mittels MPLC an Kieselgel getrennt. Es konnte aber nur das Überschussdiastereomer **193** (58.5 mg, 0.20 mmol, 10%) isoliert werden.

R_f: 0.37 (H/EE; 2:1). - **Schmp.:** 76-78 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +179.6$ ($c = 0.5$, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 0.99 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.55 (s, 3 H, CH₃), 1.56 (s, 3 H, CH₃), 1.66 (ddd, 1 H, $^3J = 13.2$ Hz, $^2J = 13.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 5-*H_{ax}H_{eq}*), 1.83 (ps.sept, 1 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 2.27 (ddd, 1 H, $^2J =$

13.0 Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 5- $H_{ax}H_{eq}$), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.28 (s, 3 H, OMe), 3.71 (ddd, 1 H, $^3J = 13.2$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 4a-H), 4.25 (ddd, 1 H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 8a-H), 5.57 (ddd, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 6-H), 5.73 (ddd, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.4$ Hz, 7-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.8$ (q), 17.8 (q), 17.9 (q), 18.0 (q), 37.8 (t), 37.8 (d), 47.8 (q), 47.9 (q), 68.0 (d), 69.5 (d), 75.6 (s), 100.0 (s), 100.3 (d), 128.5 (d), 133.5 (d). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu} = 3490$ (s, OH), 2953 (s), 2876 (s), 2831 (m), 1640 (w), 1466 (s), 1374 (s), 1273 (m), 1204 (w), 1120 (s). - **MS (FAB)**: $m/z = 285$ $[(M-H)^+]$, 255 (60 %), 101 (100 %). - **HRMS (FAB)**: ber. ($^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_6$) 285.1702, gef. 285.1698.

(2*S*,3*S*;4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-(4-Chlorphenyl)-2,3-dimethoxy-2,3-dimethyl-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (194, Überschussdiastereomer)



Nach der AAV 2 wurde das Edukt **82** (484 mg, 2 mmol, 1 eq), mit 4-Chlorphenylmagnesiumbromid (4.00 ml, 4 mmol, 2 eq, 1M in THF) umgesetzt und die Reaktion wurde nach 2.5 Stunden bei -55°C abgebrochen. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (H/EE, 5:1) konnte nur das Überschussdiastereomer **194** (245 mg, 0.69 mmol, 35%) isoliert werden.

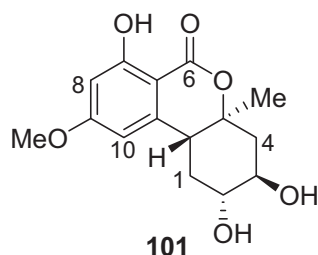
R_f : 0.37 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 152-154 $^\circ\text{C}$. - $[\alpha]_D^{20} = +215$ ($c = 0.5$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (s, 3 H, CH_3), 1.33 (s, 3 H, CH_3), 1.99 (bs, 1 H, 6-OH), 2.13 (ddd, 1 H, $^3J = 13.0$ Hz, $^2J = 12.2$ Hz, $^4J = 0.4$ Hz, 5- $H_{ax}H_{eq}$), 2.25 (ddd, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 5- $H_{ax}H_{eq}$), 3.01 (s, 3 H, OMe), 3.30 (s, 3 H, OMe), 3.63 (ddd, 1 H, $^3J = 13.0$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 4a-H), 4.36 (dd, 1 H, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 8a-H), 5.67 (dd, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 6-H), 5.93 (ddd, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, $^4J = 0.4$ Hz, 7-H), 7.29-7.33 (m, 2 H, 6-Ph), 7.46-7.49 (m, 2 H, 6-Ph). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.7$ (q), 17.8 (q), 43.4 (t), 47.7 (q), 48.0 (q), 66.5 (d), 69.5 (d), 75.4 (s), 99.9 (s), 100.5 (s), 127.3 (d, 2 C), 128.3 (d, 2 C), 129.2 (d), 132.7 (d), 133.5 (s), 144.6 (s). - **IR**

(DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 3285 (s, OH), 2995 (m), 2955 (s), 2905 (m) 2831 (m), 1901 (w), 1743 (w), 1652 (8w), 1594 (m), 1485 (s), 1454 (s), 1371 (s), 1276 (m), 1211 (s), 1131 (s). - **MS** (FAB): m/z = 353 $[(M-H)^+]$, 205 (30 %), 101 (100 %). - **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}\text{C}_{18}\text{H}_{22}^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}_5$) 353.1156, gef. 353.1152.

6.6 Synthese von Altenuen Derivaten

(2*R*,3*R*,4*aS*,10*bR*)-2,3,7-Trihydroxy-9-methoxy-4*a*-methyl-1,2,3,4,4*a*,10*b*-hexahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-on (**101**)

epi-Dihydroaltenuen



Isoaltenuen (**6**) (26 mg, 0.089 mmol) wurde in MeOH (2 ml) gelöst und unter H_2 -Atmosphäre mit Pd/C (19.0 mg, 10 mol%) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine Fritte mit Celite® abfiltriert. Nach dem Entfernen des

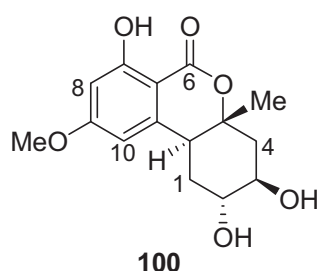
Lösungsmittels im Vakuum, wurde das Rohprodukt an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) gereinigt. Das Produkt **101** wurde als weißer Feststoff (22 mg, 0.075 mmol, 84%) erhalten.

R_f : 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1). - **$[\alpha]_D^{20}$** = - 4.0 (c = 0.47, CHCl_3). - **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.13 (s, 3H, 4a- CH_3), 1.26 (ddd, 1 H, 2J = 13.3 Hz, 3J = 12.7 Hz, 3J = 10.4 Hz, 1- $H_{ax}H_{eq}$), 1.79 (dd, 1 H, 2J = 11.7 Hz, 3J = 11.4 Hz, 4- $H_{ax}H_{eq}$), 2.11 (dd, 1 H, 2J = 11.7, 3J = 4.1 Hz, 4- $H_{ax}H_{eq}$), 2.38 (dddd, 1 H, 2J = 13.3 Hz, 3J = 4.1 Hz, 3J = 3.2 Hz, 4J = 2.1 Hz, 1- $H_{ax}H_{eq}$), 3.21, (dd, 1 H, 3J = 12.7 Hz, 3J = 3.2 Hz, 10b-H), 3.36-3.48 (m, 2 H, 2-H und 3-H), 3.82 (s, 3 H, 9- OCH_3), 4.96-4.99 (bm, 2 H, 2 und 3-OH), 6.32 (dd, 1 H, 4J = 1.3 Hz, 4J = 2.1 Hz, 10-H), 6.44 (d, 1 H, 4J = 2.1 Hz, 8-H), 11.24 (s, 1 H, 7-H). - **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 18.7 (q, CH_3 -4a), 30.2 (t, C-1), 40.7 (d, C-10b), 44.2 (t, C-4), 55.7 (q, OCH_3 -9), 70.9 (d, C-2), 73.7 (d, C-3), 83.1 (s, C-4a), 98.9 (d, C-8), 100.8 (s, C-6a), 103.7 (d, C-10), 143.0 (s, C-10a), 163.5 (s, C-7), 165.7 (s, C-9), 168.2 (s, C-6). - **UV-VIS:** $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 213, 269, 301. - **IR (DRIFT):** $\tilde{\nu}$ = 3388 (s, OH), 2945 (m), 2258 (w), 1661 (s, C=O), 1627 (s), 1583 (s), 1438 (m), 1352 (s), 1260 (s), 1207 (s), 1162 (s). - **MS** (FAB): m/z = 295 (30)

$[(M+H)^+]$, 136 (100); 107 (39), 91 (40). - **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_6$) 295.1181, gef. 295.1185.

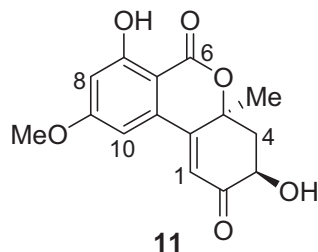
(2*R*,3*R*,4*aR*,10*bS*)-2,3,7-Trihydroxy-9-methoxy-4*a*-methyl-1,2,3,4,4*a*,10*b*-hexahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-on (100)

korrigierte Struktur des Dihydroaltenuen B



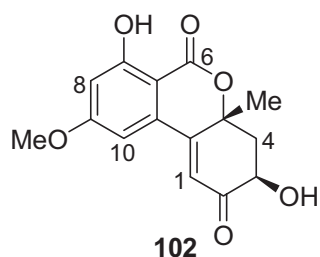
Altenuen (**5**) (9.5 mg, 0.033 mmol) wurde in MeOH (2 ml) gelöst und unter H_2 -Atmosphäre mit Pd/C (7.1 mg, 10 mol%) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine Fritte mit Celite® abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde das Rohprodukt an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) gereinigt. Das Produkt **100** wurde als weißer Feststoff (7.8 mg, 0.026 mmol, 80%) erhalten.

R_f : 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1). - $[\alpha]_D^{20} = +15$ ($c = 0.1$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (d, 3 H, $^4J = 0.9$ Hz, 4*a*-CH₃), 1.93 (ddd, 1 H, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 13.0$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1- $H_{ax}H_{eq}$), 2.12 (ddd, 1 H, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 4- $H_{ax}H_{eq}$), 2.25 (dddd, 1 H, $^3J = 3.3$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1- $H_{ax}H_{eq}$), 2.42 (ddd, 1 H, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H, $^4J = 1.0$ Hz, 4- $H_{ax}H_{eq}$), 3.57 (dd, 1 H, $^3J = 13.0$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 10*b*-H), 3.84 (s, 3 H, 9-OCH₃), 4.09-4.11 (m, 1 H, 2-H), 4.15-4.16 (m, 1 H, 3-H), 6.27 (dd, 1 H, $^4J = 2.3$, $^4J = 1.4$ Hz, 10-H), 6.36 (dd, 1 H, $^3J = 2.3$, $^6J = 0.7$ Hz, 8-H), 11.36 (s, 1 H, 7-OH). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (q, CH₃-4*a*), 27.39 (t, C-1), 37.3 (d, C-10*b*), 39.6 (t, C-4), 55.6 (q, OMe-9), 69.3 (d, C-3), 70.7 (q, C-2), 83.6 (s, C-4*a*), 98.5 (d, C-10), 102.0 (s, C-6*a*), 103.9 (d, C-8), 143.3 (s, C-10*a*), 164.6 (s, C-7), 166.0 (s, C-9), 168.8 (s, C-6). - **UV-VIS**: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 214, 261, 298. - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu} = 3432$ (s, OH), 2925 (s), 2853 (m), 2258 (w), 2128 (w), 1658 (s, C=O), 1627 (s), 1462 (m), 1426 (m), 1366 (s), 1261 (m), 1204 (m), 1161 (m), 1121 (s). - **MS** (EI, 170 °C): m/z (%) = 294 (26) [M^+], 240 (18), 220 (20), 149 (13), 84 (27), 83 (18), 82 (26), 71 (68), 58 (29), 57 (79), 56 (73), 43 (100). - **HRMS** (EI): ber. ($^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$) 294.1103, gef. 294.1105.

(3*R*,4*aS*)-3,7-Dihydroxy-9-methoxy-4*a*-methyl-4,4*a*-dihydro-3*H*-benz[*c*]chromen-2,6-dion (11)**Dehydroaltenuen A**

Pd(OAc)₂ (0.25 mg, 3 mol%) und Et₃N (0.21 mg, 6 mol%) wurden in THF/Toluol (3:1, 3 ml) gelöst. Dann wurde Isoaltenuen (**6**) (10 mg, 0.034 mmol) zugegeben und unter O₂-Atmosphäre (Ballon) 36 h bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Pd in Et₂O ausgefällt und über Celite[®] abfiltriert. Die Rohmischung (Dehydroaltenuen A/Isoaltenuen, 60:40) wurde chromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH, 40:1) getrennt. Das Dehydroaltenuen A (**11**) wurde als weißer Feststoff (5.8 mg, 0.020 mmol, 59%) erhalten.

R_f: 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). - **[α]²⁰_D** = + 14,8 (*c* = 0.45, CHCl₃). - **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (s, 3 H, 4*a*-CH₃), 2.47 (dd, 1 H, ³*J* = 13.3 Hz, ²*J* = 12.6 Hz, 4-*H_{ax}H_{eq}*), 2.82 (dd, 1 H, ²*J* = 12.6 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 4-*H_{ax}H_{eq}*), 3.57 (br, 1 H, 3-OH), 3.89 (s, 3 H, 9-OCH₃), 4.29 (dd, 1 H, ²*J* = 13.3 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 3-H), 6.53 (s, 1 H, 1-H), 6.64 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.2 Hz, 10-H), 6.70 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.2 Hz, 8-H), 11.38 (s, 1 H, 7-OH). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (q, CH₃-4*a*), 44.1 (t, C-4), 56.0 (q, OMe-9), 70.6 (d, C-3), 80.7 (s, C-4*a*), 100.1 (s, C-6*a*), 104.0 (d, C-8), 105.0 (d, C-10), 120.8 (d, C-1), 134.3 (s, C-10*a*), 153.3 (s, C-10*b*), 164.7 (s, C-7), 166.2 (s, C-9), 166.7 (s, C-6), 197.4 (s, C-2). - **UV-VIS**: λ_{max}^{MeOH} nm (ε): 199 (10.961), 217 (10.430), 251 (30290), 295 (3044). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3416 (s, OH), 2984 (m), 1656 (s, C=O), 1624 (s), 1579 (s), 1500 (w), 1439 (w), 1362 (m), 1263 (s), 1207 (s), 1164 (s). - **MS (FAB)**: *m/z* (%) = 290 (42) [M⁺], 273 (80), [M⁺-OH], 94 (100). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₁₅¹H₁₄¹⁶O₆) 290.0790, gef. 290.0789.

(3*R*,4*aR*)-3,7-Dihydroxy-9-methoxy-4*a*-methyl-4,4*a*-dihydro-3*H*-benz[*c*]chromen-2,6-dion 102***ent*-Dehydroaltenuen B**

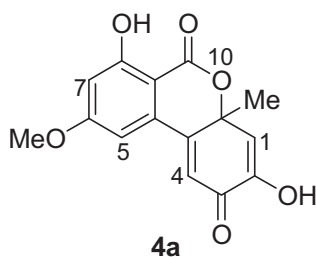
Pd(OAc)₂ (0.11 mg, 3 mol%) und Et₃N (0.13 μ l, 6 mol%) wurden in THF/Toluol (3:1, 3 ml) gelöst. Dann wurde Altenuen (**5**) (4.5 mg, 0.015 mmol) zugegeben und unter O₂-Atmosphäre (Ballon) 36 h bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im

Vakuum entfernt und das Pd in Et₂O ausgefällt und über Celite[®] abfiltriert. Die Rohmischung (Produkt/Altenuen, 55:45) wurde chromatographisch durch präparative HPLC aufgetrennt. Das *ent*-Dehydroaltenuen **102** wurde als weißer Feststoff (2.0 mg, 0.0069 mmol, 46%) erhalten.

HPLC Gradient: LM A: H₂O; LM B: MeCN

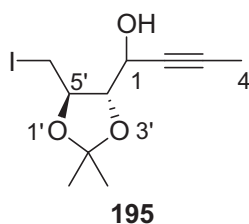
t [min]	Fluß [ml/min]	A [%]	B [%]
0	15	95	5
1	15	95	5
4	15	50	50
17	15	5	95
25	15	5	95
28	15	95	5
36	15	95	5

Retentionszeit $t_R = 10.2$ min. - $[\alpha]_D^{20} = -22.3$ ($c = 0.15$, CHCl₃). - **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.72$ (s, 3 H, CH₃), 2.41 (dd, 1 H, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 4-*H_{ax}H_{eq}*), 2.82 (dd, 1 H, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 4-*H_{ax}H_{eq}*), 2.95 (bs, 1 H, 3-OH), 3.89 (s, 3 H, OMe), 4.44 (dd, 1 H, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 3-H), 6.61 (d, 1 H, $^4J = 2.3$ Hz, Ar-H), 6.39 (s, 1 H, 1-H), 6.69 (d, 1 H, $^4J = 2.3$ Hz, Ar-H), 11.32 (s, 1 H, 7-OH). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 29.2$ (q), 40.7 (t), 55.9 (q), 68.4 (s), 79.7 (s), 103.4 (s), 104.5 (d, 2 C), 121.7 (d), 135.7 (s), 152.1 (s), 164.8 (s), 166.3 (s), 167.6 (s), 197.3 (s).

2,8-Dihydroxy-6-methoxy-10a-methyl-10,10a-Dihydrophenantren-3,9-dion (4a)**Dehydroaltenusin**

Isoaltenuen (**6**) (5 mg, 0.017 mmol, 1.0 eq) wurde mit MnO_2 (37 mg, 0.43 mmol, 25.0 eq) versetzt und über Nacht bei RT in CH_2Cl_2 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer Glasfritte über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt **4a** (1.4 mg, 0.005 mmol, 29%) konnte als harzartiges Öl erhalten werden.

R_f : 0.21 (H/EE, 1:1). - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.73 (s, 3 H, CH_3), 3.91 (s, 3 OMe), 6.28 (s, 1 H), 6.39 (bs, 1, 2-OH), 6.64 (d, 1 H, 4J = 2.3 Hz, Ar-H), 6.69 (s, 1 H), 6.73 (d, 1 H, 4J = 2.3 Hz, Ar-H), 11.30 (s, 1 H, 6-OH).

6.7 Synthese von Neoaltenuen (7) und 4a-*epi*-Neoaltenuen (131)**1-[(4*S*,5*R*)-5-(Iodmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]but-2-in-1-ol (195)**

Das Keton **104** (2.10 g, 7.78 mmol, 1.0 eq) wurde nach der AAV 2 mit Propinylmagnesiumbromid (46.6 ml, 23.3 mmol, 3.0 eq, 0.5 M in Et_2O) umgesetzt. Nach fünf Stunden Reaktionszeit und auftauen lassen bis RT wurde die Reaktion aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (H/EE, 4:1) wurden die Diastereomere **195** (57:43) als farbloses Öl (2.01, 6.48 mmol, 83%) erhalten. Eine Trennung der Diastereomere war nicht möglich.

Überschussdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (3 H, CH_3), 1.50 (s, 3 H, CH_3), 1.88 (d, 3 H, 5J = 2.2 Hz, 4- CH_3), 2.27 (d, 1 H, 3J = 4.5 Hz, 1-OH), 3.40 (dd, 1 H, 2J = 10.8 Hz, 3J = 5.4 Hz, 1''-)

H_AH_B), 3.53 (dd, 1 H, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $1''\text{-}H_AH_B$), 4.01 (ddd, 1 H, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $5'\text{-}H$), 3.87 (dd, 1 H, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, $4'\text{-}H$), 4.57 (ddq, 1 H, $^3J = 4.5$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, $^5J = 2.2$ Hz, $1\text{-}H$). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.6$ (q), 7.8 (t), 27.2 (q), 27.6 (q), 62.0 (d), 75.7 (d), 75.8 (s), 82.9 (d), 83.9 (s), 109.9 (s).

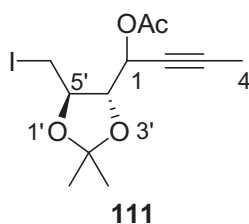
Unterschussdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 3 H, CH_3), 1.50 (s, 3 H, CH_3), 1.88 (d, 3 H, $^5J = 2.2$ Hz, 4-CH_3), 2.34 (d, 1 H, $^3J = 5.6$ Hz, 1-OH), 3.34 (dd, 1 H, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $1''\text{-}H_AH_B$), 3.46 (dd, 1 H, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, $1''\text{-}H_AH_B$), 3.86 (dd, 1 H, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, $4'\text{-}H$), 3.95 (ddd, 1 H, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $5'\text{-}H$), 4.44 (ddq, 1 H, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, $^5J = 2.2$ Hz, $1\text{-}H$). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.6$ (q), 6.9 (t), 27.4 (q), 27.6 (q), 63.6 (d), 75.8 (s), 76.3 (d), 83.7 (s), 83.9 (s), 110.4 (s).

Zusammen:

R_f : 0.22 (H/EE, 2:1). - **IR** (Film auf KBr): $\tilde{\nu} = 3447$ (s, OH), 2986 (s, $\text{C}\equiv\text{C}$), 2934 (m), 2917 (m), 2227 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1664 (w), 1412 (w), 1373 (s), 1308 (w), 1238 (s), 1151 (m). - **MS** (FAB): m/z (%) = 311 (77) $[(M+H)^+]$, 295 (56) $[M^+-\text{CH}_3]$, 241 (100) $[M^+-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}]$, 235 (30), 183 (36) $[M^+-\text{I}]$, 137 (50), 108 (46). - **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}\text{C}_{10}^1\text{H}_{16}^{127}\text{I}^{16}\text{O}_3$) 311.0141, gef. 311.0144. – **Analyse**: ber. ($^{12}\text{C}_{10}^1\text{H}_{15}^{127}\text{I}^{16}\text{O}_3$) C 38.73, H 4.88; gef. C 38.90, H 5.07.

1-[(4*S*,5*R*)-5-Iodmethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]but-2-in-1-yl-acetat (**111**)



Das in abs. CH_2Cl_2 (15 ml) gelöste Diastereomerengemisch **195** (2.01 g, 6.48 mmol, 1.0 eq) wurde bei 0 °C mit Ac_2O (1.23 ml, 12.9 mmol, 2.0 eq), Pyridin (1.05 ml, 12.9 mmol, 2.0 eq) und 10 mol% DMAP versetzt und zwei Stunden bei 0°C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 6:1) gereinigt. Das Produkt **111** (1.90 g, 5.90 mmol, 91 %) wurde als leicht gelbliches Öl erhalten. Eine Trennung der Diastereomere **111** war nicht möglich.

Überschussdiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 3 H, CH₃), 1.49 (s, 3 H, (CH₃)), 1.88 (d, 3 H, ⁵J = 2.3 Hz, 4-CH₃), 2.13 (s, 3 H, OAc), 3.36 (dd, 1 H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1''-H_AH_B), 3.49 (dd, 1 H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1''-H_AH_B), 3.97 (dd, 1 H, ³J = 7.3 Hz, ³J = 3.4 Hz, 4'-H), 4.03 (ddd, 1 H, ³J = 7.3 Hz, ³J = 5.3 Hz, ³J = 4.3 Hz, 5'-H), 5.60 (dq, 1 H, ³J = 3.4 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 1-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 3.7 (q), 6.9 (t), 20.9 (q), 27.0 (q), 27.6 (q), 63.2 (d), 76.1 (d), 73.0 (s), 81.6 (d), 84.4 (s), 110.4 (s), 169.5 (s).

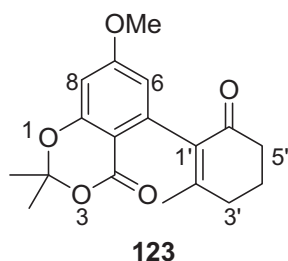
Unterschussdiastereomer ausgewählte Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 3 H, CH₃), 3.36 (dd, 1 H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1''-H_AH_B), 5.50 (dq, 1 H, ³J = 6.6 Hz, ⁵J = 2.3 Hz, 1-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 3.7 (q), 7.4 (t), 20.9 (q), 27.1 (q), 17.6 (q), 64.9 (d), 73.2 (s), 76.9 (d), 81.3 (d), 84.5 (s), 110.7 (s), 169.5 (s).

zusammen:

R_f: 0.21 (H/EE, 2:1). - **IR (Film auf KBr)**: $\tilde{\nu}$ = 2987 (m), 2935 (m), 2239 (w, C≡C), 1746 (s, C=O), 1433 (m), 1371 (s), 1325 (w), 1226 (s), 1156 (m), 1069 (m), 1022 (m). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 353 (15) [(M+H)⁺], 337 (32) [M⁺-CH₃], 241 (32) [M⁺-C₆H₇O₂], 235 (39), 123 (100), 85 (83). - **HRMS (FAB)**: ber (¹²C₁₂¹H₁₈¹²⁷I¹⁶O₄) 353.0249, gef. 353.0247. - **Analyse**: ber. (C₁₂H₁₇IO₄) C 40.93, H 4.87; gef. C 41.27, H 5.14.

7-Methoxy-2,2-dimethyl-5-(2-methyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)-4H-1,3-benzodioxin-4-on (123)



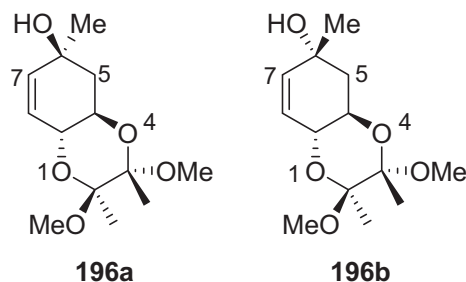
123

Nach der AAV 1 wurde das Iodid **122** (131 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq) mit dem Boronsäureester **67a** (240 mg, 0.72 mmol, 1.3 eq) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach drei Stunden aufgearbeitet und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 10:1) gereinigt. Das Produkt **123** (95 mg, 0.30 mmol, 55% bzgl. des Iodids **122**) wurde als untrennbare Mischung mit dem Homokupplungsnebenprodukt **130** erhalten.

R_f: 0.18 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 115-117 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (s, 3 H, CH₃), 1.72 (s, 3 H, CH₃), 1.79 (s, 3 H, CH₃), 1.96-2.07 (m, 1 H), 2.16 (dddd, 1 H, J = 13.3 Hz, J = 6.4 Hz, J = 5.1 Hz, J = 5.1 Hz, J = 5.1 Hz), 2.41-2.56 (m, 3 H), 2.61 (ddd, 1 H, J = 16.1 Hz, J = 11.1 Hz, J = 4.9 Hz), 3.83 (sm 3 H, OMe), 6.31 (d, 1 H, ⁴J = 2.5 Hz Ar-H), 6.40 (d, 1 H, ⁴J = 2.5 Hz). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (t), 22.3 (q), 24.8 (q), 126

26.4 (q), 32.3 (t), 37.7 (t), 55.6 (q), 74.9 (s), 100.5 (d), 105.4 (s), 113.2 (d), 136.7(s), 141.6 (s), 154.5 (s), 158.5 (s), 159.7 (s), 164.7 (s), 197.8 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3442 (w), 3298 (w), 3082 (w), 2983 (m), 2937 (m), 2864 (m), 2649 (m), 1728 (s, C=O), 1658 (s), 1609 (s), 1579 (m), 1435 (s), 1377 (s), 1322 (s), 1280 (s), 1194 (w), 1162 (s). - **MS** (EI, 70 °C): m/z (%) = 316 (48) [M^+], 258 (100) [$M^+ - C_3H_6O$], 230 (15), 166 (15), 110 (13), 85 (26). **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}C_{18}H_{20}^{16}O_5$) 316.1310, gef. 316.1307.

(2*S*,3*S*;4*aR*,6*R*,8*aR*)-2,3-Dimethoxy-2,3,6-trimethyl-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-benzo[1,4]-dioxin-6-ol 196a und (2*S*,3*S*;4*aR*,6*R*,8*aR*)-2,3-Dimethoxy-2,3,6-trimethyl-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-6-ol 196b



Zu einer Lösung des Ketones **82** (3.19 g, 13.2 mmol, 1.0 eq) in abs. THF (40 ml) wurde bei -78 °C unter Argon Methyllithium (10.7 ml, 17.1 mmol, 1.3 eq, 1.6M in Et₂O) zugetropft und drei Stunden bei dieser

Temperatur gerührt. Nach Zugabe von NH₄Cl (30 ml) wurde dreimal mit je 30 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (H/EE, 6:1 bis 3:1) und das Produkt **196a/b** (2.04 g, 7.89 mmol, 60%) als Diastereomerengemisch (60:40) erhalten.

Überschussdiastereomer 196a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (s, 3 H, CH₃), 1.33 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.56 (s, 3 H, CH₃), 1.70 (dd, 1 H, 3J = 13.1 Hz, 2J = 12.5 Hz, 5- $H_{ax}H_{eq}$), 1.98 (bs, 1 H, OH), 2.08 (ddd, 1 H, 2J = 12.5 Hz, 3J = 3.4 Hz, 4J = 1.2 Hz, 5- $H_{ax}H_{eq}$), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.72 (ddd, 1 H, 3J = 13.1 Hz, 3J = 9.0 Hz, 3J = 3.4 Hz, 4a-H), 4.26 (dd, 1H, 3J = 9.0 Hz, 3J = 2.2 Hz, 8a-H), 5.47 (dd, 1 H, 3J = 10.1 Hz, 3J = 2.2 Hz, 8-H), 5.50 (dd, 1 H, 3J = 10.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, 7-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (q, 2 C), 29.5 (q), 42.5 (t), 47.9 (q, 2 C), 68.1 (d), 69.7 (d), 72.1 (s), 100.0 (s), 100.4 (s), 126.3 (d), 135.5 (s).

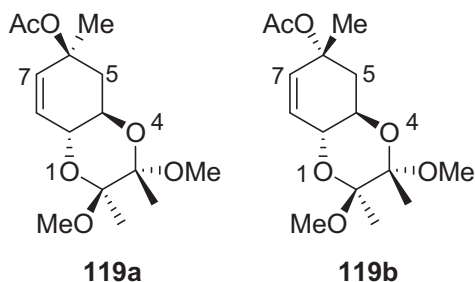
Unterschussdiastereomer 196b:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.34 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, 6-CH₃), 1.70 (bs, 1 H, OH), 1.86 (dd, 1 H, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 12.8 Hz, 5-H_{ax}H_{eq}), 2.00 (ddd, 1 H, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 3.6 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 5-H_{ax}H_{eq}), 3.27 (3 H, OMe), 3.28 (3 H, OMe), 3.90 (ddd, 1 H, ³*J* = 12.8 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 3.6 Hz, 4a-H), 4.12 (dd, 1 H, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 2.3 Hz, 8a-H), 5.59 (ddd, 1H, ³*J* = 9.9 Hz, ³*J* = 2.3 Hz, 7-H), 5.65 (dd, 1 H, ³*J* = 9.9 Hz, ³*J* = 1.3 Hz). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (q, 2 C), 29.9 (q), 40.6 (t), 47.9 (q), 48.0 (q), 66.4 (d), 69.7 (d), 70.5 (s), 100.0 (s), 100.5 (s), 127.9 (d), 134.2 (d).

zusammen:

R_f: 0.50 (H/EE, 1:1). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3316 (s, OH), 2996 (s), 2946 (s), 2865 (s), 2833 (m), 2585 (w), 2079 (w), 1900 (w), 1734 (w), 1645 (w), 1463 (s), 1373 (s), 1324 (w), 1275 (s), 1119 (s). - **MS (FAB)**: *m/z* (%) = 258 [(M+H)⁺-CH₃OH] (35), 101 (100). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₁₂¹H₁₉¹⁶O₄) 227.1283, gef. 227.1281. - **Analyse**: ber. (C₁₃H₂₂O₅) C 60.45, H 8.58; gef. C 60.26, H 8.46.

(2*S*,3*S*;4*aR*,6*R*,8*aR*)-2,3-Dimethoxy-2,3,6-trimethyl-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-acetat 119a und (2*S*,3*S*;4*aR*,6*S*,8*aR*)-2,3-Dimethoxy-2,3,6-trimethyl-2,3,4*a*,5,6,8*a*-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-acetat 119b



Das Edukt (**196a/b**) (3.28 g, 12.7 mmol, 1.0 eq) wurde in trockenem CH₂Cl₂ (15 ml) gelöst und bei 0 °C mit Ac₂O (2.40 ml, 25.4 mmol, 2.0 eq), Pyridin (1.54 ml, 19.1 mmol, 1.5 eq) und DMAP (155 mg, 1.27 mmol, 0.1 eq) versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt direkt an Kieselgel (H/EE, 5:1) gereinigt. Das Produkt wurde als Diastereomerengemisch (**119a/b**) (3.07 g, 10.2 mmol, 80%) erhalten.

Überschussdiastereomer 119a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (s, 3 H, CH₃), 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.56 (d, 3 H, ⁴*J* = 1.0 Hz, 6-CH₃), 1.98 (s, 3 H, 6-OAc), 2.19 (ddd, 1 H, ²*J* = 12.2 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 5-H_{ax}H_{eq}), 2.33 (ddd, 1 H, ³*J* = 13.1 Hz, ²*J* = 12.2 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 5-H_{ax}H_{eq}), 3.26 (s, 3 H, OCH₃), 3.27 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (ddd, ³*J* = 13.1 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 4a H), 4.35 (d, 1 H, ³*J* =

9.0 Hz, 8a-H), 5.66-5.68 (m, 2 H, 7-H, 8-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.8 (q, 2 C), 22.2 (q), 27.5 (q), 38.3 (t), 47.9 (q), 48.0 (q), 67.5 (d), 69.3 (d), 81.2 (s), 100.0 (s), 100.3 (s), 127.8 (d), 131.6 (d), 169.9 (s).

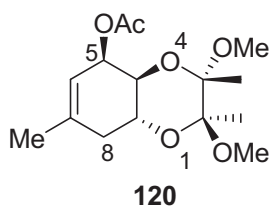
Unterschussdiastereomer 119b:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 3 H, CH_3), 1.34 (s, 3 H, CH_3), 1.60 (s, 3 H, 6- CH_3), 1.63 (dd, 1 H, 2J = 13.3 Hz, 3J = 12.9 Hz, 5- $H_{ax}H_{eq}$), 1.94 (s, 3 H, 6-OAc), 2.26 (ddd, 1 H, 2J = 13.3 Hz, 3J = 3.4 Hz, 4J = 1.7 Hz, 5- $H_{ax}H_{eq}$), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.28 (s, 3 H, OMe), 3.96 (ddd, 1 H, 3J = 12.9 Hz, 3J = 9.1 Hz, 3J = 3.4 Hz, 4a-H), 4.13 (ddd, 1 H, 3J = 9.1 Hz, 3J = 2.5 Hz, 3J = 3.4 Hz, 8a-H), 5.17 (dd, 1 H, 3J = 10.1 Hz, 4J = 1.7 Hz, 7-H), 6.19 (ddd, 1 H, 3J = 10.1 Hz, 3J = 2.5 Hz, 4J = 1.8 Hz, 8-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.8 (q, 2 C), 22.1 (q), 25.9 (q), 39.6 (t), 47.8 (q), 47.9 (q), 65.8 (d), 69.5 (d), 80.2 (s), 100.1 (s), 100.5 (s), 129.3 (d), 130.8 (d), 170.0 (s).

zusammen:

R_f : 0.58 (H/EE, 1:1). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3012 (s), 2991 (s), 2831 (m), 2075 (8w), 1870 (w), 1733 (s, C=O), 1449 (s), 1370 (s), 1242 (s), 1207 (s), 1121 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 301 (1) $[(M+H)^+]$, 269 (52) $[(M+H)^+-\text{CH}_3\text{OH}]$, 123 (29), 115 (42), 101 (100), 93 (89) $[\text{C}_7\text{H}_9]$. - **HRMS (FAB)**: ber. ($^{12}\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5$) 269.1389, gef. 269.1388. Analyse: ber. ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$) C 59.98, H 8.05; gef. C 59.88, H 7.96.

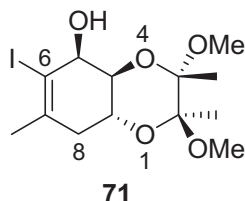
(2*S*,3*S*,4*aS*,5*R*,8*aR*)-2,3-Dimethoxy-2,3,7-trimethyl-2,3,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl-acetat (**120**)



Das Diastereomerenmischung **119a/b** (1.00 g, 3.33 mmol, 1.0 eq) wurden in abs. THF (16.2 ml, 0.2-M Lösung) gelöst und unter Argon mit $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (86.0 mg, 0.33 mmol, 0.1 eq) versetzt und fünf Tage bei RT gerührt. Der Katalysator wurde mit Celite abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt und ein diastereomerenreines Produkt **120** (392 mg, 1.31 mmol, 40%, quant bzgl Unterschussdiastereomer) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.74 (H/EE, 2:1). - $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -36.8$ ($c = 0.5$, CHCl_3). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (s, 3 H, CH_3), 1.29 (s, 3 H, CH_3), 1.74 (s, 3 H, 7- CH_3), 2.08 (s, 3 H, OAc), 2.15 (dd, 1 H, $^2J = 17.4$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, 8- $H_{\text{ax}}H_{\text{eq}}$), 2.32 (dd, 1 H, $^2J = 17.4$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 8- $H_{\text{ax}}H_{\text{eq}}$), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.69 (dd, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 4a-H), 4.13 (ddd, 1 H, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 8a-H), 5.37 (dd, 1 H, $^3J = 5.4$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 5-H), 5.51 (dm, 1 H, $^3J = 5.4$ Hz, 6-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.7$ (q), 17.9 (q), 21.3 (q), 23.3 (q), 35.6 (t), 47.8 (q), 47.9 (q), 63.2 (d), 67.7 (d), 69.2 (d), 99.0 (s), 99.5 (s), 118.4 (d), 139.8 (s), 170.9 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu} = 3448$ (w), 2992 (m), 2949 (s), 2832 (m), 1733 (s, C=O), 1663 (w), 1444 (s), 1376 (s), 1241 (s), 1218 (s), 1120 (s). - **MS** (EI, 40°C): m/z (%) = 300 (5) [M^+], 109 (18), 101 (37), 94 (20), 93 (74), 92 (62), 91 (27), 75 (100), 43 (32). - **HRMS** (EI): ber. ($^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$) 300.1573 , gef. 300.1579 .

(2*S*,3*S*,4*aS*,5*R*,8*aR*)-2,3-Dimethoxy-2,3,7-trimethyl-2,3,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-5-ol (71)

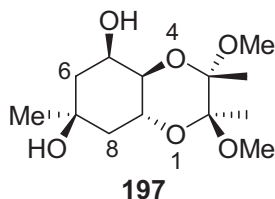


Das Edukt **120** (300 mg, 1 mmol, 1.0 eq) wurde zwei Stunden in einer 10%igen KOH (EtOH/H₂O, 1:1, 5ml) gerührt und mit 1-N HCl neutralisiert. Nach Extraktion mit EE (dreimal je 10 ml) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (H/EE, 6:1) wurde das Produkt **71** (230 mg, 0.89 mmol, 89%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.31 (H/EE, 1:1). - **Schmp.**: $82-84^\circ\text{C}$. - $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +60.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (s, 3 H, CH_3), 1.35 (s, 3 H, CH_3), 1.74 (m, 3 H, CH_3), 2.14 (ddq, 1 H, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 8- $H_{\text{ax}}H_{\text{eq}}$), 2.27 (ddq, 1 H, $^2J = 16.8$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 0.6$ Hz, 8- $H_{\text{ax}}H_{\text{eq}}$), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.59 (ddd, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 4a-H), 4.17 (dddd, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 8a-H), $4.20-4.21$ (m, 1 H, 6-H), $5.54-5.57$ (m, 1 H, 5-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.8$ (q), 17.9 (q), 23.4 (q), 35.5 (t), 47.8 (q), 47.9 (q), 62.7 (d), 65.7 (d), 71.2 (d), 99.0 (s), 99.9 (s), 120.9 (d), 137.9 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu} = 3481$ (s, OH), 2990 (s), 2948 (s), 2831 (s), 1086 (w), 1667 (s), 1440 (s), 1375 (s), 1331 (m), 1296 (w), 1221 (m), 1196 (m),

1122 (s). - **MS** (EI, 70°C): m/z (%) = 258 (1) [M^+], 227 (28) [$M^+ - CH_3OH$], 110 (81) [$M^+ - C_6H_{12}O_4$], 109 (59), 101 (55), 92 (24), 95 (100), 81 (43), 75 (33), 58 (14), 43 (45). - **HRMS** (EI): ber. ($^{12}C_{13}H_{22}^{16}O_5$) 258.1467, gef. 258.1465.

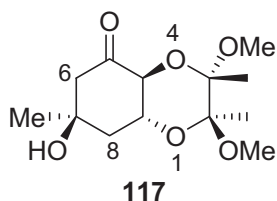
(2*S*,3*S*,4*aR*,5*R*,7*S*,8*aR*)-2,3-Dimethoxy-2,3,7-trimethyl-octahydro-benzo[1,4]dioxin-5,7-diol (197)



Nach der AAV 2 wurde das Edukt **116** (3.00 g, 11.5 mmol, 1.0 eq) mit Methylmagnesiumbromid (15.4 ml, 46.3 mmol, 4 eq, 3 M in Et₂O) umgesetzt und nach vier Stunden wurde die Reaktion bei 0°C abgebrochen. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel konnte nur ein Diastereomer **197** als Produkt (1.60 g, 5.79 mmol, 50%) isoliert werden.

R_f: 0.20 (H/EE, 1:1). - **Schmp.**: 113-115 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +155.0$ ($c = 0.5$, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, 3 H, $J = 0.5$ Hz, 7-CH₃), 1.30 (s, 3 H, CH₃), 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.50 (dd, 1 H, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 12.6$ Hz, 8- $H_{ax}H_{eq}$), 1.56 (ddd, 1 H, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 6- $H_{ax}H_{eq}$), 1.98 (ddd, 1 H, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 3.1$ Hz, 8- $H_{ax}H_{eq}$), 2.07 (ddd, 1 H, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, $^4J = 3.1$ Hz, 6- $H_{ax}H_{eq}$), 2.87 (dd, 1 H, $^3J = 1.8$ Hz, $^2J = 1.5$ Hz, 5-OH), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.26 (s, 3 H, OMe), 3.52 (dd, 1 H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 4a-H), 4.08 (bs, 1 H, 7-OH), 4.15 (dddd, 1 H, $^3J = 3.2$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, $^2J = 1.5$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 5-H), 4.26 (dddd, 1 H, $^3J = 12.6$ Hz, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, $J = 0.4$ Hz, 8a-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (q), 17.9 (q), 30.1 (q), 40.9 (t), 42.4 (t), 47.9 (q), 48.0 (q), 63.1 (d), 70.0 (d), 71.7 (s), 73.2 (d), 99.6 (s), 100.3 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3430 (s, OH), 3258 (s, OH), 2950 (s), 2828 (s), 1717 (w), 1449 (s), 1405 (m), 1378 (m), 1296 (w), 1201 (s). - **MS** (FAB): m/z = 299 [($M+Na$)⁺], 245 (100 %), 101 (85 %). - **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}C_{13}H_{24}^{16}O_6Na$) 299.1470, gef. 299.1467. - **Analyse**: ber. (C₁₃H₂₄O₆) C 56.51, H 8.75; gef. C 56.50, H 8.54.

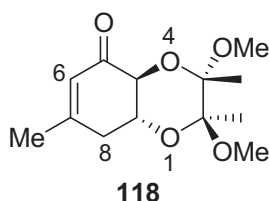
(2*S*,3*S*,4*aS*,7*R*,8*aR*)-7-Hydroxy-2,3-dimethoxy-2,3,7-trimethyl-hexahydro-benzo[1,4]dioxin-5-on (117)



Das Edukt **197** (500 mg, 1.81 mmol, 1.0 eq), NMO (366 mg, 2.71 mmol, 1.5 eq) und Molsieb (4 A, 905 mg) wurden in abs. CH₂Cl₂ (15 ml) gelöst und 10 min gerührt, bevor TPAP (31.8 mg, 0.09 mmol, 5 mol%) zugegeben wurde. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH, 50:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff **117** (397 mg, 1.45 mmol, 80%) erhalten.

R_f: 0.51 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1). - **Schmp.**: 131-133 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +271.3$ (*c* = 0.15, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (s, 3 H, CH₃), 1.40 (s, 3 H, CH₃), 1.42 (s, 3 H, 7-CH₃), 1.70 (bs, 1 H, 7-OH), 1.96 (dd, 1 H, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 11.7$ Hz, 8-*H_{ax}H_{eq}*) 2.12 (ddd, 1 H, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, $^4J = 2.9$ Hz, 8-*H_{ax}H_{eq}*), 2.45 (dd, 1 H, $^2J = 14.3$ Hz, $^4J = 2.9$ Hz, 6-*H_{ax}H_{eq}*), 2.58 (dd, 1 H, $^2J = 14.3$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 6-*H_{ax}H_{eq}*), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.36 (s, 3 H, OMe), 4.24 (ddd, 1 H, $^3J = 11.7$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 8a-H), 4.36 (dd, 1 H, $^3J = 10.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 4a-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q), 17.8 (q), 31.0 (q), 41.4 (t), 48.0 (q), 48.3 (q), 53.2 (t), 67.3 (d), 71.8 (s), 77.2 (d), 99.5 (s), 100.5 (s), 201.9 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3489 (s, OH), 2951 (s), 2246 (s), 1735 (s, C=O), 1452 (s), 1379 (s), 1310 (m), 1273 (m), 1209 (m), 1136 (s). - **MS (FAB)**: *m/z* = 297 [(M+H)⁺ Na], 243 (100 %). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₁₃¹H₂₂¹⁶O₆Na) 297.131, gef. 297.131

(2*S*,3*S*,4*aS*,8*aR*)-2,3-Dimethoxy-2,3,7-trimethyl-2,3,8,8*a*-tetrahydro-4*aH*-benzo[1,4]dioxin-5-on (118**)**



Diese Verbindung **118** wurde aus zwei verschiedenen Edukten dargestellt:

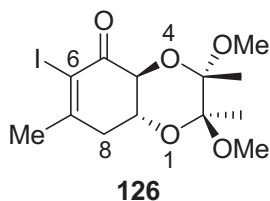
Das Edukt (**197**) (223 mg, 0.813 mmol, 1.0 eq) wurde in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst, bei 0 °C mit Ac₂O (100 µl, 1.06 mmol, 1.3 eq), Diisopropylethylamin (282 µl, 1.71 mmol, 2.1 eq) und DMAP (5.0 mg, 0.041 mmol, 5 mol%) versetzt und über Nacht gerührt. Dann wurde ges. NaHCO₃-Lsg (10 ml) zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **118** (187 mg, 0.73 mmol, 90%) wurde als weißer Feststoff nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH, 50:1) erhalten.

Das Edukt **71** (250 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq), NMO (183 mg, 1.35 mmol, 1.5 eq) und Molsieb (4 Å, 4.75 mg) wurden in abs. CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und 10 min gerührt, bevor TPAP (16.0 mg, 0.045 mmol, 5 mol%) zugegeben wurde. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH, 50:1) wurde das Produkt als weißer Feststoff **118** (198 mg, 0.73 mmol, 80%) erhalten.

R_f: 0.46 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). - **Schmp.**: 140-143 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +106.0$ (*c* = 0.5, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 3 H, CH₃), 1.39 (s, 3 H, CH₃), 1.98 (s, 3 H, 7-CH₃), 2.49 (dd, 1 H, ²*J* = 17.6 Hz, ³*J* = 5.9 Hz, 8-H_{ax}H_{eq}), 2.59 (dddd, 1 H, ²*J* = 17.6 Hz, ³*J* = 10.2 Hz, ⁴*J* = 2.4 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 8-H_{ax}H_{eq}), 3.23 (s, 3 H, OMe), 3.28 (s, 3 H, OMe), 4.05 (dddd, 1 H, ³*J* = 11.3 Hz, ³*J* = 10.1 Hz, ³*J* = 5.9 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 8a-H), 4.19 (dd, 1 H, ³*J* = 11.4 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 4a-H), 5.88 (dd, 1 H, ⁴*J* = 2.4 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 6-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q), 17.7 (q), 24.3 (q), 36.3 (t), 48.0 (q), 48.4 (q), 65.8 (d), 74.1 (d), 99.2 (s), 100.2 (s), 126.2 (d), 157.9 (s), 193.9 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3349 (m), 2991 (s),

2956 (s), 2852 (s), 2832 (s), 2080 (w), 2038 (w), 1896 (m), 1686 (s, C=O), 1625 (s), 1440 (s), 1376 (s), 1272 (s), 1120 (s). - **MS** (FAB): $m/z = 279 [(M+H)^+ + Na]$, 225 (100 %). - **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}C_{13}^1H_{20}^{16}O_5Na$) 279.1208, gef. 279.1206. - **Analyse**: ber. ($C_{13}H_{20}O_5$) C 60.92, H 7.87; gef. C 60.78, H 7.77.

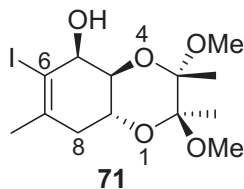
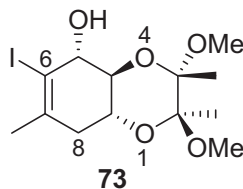
(2*S*,3*S*,4*aS*,8*aR*)-6-Iod-2,3-dimethoxy-2,3,7-trimethyl-2,3,8,8*a*-tetrahydro-4*aH*-benzo[1,4]dioxin-5-on (126)



Das Edukt **118** (253 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) bei 0°C vorgelegt und mit $TMSN_3$ (325 μ l, 2.47 mmol, 2.5 eq) versetzt. Nach zwei Stunden bei 0°C wurde Iod (625 mg, 2.47 mmol, 2.5 eq) in Pyridin/ CH_2Cl_2 (1:1, 10 ml), langsam zugetropft und über Nacht langsam aufgetaut. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et_2O (20 ml) verdünnt und mit H_2O (20 ml), 1 N HCl (20 ml), ges. $NaHCO_3$ -Lsg. (20 ml) und $Na_2S_2O_3$ (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und über Celite[®] abfiltriert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (H/EE, 6:1) gereinigt und das Produkt (282 mg, 0.740 mmol, 75%) als schwach gelblicher Feststoff erhalten.

R_f: 0.53 (H/EE, 1:1). - **Schmp.**: 131-132 °C. - $[\alpha]_D^{20} = + 2.0$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$). - **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.32$ (s, 3 H, CH_3), 1.41 (s, 3 H, CH_3), 2.29 (dd, 3 H, $^4J = 1.2$ Hz, $^4J = 0.5$ Hz, 7- CH_3), 2.72 (ddd, 1 H, $^2J = 17.7$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 8- $H_{ax}H_{eq}$), 2.80 (ddd, 1 H, $^2J = 17.7$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, $^4J = 0.5$ Hz, 8- $H_{ax}H_{eq}$), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.30 (s, 3 H, OMe), 4.05 (ddd, 1 H, $^3J = 11.5$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 8*a*-H), 4.29 (d, 1 H, $^3J = 11.5$ Hz, 4*a*-H). - **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 17.6$. (q), 17.7 (q), 31.3 (q), 38.2 (t), 48.1 (q), 48.5 (q), 66.2 (d), 72.9 (d), 99.3 (s), 100.4 (s), 104.8 (s), 160.9 (s), 187.7 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu} = 2993$ (m), 2949 (s), 2834 (m), 2247 (w), 2107 (w), 1701 (s, C=O), 1589 (s), 1457 (m), 1429 (m), 1376 (s), 1116 (s). - **MS** (FAB): $m/z = 381 [(M+H)^+]$, 351 [$M^+ - CH_3OH$] (100 %). - **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}C_{12}^1H_{16}^{127}I^{16}O_5$) 351.0093, gef. 351.0089. - **Analyse**: ber. ($C_{13}H_{19}IO_5$) C 40.85, H 5.01; gef. C 40.66, H 5.28.

(2*S*,3*S*,4*aR*,5*R*,8*aR*)-6-Iod-2,3-dimethoxy-2,3,7-trimethyl-2,3,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-1,4-benzodioxin-5-ol (73) und (2*S*,3*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-6-Iod-2,3-dimethoxy-2,3,7-trimethyl-2,3,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-[1,4]benzodioxin-5-ol (71)



Das Edukt **126** (800 mg, 2.09 mmol, 1.0 eq) wurde in MeOH (25 ml) bei -40°C vorgelegt mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (780 mg, 2.09 mmol, 1.0 eq) und

NaBH_4 (87.1 mg, 2.30 mmol, 1.1 eq) versetzt und noch eine Stunde bei -40°C rühren lassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O (20 ml) versetzt und dreimal mit je 20 ml EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und abfiltriert. Das ölige Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 2:1) gereinigt und aus dem erhaltenen festen Diastereomergemisch (90:10) (642 mg, 1.67 mmol, 80%) wurde das Unterschussdiastereomer **71** durch Umkristallisation (Et_2O /Hexan) abgetrennt und das Überschussdiastereomer **73** (526 mg, 1.37 mmol, 65 %) konnte sauber erhalten werden.

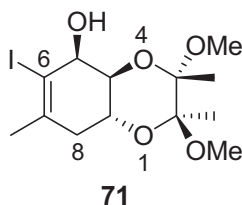
Überschussdiastereomer 73:

R_f: 0.61 (H/EE, 1:1). - **Schmp.:** 155-158 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +97.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (s, 3 H, CH_3), 1.35 (s, 3 H, CH_3), 1.95 (s, 3 H, CH_3), 2.35-2.40 (m, 2 H, 8-H), 2.64 (d, 1 H, $^3J = 3.9$ Hz, 5-OH), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.31 (s, 3 H, OMe), 3.72 (dd, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 4a-H), 3.84 (ddd, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, 8a-H), 4.26 (dddd, 1 H, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, $^5J = 3.8$ Hz, $^5J = 1.9$ Hz, 5-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.7$ (q, 2 C), 29.1 (q), 36.6 (t), 48.0 (q), 48.1 (q), 64.7 (d), 73.3 (d), 75.0 (d), 99.2 (s), 99.3 (s), 102.2 (s), 138.6 (s). - **IR (DRIFT):** $\tilde{\nu} = 3539$ (s, OH), 2953 (s), 2908 (s), 2889 (s), 2835 (s), 2075 (w), 1894 (w), 1634 (m), 1436 (s), 1374 (s), 1337 (m), 1310 (m), 1208 (s). - **MS (FAB):** m/z (%) = 383 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 353 (75) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$], 154 (35), 136 (28), 101 (100). - **HRMS (FAB):** ber. ($^{12}\text{C}_{13}^1\text{H}_{20}^{127}\text{I}^{16}\text{O}_5$) 383.0355, gef. 383.0351. - **Analyse:** ber. ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{IO}_5$) C 40.64, H 5.51; gef. C 40.65, H 5.51.

Unterschussdiastereomer 71:

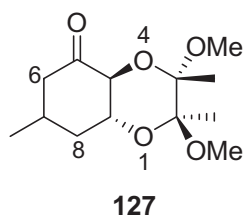
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (s, 3 H, CH₃), 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.92 (s, 3 H, CH₃), 2.28 (dd, 1 H, 2J = 17.0 Hz, 3J = 10.4 Hz, 8-*H_{ax}H_{eq}*), 2.50 (ddd, 1 H, 2J = 17.0 Hz, 3J = 6.0 Hz, 8-*H_{ax}H_{eq}*), 2.73 (bs, 1 H, 5-OH), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.74 (dd, 1 H, 3J = 11.0 Hz, 3J = 4.0 Hz, 4a-H), 4.17 (ddd, 1 H, 3J = 11.0 Hz, 3J = 10.2 Hz, 3J = 6.0 Hz, 8a-H), 4.45 (d, 3J = 4.0 Hz, 5-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (q), 17.8 (q), 28.9 (q), 31.0 (t), 47.96 (q), 48.1 (q), 62.0 (d), 70.8 (d), 76.3 (d), 95.0 (s), 99.1 (s), 100.1 (s), 141.2 (s).

(2*S*,3*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-6-Iod-2,3-dimethoxy-2,3,7-trimethyl-2,3,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-[1,4]benzodioxin-5-ol (71)



Das Edukt **126** (322 mg, 0.84 mmol, 1.0 eq) wurde in abs. THF (10 ml) gelöst und bei -78 °C wurde DIBAL-H (1.69 ml, 1.69 mmol, 2.0 eq, 1 M in Toluol) langsam zugetropft. Nach 1.5 Stunden wurde die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lsg. (10 ml) bei -78 °C abgebrochen und dreimal mit EE (15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer kurzen Chromatographie an Kieselgel (H/EE, 2:1) wurde das Diastereomer **71** (320 mg, 0.83 mmol, 98%) als weißer Feststoff erhalten.

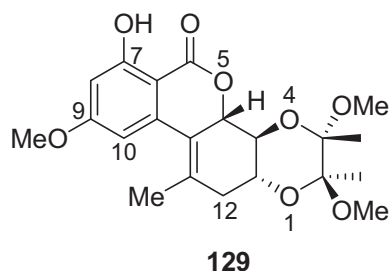
R_f: 0.61 (H/EE, 1:1). - **Schmp.**: 152-154 °C. - $[\alpha]_D^{20}$ = + 34.4 (*c* = 0.5, CHCl₃). - **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (s, 3 H, CH₃), 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.92 (s, 3 H, CH₃), 2.28 (dd, 1 H, 2J = 17.0 Hz, 3J = 10.4 Hz, 8-*H_{ax}H_{eq}*), 2.50 (ddd, 1 H, 2J = 17.0 Hz, 3J = 6.0 Hz, 8-*H_{ax}H_{eq}*), 2.73 (bs, 1 H, 5-OH), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.74 (dd, 1 H, 3J = 11.0 Hz, 3J = 4.0 Hz, 4a-H), 4.17 (ddd, 1 H, 3J = 11.0 Hz, 3J = 10.2 Hz, 3J = 6.0 Hz, 8a-H), 4.45 (d, 3J = 4.0 Hz, 5-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.7 (q), 17.8 (q), 28.9 (q), 31.0 (t), 48.0 (q), 48.1 (q), 62.0 (d), 70.8 (d), 76.3 (d), 95.0 (s), 99.1 (s), 100.1 (s), 141.2 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3513 (s, OH), 2995 (s), 2937 (s), 2867 (s), 2830 (s), 2086 (w), 1899 (w), 1634 (m), 1448 (m), 1375 (s), 1332 (s), 1290 (w), 1218 (m), 1197 (m), 1133 (s). - **MS (FAB)**: *m/z* (%) = 407 (8) [M⁺+Na], 353 (47) [M⁺- CH₃OH], 235 (32) [M⁺- C₆H₁₂O₄], 136 (57), 101 (100). - **HRMS (FAB)**: ber (¹²C₁₃¹H₂₁¹²⁷I¹⁶O₅Na) 407.0331, gef. 407.0329. - **Analyse**: ber. (C₁₃H₂₁IO₅) C 40.64, H 5.51; gef. C 40.70, H 5.51.

(2*S*,3*S*,4*aS*,8*aR*)-2,3-Dimethoxy,2,3,7-trimethylhexahydro-[1,4]benzodioxin-5(4*aH*)-on
(127)

Bei -78 °C wurde zu einer Lösung aus dem Keton **126** (73 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq) in THF (10 ml) K-Selectride® (210 µl, 0.21 mmol, 1 M in THF) gegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion bei -78 °C mit ges. NH₄Cl-Lösung (6 ml) versetzt und dreimal mit EE (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 6:1) gereinigt. Statt des gewünschten Alkohols **71** konnte aber nur das Keton **127** (27 mg, 0.12 mmol, 63%) als weißer Feststoff erhalten werden.

R_f: 0.44 (H/EE, 2:1). - $[\alpha]_D^{20} = +98.6$ ($c = 0.57$, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (d, 3 H, $^3J = 6.5$ Hz, 7-CH₃), 1.29 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.63 (dd, 1 H, $^2J = 24.6$ Hz, $^3J = 12.0$ Hz, 6 $H_{ax}H_{eq}$), 1.81-1.92 (m, 1 H, 7-H), 1.92-2.03 (m, 1 H, 6- $H_{ax}H_{eq}$), 2.10 (ddd, 1 H, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 12.5$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 8- $H_{ax}H_{eq}$), 2.41 (ddd, 1 H, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 8- $H_{ax}H_{eq}$), 3.22 (s, 3 H, OMe), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.83 (ddd, 1 H, $^3J = 12.5$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 8a-H), 4.31 (dd, 1 H, $^3J = 10.4$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 4a-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.6 (q, CH₃), 17.7 (q, CH₃), 21.7 (q, CH₃-7), 29.0 (d, C-7), 37.3 (t, C-6), 47.9 (q, OMe), 48.0 (t, C-8), 48.3 (q, OMe), 69.5 (d, C-8a), 76.9 (d, 4a), 99.3 (s, C-2/3), 100.3 (s, C-2/3), 203.1 (s, C-5). - **IR (Film auf KBr)**: $\tilde{\nu}$ = 3518 (w), 3449 (w), 2954 (s), 2833 (s), 2732 (s), 2246 (w), 2108 (w), 1732 (s, C=O), 1457 (s), 1429 (m), 1377 (s), 1335 (m), 1267 (s), 1206 (s), 1132 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 259 (1) [(M+H)⁺], 227 (97) [M⁺-CH₃OH], 101 (100). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₁₂¹H₁₉¹⁶O₄) 227.1283, gef. 227.1286.

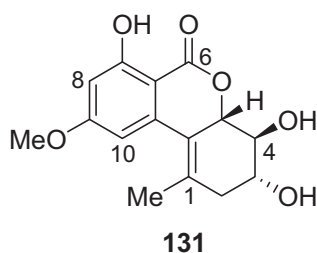
(2*S*,3*S*,4*aS*,4*bS*,12*aR*)-7-Hydroxy-2,3,9-trimethoxy-2,3,11-trimethyl-2,3,4*a*,4*b*,12,12*a*-hexahydro-1,4,5-trioxa-chryen-6-on (129)



Nach der AAV 1 wurden das Iodid **73** (209 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq) mit dem Boronsäureester **67a** (273 mg, 0.82 mmol, 1.5 eq) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2.5 h aufgearbeitet und das Rohprodukt an chromatographisch an der MPLC (SiO₂, H/EE, 8:1) gereinigt und das Produkt **129** (190 mg, 0.47 mmol, 87 % bzgl. des Iodids **73**) als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.56 (H/EE, 1:1). - **Schmp.**: 153-155 °C. - $[\alpha]_D^{20} = -49.0$ ($c = 0.5$, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32$ (s, 3 H, CH₃), 1.34 (s, 3 H, CH₃), 2.02 (d, 3 H, ⁵*J* = 1.4 Hz, 11-CH₃), 2.43 (dd, 1 H, ²*J* = 17.9 Hz, ³*J* = 9.8 Hz, 12-*H_{ax}*H_{eq}), 2.48 (dd, 1 H, ²*J* = 17.9 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 12-*H_{ax}*H_{eq}), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.37 (s, 3 H, OMe), 3.83 (ddd, 1 H, ³*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 12*a*-H), 4.04 (dd, 1 H, ³*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 4*a*-H), 5.01 (ddq, 1 H, ³*J* = 7.4 Hz, ⁵*J* = 2.5 Hz, ⁵*J* = 1.4 Hz, 4*b*-H), 6.39 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.4 Hz, Ar-H), 6.41 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.4 Hz, Ar-H), 11.31 (s, 1 H, 7-OH). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.7$ (q), 17.7 (q), 21.4 (q), 37.1 (t), 48.1 (q), 48.3 (q), 55.6 (q), 63.9 (d), 72.1 (d), 76.7 (s), 80.3 (d), 99.2 (s), 99.3 (d), 99.8 (s), 107.4 (d), 120.8 (s), 137.0 (s), 138.4 (s), 164.2 (s), 165.0 (s), 169.1 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu} = 2949$ (s), 2834 (m), 1674 (s, C=O), 1616 (s), 1576 (s), 1521 (m), 1431 (m), 1365 (s), 1309 (s), 1258 (s), 1230 (s), 1202 (s), 1163 (s), 1136 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 407 (15) [(M+H)⁺], 375 (30) [(M+H)⁺-CH₃O], 275 (42), 257 (100), 240 (85), 229 (57), 133 (95), 101 (57). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₂₁¹H₂₇¹⁶O₈) 407.1706, gef. 407.1701.

(3*R*,4*S*,4*aR*)-3,4,7-Trihydroxy-9-methoxy-1-methyl-2,3,4,4*a*-tetrahydro-6-*H*-benzo[*c*]chromen-6-on (131)

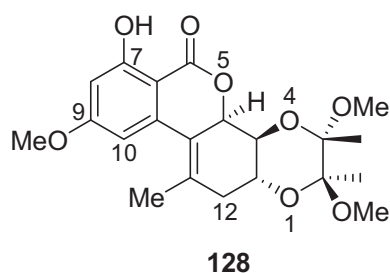


Das Kupplungsprodukt **129** (88 mg, 0.22 mmol) wurde in TFA/H₂O (6:1) gelöst und 15 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittelgemisch wurde im Vakuum entfernt und das

Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH, 30:1), gereinigt. Das Produkt **131** (54 mg, 0.18 mmol, 85 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). - **Schmp.**: 202-205 °C. - **[α]²⁰_D** = - 311.3 (*c* = 0.275, DMSO). - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.98 (s, 3 H, CH₃), 2.25 (ddm, 1 H, ²*J* = 18.1 Hz, ³*J* = 10.0 Hz, 2-*H_{ax}H_{eq}*), 2.51 (dd, 1 H, ²*J* = 18.1 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 2-*H_{ax}H_{eq}*), 3.51 (dddd, 1 H, ³*J* = 10.5 Hz, ³*J* = 10.0 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 3-H), 3.62 (ddd, 1 H, ³*J* = 10.5 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, 4-H), 3.84 (s, 3 H, OMe), 4.82-4.86 (dm, 1 H, ³*J* = 6.9 Hz, 4a-H), 5.06-5.08 (bm, 2 H, 4-OH), 6.48-6.50 (m, 2 H, 10-H und 8-H), 11.28 (bs, 1 H, 7-OH). - ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (q, CH₃-1), 40.7 (t, C-2), 55.7 (q, OMe-9), 66.9 (d, C-3), 74.8 (d, C-4), 83.9 (d, C-4a), 99.9 (d, C-8), 100.9 (s, C-7), 106.5 (d, C-10), 119.9 (s, C-10b), 138.2 (s, C-1), 138.8 (s, C-10a), 163.1 (s, C-6a), 164.7 (s, C-9), 169.0 (s, 6). - **UV-VIS**: λ_{max}^{MeOH} nm (ε) = 195 (18.311), 241 (38.600), 319 (2890), 281 (5540). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3320 (m, OH), 2979 (w), 2916 (m), 2883 (w). 1668 (s, C=O), 1620 (s), 1578 (s), 1493 (m), 1460 (m), 1438 (s), 1365 (s), 1302 (m), 1257 (s), 1222 (s), 1206 (s), 1164 (s). - **MS**-(FAB): *m/z* (%) = 293 (60) [(M+H)⁺], 257 (25), 154 (100), 136 (63). - **HRMS** (FAB): ber. (¹²C₁₅¹H₁₇¹⁶O₆) 293.1025, gef. 293.1028.

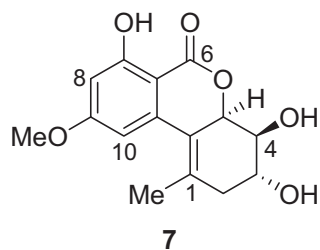
(2*S*,3*S*,4*aS*,4*bR*,12*aR*)-7-Hydroxy-2,3,9-trimethoxy-2,3,11-trimethyl-2,3,4*a*,4*b*,12,12*a*-hexahydro-1,4,5-trioxa-chryen-6-on (128**)**



Nach der AAV 1 wurden das Iodid **71** (232 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq) mit dem Boronsäureester **67a** (262 mg, 0.79 mmol, 1.3 eq) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 2.5 h aufgearbeitet und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 10:1 bis 3:1) gereinigt. Das bisher nicht abgetrennte Homokupplungsnebenprodukt **131** wurde anschließend durch umkristallisieren aus Et₂O/Hexan als farblose Nadeln abgetrennt und das Produkt **128** (150 mg, 0.37 mmol, 61% bzgl. des Iodids **71**) durch aufkonzentrieren der Mutterlauge als weißer Feststoff erhalten

R_f: 0.32 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 116-119 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +68$ ($c = 0.5$, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ (s, 3 H, CH₃), 1.36 (s, 3 H, CH₃), 1.97 (s, 3 H, 11-CH₃), 2.36 (dd, 1 H, $^2J = 17.2$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 12-*H_{ax}H_{eq}*), 2.47 (ddd, 1 H, $^2J = 17.2$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $^5J = 1.2$ Hz, 12-*H_{ax}H_{eq}*), 3.25 (s, 3 H, OCH₃), 3.30 (s, 3 H, OMe), 3.82 (s, 3 H, OMe), 3.87 (dd, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 4a-H), 4.12 (ddd, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 12a-H), 4.82 (ddq, 1 H, $^3J = 4.8$ Hz, $^5J = 1.2$ Hz, $^5J = 1.0$ Hz, 4b-H), 6.35 (d, 1 H, $^4J = 2.4$ Hz, Ar-H), 6.38 (s, 1 H, $^4J = 2.4$ Hz, Ar-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.6$ (q), 17.9 (q), 20.8 (q), 37.8 (t), 47.9 (q), 48.1 (q), 53.5 (q), 63.1 (d), 68.5 (d), 76.0 (d), 99.3 (s), 99.5 (d), 100.7 (s), 102.4 (s), 106.4 (d), 122.1 (s), 136.8 (s), 140.8 (s), 164.3 (s), 164.8 (s), 169.9 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu} = 3500$ (w; OH), 2992 (m), 2948 (m), 2833 (m), 2247 (w), 1665 (s, C=O), 1620 (s), 1577 (s), 1435 (m), 1369 (s), 1335 (m), 1294 (m), 1254 (s), 1224 (s), 1203 (s), 1133 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 429 (20) [M⁺+Na], 407 (20) [(M+H)⁺], 375 (97) [M⁺-CH₃OH], 343 (36), 275 (38), 257 (70), 240 (80) [M⁺-C₈H₆O₄], 115 (100), 101 (61). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₂₁¹H₂₇¹⁶O₈) 407.1706, gef. 407.1701.

(3*R*,4*S*,4a*S*)-3,4,7-Trihydroxy-9-methoxy-1-mehtyl-2,3,4,4a-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-on (7)



Das Kupplungsprodukt **128** (33 mg, 0.08 mmol) wurde in TFA/H₂O (6:1) gelöst und 15 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittelgemisch wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH, 30:1), gereinigt. Das Produkt **7** (20 mg, 0.07 mmol, 85 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

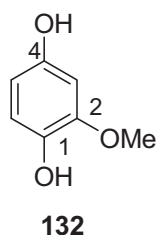
R_f: 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH, 30:1). - **Schmp.**: 171-174 °C. - $[\alpha]_D^{20} = +66.4$ ($c = 0.5$, CHCl₃). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.68$ (bs, 1 H, OH), 2.04 (s, 3 H, CH₃), 2.39 (dd, 1 H, $^2J = 17.9$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 2-*H_{ax}H_{eq}*), 2.64 (dd, 1 H, $^2J = 17.9$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 2-*H_{ax}H_{eq}*), 2.78 (bs, 1 H, OH), 3.86 (s, 3 H, OMe), 3.94 (dd, 1 H, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 4-H), 4.05 (ddd, 1 H, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 3-H), 5.00 (dm, 1 H, $^3J = 4.7$ Hz, 5-H), 6.41 (d, 1 H, $^4J = 2.4$ Hz, 8-H), 6.43 (d, 1 H, $^4J = 2.4$ Hz, 10-H), 11.06 (bs, 1 H, 7-OH). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.2$ (q, CH₃-1), 39.1 (t, C-2), 55.7 (q, OMe-9), 67.5 (d, C-3), 71.0 (d, C-4), 77.2

(d, C-4a), 99.6 (d, C-8), 101.7 (s, C-6a), 107.2 (d, C-10), 120.6 (s, C-10b), 137.2 (s, C-1), 140.1 (s, 10-a), 164.5 (s, C-7), 165.3 (s, C-9), 169.3 (s, C-6). - **UV-VIS**: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (ϵ) = 196 (12.993), 241 (18.940), 282 (4501), 318 (2357). **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3404 (s. OH), 3011 (w), 2969 (w), 2923 (m), 2261 (w), 2128 (w), 1673 (s, C=O), 1654 (s), 1622 (s), 1579 (s), 1433 (s), 1337 (m), 1301 (s), 1256 (s), 1224 (s), 1206 (s), 1163 (m), 1133 (m). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 292 (37) $[(M+H)^+]$, 136 (63). - **HRMS (FAB)**: ber. ($^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_6$) 293.1025, gef. 293.1023.

6.8 Synthese der Graphislactone und von Ulocladol

6.8.1 Acetate der Graphislactone E und F, sowie die korrigierten Strukturen

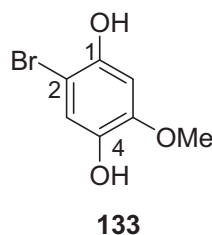
2-Methoxybenzol-1,4-diol (**132**)^[154]



Nach einer Vorschrift von Ferreira *et al.* wurde das Hydrochinon **132** (3.22 g, 22.9 mmol, 70%) aus Vanillin (**79**) (5.00 g, 32.9 mmol) als gelblicher Feststoff dargestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.83 (s, 3 H, OMe), 5.27 (bs, 2 H, OH), 6.31 (dd, 1 H, 3J = 8.5 Hz, 4J = 2.7 Hz, H-5), 6.45 (d, 1 H, 4J = 2.7 Hz, H-3), 6.76 (d, 1 H, 3J = 8.5 Hz, H-6).

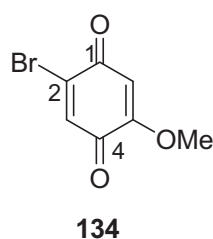
2-Brom-5-methoxybenzol-1,4-diol (**133**)^[175]



Die selektive Bromierung wurde nach einer Vorschrift von Guzikowski *et al.* durchgeführt. Hierzu wurden 3.00 g (21.4 mol) des Hydrochinons **132** umgesetzt. Nach Umkristallisation aus Benzol wurde das Produkt **133**, (2.96 g, 13.5 mmol, 63 %) als braune Kristalle erhalten.

¹H-NMR (250, MHz, CDCl₃): δ = 3.81 (s, 3 H, OMe), 5.84 (bs, 1 H, OH), 6.15 (bs, 1 H, OH), 6.57 (s, 1 H, H-Ar), 6.98 (s, 1 H, H-Ar).

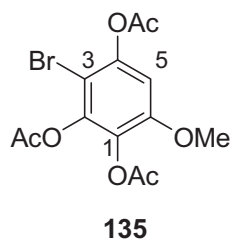
2-Brom-5-methoxycyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (**134**)^[155]



Nach einer Vorschrift von Guzikowski *et al.* wurde das Bromid **133** (1.56 g, 7.12 mmol) zum Chinon **134** (1.46 g, 6.73 mmol, 95 %) oxidiert.

R_f: 0.39 (H/EE; 2:1). - **¹H-NMR** (250, MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (s, 3 H, OMe), 6.12 (s, 1 H, H 6), 7.24 (s, 1 H, H-3).

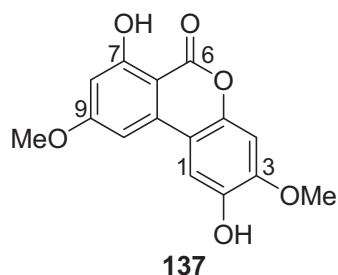
3-Brom-6-methoxybenzol-1,2,4-triacetat (**135**)^[176]



Die Thiele-Acylierung wurde nach einer Vorschrift von Green *et al.* durchgeführt. Es wurden 4.03 g (18.6 mmol) des Chinons **134** umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (H/EE, 4:1) wurde das Triacetat **135** (2.70 g, 7.48 mmol, 40 %) als weißer Feststoff erhalten,

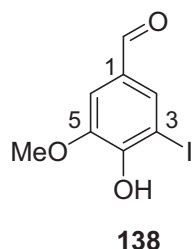
zusätzlich wurde Edukt (1.20 g, 5.53 mmol, 30 %) reisoliert.

R_f: 0.18 (H/EE; 2:1). - **¹H-NMR** (250, MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (s, 3 H, OAc), 2.33 (s, 3 H, OAc), 2.34 (s, 3 H, OAc), 3.81 (s, 3 H, OMe), 6.73 (s, 1 H, H-5).

2,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy-benzo[c]chromen-6-on (137)

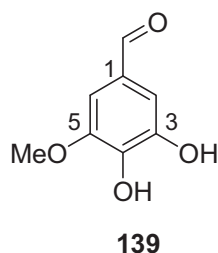
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurde das Chinon **134** (109 mg, 0.50 mmol) mit dem Boronsäureester **67a** (334 mg, 1 mmol) umgesetzt. Als Produkt wurde nach einer Reaktionszeit von 5 h und der Reinigung an Kieselgel (H/EE 8:1) nicht das erwünschte offenkettige Substrat isoliert, sondern das Resorcylsäurelacton **137** (28 mg, 0.10 mmol, 20 %).

Die Zuordnung der NMR-Daten erfolgte durch ^1H - bzw. ^1H - ^1H -Cosy sowie HMBC-Spektren. **R_f**: 0.25 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: >250 °C. - **^1H -NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.88 (s, 3 H, OMe, an C-3), 3.93 (s, 3 H, OMe, an C-9), 6.57 (d, 1 H, 4J = 2.2 Hz, H-8), 7.07-7.08 (m, 2 H, H-4, H-10), 7.57 (s, 1 H, H-1), 9.34 (s, 1 H, OH, an C-2), 11.43 (s, 1 H, OH, an C-7). - **^{13}C -NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.9 (q, OMe an C-3), 56.1 (q, OMe an C-9), 98.2 (d, C-10), 99.1 (s, C-6a), 100.5 (d, C-8), 100.9 (d, C-4), 108.9 (d, C-1), 110.3 (s, C-10b), 137.5 (s, C-10a), 144.6 (s, 2 C, C-2, C-4a), 151.2 (s, C-3), 164.0 (s, C-7), 165.2 (s, C-6), 167.1 (s, C-9). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3368 (s, OH), 2975 (m), 2950 (m), 2851 (m), 2184 (w), 1669 (s), 1624 (s), 1572 (s), 1512 (s), 1438 (s), 1375 (s), 1327 (s), 1231 (s), 1204 (s). - **MS (FAB)**: m/z = 289 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 185 (93 %), 135 (29 %), 94 (100 %). - **HRMS (FAB)**: ber. ($^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$) 289.0712, gef. 289.0714.

4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (138) ^[176]

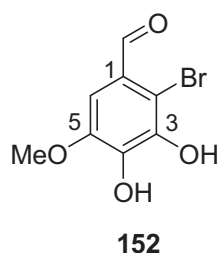
Nach einer Vorschrift von Nishinga et al. wurde aus Vanillin (79) (20.0 g, 0.13 mol) Iodvanillin 138 (29.5 g, 0.10 mol, 81%) dargestellt.

R_f: 0.24 (H/EE 2:1). - **^1H -NMR** (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.67 (s, 3 H, OMe), 7.26 (m, 1 H, OH), 7.38 (d, 1 H, $4J$ = 1.7 Hz, Ar-H), 7.82 (d, 1 H, $4J$ = 1.7 Hz, Ar-H), 9.77 (s, 1 H, CHO).

3,4-Dihydroxy-5-methoxybenzaldehyd (139)^[177]

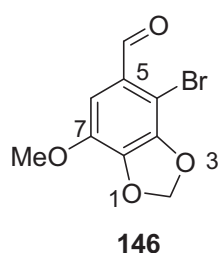
Abweichend von der Vorschrift von Nishinga *et al.* wurde Iodvanillin **138** (6.05 g, 21.7 mmol, 1 eq) mit CuSO₄ (1.08 g, 4.34 mmol, 20 mol%) versetzt und in 20%iger NaOH (100 ml) über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und unter Eiskühlung mit halbkonz. HCl auf pH 2 angesäuert. Anschließend wurde viermal mit Jeweils 60 ml Et₂O extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und über Celite[®] abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt **139** (3.31 g, 19.6 mmol, 91%) als dunkelbrauner Feststoff erhalten.

R_f: 0.08 (H/EE, 1:1). - ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.43 (s, 3 H, CH₃), 6.50 (d, 1 H, 4J = 1.8 Hz), 6.58 (d, 1 H, 4J = 1.8, Hz), 8.33-8.65 (m, 2 H, OH), 9.23 (s, 1 H, CHO).

2-Brom-3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehyd (152)^[167]

Nach einer Vorschrift von Mervic *et al.* wurden 5-Hydroxyvanillin **139** (4.00 g, 23.8 mmol) zu 2-Brom-3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehyd **152** (4.39 g, 17.2 mmol, 75%) umgesetzt.

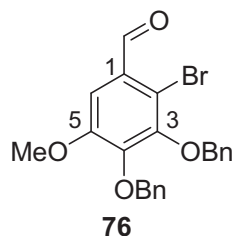
R_f: 0.10 (H/EE 2:1). - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.82 (s, 3 H, OMe), 7.06 (s, 1 H, 6-H), 7.49-7.54 (bs, 1 H, OH), 8.40-8.45 (bs, 1 H, -OH), 10.14 (s, 1 H, CHO).

4-Bromo-7-methoxybenzo[1,3]dioxolo-5-benzaldehyd (146)^[167]

Nach einer Vorschrift von Mervic *et al.* wurde das Catechol **152** (110 mg, 0.66 mmol) durch eine Methylenbrücke zum Produkt **146** (71 mg, 0.39 mmol, 60%) geschützt.

R_f: 0.35 (H/EE, 2:1). - **¹H-NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.96 (s, 3 H, OMe), 6.10 (s, 2 H, H-2), 7.05 (d, 1 H, 4J = 1.5 Hz, H-Ar), 9.79 (s, 1 H, CHO).

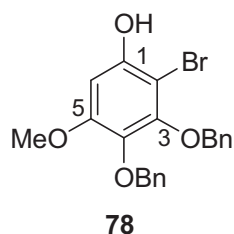
3,4-Bis-(benzyloxy)-2-bromo-5-methoxybenzaldehyd (76)



Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde eine Suspension aus NaH (910 mg, 26.2 mmol, 2.15 eq, 60 %ig in Öl) und 15 ml trockenem DMF vorgelegt. Bei -78 °C wurden nacheinander 2-Brom-3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehyd **146** (3.00 g, 12.2 mmol, 1 eq) in 15 ml trockenem DMF und Benzylbromid (5.19 g, 30.3 mmol, 2.5 eq) zugetropft. Es wurden noch 15 min bei -78 °C gerührt und über Nacht auf RT aufgetaut. Das Reaktionsgemisch wurde mit H₂O (200 ml) versetzt, viermal mit je 20 ml EE extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und über Celite[®] abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt (H/EE, 10:1). Das Produkt **76** (2.55 g, 5.97 mmol, 50%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.50 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 81-82 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.91 (s, 3 H, OMe), 5.06 (s, 2 H, CH₂), 5.15 (s, 2 H, CH₂), 7.33-7.40 (m, 7 H, Bn, H-6), 7.42-7.45 (m, 2 H, Bn), 7.46-7.48 (m, 2 H, Bn), 10.31 (s, 1 H, CHO). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.3 (q), 75.7 (t), 75.8 (t), 107.8 (d), 116.0 (s), 128.4 (d, 4 C), 128.5 (d, 4 C), 128.6 (d), 128.8 (d), 136.2 (s), 136.4 (s), 136.6 (s), 147.9 (s), 150.1 (s), 153.4 (s), 191.2 (d). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3034 (m), 2938 (m), 2867 (s), 1685 (s, C=O), 1572 (s), 1492 (m), 1371 (m), 1330 (s), 1287 (m), 1166 (w), 1112 (w), 1079 (s). - **MS (FAB)**: m/z = 427 [(M+H)⁺]. - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₂₂¹H₂₀⁷⁹Br¹⁶O₄) 427.0545, gef. 427.0549. - **Analyse**: ber. (C₂₂H₁₉BrO₄) C 61.84, H 4.48; gef. C 62.11, H 4.63.

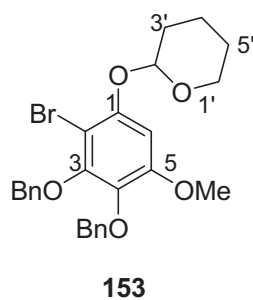
3,4-Bis-(benzyloxy)-2-brom-5-methoxyphenol (78)



Der Benzaldehyd **76** (1.62 g, 3.79 mmol) mit *m*CPBA (1.39 g, 6.20 mmol, 70%ig) umgesetzt und 18 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wurde die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Trocknungsmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 10 ml KOH (10%ig) aufgenommen und 2 h bei RT gerührt, mit halbkonz. HCl auf pH 2 angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und vom Trocknungsmittel abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt **78** (1.52 g, 3.67 mmol, 97%) als braunrotes Öl erhalten. Eine chromatographische Reinigung ist aufgrund von oxidativer Zersetzung nicht möglich.

R_f: 0.31 (H/EE, 2:1). - ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.80 (s, 3 H, OMe), 4.95 (s, 2 H, CH₂), 5.07 (s, 2 H, CH₂), 5.41 (s, 1 H, OH), 6.47 (s, 1 H, H-6), 7.28-7.46 (m, 10 H, Bn). - ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.1 (q), 75.6 (t), 75.9 (t), 95.8 (s), 96.7 (d), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.3 (d, 2 C), 128.4 (d, 2 C), 128.6 (d, 2 C), 128.7 (d, 2 C), 136.0 (s), 136.8 (s), 137.3 (s), 149.3 (s), 149.8 (s), 154.0 (s). - IR (Film auf KBr): $\tilde{\nu}$ = 3491(s, OH), 3088 (w), 3063 (m), 3031 (m), 2939 (m), 2876 (m), 1954(w), 1879 (w), 1811 (w), 1690 (w), 1643 (w), 1594 (w), 1454 (m). - MS (EI, 140 °C): *m/z* (%) = 414 (3) [M⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺]. - HRMS (EI): ber. (¹²C₂₁¹H₁₉⁷⁹Br¹⁶O₄) 414.0467, gef. 414.0465.

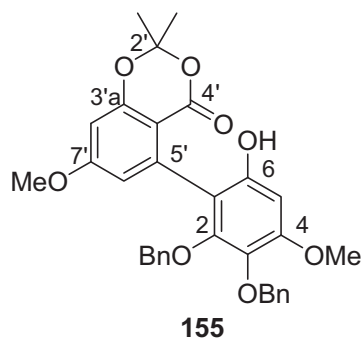
3,4-Bis-(benzyloxy)-2-brom-5-methoxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)phenol (**153**)



Das Phenol **78** (831 mg, 1.96 mmol, 1 eq) wurde mit DHP (495 mg, 5.87 mmol, 3 eq) und PPTS (25 mg, 0.10 mmol, 5 mol%) in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) versetzt und dreimal mit jeweils 10 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 10:1) gereinigt und das Produkt **153** (724 mg, 1.45 mmol, 75%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.46 (H/EE 2:1). - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.61-1.76 (m, 3 H, THP), 1.83-1.91 (m, 1 H, THP), 1.96-2.02 (m, 1 H, THP), 2.05-2.15 (m, 1 H, THP), 3.60-3.66 (m, 1 H, H-6'), 3.81 (s, 3 H, OMe), 3.96 (ddd, 1 H, 3J = 10.8 Hz, 3J = 10.9 Hz, 2J = 2.9 Hz, H-6'), 4.97 (s, 2 H, CH₂), 5.06 (s, 2 H, CH₂), 5.43 (dd, 1 H, 3J = 2.8 Hz, 3J = 2.8 Hz, H-2'), 6.66 (s, 1 H, H-6), 7.32-7.38 (m, 6 H, Bn), 7.43-7.45 (m, 2 H, Bn), 7.49-7.51 (m, 2 H, Bn). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.4 (t), 25.9 (t), 30.3 (t), 56.2 (q), 61.9 (t), 75.5 (t), 75.9 (t), 97.5 (d), 98.0 (d), 100.3 (s), 128.0 (d), 128.2 (d), 128.3 (d, 2 C), 128.4 (d, 2 C), 128.6 (d, 2 C), 128.8 (d, 2 C), 129.0 (s), 137.0 (s), 137.5 (s), 150.5 (s), 150.7 (s), 153.3 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3471 (s), 3031 (m), 2943 (s), 1578 (s), 1478 (s), 1371 (s), 1201 (s), 1183 (s). - **MS (FAB)**: m/z = 499 (5) [(M+H)⁺], 414 (35) [M+H-C₅H₉O⁺]. - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₂₆¹H₂₈⁷⁹BrO₅) 499.1120, gef. 499.1118. – **Analyse**: ber. (C₂₆H₂₇BrO₅) C 62.53, H 5.45; gef. C 62.81, H 5.64.

3,4-Bis-(benzyloxy)-5-methoxy-2-(7-methoxy-2,2-dimethyl-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-5yl)-benzaldehyd (**155**)



Nach der AAV 1 wurden das Bromid **153** (100 mg, 0.20 mmol, 1 eq) und der Boronsäureester **67a** (87 mg, 0.26 mmol, 1.3 eq) umgesetzt und nach einer Reaktionszeit von 3 h aufgearbeitet. Nach der Aufreinigung an Kieselgel (H/EE 10:1) konnte das Produkt **155** (19 mg, 0.04 mmol, 18 %, bezogen auf Bromid)

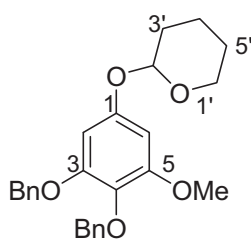
als rötliches Wachs erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde der dehalogenierte Kupplungspartner **157** (25 mg, 0.06 mmol, 30 %) als farbloses Öl isoliert.

R_f: 0.29 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 123-125 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 3 H, CH₃), 1.67 (s, 3 H, CH₃), 3.75 (s, 3 H, OMe), 3.78 (s, 3 H, OMe), 4.76 (d, 1 H, 2J = 11.2 Hz, CH₂-Ph an C-2), 4.88 (d, 1 H, 2J = 11.2 Hz, CH₂ an 2-C), 5.00 (s, 2 H, CH₂), 5.49-5.54 (bs, 1 H, OH), 6.32 (s, 1 H, H-5), 6.41 (d, 1 H, 4J = 2.5 Hz, H-Ar), 6.47 (d, 1 H, 4J = 2.5 Hz, H-Ar), 6.91-6.93 (m, 2 H, Bn), 7.10-7.16 (m, 3 H, Bn), 7.27-7.34 (m, 3 H, Bn), 7.44-7.46 (m, 2 H, Bn). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.3 (q), 26.4 (q), 55.6 (q), 55.8 (q), 75.1 (t), 75.6 (t), 96.6 (d), 100.9 (d), 105.3 (s), 107.3 (s), 114.1 (d), 114.2 (s), 127.5 (d), 127.6 (d), 127.9 (d, 2 C), 128.0 (d, 2 C), 128.1 (d, 2 C), 128.5 (d, 2 C), 135.0 (s), 137.1 (s), 137.8 (s),

138.1 (s), 148.8 (s), 150.1 (s), 153.8 (s), 158.6 (s), 159.6 (s), 164.6 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3390 (s, OH), 3065 (w), 3031 (w), 2943 (m), 1739 (s, C=O), 1609 (s), 1579 (s), 1452 (m), 1376 (m), 1324 (m), 1280 (s), 1208 (s), 1160 (s), 1120 (s). - **MS (FAB)**: m/z = 543 (25) $[(M+H)^+]$, 415 (38 %), 393 (62 %), 91 (100) $[C_7H_7^+]$. - **HRMS (FAB)**: ber. ($^{12}C_{32}^{1}H_{31}^{16}O_8$) 543.2019, gef. 543.2015.

Nebenprodukt 157:

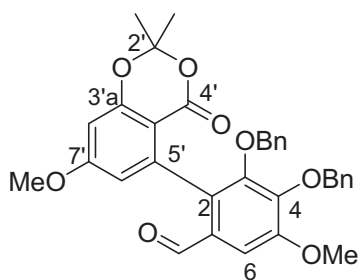
3,4-Bis-(benzyloxy)-5-methoxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)phenol (157)



157

R_f: 0.47 (H/EE, 2:1). - **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.61-1.73 (m, 3 H, THP), 1.86-1.89 (m, 2 H, THP), 2.02 (m, 1 H, THP), 3.64 (dddd, 1 H, 4J = 1.5 Hz, 3J = 4.1 Hz, 3J = 4.2 Hz, 2J = 11.4 Hz, H-6'), 3.84 (s, 3 H, OMe), 3.96 (ddd, 1 H, 3J = 3.1 Hz, 3J = 9.5 Hz, 2J = 11.4 Hz, H-6'), 4.99 (s, 2 H, CH_2), 5.11 (s, 2 H, CH_2), 5.35 (dd, 1 H, 3J = 3.1 Hz, 3J = 3.3 Hz, H-2'), 6.38 (d, 1 H, 4J = 2.6 Hz, H-Ar), 6.45 (d, 1 H, 4J = 2.6 Hz), 7.29-7.41 (m, 6 H, Bn), 7.44-7.46 (m, 2 H, Bn), 7.48-7.50 (m, 2 H, Bn). - **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.8 (t), 25.2 (t), 30.4 (t), 56.1 (q), 62.0 (t), 71.1 (t), 75.2 (t), 94.9 (d), 96.3 (d), 97.0 (d), 127.4 (d, 2C), 127.6 (d), 127.7 (d), 128.0 (d, 2 C), 128.4 (d, 2C), 128.5 (d, 2 C), 132.6 (s), 137.1 (s), 138 (s), 152 (s), 153.7 (8s), 154.1 (s).

3,4-Bis-(benzyloxy)-5-methoxy-2-(7'-methoxy-2',2'-dimethyl-4'-oxo-4'-H-benzo[1',3']dioxin-5'-yl)-benzaldehyd (158)



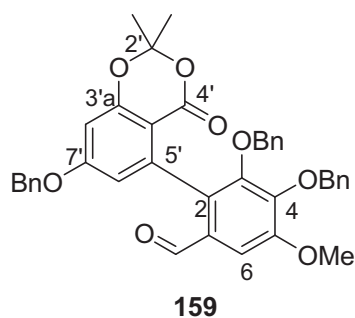
158

Nach der AAV 1 wurden das Bromid **76** (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) und der Boronsäureester **67a** (99 mg, 0.30 mmol, 1.3 eq) und nach einer Reaktionsdauer von 1.5 h aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel

(MPLC; H/EE 8:1) gereinigt und das Produkt **158** (103 mg, 0.18 mmol, 80%) wurde als weißer Feststoff isoliert.

R_f: 0.30 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 155-157 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 3 H, CH₃), 1.70 (s, 3 H, CH₃), 3.82 (s, 3 H, OMe), 3.93 (s, 3 H, OMe), 4.76 (d, 1 H, ²J = 11.0 Hz, CH₂ an C-3), 4.94 (d, 1 H, ²J = 11.0 Hz, CH₂ an C-3) 5.17 (s, 2 H, CH₂), 6.32 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, Ar-H), 6.48 (d, 1 H, ²J = 2.4 Hz, Ar-H), 6.89-6.92 (m, 2 H, Bn, 6-H)), 7.13-7.20 (m, 3 H, Bn), 7.31-7.37 (m, 4 H, Bn), 7.45-7.48 (m, 2 H, Bn), 9.67 (s, 1 H, CHO). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.5 (q), 26.5 (q), 55.8 (q), 56.0 (q), 75.2 (t), 75.6 (t), 101.1 (d), 105.5 (s), 105.9 (d), 107.1 (s), 114.9 (d), 127.9 (d), 128.0 (d, 2 C), 128.1 (d), 128.2 (d, 2 C), 128.4 (d, 2 C), 128.6 (d, 2 C), 129.1 (s), 132.9 (s), 137.0 (s), 137.0 (s), 138.4 (s), 146.4 (s), 149.8 (s), 153.7 (s), 158.5 (s), 159.2 (s), 164.2 (s), 190.4 (d). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3030 (w), 3007 (w), 2944 (w), 2883 (w), 1731 (s, C=O), 1679 (s, CHO), 1609 (s), 1584 (s), 1497 (m), 1457 (m), 1333 (s), 1287 (s), 1241 (m), 1207 (m), 1153 (m), 1122 (s). - **MS (FAB)**: *m/z* (%) = 555 (20) [(M+H)⁺], 463 (28 %), 91 (100) (C₇H₇⁺). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₃₃¹H₃₁¹⁶O₈) 555.2019, gef. 555.2012.

3,4-Bisbenzyloxy-5-methoxy-2-(7'-benzyloxy -2',2'-dimethyl-4'-oxo-4'-H-benzo[1',3']dioxin-5'-yl)-benzaldehyd (**159**)



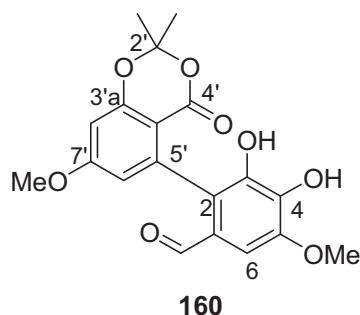
Nach der AAV 1 wurden das Bromid **76** (106 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) und der Boronsäureester **67b** (135 mg, 0.33 mmol, 1.3 eq) umgesetzt und nach einer Reaktionsdauer von 1.5 h aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an

Kieselgel (MPLC; H/EE 8:1) gereinigt und das Produkt **159** (144 mg, 0.23 mmol, 90 %) wurde als weißer Feststoff isoliert.

R_f: 0.33 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 68-70 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 3 H, CH₃), 1.68 (s, 3 H, CH₃), 3.91 (s, 3 H, OMe), 4.71 (d, 1 H, ²J = 11.0 Hz, CH₂ an C-3), 4.93 (d, 1 H, ²J = 11.0 Hz, CH₂ an C-3), 5.07 (s, 2 H, CH₂), 5.16 (s, 2 H, CH₂), 6.41 (d, 1 H, ⁴J =

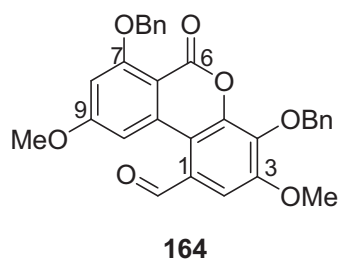
2.5 Hz, H-Ar), 6.55 (d, 1 H, $^4J = 2.5$ Hz, H-Ar), 6.86-6.88 (m, 2 H, Bn), 7.11-7.21 (m, 3 H, Bn), 7.31-7.40 (m, 9 H, Bn, 6-H), 7.45-7.48 (m, 2 H, Bn), 9.65 (s, 1 H, CHO). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.5$ (q), 26.5 (q), 56.1 (q), 70.5 (t), 75.2 (t), 75.6 (t), 102.1 (d), 105.5 (s), 105.9 (d), 107.4 (s), 115.4 (d), 127.5 (d, 2 C), 127.8 (d), 128.1 (d, 3 C), 128.2 (d, 2 C), 128.4 (d, 2 C), 128.5 (d), 128.6 (d, 2 C), 128.8 (d, 2 C), 129.1 (s), 132.9 (s), 135.5 (s), 137.0 (s), 137.7 (s), 138.4 (s), 146.4 (s), 149.8 (s), 153.7 (s), 158.5 (s), 159.2 (s), 163.2 (s), 190.3 (d). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu} = 3453$ (w), 3346 (w), 3035 (m), 3002 (m), 2944 (m), 2885 (m), 2632 (w), 1736 (s, C=O), 1682 (s, CHO), 1607 (s), 1464 (s), 1331 (s), 1287 (s), 1193 (s), 1158 (s), 1122 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 631 (15) $[(M+H)^+]$, 91 (100) (C_7H_7^+). - **HRMS (FAB)**: ber. ($^{12}\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{O}_8$) 631.2332, gef. 631.2335.

3,4-Dihydroxy-5-methoxy-2-(7'-methoxy-2',2'-dimethyl-4'-oxo-4'-H-1',3'-benzodioxin-5'-yl)benzaldehyd (**160**)



Der Benzaldehyd **76** (56.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wurde mit Pd/C (21 mg, 10 mol %, 5%ig) versetzt und in EE (3 ml) gelöst. Anschließend wurde unter H_2 -Atmosphäre 2 h bei RT gerührt. Der Katalysator wurde über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **160** (31.0 mg, 0.098 mmol, 98%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

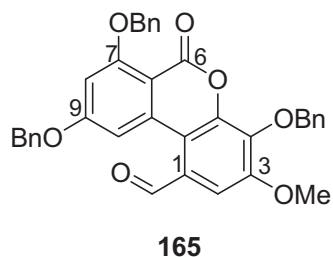
R_f : 0.19 (H/EE 1:1). - **Schmp.**: 201-203 °C. - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.74$ (s, 3 H, CH_3), 1.75 (s, 3 H, CH_3), 3.83 (s, 3 H, OMe), 3.84 (s, 3 H, OMe), 5.36-5.65 (bs 1 H, OH), 5.95-6.26 (bs, 1 H, OH), 6.47 (d, 1 H, $^4J = 2.4$ Hz, Ar-H), 6.52 (d, 1 H, $^4J = 2.4$ Hz, Ar-H), 7.20 (s, 1 H, H-6), 9.65 (s, 1 H, CHO). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.9$ (q), 26.2 (q), 55.8 (q), 56.3 (q), 101.1 (d), 102.2 (d), 105.6 (s), 107.1 (s), 115.2 (d), 126.1 (s), 126.3 (s), 137.6 (s), 140.8 (s), 146.5 (s), 158.8 (s), 159.5 (s), 164.5 (s), 164.9 (s), 190.2 (d). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu} = 3385$ (s, OH), 3000 (w), 2942 (w), 2845 (w), 1723 (s, C=O), 1669 (CHO), 1610 (s), 1492 (s), 1365 (s), 1333 (s), 1288 (s), 1179 (s), 1152 (s), 1080 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 375 (10) $[(M+H)^+]$, 289 (50%), 154 (100%), 136 (75%), 89 (35%). - **HRMS (FAB)**: ber. ($^{12}\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_8$) 375.1080, gef. 375.1083.

4,7-Bis-(benzyloxy)-3,9-dimethoxy-6-oxo-6H-benzo[c]chromen-1-benzaldehyd (164)

Das Catechol **160** (100 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq) wurde in 15 ml KOH (1 M in EtOH) gelöst und eine Stunde auf 60 °C erhitzt.

Die Reaktionsmischung wurde auf RT abgekühlt und mit HCl (1 M) angesäuert und anschließend dreimal mit je 15 ml EE extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und über Celite[®] abfiltriert. Das LM wurde im Vakuum entfernt und das Diphenol (56 mg, 0.17 mmol, 66 %) wurde mit K₂CO₃ (71.0 mg, 0.51 mmol, 3.0 eq) versetzt und in 5 ml abs. DMF gelöst. Unter Argon wurde BnBr (87.0 mg, 0.51 mmol, 3.0 eq) hinzugefügt und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit 35 ml H₂O verdünnt und dreimal mit je 15 ml EE extrahiert, über NaSO₄ getrocknet und abfiltriert. Nach dem Entfernen des LM wurde das Rohprodukt an Kieselgel (H/EE, 8:1 bis 2:1) gereinigt und das Produkt **164** (74.0 mg, 0.15 mmol, 82 %, 55 % über 3 Stufen) als weißer Feststoff erhalten.

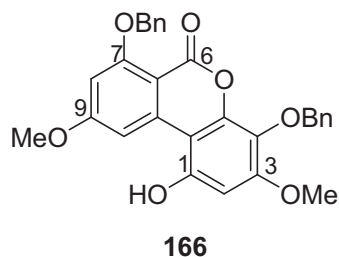
R_f: 0.25 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 160-163 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (s, 3 H, OMe), 3.96 (s, 3 H, OMe), 5.31 (s, 2 H, CH₂), 5.33 (s, 2 H, CH₂), 6.52 (d, 1 H, ⁴J = 2.2 Hz, H-Ar), 6.66 (d, 1 H, ⁴J = 2.2 Hz, H-Ar), 7.29-7.37 (m, 5 H, Bn, 2-H), 7.40-7.44 (m, 2 H, Bn), 7.55-7.57 (m, 2 H, Bn), 7.61-7.63 (m, 2 H, Bn), 10.35 (s, 1 H, CHO). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.8 (q), 56.4 (q), 70.9 (t), 75.6 (t), 100.4 (d), 104.4 (s), 105.2 (d), 108.4 (d), 115.0 (s), 126.7 (d, 2 C), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.4 (d, 2 C), 128.7 (d, 2 C), 128.8 (d, 2 C), 129.5 (s), 135.9 (s), 136.7 (s), 136.9 (s), 138.8 (s), 146.3 (s), 153.8 (s), 156.2 (s), 162.8 (s), 165.0 (s), 190.1 (d). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3349 (w), 3066 (m), 3031 (m), 2943 (m), 2849 (m), 1737 (s, CHO), 1686 (s, C=O), 1600 (s), 1504 (s), 1465 (m), 1380 (s), 1330 (s), 1260 (s), 1216 (s), 1172 (s). - **MS (FAB)**: *m/z* = 497 [(M+H)⁺], 91 (100 %). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₃₀¹H₂₅¹⁶O₇) 497.1600, gef. 497.1599.

1,2,9-Tris-(benzyloxy)-7-hydroxy-3-methoxy-benzo[c]chromen-6-on (165)

Nach der AVV 1 wurde das Kupplungsprodukt **161** (200 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq) hydrogenolytisch über Nacht in EE entschützt und das Rohprodukt wurde direkt mit 15 ml KOH (1 M in EtOH)

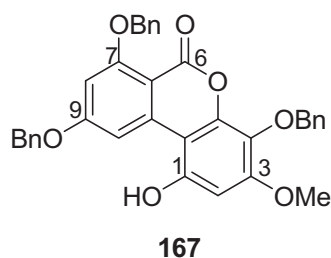
versetzt und 1 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT abgekühlt und mit HCl (1 M) angesäuert und anschließend dreimal mit je 15 ml EE extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und über Celite[®] abfiltriert. Das LM wurde im Vakuum entfernt und das Triphenol (84 mg, 0.28 mmol, 88 %) wurde mit K₂CO₃ (192 mg, 1.39 mmol) versetzt und in 5 ml abs. DMF gelöst. Unter Argon wurde BnBr (238 mg, 1.39 mmol) hinzugefügt und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit 35 ml H₂O verdünnt und dreimal mit je 15 ml EE extrahiert, über NaSO₄ getrocknet und abfiltriert. Nach dem Entfernen des LM wurde das Rohprodukt an Kieselgel (H/EE, 8:1 bis 2:1) gereinigt und das Produkt **165** (124 mg, 0.22 mmol, 78 %, 70 % über 3 Stufen) als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.26 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 153-155 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.95 (s, 3 H, OMe), 5.15 (s, 2 H, Bn), 5.23 (s, 2 H, Bn), 5.32 (s, 2 H, Bn), 6.57 (d, 2 H, ⁴J = 2.1 Hz, H-Ar), 7.75 (d, 1 H, ⁴J = 2.1 Hz, H-Ar) 7.23-7.44 (m, 11 H, Bn, H-2), 7.55-7.61 (m, 4 H, Bn), 10.20 (s, 1 H, CHO). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.4 (q), 70.6 (t), 71.0 (t), 75.6 (t), 101.4 (d), 104.6 (s), 106.0 (d), 108.4 (d), 115.0 (s), 126.7 (d, 2 C), 127.5 (d, 2 C), 127.9 (d), 128.3 (d), 128.4 (d, 2 C), 128.6 (d, 3 C), 128.7 (d, 2 C), 128.9 (d, 2 C) 129.5(s), 135.3 (s), 135.9 (s), 136.7 (s), 136.9 (s), 138.8 (s), 146.2 (s), 153.7 (s), 156.1 (s), 162.8 (s), 164.0 (s), 190.0 (d). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3437 (w), 3064 (w), 3032 (w), 3005 (w), 2939 (w), 1735 (s, CHO), 1690 (s, C=O), 1600 (s), 1576 (s), 1500 (s), 1455 (m), 1384 (m), 1330 (m), 1256 (m), 1209 (s), 1132 (s). - **MS (FAB)**: *m/z* (%) = 573 [(M+H)⁺], 136 (53), 107 (60), 89 (63). - **HRMS (FAB)**: ber.(¹²C₃₆¹H₂₉¹⁶O₇) 573.1913, gef. 573.1909.

4,7-Bis-benzyloxy-1-hydroxy-3,9-dimethoxy-benzo[c]chromen-6-on (166)

Der Benzaldehyd **164** (51 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) wurden mit MMPP (152 mg, 0.30 mmol, 3.0 eq) versetzt und in MeOH (3ml) 18 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit CH₂Cl₂ (5ml) verdünnt und mit NaHCO₃ (5 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, wurd das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 5 ml KOH (10%ig) aufgenommen und 2 h bei RT gerührt, mit halbkonz. HCl auf pH 2 angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und vom Trocknungsmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt **166** (20.0 mg, 0.04 mmol, 40 %) erhalten.

R_f: 0.49 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). - **Schmp.**: 193-196 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.85 (3 H, OCH₃), 5.07 (s, 2 H, Bn), 5.26 (s, 2 H, Bn), 6.27 (s, 1 H, 2-H), 6.53 (d, 1 H, ⁴J = 2.2, Ar-H), 7.26–7.34 (m, 6 H, Bn), 7.54–7.56 (m, 2 H, Bn), 7.61–7.63 (m, 2 H, Bn), 8.13 (d, 1 H, ⁴J = 2.2 Hz, Ar-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.5 (q), 56.1 (q), 70.7 (t), 75.7 (t), 96.6 (d), 99.6 (d), 101.2 (s), 102.9 (d), 126.7 (d, 2 C), 127.7 (s), 127.8 (d), 128.0 (d, 2 C), 128.2–128.9 (d, 5 C), 130.9 (s), 136.3 (s), 136.4 (s), 137.5 (s), 139.4 (s), 150.5 (s), 153.8 (s), 157.3 (s), 162.4 (s), 165.1 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3270 (s, OH), 3063 (w), 2936 (w), 1689 (s, C=O), 1602 (s), 1522 (m), 1446 (s), 1396 (s), 1371 (s), 1241 (s), 1213 (s), 1133 (s). - **MS (FAB)**: m/z = 485 [(M+H)⁺]. - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₂₉¹H₂₅¹⁶O₇) 485.1600, gef. 485.1604.

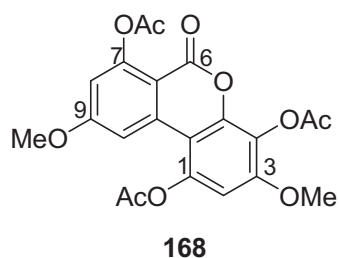
4,7,9-Tri -benzyloxy-1-hydroxy-3-methoxy-benzo[c]chromen-6-on (167)

Der Benzaldehyd **165** (90 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) wurden mit MMPP (237 mg, 0.48 mmol, 3.0 eq) versetzt und in MeOH (3 ml) 18 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit CH₂Cl₂ (5 ml) verdünnt und mit NaHCO₃ (5 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 5 ml KOH (10%ig) aufgenommen und 2 h bei RT gerührt, mit halbkonz. HCl auf pH 2 angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und vom Trocknungsmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt **167** (32 mg, 0.057 mmol, 35 %) erhalten.

R_f: 0.30 (H/EE, 1:1). - **Schmp.**: 180-183 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.94 (s, 3 H, OMe), 5.26 (s, 2 H, Bn), 5.31 (s, 2 H, Bn), 6.54 (s, 1 H, 2-H), 6.91 (d, 1 H, ⁴J = 2.3 Hz, Ar-H), 7.30–7.44 (m, 13 H, Bn), 7.50–7.53 (m, 3 H, Bn), 7.61–7.63 (m, 2 H, Bn), 8.36 (d, 1 H, ⁴J = 2.3 Hz, Ar-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.8 (q), 69.7 (t), 69.9 (t), 74.6 (t), 95.9 (d), 99.4 (d), 99.7 (s), 101.3 (s), 103.7 (d), 126.8 (d, 2 C), 126.9 (s), 127.5 (d), 127.8 (d), 128.1 (d, 3 C), 128.1 (d, 2 C), 128.3 (d, 2 C), 128.5 (d, 2 C), 136.2 (s), 136.8 (s), 137.5 (s), 139.0 (s), 146.3 (s), 152.7 (s), 153.6 (s), 155.9 (8s), 162.1 (s), 163.9 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3340 (s, OH), 3074 (s), 2660 (s), 2549 (s), 1963 (w), 1696 (s, C=O), 1596 (s), 1575 (m), 1428 (s), 1305 (s), 1263 (s). - **MS (FAB)** *m/z* (%) = 561 (25) [(M+H)⁺]. - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₃₅¹H₂₈¹⁶O₇) 561.1913, gef. 561.1910.

3,9-Dimethoxy-6-oxo-6H-benzo[c]chromene-1,4,7-triacetat

Graphislacton E Triacetat (**168**)



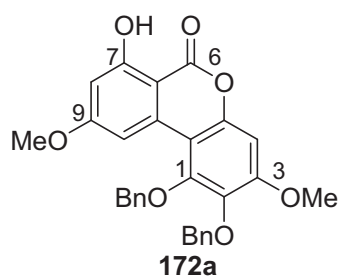
Das Edukt **167** (22.0 mg, 0.042 mmol, 1.0 eq) wurde gemäß der AAV 3 mit Pd/C (13.4 mg, 15 mol%) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt direkt mit Ac₂O (32 µl, 0.33 mmol, 8 eq) und trockenem Pyridin (27. µl, 0.33 mmol, 8 eq) versetzt und in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argonatmosphäre 12 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 2:1) gereinigt. Anschließend wurden weitere Verunreinigungen durch

Ausfällen des Produktes in H₂O/MeCN abgetrennt. Nach dem Gefriertrocknen wurde das Produkt **168** (13.0 mg, 0.03 mmol, 73 %) als weißer Feststoff erhalten.

Die Zuordnung der NMR-Daten erfolgte durch C,H-bzw. H,H-Cosy, NOESY- sowie HMBC-Spektren.

R_f: 0.11 (H/EE, 1:1). - **Schmp.**: 168-170 °C. - **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3 H, 4-OAc), 2.41 (s, 3 H, 7-OAc), 2.47 (s, 3 H, 1-OAc), 3.88 (s, 3 H, 3-OMe), 3.93 (s, 3 H, 9 OMe), 6.66 (s, 1 H, 2-H), 6.74 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, 8-H), 7.86 (d, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, 10-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (q, OAc-4), 21.2 (q, OAc-7), 21.6 (q, OAc-1), 55.9 (q, OMe-9), 56.5 (q, OMe-3), 104.3 (d, C-2), 105.3 (s, C-10b), 106.5 (s, C-6a), 108.5 (d, C-10), 109.4 (d, C-8), 125.2 (s, C-4), 136.8 (s, C-10a), 145.3 (s, C-4a), 145.8 (s, C-1), 152.5 (s, C-3), 154.9 (s, C-7), 156.2 (s, C-6); 165.0 (s, C-9), 168.2 (s, 2 C, OAc-2 und 4), 169.5 (s, OAc-7). - **UV-VIS**: λ_{max}^{MeOH} nm= 193, 234, 258, 284, 325. - **IR (DRIFT)**: ν̃ = 2962 (s), 2852 (m), 1775 (s, C=O), 1737 (s, C=O), 1112 (s), 1566 (m), 1516 (w), 1451 (m), 1369 (m), 1343 (m), 1260 (s), 1244 (s), 1179 (s), 1021 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 431 (12) [(M+H)⁺], 389 (36), 136 (48), 133 (100). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₂₁¹H₁₉¹⁶O₁₀) 431.0978, gef. 431.0974.

1,2-Bis-(benzyloxy)-7-hydroxy-3,9-dimethoxy-benzo[c]chromen-6-on (**172a**)



Diese Substanz konnte nach zwei Vorschriften dargestellt werden:

Nach der AAV 1 wurde das Arylbromid **78** (118 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq) mit dem Boronsäureester **67a** (123 mg, 0.36 mmol, 1.3 eq) umgesetzt und nach 2.5 h aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 10:1) gereinigt und das Produkt wurde als weißer Feststoff **172a** (42 mg, 0.09 mmol, 30%) erhalten.

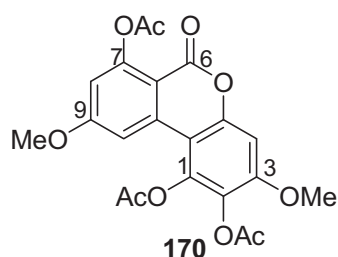
Nach der AAV 2 wurde der Benzaldehyd **158** (49 mg, 0.09 mmol) umgesetzt und nach 18 h bei 45 °C aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 10:1) gereinigt und das Produkt **172a** (30 mg, 0.06 mmol, 70%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

Die Zuordnung der NMR-Daten erfolgte durch C,H-bzw. H,H-Cosy, sowie HMBC-Spektren.

R_f: 0.46 (H/EE 2:1). - **Schmp.**: 133-136 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.51 (s, 3 H, OMe an C-9), 3.91 (s, 3 H, OMe an C-3), 5.09 (s, 2 H, 2'-H), 5.16 (s, 2 H, 1'-H), 6.49 (d, 1 H, 4J = 2.4 Hz, 8-H), 6.73 (s, 1 H, 4-H), 7.34-39 (m, 6 H, Bn), 7.41-7.49 (m, 4 H, Bn), 7.98 (d, 1 H, 4J = 2.4 Hz, 10-H), 11.68 (s, 1 H, OH). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.3 (q, OMe an C-9), 56.3 (q, OMe an C-3), 75.7 (t, C-2'), 75.9 (t, C-1'), 97.1 (d, C-4), 99.0 (s, C-6a), 101.2 (d, C-8), 102.7 (d, C-10), 106.3 (s, C-10b), 128.3 (d, 2 C, Bn), 128.4 (d, 2 C, Bn), 128.5 (d, 2 C, Bn), 128.6 (d, 2 C, Bn), 128.6 (d, 2 C, Bn), 136.3 (s, C-10a), 136.6 (s, Bn an C-1), 137.0 (s, Bn an C-2), 139.1 (s, C-2), 148.1 (s, C-4a), 151.5 (s, C-1), 155.1 (s, C-3), 164.2 (s, C-7), 165.2 (s, C-6), 167.1 (s, C-9). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3450 (w, OH), 3064 (m), 3033 (m), 1683 (s, C=O), 1607 (s), 1496 (m), 1456 (m), 1421 (m), 1368 (m), 1243 (s), 1197 (s), 1155 (s). - **MS (FAB)**: m/z = 485 [(M+H)⁺], 155 (56 %), 137 (55 %), 92 (100 %). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₂₉¹H₂₅¹⁶O₇) 485.1600, gef. 485.1598. - **Analyse**: ber. (C₂₉H₂₄O₇) C 71.89, H 4.99; gef. C 71.52, H 5.22.

3,9-Dimethoxy-6-oxo-6H-benzo[c]chromen-1,2,7-triacetat

korrigierte Struktur des Graphislacton E (170)



Das Edukt **172a** (80 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) wurde gemäß der AAV 3 mit Pd/C (44.5 mg, 15 mol%) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt direkt mit Ac₂O (105 μ l, 1.11 mmol, 8 eq) und trockenem Pyridin (90 μ l, 1.11 mmol, 8 eq) versetzt und in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argonatmosphäre 12 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 2:1) gereinigt. Das Produkt **170** (24.5 mg, 0.057 mmol, 70%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

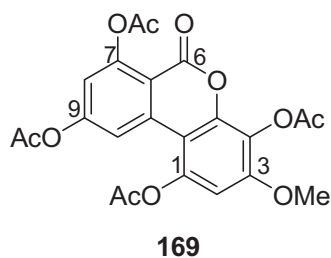
R_f: 0.12 (H/EE, 1:1). - **Schmp.**: 183-185 °C. - **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.33 (s, 3 H, 2-OAc), 2.43 (s, 3 H, 7-OAc), 2.45 (s, 3 H, 1-OAc), 3.90 (s, 3 H, 9-OMe), 3.92 (s, 3 H, 3-OMe), 6.84 (s, 1 H, 4-H), 6.74 (d, 1 H, 4J = 2.4 Hz, 8-H), 7.82 (d, 1 H, 4J = 2.4 Hz, 10-H). - **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.2 (q, OAc-2), 20.8 (q, OAc-1), 21.2 (q, OAc-7), 55.8 (q, OMe-3), 56.5 (q, OMe-9), 99.1 (d, C-4), 105.1 (s, C-10b), 106.7 (s, 6a), 107.7 (d, C-10),

109.6 (d, C-8), 129.9 (s, C-2), 136.8 (s, C-10a), 141.1 (s, C-1), 150.5 (s, C-4a), 153.4 (s, C-3), 154.8 (s, C-7), 156.9 (s, C-6), 164.9 (s, C-9), 167.0 (s, OAc-1), 167.6 (s, OAc-2), 169.6 (s, OAc-7). - **UV-VIS**: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm = 194, 225, 256, 300, 323. - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3440, (w), 2943 (m), 2851 (w), 2613 (w), 2404 (w), 1789 (s, C=O), 1734 (s, C=O), 1607 (s, C=O), 1560 (m), 1505 (m), 1419 (s), 1373 (s), 1350 (s), 1301 (m), 1240 (s), 1194 (s), 1153 (s), 1118 (m). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 431 (29) [(M+H)⁺], 389 (75) [M⁺-C₂H₂O], 347 (35), 304 (39), 136 (100). - **HRMS (FAB)**: ber (¹²C₂₁¹H₁₉¹⁶O₁₀) 389.0872, gef. 389.0869.

Die Zuordnung der NMR-Daten erfolgte durch C,H-bzw. H,H-Cosy, NOESY- sowie HMBC-Spektren. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3-Methoxy-6-oxo-6H-benzo[c]chromen-1,4,7,9-tetraacetat (**169**)

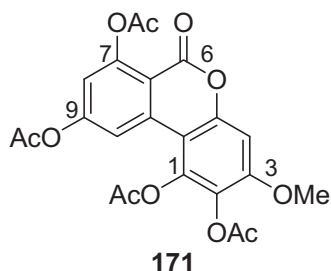
Graphislacton F Tetraacetat



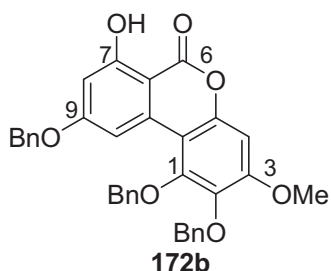
Das Edukt **167** (17.0 mg, 0.028 mmol, 1.0 eq) wurde gemäß der AAV 3 mit Pd/C (9.0 mg, 15 mol%) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt direkt mit Ac₂O (32 μ l, 0.34 mmol, 12 eq) und trockenem Pyridin (27 μ l, 0.34 mmol, 12 eq) versetzt und in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argonatmosphäre 12 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 2:1) gereinigt. Das Produkt **169** (9.2 mg, 0.020 mmol, 71 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

Die Zuordnung der NMR-Daten erfolgte durch C,H-bzw. H,H-Cosy, NOESY- sowie HMBC-Spektren.

R_f: 0.09 (H/EE, 1:1). - **Schmp.**: 200-203 °C. - **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.36 (s, 3 H, 9-OAc), 2.41 (s, 3 H, 4-OAc), 2.42 (s, 3 H, 7-OAc), 2.47 (s, 3 H, 1-OAc), 3.90 (s, 3 H, 3-OMe), 6.70 (s, 1 H, 2-H), 7.00 (d, 1 H, ⁴J = 2.2 Hz, 8-H), 8.36 (d, 1 H, ⁴J = 2.2 Hz, 10-H). - **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (q, OAc-4), 21.1 (q, 2 C, OAc-1 und 9), 21.4 (q, OAc-7), 56.5 (q, OMe-3), 104.5 (s, C-2), 105.1 (s, C-10b), 110.7 (s, C-6a), 115.5 (d, C-10), 116.7 (d, C-8), 125.1 (s, C-4), 136.6 (s, C-10a), 145.1 (s, C-4a), 145.8 (s, C-1), 152.8 (s, C-3), 153.9 (s, C-7), 155.8 (s, C-6), 167.8 (s, OAc-9), 168.1 (s, OAc-4), 168.3 (s, OAc-1), 169.3 (s,

3-Methoxy-6-oxo-6H-benzo[c]chromen-1,2,7,9-tetraacetat**korrigierte Struktur des Graphislacton F (171)**

OAc-7). - **UV-VIS**: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm= 195, 229, 251, 323. - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3518 (w), 3090 (w), 3011 (w), 2940 (m), 2849 (w), 2254 (w), 1772 (s, C=O), 1626 (s, C=O), 1608 (s, C=O), 1519 (m), 1438 (s), 1390 (m), 1367 (s), 1346 (m), 1239 (m), 1187, (s), 1139 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 459 (23) $[(M+H)^+]$, 417 (38) $[M^+-C_2H_2O]$, 375 (21), 155 (25), 136 (77). - **HRMS (FAB)**: ber. ($^{12}C_{22}H_{19}^{16}O_{11}$) 459.0927, gef. 459.0930.

1,2,9-Tris-(benzyloxy)-7-hydroxy-3-methoxy-benzo[c]chromen-6-on (172b)

Nach der AAV 1 wurde das Arylbromid **78** (204 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) mit dem Boronsäureester **67b** (263 mg, 0.64 mmol, 1.3 eq) umgesetzt und nach 2.5 h aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 10:1) gereinigt und das

Produkt wurde als weißer Feststoff **172b** (98 mg, 0.18 mmol, 36%) erhalten.

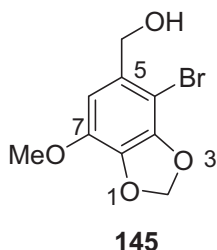
R_f : 0.32 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 161-164 °C. - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.92 (s, 3 H, OMe), 4.75 (s, 2 H, Bn), 5.10 (s, 2 H, Bn), 5.15 (s, 2 H, Bn), 6.58 (d, 1 H, $^4J = 2.4$ Hz, H-Ar), 6.74 (s, 1 H, H-4), 7.27-7.41 (m, 11 H, Bn), 7.44-7.51 (m, 4 H, Bn), 8.11 (d, 1 H, $^4J = 2.4$ Hz, H-Ar), 11.68 (s, 1 H, OH-7). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 56.2 (q), 69.8 (t), 75.7 (t), 75.9 (t), 97.1 (d), 99.2 (s), 101.7 (d), 103.6 (d), 106.2 (s), 127.4 (d, 2 C), 128.1 (d), 128.2 (d), 128.4 (d, 2 C), 128.5 (d, 3 C), 128.6 (d, 4 C), 128.7 (d, 2 C), 135.9 (s), 136.3 (s), 136.5 (s), 137.0 (s), 139.2 (s), 148.1 (s), 151.4 (s), 155.2 (s), 164.3 (s), 165.2 (s), 166.1 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3034 (m), 2925 (m), 1737 (m), 1686 (s, C=O), 1604 (s), 1498 (m), 1453 (m), 1430 (m), 1390 (w), 1367 (s), 1285 (m), 1244 (s), 1196 (s), 1186 (s), 1159 (s), 1128 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 561 (23) $[(M+H)^+]$, 469 (17), 136 (44), 91 (100).

Das Edukt **172b** (35 mg, 0.061 mmol, 1.0 eq) wurde gemäß der AAV 3 mit Pd/C (19.6 mg, 15 mol%) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde das Rohprodukt direkt mit Ac₂O (73 µl, 0.74 mmol, 12 eq) und trockenem Pyridin (60 µl, 0.74 mmol, 12 eq) versetzt und in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argonatmosphäre 12 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel (H/EE, 2:1) gereinigt. Das Produkt **171** (21 mg, 0.047 mmol, 77%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.11 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 208-210 °C. - **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.33 (s, 3 H, 2-OAc), 2.35 (s, 3 H, 9-OAc), 2.43 (s, 3 H, 7-OAc), 2.46 (s, 3 H, 1-OAc), 3.91 (s, 3 H, 3 OMe), 6.85 (s, 1 H, 4-H), 6.99 (d, 1 H, ⁴J = 2.2 Hz, 8-H), 8.33 (d, 1 H, ⁴J = 2.2 Hz, 10-H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.2 (q, OAc-7), 20.6 (q, OAc-9), 21.0 (q, OAc-2), 21.4 (q, OAc-1), 56.5 (q, OMe-3), 99.0 (d, C-4), 104.9 (s, C-10b), 110.8 (s, C-6a), 114.8 (d, C-10), 116.6 (d, C-8), 130.0 (s, C-2), 136.6 (s, C-10a), 141.1 (s, C-1), 150.2 (s, C-4a), 153.7 (s, C-3), 153.8 (s, C-7), 156.5 (s, C-6), 167.1 (s, OAc-2), 167.5 (s, OAc-1), 167.7 (s, OAc-9), 169.2 (s, OAc-7). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3082 (w), 2942 (w), 1781 (s, C=O), 1764 (s, C=O), 1625 (s), 1609 (s), 1507 (w), 1427 (m), 1370 (s), 1350 (s), 1300 (m), 1200 (s), 1142 (s). - **MS (FAB)**: *m/z* (%) = 459 (40) [(M+H)⁺], 417 (100). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₂₂¹H₁₉¹⁶O₁₁) 459.0927, gef. 459.0932.

6.8.2 Graphislacton D und Ulocladol

(4-Bromo-7-methoxybenzo[1,3]dioxolo-5-yl)methanol (**145**)

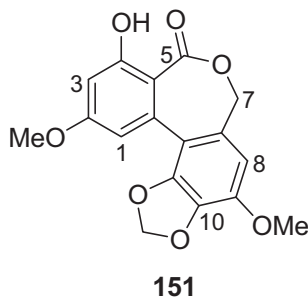


Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurde der Benzaldehyd **146** (5.00 g, 18.5 mmol, 1.0 eq) in abs. THF (50 ml) gelöst und es wurde bei -78°C Dibal-H (24.6 ml, 37.0 mmol, 2.0 eq, 1.5-M in Toluol) zugetropft.

Nach 1.5 h wurde die Reaktion mit 1-M-HCl-Lösung (25 ml) abgebrochen und dreimal mit je 30 ml EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und vom Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt **145** (7.75 g, 18.0 mmol, 97%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f : 0.23 (H/EE, 2:1). - Schmp.: $137\text{--}139^{\circ}\text{C}$. - $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.99 (bs, 1 H, 5-OH), 3.90 (s, 3 H, OMe), 4.66 (s, 2 H, ArCH_2O), 6.06 (s, 2 H, OCH_2O), 6.71 (s, 1 H, 6-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 56.8 (t), 64.5 (q), 93.4 (s), 102.0 (t), 108.4 (d), 133.5 (s), 135.0 (s), 142.9 (s), 147.0 (s). - IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ = 3216 (s, OH), 2980 (s), 2911 (s), 2846 (s), 1738 (m), 1628 (s), 1484 (s), 1465 (s), 1405 (s), 1295 (s), 1162 (s). - MS (EI, 100°C): m/z (%) = 260 (100) [M^+], 245 (30) [$(\text{M} - \text{CH}_3)^+$], 243 (22), 181 (29) [$(\text{M} - \text{Br})^+$], 152 (20). - HRMS (FAB): ber. ($^{12}\text{C}_9^1\text{H}_9^{79}\text{Br}^{16}\text{O}_4$) 259.968, gef. 259.968. - Analyse: ber. ($\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_4$) C 41.41, H 3.47; gef. C 41.25, H 3.74.

2,9-Dimethoxy-4-hydroxy-10,11-methylenedioxy-dibenzo[*c,e*]oxepin-5-(7*H*)-on (**151**)

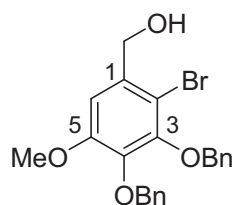


Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurde der Boronsäureester **67a** (217 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq) mit dem Bromid **145** (130 mg, 0.5 mmol, 1.3 eq) umgesetzt und nach 3 h aufgearbeitet. Das wurde chromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2 ,

MPLC) gereinigt. Das Produkt **151** (101 mg, 0.31 mmol, 61%) wurde als weißer Feststoff erhalten. Durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 konnten Kristalle für eine Röntgenstruktur gewonnen werden.

R_f: (0.25, CH₂Cl₂). - **Schmp.:** 222-225 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.87 (s, 3 H, OMe), 3.97 (s, 3 H, OMe), 4.84 (d, 1 H, ²J = 12.3 Hz, CH₂), 5.14 (d, 1 H, ²J = 12.3 Hz, CH₂), 6.19 (s, 1 H, CH₂), 6.63 (s, 1 H, CH₂), 6.56 (d, 1 H, ²J = 2.6 Hz, H-Ar), 6.84 (d, 1 H, ²J = 2.6 Hz, H-Ar), 10.6 (s, 1 H, OH). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.6 (q), 56.7 (q), 69.8 (t), 100.9 (d), 102.1 (t), 106.1 (s), 107.9 (d), 109.7 (d), 115.0 (s), 128.9 (s), 135.1 (s), 136.6 (s), 143 (s), 146.8 (s), 163.6 (s), 164.0 (s), 173.5 (s). - **IR (DRIFT):** $\tilde{\nu}$ = 3098 (w), 2981 (m), 2947 (m), 2847 (m), 2362 (w), 2254 (w), 1655 (s), 1617 (s), 1570 (s), 1509 (s), 1356 (s), 1237 (s). - **MS** (EI, 160 °C): *m/z* (%) = 330 (100) [M⁺], 302 (13), 286 (13), 271 (10), 255 (22). - **HRMS** (EI): ber. (¹²C₁₇¹H₁₄¹⁶O₇) 330.0739, gef. 330.0742.

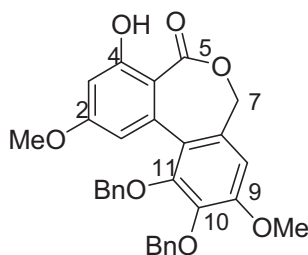
3,4-Bis-benzyloxy-2-bromo-5-methoxyphenyl)methanol (77)



77

Zu einer Lösung aus dem Benzaldehyd **76** (700 mg, 1.64 mmol, 1 eq) in abs. THF (10 ml) wurde bei – 78 °C Dibal-H (3.28 ml, 3.28 mmol, 2 eq, 1 M in Toluol) innerhalb 5 min zugetropft. Nach zwei Stunden bei – 78°C wurde die Reaktion durch Zugabe von HCl (3 ml, 1 M) und H₂O (10 ml) abgebrochen und dreimal mit je 10 ml EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden über NaSO₄ getrocknet und über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt **77** (695 mg, 1.62 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.

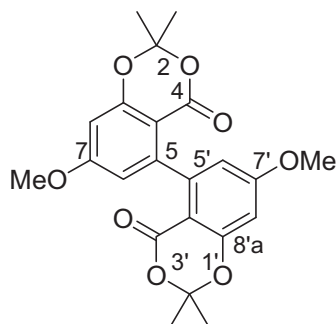
R_f: 0.18 (H/EE 2:1). - **Schmp.:** 74-76 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.57 (s, 1 H, OH), 3.87 (s, 3 H, OMe), 4.73 (s, 2 H, CH₂-OH), 5.03 (s, 2 H, Bn), 5.05 (s, 2 H, Bn), 6.93 (s, 1 H, H-6), 7.31-7.39 (m, 6 H, Bn), 7.44-7.46 (m, 2 H, Bn), 7.47-7.50 (m, 2 H, Bn). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.2 (q), 65.3 (t), 75.5 (t), 75.7 (t), 108.0 (d), 128.1 (d, 2 C), 128.2 (d, 2 C), 128.4 (d, 4 C), 128.6 (d), 128.8 (d), 108.8 (s), 135.7 (s), 136.9 (s), 137.2 (s), 141.7 (s), 150.0 (s), 153.3 (s). - **IR (DRIFT):** $\tilde{\nu}$ = 3243 (s, OH), 3088 (w), 3065 (w), 3029 (m), 2938 (w), 2885 (w), 2840 (w), 1572 (m), 1466 (s), 1419 (m), 1371 (s), 1326 (m), 1236 (m), 1175 (s), 1113 (s). - **MS** (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 428 (2) [M⁺], 91 (100) [M⁺-C₇H₇⁺]. - **HRMS** (EI): ber. (¹²C₂₂¹H₂₁⁷⁹Br¹⁶O₄) 428.0623, gef. 428.0621. - **Analyse:** ber. (C₂₂H₂₁BrO₄) C 61.55, H 4.93; gef. C 61.43, H 5.01.

10,11-Bis-benzyloxy-4-hydroxy-2,9-dimethoxydibenzo[*c,e*]oxepin-5(7*H*)-on (173)**173**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 wurden 430 mg (1 mmol) des Bromids **77** mit dem Boronsäureester **67a** (434 mg, 1.3 mmol, 1.3 eq) umgesetzt und nach 2 h aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (H/EE, 10:1 bis 6:1)

wurde das Produkt **173** (325 mg, 0.65 mmol, 65 % bzgl. auf das Bromid) als weißer Feststoff erhalten. Als Konkurrenzreaktion wurde die Homokupplung des Boronsäureesters beobachtet und **130** (84 mg, 0.22 mmol, 20%) konnte als Nebenprodukt isoliert werden.

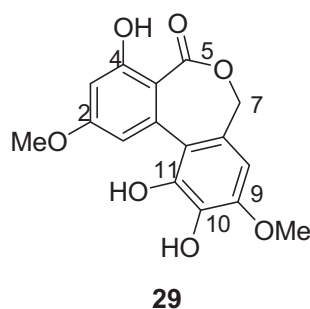
R_f: 0.41 (H/EE, 2:1). - **Schmp.**: 173-175 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 4.58 (d, 1 H, ²*J* = 10.8 Hz, CH₂), 4.79 (d, 1 H, ²*J* = 12.0 Hz, CH₂), 4.83 (d, 1 H, ²*J* = 10.8 Hz, CH₂), 5.04 (d, 1 H, ²*J* = 12.0 Hz, CH₂), 5.05 (d, 1 H, ²*J* = 10.8 Hz, CH₂), 5.19 (d, 1 H, ²*J* = 10.8 Hz, CH₂), 6.53 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.6 Hz, H-Ar), 6.83 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.6 Hz, H-Ar), 6.93-6.95 (m, 2 H, Bn), 7.13-7.17 (m, 2 H, Bn), 7.20-7.25 (m, 1 H, Bn), 7.29-7.37 (m, 3 H, Bn), 7.45-7.46 (m, 2 H, Bn), 10.26 (s, 1 H, H-4). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.5 (q), 56.2 (q), 70.2 (t), 75.5 (t), 75.8 (t), 101.1 (d), 106.6 (s), 107.6 (d), 111.2 (d), 128.0 (s), 128.1 (d, 2 C), 128.3 (d, 2 C), 128.4 (d, 2 C), 128.5 (d, 2 C), 128.6 (d, 2 C), 130.8 (s), 136.1 (s), 136.2 (s), 137.3 (s), 143.1 (s), 150.9 (s), 153.7 (s), 162.7 (s), 162.9 (s), 172.4 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3325 (w, OH), 3065 (w), 3032 (w), 2943 (w), 2844 (w), 1660 (s, C=O), 1613 (s), 1496 (m), 1462 (m), 1423 (m), 1363 (m), 1333 (s), 1224 (s), 1154 (s), 1123 (s), 1097 (s). - **MS** (FAB): *m/z* (%) = 499 (45) [M⁺], 500 (20) [(M+H)⁺], 91 (100) (C₇H₇⁺). - **HRMS** (FAB): ber. (¹²C₃₀¹H₂₇¹⁶O₇) 499.1757, gef. 499.1758. - **Analyse**: ber: (C₃₀H₂₆O₇) C 72.28, H 5.26; gef. C 72.03, H 5.26.

Nebenprodukt 130:**7,7'-Dimethoxy-2,2,2',2'-tetramethyl-[5,5']bi[benzo[1,3]dioxinyl]-4,4'-dione****130**

R_f: 0.37 (H/EE, 2:1). - **Schmp.:** 158-160 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.73 (s, 6 H, CH₃), 1.76 (s, 6 H, CH₃), 3.85 (s, 6 H, OMe), 6.46 (d, 2 H, ⁴*J* = 2.5 Hz, H-Ar), 6.48 (d, ⁴*J* = 2.5 Hz, H-Ar). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.0 (q, 2 C), 27.1 (q, 2 C), 55.7 (q, 2 C), 100.7 (d, 2 C), 112.3 (d, 2 C), 105.7 (s, 4 C), 145.2 (s, 2 C), 158.3 (s, 2 C), 159.9 (s, 2 C), 164.9 (s, 2 C). - **IR (DRIFT):** $\tilde{\nu}$ = 3279 (w), 3086 (m), 3001 (m), 2943 (m), 2847 (m), 1744 (s, C=O), 1718 (s, C=O), 1609 (s), 1582 (s), 1431 (m), 1377 (s), 1327 (s), 1283 (s), 1215 (s), 1175 (s). - **MS** (FAB): *m/z* = 415 (60) [(M+H)⁺], 91 (100) (C₇H₇⁺). - **HRMS** (FAB): (¹²C₂₂¹H₂₃¹⁶O₈) 415.1392, gef. 415.1388. - **Analyse:** (C₂₂H₂₂O₈) C 63.76, H 5.35; gef. C 63.32, H 5.24.

4,10,11-Trihydroxy-2,9-dimethoxydibenzo[*c,e*]oxepin-5(7*H*)-on (**29**)

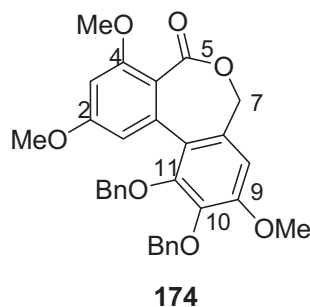
Ulocladol



Das geschützte Ulocladol **173** (96.0 mg, 0.192 mmol, 1 eq) wurde nach AAV 3 mit Pd/C (20.4 mg, 10 mol %) versetzt und in MeOH (2 ml) gelöst. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) und der Naturstoff **29** wurde als weißer Feststoff (36.0 mg, 0.11 mmol, 60%) erhalten.

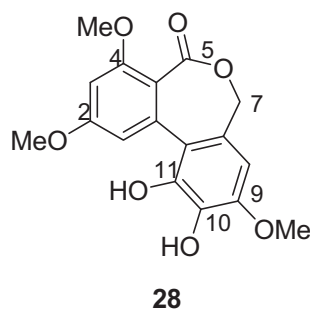
R_f: 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1). - **Schmp.:** 180-182 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (s, 3 H, OMe an C-9), 3.93 (s, 3 H, OMe an C-2), 4.79 (d, 1 H, ²*J* = 12.0 Hz, CH₂), 5.11 (d, 1 H, ²*J* = 12.0 Hz, CH₂), 5.98 (bs, 2 H, OH an C-10,11), 6.57 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.6 Hz, H-3), 6.59 (s, 1 H, H-8), 6.94 (d, 1 H, ²*J* = 2.6 Hz, H-1), 10.30 (s, 1 H, OH an C-4). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.5 (q, OMe-2), 56.3 (q, OMe-9), 70.3 (t, C-7), 100.7 (d, C-3), 103 (d, C-8), 106 (s, C-4a), 110.2 (d, C-1), 118.7 (s, C-11a), 126.9 (s, C-7a), 133.9 (s, C-10), 135.9 (s, C-11), 142.2 (s, C-11b), 146.4 (s, C-9), 162.9 (s, C-4), 163.2 (s, C-2), 172.5 (s, C-5). - **IR (DRIFT):** $\tilde{\nu}$ = 3429 (s), 2949 (m), 1652 (s, C=O), 1616 (s), 1569 (m), 1160 (w), 1093 (w). - **UV-VIS:** λ^{EtOH} (ϵ) = 204 (> 100.000), 235 (29.000), 286 (3800). - **MS** (EI, 130 °C): *m/z* (%) = 318 (100) [M⁺], 301 (12) [M⁺-OH], 300 (63), 274 (12), 273 (17), 259 (14), 254 (16), 84 (33), 66 (36), 43 (27). - **HRMS** (EI): ber. (¹²C₁₆¹H₁₄¹⁶O₇) 318.0739, gef. 318.0737.

Die Zuordnung der NMR-Daten erfolgte durch H,H- bzw. C,H-Cosy sowie HMBC-Spektren. Analytische Daten stimmen mit der Literatur überein.

10,11-Bis-benzyloxy-2,4,9-dimethoxy-dibenzo[*c,e*]oxepin-5(7*H*)-on (174)

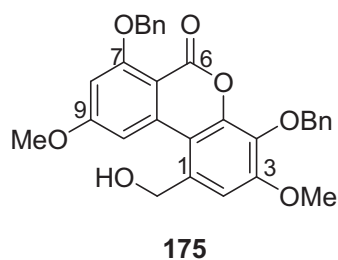
Das Edukt **173** (203 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq) wurde in abs. Aceton gelöst und mit K_2CO_3 (113 mg, 0.82 mmol, 2.0 eq) und Methyljodid (116 mg, 0.82 mmol, 2.0 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 12 h unter Rückfluss gekocht und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und das Produkt **174** (169 mg, 0.33 mmol, 81%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

R_f : 0.32 (CH_2Cl_2). - **Schmp.**: 106-109 °C. - **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.66 (s, 3 H, OMe), 3.91 (s, 3 H, OMe), 4.60 (d, 1 H, 2J = 10.5 Hz, CH_2), 4.76 (d, 1 H, 2J = 12.0 Hz, CH_2), 4.79 (d, 1 H, 2J = 10.5 Hz, CH_2), 4.96 (d, 1 H, 2J = 12.0 Hz, CH_2), 4.99 (d, 1 H, 2J = 10.8 Hz, CH_2), 5.17 (d, 1 H, 2J = 10.8 Hz, CH_2), 6.54 (d, 1 H, 4J = 2.3 Hz, Ar-H), 6.79 (s, 1 H, 8-H), 6.92 (d, 1 H, 4J = 2.3 Hz, Ar-H), 7.09-7.12 (m, 2 H, Bn), 7.23-7.26 (m, 3 H, Bn), 7.31-7.36 (m, 2 H, Bn), 7.45-7.47 (m, 3 H, Bn). - **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.4 (q), 56.1 (q), 56.2 (q), 69.0 (t), 75.5 (t), 75.8 (t), 99.2 (d), 106.0 (d), 108.3 (d), 113.4 (s), 125.0 (s), 128.0 (d), 128.1 (d), 128.2 (d, 2 C), 128.3 (d, 2 C), 128.4 (d, 2 C), 128.5 (d, 2 C), 132.4 (s), 135.9 (s), 136.8 (s), 137.4 (s), 142.8 (s), 151.2 (s), 153.7 (s), 159.4 (s), 161.4 (s), 166.7 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3434 (w), 3062 (w), 3030 (w), 3005 (w), 2940 (m), 2841 (w), 1729 (s, C=O), 1598 (s), 1563 (m), 1495 (m), 1455 (s), 1417 (s), 1363 (s), 1322 (s), 1246 (s), 1209 (s), 1189 (s), 1157 (s), 1126 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 513 (75) $[(M+H)^+]$, 137 (60), 91 (49). - **HRMS (FAB)**: ber. ($^{12}C_{31}^{1}H_{29}^{16}O_7$) 513.1913, gef. 513.1915.

2,4,9-dimethoxy-10,11-hydroxy-dibenzo[*c,e*]oxepin-5(7*H*)-on (28)**Graphislacton D**

Nach der AAV 3 wurde das Edukt **174** (16 mg, 0.031 mmol) mit Pd/C (6.69 mg, 10 mol%) versetzt und nach 2 h über Celite® abfiltriert. Das Rohprodukt wies nur wenige Verunreinigungen auf wurde aber trotzdem chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Bei der Chromatographie kam es allerdings zur Zersetzung des Produktes **28**.

R_f : 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1). - ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.87 (s, 3 H, OMe), 3.89 (s, 3 H, OMe), 3.93 (s, 3 H, OMe), 4.72 (d, 1 H, ²*J* = 11.9 Hz, 7-CH₂), 4.97 (d, 1 H, ²*J* = 11.9 Hz, 7-CH₂), 6.53 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.3 Hz, Ar-H), 6.58 (s, 1 H, 8-H), 6.95 (d, 1 H, ⁴*J* = 2.3 Hz, Ar-H).

6.8.3 Graphislacton C**4,7-Bis-benzyloxy-1-hydroxymethyl-3,9-dimethoxy-benzo[*c*]chromen-6-on (175)**

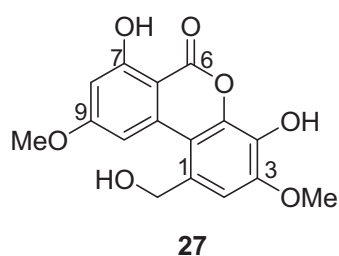
Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden bei –78 °C wurden zu einer Lösung des Benzaldehyd **164** (50 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) in abs. THF (6 ml) Dibal-H (0.20 ml, 0.20 mmol, 2.0 eq, 1 M in Toluol) zugetropft. Die Reaktion wurde nach 2 h bei –78 °C durch Zugabe von 1 M-HCl (2 ml) und H₂O (3 ml) abgebrochen und dreimal mit Je mit 3 ml EE extrahiert, über NaSO₄ getrocknet und abfiltriert. Das LM wurde im Vakuum entfernt und das

Rohprodukt an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH, 50:1) gereinigt. Der primäre Alkohol **175** wurde als weißer Feststoff (35 mg, 0.07 mmol, 70%), erhalten.

R_f: 0.43 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1). - **Schmp.**: 162-164 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.84 (bs, 1 H, OH), 3.79 (s, 3 H, OMe), 3.83 (s, 3 H, OMe), 4.87 (s, 2 H, CH₂ an 1), 5.04 (s, 2 H, Bn), 5.12 (s, 2 H, Bn), 6.43 (d, 1 H, 4J = 2.1 Hz, H-Ar), 6.89 (s, 1 H, H-2), 7.28-7.44 (m, 7 H, Bn, H-Ar), 7.54-7.63 (m, 4 H, Bn). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.7 (q), 55.9 (q), 64.9 (t), 70.5 (t), 75.5 (t), 99.8 (d), 102.8 (d), 103.4 (s), 110.5 (d), 112.2 (s), 126.6 (d, 2 C), 127.7 (d), 128.1 (d), 128.3 (d, 2 C), 128.6 (d, 2 C), 128.7 (d, 2 C), 133.3 (s), 133.9 (s), 136.3 (s), 137.1 (s), 139.2 (s), 146.4 (s), 152.9 (s), 156.9 (s), 162.1 (s), 165.1 (s). - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3487 (s, OH), 3141 (w), 3009 (w), 2937 (w), 2887 (w), 2846 (w), 1704 (s, C=O), 1602 (s), 1577 (w), 1506 (m), 1456 (m), 1376 (m), 1328 (w), 1262 (m), 1230 (m), 1169 (m), 1131 (s). - **MS (FAB)**: m/z (%) = 499 (10) [(M+H)⁺], 136 (65), 91 (100). - **HRMS (FAB)**: ber. (¹²C₃₀¹H₂₇¹⁶O₇) 499.1757, gef. 499.1760.

4,7-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)-3,9-dimethoxy-benzo[c]chromen-6-on (**27**)

Graphislacton C



Nach der AVV 3 wurde das geschützte Graphislacton C **175** (16 mg, 0.03 mmol) in 3ml EE mit Pd/C, H₂ versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt **27** (8.00 mg, 0.025 mmol, 79%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f: 0.54 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). - **Schmp.**: 213-215 °C. - **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.91 (s, 6 H, OMe), 4.78 (2 H, d, 3J = 4.9 Hz, H₂-1'), 5.65 (t, 1 H, 3J = 4.9 Hz, 1'-OH), 6.66 (d, 1 H, 4J = 2.1 Hz, 8-H), 7.18 (s, 1 H, 2-H), 7.62 (d, 1 H, 4J = 2.1 Hz, 10-H), 9.48 (s, 1 H, 4-OH), 11.76 (s, 1 H, 7-OH). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.3 (q, C-9), 56.6 (q, C-3), 63.6 (t, C-1'), 99.2 (s, C-6a), 100.5 (d, C-8), 105.2 (d, C-10), 111.8 (s, C-10b), 112.0 (d, C-2), 129.8 (s, C-1), 133.9 (s, C-10a), 137.5 (s, C-4a), 140.9 (s, C-4), 148.6 (s, C-3), 164.3 (s, C-7), 164.9 (s, C-6), 166.9 (s, C-9). - **UV-VIS**: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm = 193, 235, 259, 288, 299, 340. - **IR (DRIFT)**: $\tilde{\nu}$ = 3326 (s, OH), 3142 (s, OH), 2263 (w), 2131 (w), 1663 (s, C=O), 1609 (s),

1585 (m), 1471 (m), 1413 (s), 1325 (s), 1249 (s), 1123 (s). - **MS** (FAB): $m/z = 319$ $[(M+H)^+]$.

- **HRMS** (FAB): ber. ($^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{15}^{16}\text{O}_7$) 319.0818, gef. 319.0815.

Die Zuordnung der NMR-Daten erfolgte durch C,H-bzw. H,H-Cosy, sowie HMBC-Spektren.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

7. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azobisisobutyronitril
aq.	Aqua (wässrig)
BBN	Borbicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
<i>c</i>	Konzentration
CD	Circulardichroismus
CoA	Coenzym A
Cy	Cyclohexyl
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
dba	Dibenzylidenaceton
DHP	3,4-Dihdropyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPEphos	Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
DV	Diastereomernverhältnis
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
et al.	Und andere
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt

h	Stunde
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	<i>High Resoltion Mass Spectroscopy</i>
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
K-Selectride	Kalium-tri- <i>sec</i> -butylborohydrid
LDL	Low density Lipoprotein
LM	Lösungsmittel
M	Molar
MAD	[Methylaluminium-bis(2,4,6-di- <i>tert</i> -butyl)-phenyloxid]
MAT	[Methylaluminium-bis(2,4,6-tri- <i>tert</i> -butyl)-phenyloxid]
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
MPLC	Middle Performance Liquid Chromatography
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektroskopie; Molsieb
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NOESY	Nuclear overhauser enhancement spectroscopy
NP	Nebenprodukt
Nu	Nukleophil
Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	Bis(acetonitril)palladium(II)chlorid
PDC	Pyridiniumdichromat
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Piv	Pivaloyl

PMe ₃	Trimethylphosphin
PhI(CO ₂ CF ₃) ₂	Bis(trifluoroacetoxy)iodbenzol
Ph	Phenyl
PPh ₃	Triphenylphosphin
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonsäure
Pr	Propyl
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
<i>R_f</i>	<i>ratio of fronts</i>
RT	Raumtemperatur
SAM	S-Adenosinmethionin
Schmp.	Schmelzpunkt
S-Phos	2-(Dicyclohexylphosphanyl)-2',6'-dimethoxybiphenyl
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	2-Tetrahydropyranyl
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMS	Tetramethylsilan; Trimethylsilyl
TMSN ₃	Trimethylsilylazid
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolett

8. Literatur

- [1] R. A. Etzel, *JAMA* **2002**, 287, 425-427.
- [2] S. Bräse, A. Encinas, J. Gall, C. F. Nising, *Chem. Rev.* **2008**, im Druck.
- [3] D. M. Kuhn, M. A. Ghannoum, *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, 16, 144-172.
- [4] R. J. Cole, R. H. Cox, *Handbook of Toxic Fungal Metabolites*, Academic Press, New York, **1981**.
- [5] B. P. H. J. Thomma, *Mol. Plant. Path.* **2003**, 4, 225-236.
- [6] J. W. Bennett, M. Klich, *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, 16, 497-516.
- [7] L. Reinhold, I. , Bartels, *Labor Praxis* **2007**, 31, 62-64.
- [8] C. Lemmen, W. Mücke, *Schimmelpilze - Vorkommen, Gesundheitsgefahren, Schutzmaßnahmen*, ecomed, Landsberg am Lech, **2004**.
- [9] T. J. Schrader, W. Cherry, K. Soper, I. Langlois, H. M. Vijay, *Teratog. Carcinog. Mutagen.* **2001**, 21, 261-274.
- [10] E. E. Stinson, *J. Food Protect.* **1985**, 48, 80-91.
- [11] E. E. Stinson, D. D. Bills, S. F. Osman, J. Siciliano, M. J. Ceponis, E. G. Heisler, *J. Agric. Food Chem.* **1980**, 28, 960-963.
- [12] V. H. Tournas, M. E. Stack, *J. Food Prot.* **2001**, 64, 528-532.
- [13] M. Combina, A. Dalcero, E. Varsavsky, A. Torres, M. Etcheverry, M. Rodriguez, H. Gonzalez Quintana, *Mycotoxin Res.* **1999**, 15, 33-38.
- [14] F. Q. Li, T. Yoshizawa, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 2920-2924.
- [15] S. N. Chulze, C. E. Magnoli, A. M. Dalcero, *Int. J. Food Microbiol.* **2006**, 111, 5-9.
- [16] N. Magan, J. Lacey, *Proc. Int. Mycotoxin Symp.* **1985**, 243-256.
- [17] N. Magan, G. R. Cayley, J. Lacey, *Appl. Environ. Microbiol.* **1984**, 47, 1113-1117.
- [18] P. M. Scott, S. R. Kanhere, *Mycotoxin Res.* **2001**, 17, 9-14.
- [19] P. Ren, D. G. Ahearn, S. A. Crow, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **1998**, 20, 53-54.
- [20] J. Singh, *Indoor and Built Environment* **2005**, 14, 229-234.
- [21] E. Pfeiffer, N. H. Schebb, J. Podlech, M. Metzler, *Mol. Nutr. Food Res.* **2007**, 51, 307-316.
- [22] J. Chen, C. J. Mirocha, W. Xie, L. Hogge, D. Olsen, *Appl. Environ. Microbiol.* **1992**, 3928-3933.
- [23] H. Raistrick, C. E. Stickings, R. Thomas, *Biochem. J.* **1953**, 55, 421-433.
- [24] T. Rosett, R. H. Sankhala, C. E. Stickings, M. E. U. Taylor, R. Thomas, *Biochem. J.* **1957**, 67, 390-400.

- [25] R. G. Coombe, J. J. Jacobs, T. R. Watson, *Aust. J. Chem.* **1970**, 23, 2343-2351.
- [26] R. Thomas, D. Rogers, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 393.
- [27] J. Fuska, B. Proksa, D. Uhrin, L. Marvanova, M. Sturdikova, *Acta Biotechnol.* **1991**, 11, 73-76.
- [28] S. Kamisuki, S. Takahashi, Y. Mizushina, K. Sakaguchi, T. Nakata, F. Sugawara, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5355-5359.
- [29] R. W. Pero, R. G. Owens, S. W. Dale, D. Harvan, *Biochim. Biophys. Acta* **1971**, 230, 170-179.
- [30] A. T. McPhail, R. W. Miller, D. Harvan, R. W. Pero, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 682.
- [31] A. Visconti, A. Bottalico, M. Solfrizzo, F. Palmisano, *Mycotoxin Res.* **1989**, 5, 69-76.
- [32] N. Bradburn, R. D. Coker, G. Blunden, C. H. Turner, T. A. Crabb, *Phytochem.* **1994**, 35, 665-669.
- [33] P. Jiao, J. B. Gloer, J. Campbell, C. A. Shearer, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 612-615.
- [34] R. W. Pero, H. Posner, M. Blois, D. Harvan, J. W. Spalding, *Environ. Health Perspect.* **1973**, 87-94.
- [35] G. F. Griffin, F. S. Chu, *Appl. Environ. Microbiol.* **1983**, 46, 1420-1422.
- [36] G. T. Liu, Y. Z. Qian, P. Zhang, W. H. Dong, Y. M. Qi, H. T. Guo, *Chin. Med. J.* **1992**, 105, 394-400.
- [37] G. T. Liu, Y. Z. Qian, P. Zhang, Z. M. Dong, Z. Y. Shi, Y. Z. Zhen, J. Miao, Y. M. Xu, *IARC Sci. Publ.* **1991**, 258-262.
- [38] T. J. Schrader, W. Cherry, K. Soper, I. Langlois, *Mutat. Res.* **2006**, 606, 61-71.
- [39] Z. G. Dong, G. T. Liu, Z. M. Dong, Y. Z. Qian, Y. H. An, J. A. Miao, Y. Z. Zhen, *Carcinogenesis* **1987**, 8, 989-991.
- [40] D. B. Sauer, L. M. Seitz, R. Burroughs, H. E. Mohr, J. L. West, R. J. Milleret, H. D. Anthony, *J. Agric. Food Chem.* **1978**, 26, 1380-1383.
- [41] R. W. Pero, D. Harvan, *J. Chromatogr.* **1973**, 80, 255-258.
- [42] D. J. Harvan, R. W. Pero, in *Mycotoxins and Other Fungal Related Food Problems*, Vol. 149, American Chemical Society, Washington, D. C., **1976**.
- [43] E. E. Stinson, *J. Food Prot.* **1985**, 48, 80-91.
- [44] D. J. Harvan, R. W. Pero in *Mycotoxins and other Fungal Related Food Problems*, (Ed.: J. V. Rodricks) Vol. 149, American Chemical Society, Washington, D. C., **1976**, p. 344-355.
- [45] V. Ahmadjian, *The Lichen Symbiosis*, John Wiley & Sons, Inc, **1993**.

- [46] J. M. G. Boustie, *Plant Genetic Resources* **2005**, 3, 273-287.
- [47] M. Cocchietto, N. Skert, P. L. Nimis, G. Scava, *Naturwissenschaften* **2002**, 89, 137-146.
- [48] W. Zopf, *Ann. Chim.* **1895**, 284, 107-132.
- [49] Y. Asahina, *J. Jpn. Bot.* **1936**, 12, 516-525.
- [50] S. Shibata, *Handbuch der Pflanzenphysiologie, Vol. 10*, Springer Verlag, Berlin, **1958**.
- [51] S. Huneck, *Naturwissenschaften* **1999**, 86, 559-570.
- [52] J. A. Elix, J. Wardlaw, *Aust. J. Chem.* **2000**, 53, 815-818.
- [53] E. Stocker-Wörgötter, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 188-200.
- [54] G. A. C. Ingolfssdottir K., V. A. Skulason, S. R. Gissurarson, M. Vilhelmsdottir, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1998**, 6, 141-144.
- [55] K. Ingolfssdottir, S. F. Bloomfield, P. Hylands, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, 28, 289-292.
- [56] S. K. L. Ingolfssdottir K., K. P. L. Bhat, K. Lee, H. -B. Chai, H. Kristinsson, L. L. Song, J. Gills, J. T. H. Gudmundsdottir, E. Mata-Greenwood, M. S. Jang, J. M. Pezzuto, *Pharm. Biol.* **2000**, 38, 313-317.
- [57] T. Tanahashi, M. Kuroishi, A. Kuwahara, N. Nagakura, N. Hamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1183-1185.
- [58] T. Tanahashi, Y. Takenaka, N. Nagakura, N. Hamada, *Phytochem.* **2003**, 62, 71-75.
- [59] H.-W. Zhang, W.-Y. Huang, Y.-C. Song, J.-R. Chen, R.-X. Tan, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 2861-2864.
- [60] U. Höller, G. M. König, A. D. Wight, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2949-2955.
- [61] N. Hamada, T. Tanahashi, H. Miyagawa, H. Miyawaki, *Symbiosis* **2001**, 31, 23-33.
- [62] N. Hamada, T. Tanahashi, S. Goldsmith, T. H. Nash, Iii, *Symbiosis* **1997**, 23, 219-224.
- [63] F. Lutzoni, M. Pagel, V. Reeb, *Nature* **2001**, 411, 937-940.
- [64] E. E. Stinson, W. B. Wise, R. A. Moreau, A. J. Jurewicz, P. E. Pfeffer, *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 1590-1594.
- [65] I. Kock, K. Krohn, H. Egold, S. Draeger, B. Schulz, J. Rheinheimer, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2186-2190.
- [66] Y. C. Song, W. Y. Huang, C. Sun, F. W. Wang, R. X. Tan, *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, 28, 506-509.
- [67] Y. C. S. Zhang. H. W., R. X. Tan.
- [68] G. B. D. Strobel, U. Castillo, J. Harper.

- [69] Y. C. Song, Y. Huang Wu, C. Sun, W. Wang Feng, X. Tan Ren, *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, 28, 506-509.
- [70] U. Höller, A. D. Wright, G. F. Matthee, G. M. König, S. Draeger, H.-J. Aust, B. Schulz, *Mycol. Res.* **2000**, 104, 1354-1365.
- [71] C. C. Kanakam, N. S. Mani, G. S. R. Subba Rao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 2233-2237.
- [72] K. Koch, J. Podlech, E. Pfeiffer, M. Metzler, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3275-3276.
- [73] H. Abe, *Heterocycles* **2007**, 74, 265-271.
- [74] S. Takahashi, S. Kamisuki, Y. Mizushina, K. Sakaguchi, F. Sugawara, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1875-1877.
- [75] S. Kamisuki, S. Takahashi, Y. Mizushina, S. Hanashima, K. Kuramochi, S. Kobayashi, K. Sakaguchi, F. Sugawara, *Tetrahedron* **2004**, 60, 5695-5700.
- [76] D. Soorukam, T. Qu, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2008**, im Druck.
- [77] H. Abe, K. Nishioka, S. Takeda, M. Arai, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3197-3200.
- [78] H. Abe, T. Fukumoto, K. Nishioka, M. Arai, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Heterocycles* **2006**, 69, 217-222.
- [79] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376.
- [80] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.
- [81] A. Suzuki, *Proc. Jpn. Acad.* **2004**, 80, 359-371.
- [82] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442-4489.
- [83] F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 2419-2440.
- [84] C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095-3165.
- [85] J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2651-2710.
- [86] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3047-3101.
- [87] A. S. Miyaura N., *Chem. Rev.* **1995**, 2457-2483.
- [88] U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 370-378.
- [89] N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54-57.
- [90] A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9299-9307.
- [91] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.
- [92] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1871-1876.
- [93] J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1945-1947.

- [94] D. A. Widdowson, R. Wilhelm, *Chem. Commun.* **2003**, 578-579.
- [95] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.
- [96] H. Clavier, S. P. Nolan, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B* **2007**, *103*, 193-222.
- [97] N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973-2976.
- [98] F.-X. Felpin, T. Ayad, S. Mitra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2679-2690.
- [99] D. S. Matteson, J. D. Liedtke, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1526-1531.
- [100] H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013-2030.
- [101] T. M. M. Ishiyama, Norio Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
- [102] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1999**, *65*, 164-168.
- [103] M. Murata, T. Sambommatsu, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synlett* **2006**, 1867-1870.
- [104] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.
- [105] G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286.
- [106] S. Darses, J. P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325.
- [107] S. T. S. Kamisuki, Y. Mizushina, S. Hanashima, K. Kuramochi, S. Kobayashi, K. Sakaguchi, T. Nakata, F. Sugawara, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5695-5700.
- [108] R. G. Dushin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 655-659.
- [109] M. Altemöller, **2005**, Diplomarbeit.
- [110] L. M. Murray, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2003**, 1943-1946.
- [111] M. T. Barros, Christopher D. Maycock, R. Ventura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 166-173.
- [112] M. E. Krafft, J. W. Cran, *Synlett* **2005**, 1263-1266.
- [113] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586-3587.
- [114] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
- [115] M. Altemöller, J. Podlech, D. Fenske, *Eur. J. Org. Chem* **2006**, 1678-1684.
- [116] B. M. Trost, J. Florez, D. J. Jebraratam, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 613-615.
- [117] Y.-D. Wu, K. N. Houk, J. Florez, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3656-3664.
- [118] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 738-741.
- [119] K. Maruoka, T. Itoh, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4573-4576.
- [120] Y. Yamamoto, K. Maruoka, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 21-26.
- [121] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 1044-1046.

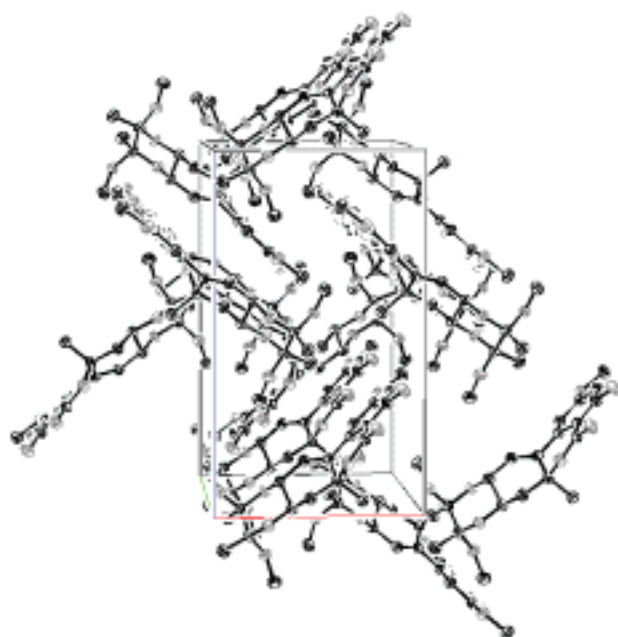
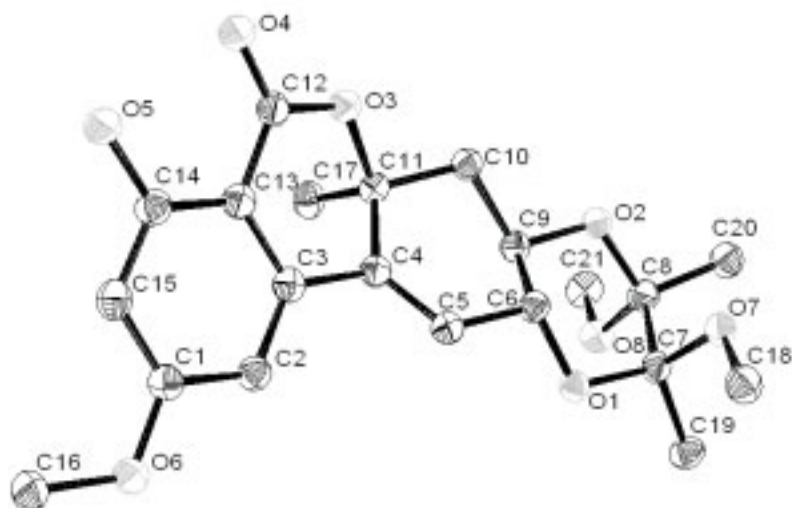
- [122] M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, B. Wenderoth, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441-1445.
- [123] M. T. Reetz, N. Harmat, R. Mahrwald, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 333-334.
- [124] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 33-43.
- [125] C. Alcaraz, U. Groth, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2480-2482.
- [126] M. T. Reetz, H. Haning, S. Stanchev, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6963-6967.
- [127] N. Greeves, L. Lyford, J. E. Pease, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 285-288.
- [128] R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807-832.
- [129] E. C. Ashby, S. A. Noding, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4371-4377.
- [130] M. Altemöller, J. Podlech, D. Fenske, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *7*, 1678-1684.
- [131] G. Cai, N. Bozhkova, J. Odingo, N. Berova, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7192-7198.
- [132] A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 65-104.
- [133] G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'auria, *Synthesis* **1982**, 245-258.
- [134] M. Frigero, M. Santagostino, *Tett. Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022.
- [135] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- [136] H. Tohma, Y. Kita, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 111-124.
- [137] M. J. Schultz, S. S. Hamilton, D. R. Jensen, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3343-3352.
- [138] F. E. B. Batt, Y. Kassab, F. Fache, *J. Org. Chem.* **2007**, 1869-1872.
- [139] M. Contelles, M. Bernabe, D. Ayala, B. Sanchez, *J. Org. Chem.* **2004**, *59*, 1234-1235.
- [140] J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003.
- [141] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- [142] D. P. Curran, M. H. Chen, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6265-6276.
- [143] H. C. Brown, M. M. Midland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 692-700.
- [144] M. Ikeda, H. Teranishi, K. Nozaki, H. Ishibashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1691-1697.
- [145] W. Kitching, Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2054-2055.
- [146] P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5200-5206.
- [147] L. E. Overman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 579-586.
- [148] C. R. Johnson, J. P. Adams, M. P. Braun, C. B. W. Senanayaka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 917-918.
- [149] R. Benhida, P. Blanchard, J. L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849-6852.

- [150] C. K. Sha, S. J. Huang, *Tett. Lett.* **1995**, 36, 6927-6928.
- [151] A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454-5459.
- [152] M. G. Banwell, A. J. Edwards, M. Essers, K. A. Jolliffe, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6839-6841.
- [153] C. Alves, M. T. Barros, C. D. Maycock, M. R. Ventura, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8443-8456.
- [154] J. A. Ferreira, J. W. Nel, E. V. Brandt, B. C. B. Bezuidenhoudt, D. Ferreira, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 1049-1056.
- [155] A. P. Guzikowski, S. X. Cai, S. A. Espita, J. E. Hawkinson, J. E. Huettner, D. F. Nogales, M. Tran, R. M. Woodward, E. Weber, J. F. W. Keana, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4643-4653.
- [156] S. Jinno, N. Otsuka, T. Okita, K. Inouye, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1276-1283.
- [157] A. Alam, Y. Takaguchi, H. Ito, T. Yoshida, S. Tsuboi, *Tetrahedron* **2005**, 61, 1909-1918.
- [158] T. Gehring, **2005**, Diplomarbeit.
- [159] H. D. Dakin, *Am. Chem. J.* **1909**, 42, 477-498.
- [160] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, **2005**.
- [161] M. B. Hocking, *Can. J. Chem.* **1973**, 51, 2384-2392.
- [162] M. Matsumoto, K. Kobayashi, Y. Hotta, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4740-4741.
- [163] B. A. McKittrick, R. Stevenson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 709-712.
- [164] L. Syper, *Synthesis* **1989**, 167-172.
- [165] Y. Ogata, Y. Sawaki, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3985-3991.
- [166] J. Beyer, S. Lang-Fuhrmann, A. Mühlbauer, W. Steglich, *Synthesis* **1998**, 1047-1051.
- [167] M. Mervic, E. Ghera, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7673-7678.
- [168] H. Heaney, A. J. Newbold, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6607-6609.
- [169] E. Pfeiffer, C. Herrmann, M. Altemöller, J. Podlech, M. Metzler, *Mol. Nutr. Food Res.* **2008**, 52, im Druck.
- [170] M. Metzler, G. Eisenbrand, *Toxikologie für Chemiker*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**.
- [171] E. Pfeiffer, B. Burkhardt, M. Altemöller, J. Podlech, M. Metzler, *Mycotoxin Res.* **2008**, eingereicht.
- [172] M. Fehr, G. Pahlke, J. Fritz, M. O. Christensen, F. Boege, M. Altemöller, J. Podlech, D. Marko, *Mol. Nutr. Food. Res.* **2008**, 52, im Druck.

-
- [173] P. R. Turner, W. A. Denny, *Mutat. Res.* **1996**, 355, 141-169.
- [174] D. D. Perrin, W. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth Heinemann, **1988**.
- [175] A. P. Guzikowski, S. X. Cai, S. A. Espitia, J. E. Hawkinson, J. E. Huettner, D. F. Nogales, M. Tran, R. M. Woodward, E. Weber, J. F. W. Keana, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4643-4653.
- [176] T. M. Nishinaga A., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1812-1817.
- [177] S. K. Banerjee, M. Manolopoulo, J. M. Pepper, *Can. J. Chem.* **1962**, 40, 2175-2177.

8. Kristallstrukturen

(6a*S*,7a*R*,9*S*,10*S*,11a*R*)-6a,7,7a,9,10,11a-hexahydro-4-hydroxy-2,9,10-trimethoxy-6a,9,10-trimethyl-5*H*-benzo[*c*][1,4]dioxin-[2,3-*g*]chromen-5-on (88)



Crystal data

$C_{21}H_{30}O_8$	$V = 1952.7 (7) \text{ \AA}^3$
$M_r = 410.45$	$Z = 4$
?, ?	$F_{000} = 880$
$a = 9.6760 (19) \text{ \AA}$	$D_x = 1.396 \text{ Mg m}^{-3}$
$b = 12.062 (2) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation
$c = 16.731 (3) \text{ \AA}$	$\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$\alpha = 90^\circ$	$\mu = 0.11 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 90^\circ$	$T = 373 (2) \text{ K}$
$\gamma = 90^\circ$	$T = 373 (2) \text{ K, ?}$
	$\times \times \text{ mm}$

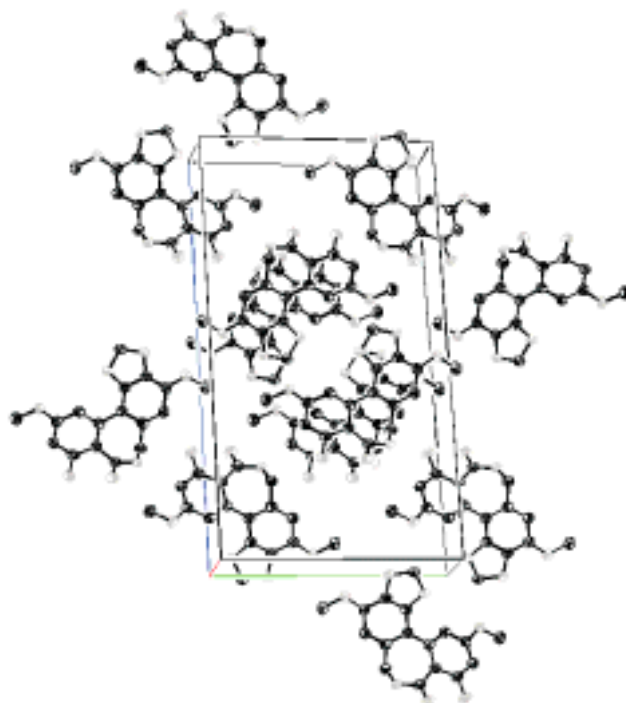
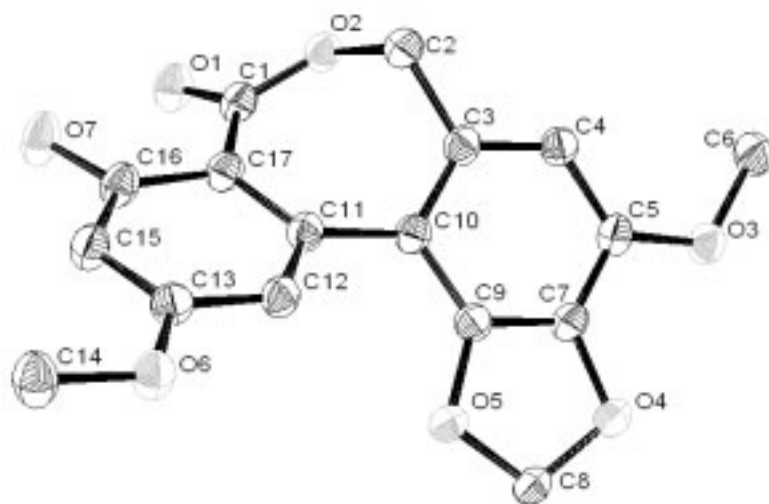
Data collection

Radiation source: fine-focus sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.069$
Monochromator: graphite	$\theta_{\text{max}} = 29.5^\circ$
$T = 373(2) \text{ K}$	$\theta_{\text{min}} = 2.1^\circ$
	$h = -13 \rightarrow 4$
9116 measured reflections	$k = -14 \rightarrow 16$
4382 independent reflections	$l = -23 \rightarrow 23$
3912 reflections with $I > 2\sigma(I)$	

Refinement

Refinement on F^2	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
Least-squares matrix: full	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.038$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1P)^2]$
$wR(F^2) = 0.108$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 0.81$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
4382 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19 \text{ e \AA}^{-3}$
366 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21 \text{ e \AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction correction: none
Secondary atom site location: difference Fourier map	Absolute structure: Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881
	Flack parameter: 0.00

2,9-Dimethoxy-4-hydroxy-10,11-methylenedioxy-dibenzo[*c,e*]oxepin-5-(7*H*)-on (150)



Crystal data

$C_{17}H_{14}O_7$	$Z = 4$
$M_r = 330.28$	$F_{000} = 688$
Monoclinic, $P2(1)/n$	$D_x = 1.546 \text{ Mg m}^{-3}$
$a = 4.0360 (8) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation
$b = 13.815 (3) \text{ \AA}$	$\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$c = 25.478 (5) \text{ \AA}$	$\mu = 0.12 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 92.40 (3)^\circ$	$T = 153 (2) \text{ K}$
$V = 1419.3 (5) \text{ \AA}^3$	$T = 153 (2) \text{ K, ?}$
	$0.48 \times 0.22 \times 0.10 \text{ mm}$

Data collection

Bruker P4 diffractometer	2195 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: fine-focus sealed tube	$R_{\text{int}} = 0.091$
Monochromator: graphite	$\theta_{\text{max}} = 27.1^\circ$
$T = 153(2) \text{ K}$	$\theta_{\text{min}} = 1.6^\circ$
ω scans	$h = -4 \rightarrow 5$
Absorption correction: none	$k = -17 \rightarrow 17$
11115 measured reflections	$l = -32 \rightarrow 32$
3115 independent reflections	

Refinement

Refinement on F^2	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
Least-squares matrix: full	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.047P)^2]$
$wR(F^2) = 0.103$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$S = 0.98$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
3115 reflections	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.18 \text{ e \AA}^{-3}$
274 parameters	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.20 \text{ e \AA}^{-3}$
Primary atom site location: structure- invariant direct methods	Extinction correction: SHELXL, $F_c^* = kF_c[1 + 0.001 \times F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$
Secondary atom site location: difference Fourier map	Extinction coefficient: 0.025 (2)

9. Anhang

9.1 Publikationsliste

Publikationen

1. „*Total Synthesis of Dehydroaltenuene A. Revision of the Structure and Total Synthesis of Dihydroaltenuene B*“, M. Altemöller, J. Podlech, *J. Nat. Prod.*, im Druck.
2. „*Total Synthesis of Neoaltenuene*“, M. Altemöller, J. Podlech, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2275-2282.
3. „*Total Synthesis of Graphislactones A, C, D and H, and of Ulocladol. Total Synthesis of the Originally Proposed and Revised Structures of Graphislactones E und F*“, M. Altemöller, T. Gehring, J. Cudaj, J. Podlech, H. Goesmann, C. Feldmann, A. Rothenberger, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2130-2140.
4. „*Total Synthesis of Altenuene and Isoaltenuene*“, M. Altemöller, J. Podlech, D. Fenske, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1678-1684.
5. „*Glucoronidation of the mycotoxins alternariol and alternariol-9-methyl ether in vitro: chemical structures of glucuronides and activities of human UDP-glucuronosyltransferase isoforms*“, E. Pfeiffer, C. Schmit, B. Burkhardt, M. Altemöller, J. Podlech, M. Metzler, *Mycotoxin Res.*, **2009**, doi: 10.1007/s12550-008-0001-z.
6. „*Oxidative in vitro metabolism of the Alternaria toxins altenuene and isoaltenuene*“, E. Pfeiffer, C. Herrmann, M. Altemöller, J. Podlech, M. Metzler, *Mol. Nutr. Food Res.*, im Druck.
7. „*Alternariol acts as a topoisomerase poison, preferentially affecting the II isoform*“, M. Fehr, G. Pahlke, J. Fritz, F. Boege, M. Altemöller, J. Podlech, D. Marko, *Mol. Nutr. Food Res.* **2009**, 53, 452-459.
8. „*Activities of human recombinant cytochrome P450 isoforms and human hepatic microsomes for the hydroxylation of Alternaria toxins*“, E. Pfeiffer, B. Burkhardt, M. Altemöller, J. Podlech, M. Metzler, *Mycotoxin Res.* **2008**, 24, 117-123.

Poster

1. „Totalsynthese von *Alternaria*-Metaboliten, GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2007, Ulm, 16.-19. September 2007.
2. „Synthesis of *Alternaria*-Metabolites and Graphis lactones“, 2nd European Chemistry Congress, 16.-20. September Turin.

Vorträge

1. „Erste Totalsynthese von Altenuen und Isoaltenuen“, 1. Jülich-Karlsruher Treffen, Forschungszentrum Jülich, 23.-24. September 2005.
2. „Totalsynthese von *Alternaria*-Toxinen, Tag der Organischen Chemie der Universität Stuttgart, 13. Oktober 2006.

9.2 Lebenslauf

Persönliche Daten	
Adresse	Degenfeldstrasse 15 76131 Karlsruhe
Telefon	0176/24039450
E-mail	martina.altemoeller@ioc.uka.de
geboren	02.08.1978 in Beckum



Ausbildung

seit November 2008	Universität Karlsruhe (TH)
Postdoktorat	In der Gruppe von Prof. Dr. J. Podlech
07.2005-10.2008	Universität Karlsruhe (TH)
Promotion	Titel der Arbeit: Synthese von <i>Alternaria</i> -Metaboliten und Graphislactonen Betreuer: Prof. Dr. J. Podlech Promotionsstipendium der Jürgen Manchot Stiftung
01.2005-06.2005	Universität Stuttgart/Universität Karlsruhe (TH)
Diplomarbeit	Titel der Arbeit: Erste Totalsynthese von Altenuen und Isoaltenuen Betreuer: Prof. Dr. J. Podlech (Karlsruhe) formale Betreuung: Prof. Dr. A. S. H. Hashmi (Stuttgart)
10.1998-07.2005	Universität Stuttgart (TH)
Chemiestudium	Abschluss: Chemie-Diplom
08.1989-06.1998	Beckum
Gymnasium	Albertus-Magnus Gymnasium Abschluss: Abitur
08.1985-06.1989	Beckum-Vellern
Grundschule	Kardinal von Galen Grundschule

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Bei Prof. Dr. Joachim Podlech möchte ich mich für die interessante Themenstellung und das angenehme Arbeitsklima danken.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung während des gesamten Studiums. Ohne euch wäre dieses Studium nicht möglich gewesen!

Einen großen Beitrag zum Erfolg dieser Arbeit hatte Tobias. Danke für deine Unterstützung und das Ertragen meiner Launen. Meinen Karlsruher Freunden Sylvia, Nicole, Tina, Mickael, Sascha, Anne und Moritz möchte ich für die vielen lustigen Pausen und langen Abende und die Unterstützung bei allen Problemen herzlich danken.

Den Kooperationspartnern, den Arbeitskreisen von Prof. Manfred Metzler und Prof. Doris Marko danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Hilfsbereitschaft.

Danken möchte ich auch Pia Lang und Annelie Kuiper für die vielen oft langwierigen NMR-Messungen, sowie Angelika Kernert und Ingrid Rossnagel für die Messung der IR-, MS, UV-VIS-Spektren und der Elementaranalysen. Für die Messungen der CD-Spektren und MALDI-Spektren gebührt Dr. Jochen Bürck und Peter Grünefeld Dank.

Bei Andreas Rapp und Norbert Foitzik bedanke ich mich für die nette Zusammenarbeit während der Praktikumsbetreuung.

Zu guter Letzt danke ich der Jürgen Manchot Stiftung für die finanzielle Unterstützung während der Promotion.

