

A. ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Die Totalsynthese von Naturstoffen ist eine sehr facettenreiche Aufgabe, für deren Beherrschung es, vor allem bei der Herstellung komplexer Verbindungen und deren gezielter Veränderung, einer umfassenden Beachtung stereo- und regioselektiver Methoden bedarf. Dies setzt ein vielschichtiges Wissen über die Startmaterialien, Reagenzien und die Reaktionsmechanismen zur Planung der Syntheseroute voraus. Im Jahr 1828 begründete Friedrich Wöhler durch die Synthese von Harnstoff die Disziplin der organischen Chemie.¹ R. B. Woodward berichtete 1944 von der ersten Totalsynthese des Chinins und wurde 1965 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.² Von E. J. Corey, der 1990 den Nobelpreis erhielt, wurde das Konzept der retrosynthetischen Analyse,³ ein wichtiges Mittel zur Entwicklung gezielter Synthesestrategien, eingeführt und somit die Planung der Syntheserouten revolutioniert. Die Bedeutung der Totalsynthese von Naturstoffen liegt zum einen in der Bestimmung der absoluten und relativen Konfiguration dieser Verbindungen, welche trotz Anwendung moderner spektroskopischer Verfahren wie NMR-Spektroskopie und Einkristalldiffraktion in manchen Fällen fehlerhaft ist. Zum anderen erlaubt die Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu einem Naturstoff die Darstellung von Analoga; so dienen Naturstoffe häufig als Leitstrukturen bei der Entwicklung von Arzneimitteln. Des Weiteren können viele Naturstoffe aus den sie produzierenden Organismen lediglich in geringen Mengen isoliert werden, sodass auch aus diesem Grund ein synthetischer Zugang zu diesen Verbindungen notwendig ist, um die biologische Aktivität untersuchen zu können. Von erheblicher Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Übertragbarkeit der Totalsynthese auf industrielle Prozesse. Diesbezüglich müssen die Substrate und Reaktionsbedingungen sinnvoll gewählt werden, um eine möglichst ökonomisch und ökologisch sinnvolle Synthese zu gewährleisten. Die Notwendigkeit von enantioselektiven Synthesen von Naturstoffen und Analoga ergibt sich aus dem Befund, dass Enantiomere häufig unterschiedliche biologische Aktivitäten aufweisen. Für eine derartige Syntheseführung kann von einem chiralen Kohlenstoffpool ausgegangen werden, oder es können Desymmetrisierungsreaktionen, chirale Auxiliare sowie enantioselektive und enantiomer-differenzierende Reaktionen eingesetzt werden.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung eines stereoselektiven Zugangs zu funktionalisierten dimeren Tetrahydroxanthenonen. Hierbei spielen die Anwendung einer enantioselektiven Palladium-katalysierten Wacker-Oxidation und einer diastereoselektiven



Sharpless-Bishydroxylierung eine zentrale Rolle bei dem Aufbau der Tetrahydroxanthenonstruktur. Das Tetrahydroxanthenon-System stellt das Grundgerüst einer Vielzahl komplexer Naturstoffe mit hoher struktureller Diversität dar, welche eine interessante, breitgefächerte biologische Aktivität aufweisen wie zum Beispiel die Dicerandrole⁴ und Phomoxanthone.⁵ Zusätzlich wird in dieser Arbeit ein Zugang zu Derivaten des Hsp-47 Inhibitors dargestellt, welche anschließend in Kooperation mit Herrn Prof. Zimmermann in der pharmakologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen auf ihre Fähigkeit untersucht werden, die Entwicklung von Herzmuskelzellen zu beeinflussen.

2 Naturstoffe mit einem Tetrahydroxanthenon-Gerüst⁶

Aus verschiedenen Pflanzen, Bakterien und Pilzen können Sekundärmetabolite mit interessanten strukturellen und biologischen Eigenschaften, welche ein Tetrahydroxanthenongerüst als gemeinsames Strukturmerkmal aufweisen, isoliert werden. Während Primärmetabolite, wie Kohlenhydrate und Aminosäuren verstoffwechselt werden, dienen die Sekundärmetabolite z.B. der Anlockung, Verteidigung oder als Signalstoffe. Allerdings ist die Funktion der Sekundärmetabolite in vielen Fällen noch unbekannt.

2.1 Vorkommen, Struktur und biologische Aktivität

Die größte bisher bekannte Klasse von Pilzmetaboliten, die ein Tetrahydroxanthenon-Gerüst aufweisen, sind die Secalonsäuren, welche erstmals von F. Kraft aus dem Mutterkorn, dem auf Getreide wachsenden Mycel des Schlauchpilzes *Claviceps purpurea*, isoliert wurden.⁷ Die Untersuchungen zur Strukturaufklärung von B. Franck und Mitarbeiter führten zu der Erkenntnis, dass es sich bei den Secalonsäuren um Dimere handelt, welche aus Tetrahydroxanthenon-Monomeren aufgebaut sind (Abbildung 1).^{8,9,10,11,12}

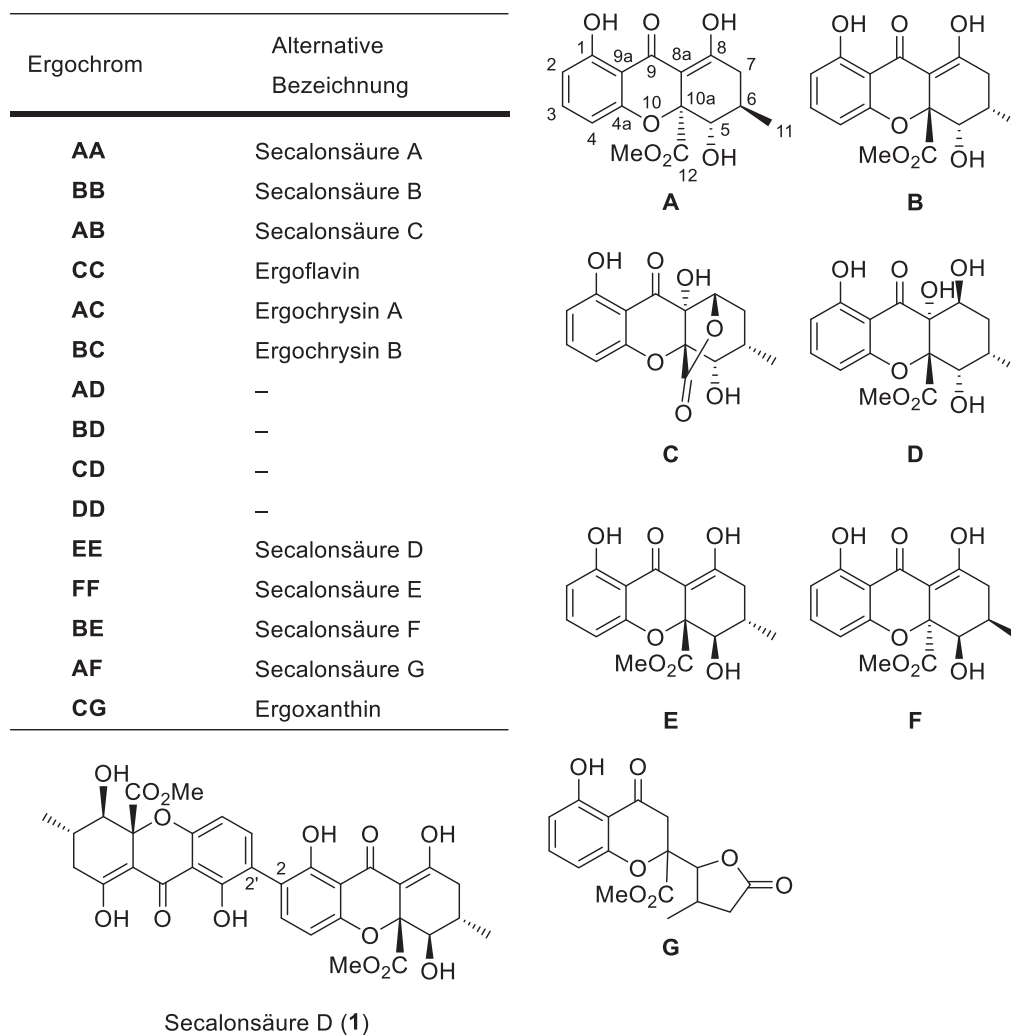


Abbildung 1: Struktur der Ergochrome mit Verknüpfungsschema.

Diese Monomere sind über eine 2,2'-Biarylbindung verknüpft.^{13,14} Dieser dimere Charakter der Secalonsäuren und verwandter Verbindungen wie der Ergochryesine wurde bei der von Franck eingeführten Nomenklatur berücksichtigt. Aufgrund ihres Vorkommens im Mutterkorn (Ergot) und der hellgelben Farbe (gr. Chromos) werden diese als Ergochrome bezeichnet. Hierbei folgt dem gemeinsamen Stammnamen die Angabe des Monomers, z.B. Ergochrom AA (Secalonsäure A). Bisher wurden sieben Monomere identifiziert, die sich sowohl in der relativen als auch in der absoluten Konfiguration unterscheiden. Die als Homodimere (z.B. Secalonsäure A) oder Heterodimere (z.B. Secalonsäure C) vorkommenden Secalonsäuren A-G konnten bereits isoliert werden.^{15,16,17} Die Secalonsäuren wurden nicht nur aus *Claviceps purpurea* sondern auch aus weiteren Pilzspezies und Flechten isoliert und zeigten ein großes Spektrum an biologischer Aktivität, die neben zytostatischen auch antibakterielle Wirkungen umfasst.^{18,19} Die bemerkenswerteste Eigenschaft der Secalonsäure D (1) ist allerdings die Inhibierung der HIV-Protease,²⁰ wobei jedoch neben einer

vergleichsweise hohen Akuttoxizität²¹ sowohl zytotoxische²² als auch teratogene²³ Effekte beschrieben wurden. Die Dicerandrole (**2**)⁴, (Abbildung 2), welche aus dem auf der Minze *Dicerandra frutescens* wachsenden Pilz *Phomopsis Longicolla* isoliert werden konnten, besitzen eine ähnliche Struktur wie die Secalonsäuren und weisen ebenfalls antibakterielle und schwache zytostatische Eigenschaften auf. Die Monomere der Dicerandrole (**2a**, **2b**, **2c**) sind ebenso wie die der Secalonsäuren über eine 2,2'-Biarylbindung miteinander verknüpft. Die Struktur der Dicerandrole wurde von Clardy et al.⁴ obenpostuliert und von Proksch et al.²⁴ überarbeitet. Eine Kristallstruktur zur Klärung der absoluten Konfiguration wurde noch nicht publiziert. Neben der Acetylierung der Hydroxylgruppen an C-5 besteht der Hauptunterschied zu den Secalonsäuren darin, dass das Kohlenstoffatom C-12 in einer partiell reduzierten Form vorliegt. Die stärkste antibakterielle Aktivität gegen Gram-positive Bakterien wie z.B. *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis* zeigt das Dicerandrol A (**2a**), welches zwei freie Hydroxygruppen an C-12 und C-12' aufweist. Das aus *Usnea hirta* isolierte Hirtusneanosid (**3**) weist eine α -verknüpfte L-Rhamnopyranosid-Einheit an C-12²⁵ und eine inhibitorische Wirkung auf das Wachstum Gram-positiver Bakterien auf. Die Naturstoffklasse der Phomoxanthe (**4a**, **4b**), welche aus dem Pilz *Phomopsis Longicolla* isoliert wurde und eine signifikante Aktivität gegenüber dem Malariaparasiten *Plasmodium falciparum* sowie dem Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis* hat, besitzt eine andere Verknüpfung der Monomeren. Hierbei wird die Biarylverknüpfung in der 4,4'- bzw. 2,4'-Position realisiert.⁵ Die Struktur der Phomoxanthe wurde von Isaka et al.⁵ bestimmt und die absolute Konfiguration wird kontrovers diskutiert.^{5,24} Bei Rugulotrosin (**5a**, **5b**), welches ein Pilzmetabolit des *Penicillium*-Stammes ist,²⁶ liegt im Falle von Rugulotrosin A (**5a**) eine den Secalonsäuren (**1**) und im Falle von Rugulotrosin B (**5b**) eine dem Phomoxanthon B (**4b**) analoge Verbrückung vor. Gegen Gram-positive Bakterien besitzen beide Verbindungen eine antibakterielle Aktivität.

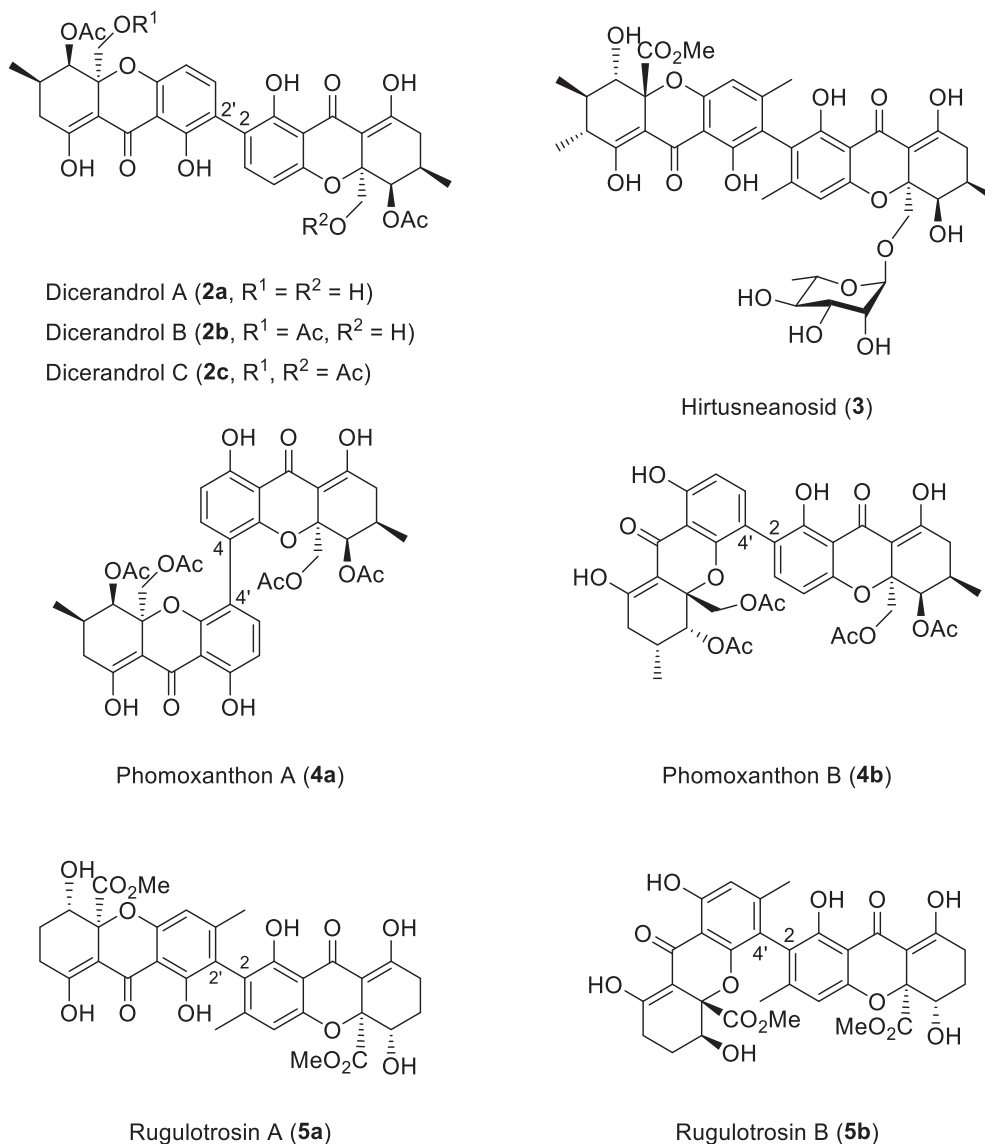
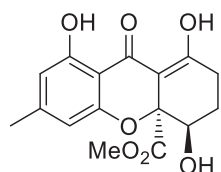


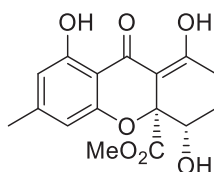
Abbildung 2: Weitere Tetrahydroxanthenon-Naturstoffe mit dimerer Struktur.

Fälschlicherweise wurden früher die Monomere der Rugulotrosine (**5a/b**) als α -Diversonolsäureester (**6**) bezeichnet, welche zuvor zusammen mit dem Epimer β -Diversonolsäureester *epi*-(**6**) aus *Penicillium diversum* isoliert wurden (Abbildung 3).²⁷ Dies beruhte auf der falschen Bestimmung der Struktur der Diversonolsäureester,²⁸ welche mittlerweile durch Totalsynthese und Vergleich mit den veröffentlichten spektroskopischen Daten aufgeklärt und mittels Röntgenstrukturdaten bestätigt wurden.²⁹ Die Rugulotrosine (**5**) werden durch die Monomere des Blennolid C (**7**) aufgebaut. Der Sekundärmetabolit aus *Penicillium diversum*, Diversonol (**8**) und die Monodictysine (**9**), die aus dem Pilz *Monodictys putredinis* aus dem Gewebe mariner Algen isoliert wurden³⁰, besitzen im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Verbindungen eine Methylgruppe an C-4a³¹ anstelle eines Methylester- oder einer Hydroxymethyleinheit. Durch Inhibierung des

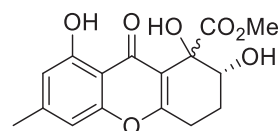
Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A, welches an der metabolischen Aktivierung von Präkarzinomen zu Karzinomen beteiligt ist, weisen die Monodictysine (**9**) eine chemoprotektive Wirkung auf.



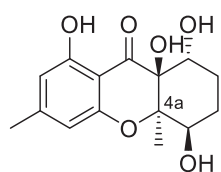
früher: β -Diversonolsäureester
heute: Blennolid C (**7**)



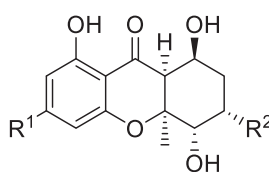
früher: α -Diversonolsäureester
heute: *epi*-Blennolid C *epi*-(**7**)



Diversonolsäureester (**6**)
(revidierte Struktur)



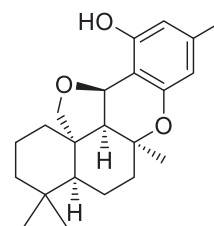
Diversonol (**8**)



Monodictysin A (**9a**, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{OH}$)

Monodictysin B (**9b**, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$)

Monodictysin C (**9c**, $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3$)



(-)-Siccanin (**10**)

Abbildung 3: Natürlich vorkommende monomere Xanthon-Derivate.

Das aus dem Pilz *Helminthosporium siccans* isolierte³² (-)-Siccanin (**10**) weist wie das Diversonol (**8**) ebenfalls ein Tetrahydroxanthenon-Gerüst auf, wobei anstelle einer Carbonylgruppe ein Ether vorliegt. (-)-Siccanin (**10**) besitzt durch Interaktion mit der mitochondrialen Succinat-Dehydrogenase³³ bei einer Konzentration von 3 mg/mL eine inhibitorische Wirkung auf das Wachstum des Demartophyten-Erregers *Trichophyton mentagrophytes*.^{34,35,36} Die Isolierung einiger Hemisecalonsäuren und einiger Derivate aus den endophytischen Pilzen *Blennoria sp.* von *Carpobrotus edulis* gelang K. Krohn.²⁸ Hierbei wurden unter anderem die Secalonsäure B (**11**), die Ergochrome B (**12a**) bzw. E (**12b**) und das dimere Blennolid G (**13**) gefunden (Abbildung 4). Ein Monomer des Blennolid G (**13**) sowie die Blennolide D-F (**14a-c**) besitzen ein hydrobenzopyranosubstituiertes γ -Lacton und stellen Umlagerungsprodukte der Ergochrome B (**12a**) und E (**12b**) dar.

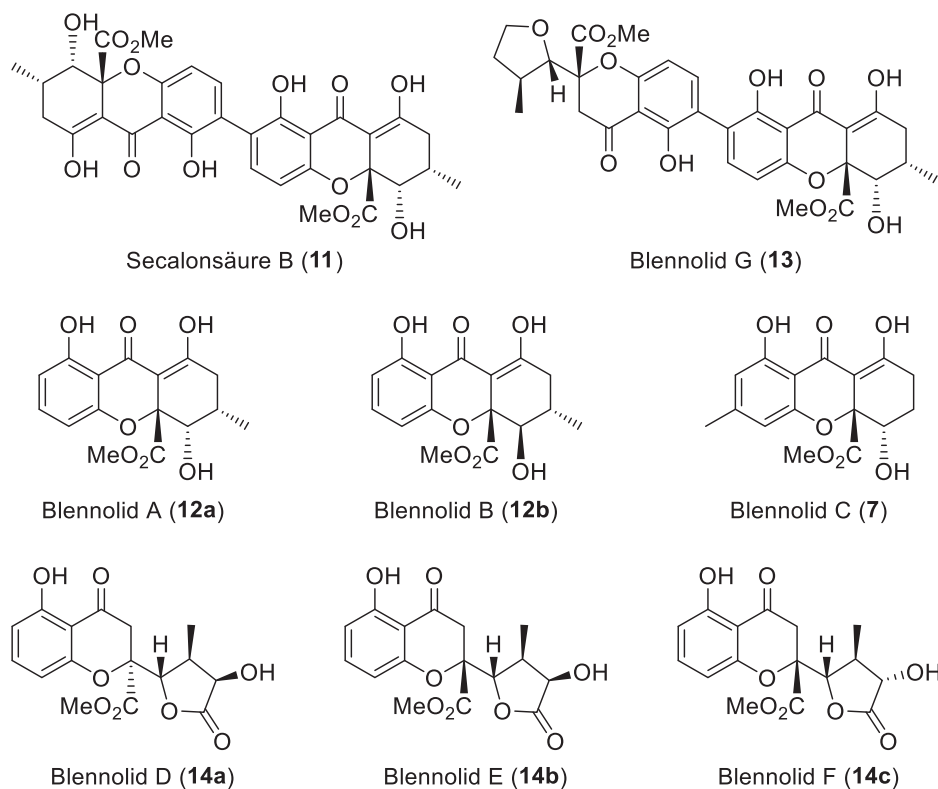


Abbildung 4: Aus *Blennoria* sp. isolierte Ergochrome und die aus ihnen durch Umlagerung hervorgegangenen Verbindungen, die γ -Lactone Blennolid D-F (14a-c).

2.2 Biosynthese von Polyketiden

Die beschriebenen Naturstoffe mit einem Tetrahydroxanthenon-Gerüst gehören zu der Klasse der Polyketide, welche in ihren chemischen Strukturen und pharmakologischen Eigenschaften sehr heterogen zusammengesetzt sind und deren Biosynthese über Poly- β -Ketoester verläuft.³⁷

2.3 Grundlagen der Polyketid-Biosynthese

Obwohl viele Polyketide, welche eine der größten Klassen der Naturstoffe darstellen aufgrund ihrer biologischen Aktivität eine große pharmakologische Bedeutung als antibakterielle Wirkstoffe, Zytostatika, Fungizide oder Immunsuppressiva besitzen ist deren Funktion oftmals unbekannt. Die Einteilung hinsichtlich struktureller Merkmale kann in eine aromatische³⁸ und eine aliphatische³⁹ Hauptgruppe erfolgen, wobei sich die letztere in die Untergruppen der Makrolide, Polyether und Polyene unterteilen lässt (Abbildung 5). Die strukturelle Vielfalt der Polyketide reicht von einfachen Aromaten bis hin zu makrozyklischen Lactonen.

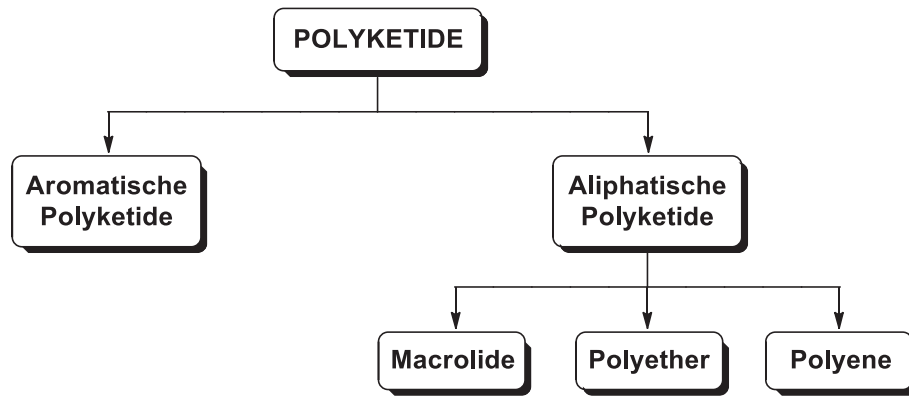


Abbildung 5: Einteilung der Polyketide.

Die Biosynthese der Polyketide erfolgt durch pflanzliche sowie mikrobielle Polyketidsynthesen und verläuft nach einem dem Fettsäureaufbau ähnlichen Mechanismus, wobei das Grundgerüst durch mehrfach nacheinander erfolgende Kondensation aktivierter niedermolekularer Carbonsäurebausteine aufgebaut wird. Die Polyketidsynthesen können aufgrund ihrer verschiedenen Funktionalität in drei Typen unterteilt werden.⁴⁰ Während es sich bei den Polyketidsynthesen des Typs I in Pilzen und Pflanzen um lineare, multifunktionale Proteine handelt, in denen alle für die Biosynthese erforderlichen aktiven Zentren lokalisiert sind und in denen die für den Kettenaufbau benötigten Domänen iterativ durchlaufen werden,⁴¹ sind die Polyketidsynthesen des Typs I in Bakterien modular organisiert und nicht iterativ.⁴² Die Typ II-Polyketidsynthesen der Bakterien stellen Multienzymkomplexe dar, die aus diskreten, monofunktionalen Enzymen aufgebaut sind, und bei denen ein und dieselbe Domäne mehrfach verwendet wird,^{40b,43} wohingegen die Polyketidsynthesen des Typs III sowohl in Pflanzen als auch in Bakterien vorkommen und aus zwei identischen Untereinheiten bestehen, welche ein Homodimer bilden.⁴⁰ Die Polyketidsynthesen des Typs I synthetisieren vor allem reduzierte Polyketide, während an den Typ II meist aromatische Polyketide entstehen. Die Typ III-Polyketidsynthesen steuern neben der Kondensation der aktivierten Carbonsäurebausteine auch die nachfolgende Zyklisierung sowie Aromatisierung. Die Enzymaktivität dieser Polyketidsynthesen umfasst Transferasen, zur Übertragung der aktivierten Carbonsäurebausteine wie Acetyl-CoA (AT) und Malonyl-CoA (MAT). Dehydratasen (DH) dienen zur Eliminierung von Wasser aus β -Hydroxythioestern unter Bildung von α,β -ungesättigten Thioestern, während Enolreduktasen (ER) Doppelbindungen zu Einfachbindungen reduzieren. Die Kondensation der Bausteine im C-C Verknüpfungsschritt wird durch β -Ketoacylsynthesen (KS) realisiert, wohingegen die β -Ketoacylreduktasen (KR) die Reduktion von β -Ketothioestern zu

β -Hydroxythioestern ermöglichen. Die Hydrolyse der Thioester von der Polyketidsynthase wird durch die Thioesterase (TE) katalysiert.

2.4 Biosynthese der Phomoxanthere und Dicerandrole

Durch Fütterungsexperimente und arbeiten zur Strukturaufklärung konnte B. Franck *et al.* das Antrachinon Emodin (**15**) als Schlüsselintermediat in der Biosynthese von Tetrahydroxanthenonen identifizieren.^{44,45,46,47} Zusätzlich konnten durch die Isolierung und Strukturaufklärung von Polyketiden aus dem Pilz *Phomopsis Longicolla* durch Proksch *et al.* weitere wichtige Intermediate identifiziert werden.²⁴ Emodin (**15**) wird durch Kondensation und Zyklisierung aus dem C₁₆-Oktaketid (**16**) gebildet, welches aus der Kondensation von einem Molekül Acetyl-Coenzym A (**17**) und sieben Molekülen Malonyl-Coenzym A (**18**) hervorgeht. Emodin (**15**) könnte nun durch eine enzymatisch vermittelte oxidative Ringöffnung zwischen C-4a und C-10 in das Benzophenon Monodictyphenon (**19**) umgewandelt werden.⁴⁸ Das Benzophenon **19** könnte enzymatisch durch oxidative Phenolkupplung in das Xanthon **20** überführt werden, welches anschließend durch Dimerisierung, wie bereits durch Kurobane *et al.* für ähnliche Intermediate in der Synthese der Secalonsäuren postuliert, zu den Phomoxanthon A (**4a**) und Dicerandrolen (**2a**, **2b**, **2c**) umgesetzt werden kann.⁴⁹

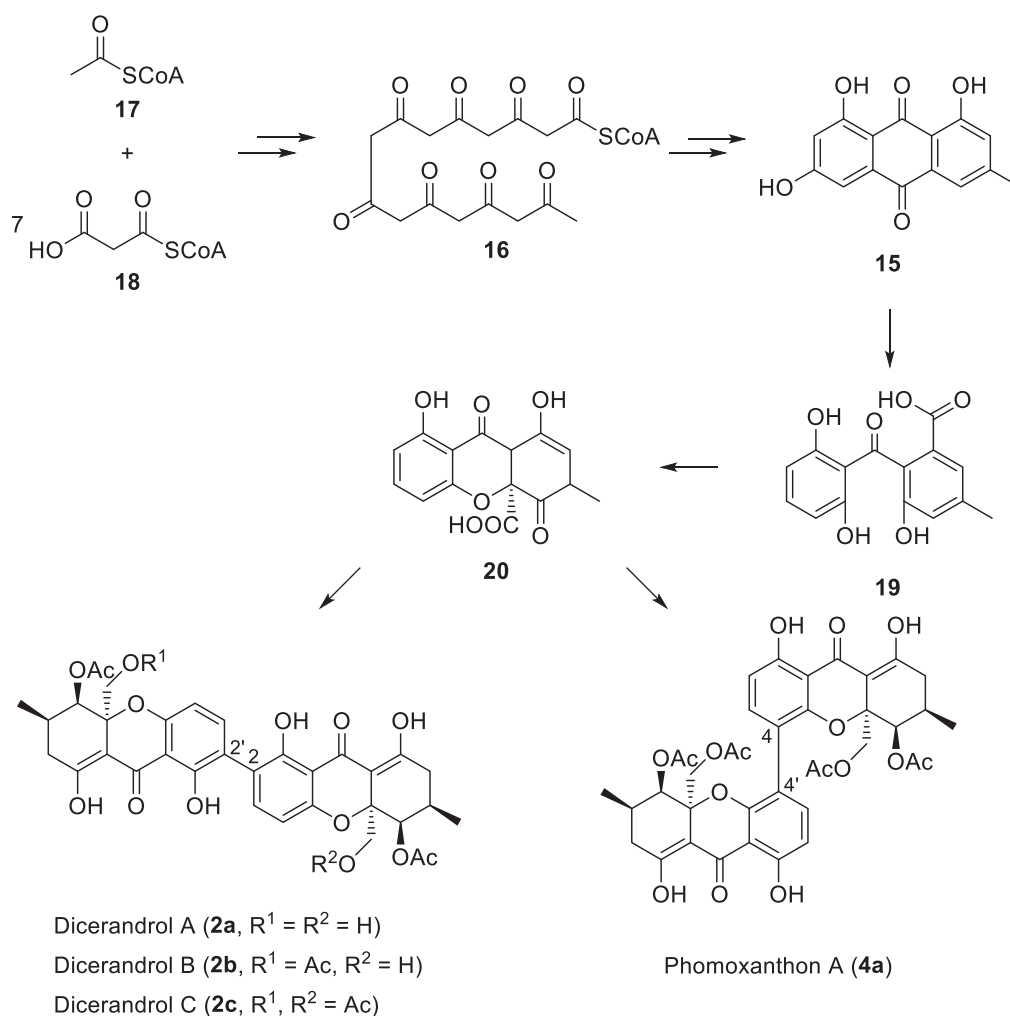


Abbildung 6: Biosynthese der Phomoxanthone und Dicerandrole.

2.5 Synthese von Tetrahydroxanthenonen

Da Naturstoffe, welche ein Tetrahydroxanthenon-Gerüst tragen, vielfältige biologische Aktivitäten aufweisen, besteht ein großes Interesse an der Bereitstellung einer ausreichend großen Substanzmenge verschiedener Tetrahydroxanthenone zur biologischen Evaluation dieser vielversprechenden Leitstruktur.

Die erste Totalsynthese eines Tetrahydroxanthenons erfolgte bereits 1973 von B. Franck *et al.* durch die Synthese von racemischen Hemisecalonsäure-Derivaten (Abbildung 7).⁵⁰ Der hierbei gewählte biomimetische Syntheseweg war angelehnt an die postulierte Biosynthese der Ergochrome. Im ersten Reaktionsschritt erfolgte die Bildung des peralkylierten Hydroxyacetophenon-Derivats **21** aus dem Säurechlorid **22** und der lithiierten Spezies **23**. Nach anschließender Entfernung der Schutzgruppen wurde das 1,4-Hydrochinon mittels Eisen(III)-chlorid zum Chinon **24** oxidiert. Die Zyklisierung zum racemischen Dihydroxanthenon **25** erfolgte unter milden basischen Bedingungen und wurde gefolgt von

der diastereoselektiven Reduktion des Ketons an C-4 mit anschließender Hydrierung der nicht enolischen Doppelbindung zum Hemisecalonsäure-A-Derivat **26**, welches als racemisches Gemisch erhalten wurde.

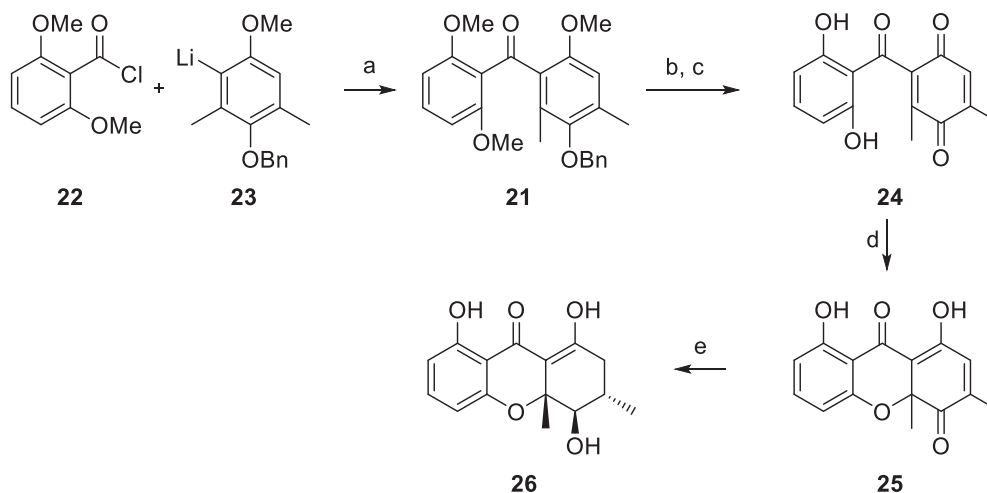


Abbildung 7: Synthese eines Hemisecalonsäurederivates nach B. Franck: a) Et₂O, 60%. b) 1. H₂, Pd/C, EtOAc/MeOH; 2. BBr₃, CH₂Cl₂, 56%. c) FeCl₃, H₂O/Aceton, 88%. d) Na₂CO₃, MeOH/H₂O, 75%. e) 1. NaBH₄, MeOH, 48%; 2. H₂, Pd/C, MeOH, 32%.

Die erste Totalsynthese eines natürlich vorkommenden Tetrahydroxanthenons gelang Bräse *et al.* mit der Synthese von racemischen Diversonol *rac*-**(8)** (Abbildung 8).⁵¹ Hierbei gelang die Bildung des racemischen Tetrahydroxanthenons **27** ausgehend von Salicylaldehyd (**28**) und 4-Hydroxycyclohexanon (**29**) unter Verwendung eines Domino-oxa-Michael/Aldol-Prozesses. Nach anschließender MEM-Schätzung der Hydroxyfunktion an C-4 konnte die diastereoselektive Einführung einer Hydroxyfunktion an C-9 durch die Bildung von Bromhydrin mittels TBABr₃ realisiert werden. Hierbei trat als Nebenreaktion eine zusätzliche Bromierung des aromatischen Kerns auf, welche unter Verwendung von DABCO unter Eliminierung von Bromwasserstoff das α,β -ungesättigte Keton **32** lieferte. Anschließende Ley-Oxidation führte zum Keton **33** welches mittels diastereoselektiver konjugierter Addition unter Verwendung von Cyanocuprat MeCu(CN)Li zu **34** umgesetzt wurde. Dehalogenierung durch Brom/Lithium-Austausch mittels *t*BuLi und Protonierung gefolgt von der diastereoselektiven Hydroxylierung an C-9a mit MMPP und einer ebenfalls diastereoselektiven Reduzierung des Ketons an C-1 sowie der Spaltung des Methylethers an C-9 lieferte das racemische Diversonol (**8**). Ausgehend von **33** gelang Bräse *et al.* in 2008 die Totalsynthese von racemischen Blennolid C (**7**).⁵² Hierzu wurde das α,β -ungesättigte Diketon **33** entsprechend der von J. D. Hepworth entwickelten Methodik⁵³ mittels einer Thiomethylithium-Spezies in einer diastereoselektiven konjugierten 1,4-Addition zu

Verbindung **36** umgesetzt, welche nach Brom/Lithium-Austausch mittels *t*BuLi und nachfolgender Protonierung Verbindung **37** lieferte. Die Synthese des racemischen Blennolids C (**7**) wurde nun durch eine Quecksilber(II) medierte oxidative Methanolyse des Orthothioesters mit anschließender Methyletherspaltung an C-8 realisiert.

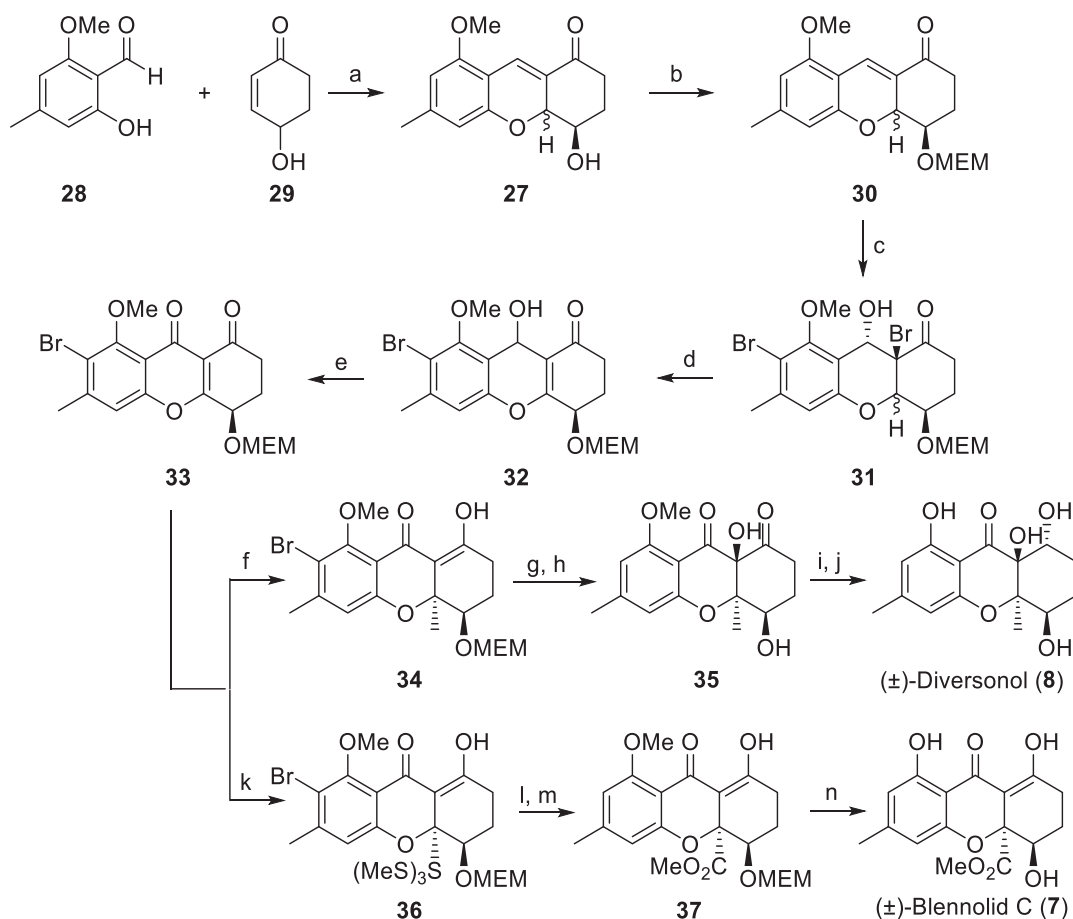


Abbildung 8: Totalsynthese des racemischen Diversonols (**8**) sowie des Blennolids C (**7**) nach S. Bräse *et al.*: a) 1. Imidazol, Dioxan/H₂O, Ultraschall, 7 d, 61%, d.r. = 1.5:1; b) MEMCl, *i*Pr₂NEt, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 75%. c) TBABr₃, THF/H₂O, RT, 5 h, 52%; d) DABCO, Dioxan, RT, 16 h, 53%. e) TPAP (10 mol%), NMO, CH₂Cl₂/MeCN, Ultraschall, 40%. f) MeLi, CuCN, Et₂O, -78 °C, 5 h, 52%. g) *t*BuLi, THF, -78 °C, NaHCO₃, 4 h, 93%; h) MMPP, EtOH, RT, 5 h, 57%; i) BBr₃, CH₂Cl₂, RT, 7 h, 40%; j) NaBH₄, MeOH, -78 °C, 20 min, 66%; k) LiC(SMe)₃, THF, -78 °C, 12 h, 20%; l) *t*BuLi, THF, -78 °C, 30 min dann H₂O, 96%. m) HgCl₂, HgO, MeOH/H₂O, RT, 18 h, 100%; n) BBr₃, CH₂Cl₂, RT, 5 h 23%.

Dieser Syntheseweg liefert einen Zugang zu racemischen Diversonol (**8**) mit einer sehr niedrigen Gesamtausbeute von 0.4% sowie zu dem racemischen Blennolid C (**7**) mit 0.2%. In 2007 wurde durch Cordova *et al.* bereits eine enantioselektive organokatalysierte Variante des Domino-oxa-Michael/Aldol-Prozesses entwickelt,⁵⁴ welche unter Verwendung des chiralen Pyrrolidins **41** (Abbildung 9) das Tetrahydroxanthanon (*R*)-**40** in hoher Enantiomerenreinheit sowie moderater Ausbeute lieferte. Allerdings gelang die

enantioselektive Synthese eines Tetrahydroxanthenon-Derivates mit einer Hydroxygruppe an C-4 nicht.

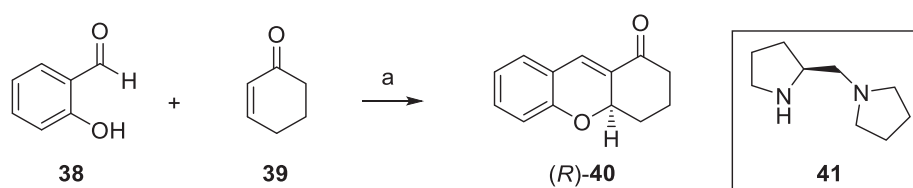


Abbildung 9: Enantioselektive Synthese von Tetrahydroxanthenon (*R*)-**40** nach A. Córdova *et. al.*: a) **41**, 2-Nitro-benzoesäure, MeCN, 40 °C, 2 h, 52%, 89% *ee*.

Der erste asymmetrische Zugang zu (–)-Diversonol (**8**) gelang Bräse *et al.*⁵⁵ ausgehend von einem Domino-oxa-Michael/Aldol-Prozess⁵⁶ des Salicylaldehyds (**28**) und dem α,β -ungesättigtem Aldehyd Prenal (**42**) in Gegenwart des Jørgensen Katalysators⁵⁷ (*S*-**43**) (Abbildung 10). Der für diese Reaktion postulierte Mechanismus beinhaltet die Bildung des korrespondierenden Iminiumions aus dem Jørgensen Katalysator (*S*)-(**43**) und Prenal (**42**), welches nach anschließender Deprotonierung das Dienamin **44** liefert. Der Salicylaldehyd **28** kann nun durch eine enantioselektive vinyloge Aldolreaktion mit dem Dienamin **44** zum Iminiumion **45** reagieren, wobei eine anschließende konjugierte Additionsreaktion der phenylischen Alkoholfunktion das Chromanol **46** bildet. Durch die Abspaltung des Jørgensen Katalysators (*S*)-(**43**) erfolgt die Bildung des Aldehyds **47**, welcher unter Ausbildung eines Halbacetals das Lactol **48** mit einem Enantiomerenüberschuss von 83% bildet. Durch Eliminierung der sekundären Hydroxygruppe in **48** und anschließender Bishydroxylierung wurden die beiden diastereomeren Diole **49** erhalten, wobei das Hauptprodukt die ungewünschte *syn*-Konfiguration zwischen 4-OH und der Methylgruppe an C-4a aufwies. Aus diesem Grund wurde *syn*-**49** durch eine Wittig Reaktion in den entsprechenden α,β -ungesättigten Ethylester überführt und die resultierende Doppelbindung hydriert. Der Ethylester des somit erhaltenen Chromens **50** wurde hydrolysiert, unter Inversion der Konfiguration an C-4 in das entsprechende Lacton **51** überführt und das Chromen zum Chroman anschließend hydriert. Die benzyliche Oxidation an C-9 (Nummerierung wie in **8**) wurde mittels Mn(III)(OAc)₃ realisiert. Das Tetrahydroxanthenon **52** wurde durch eine von Porco *et al.* entwickelte Dieckmann Kondensation⁵⁸ aufgebaut und mittels Oxidation der enolischen Doppelbindung mittels MMPP, Spaltung des Methylethers durch BBr₃ und chemoselektiver Reduktion der unkonjugierten Carbonylgruppe in (–)-Diversonol überführt.

Die racemischen Totalsynthesen der Tetrahydroxanthenone (\pm)-Blennolid B (**53**) und C (**7**) sowie der γ -Lactonylchromanone (\pm)-Paecilin B (**54a**) und (\pm)-Gonytolid C (**55**) wurde in 2011 von Porco *et. al.* veröffentlicht (Abbildung 11).⁵⁸ Ausgehend von dem Dihydrxyacetophenon **56** und **57** fürte eine Kondensation mit Dimethyloxalat **58** zu Chromanon **59** und **60**. Durch Aktivierung mittels Silyltriflat wurde ein aktiviertes Benzopyrylium gebildet, welches in einer vinylogenen Additionsreaktion mit den Furanen **61** und **62** und anschließender Desylierung die Lactame **65** und **66** lieferten. Durch Reduktion der Doppelbindung konnten die γ -Lactonylchromanone (\pm)-Paecilin B (**54a**) und (\pm)-Gonytolid C (**55**) erhalten werden. Aus den entsprechenden γ -Lactonylchromanonen erfolgte durch eine Dieckmann Zyklisierung unter Verwendung von NaH die Bildung der Tetrahydroxanthenone (\pm)-Blennolid B (**53**) und C (**7**).

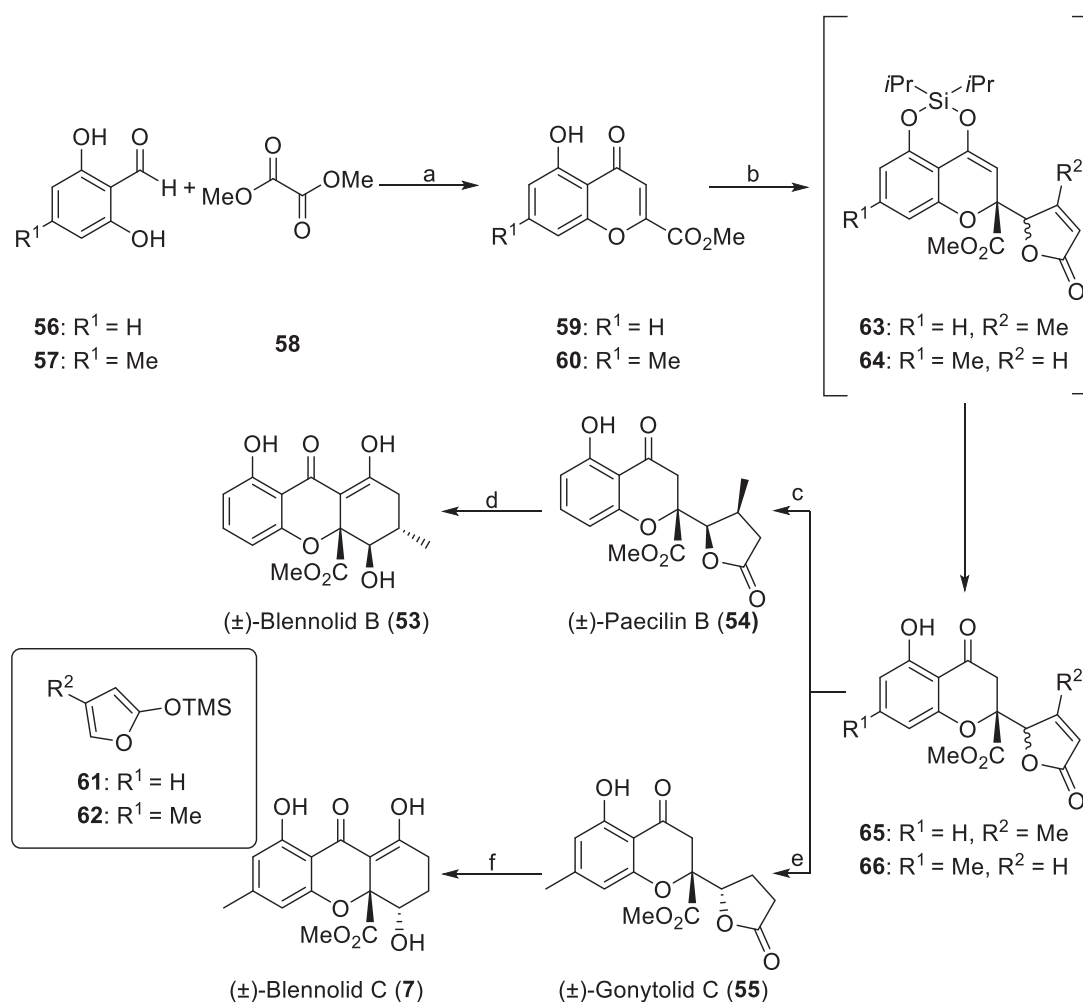


Abbildung 11: Racemische Totalsynthese von Paecilin B (**54a**), Gonytolid C (**55**), Blennolid B (**53**) und C (**7**): a) NaOMe, MeOH, Rückfluss, über Nacht, für **56**: 48%; für **57**: 76%; b) $i\text{Pr}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , RT, 30 min, für **59**: **61**, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, dann 3 HF · NEt₃, 89%, d.r. = 2:1 (*syn/anti*); für **60**: **62**, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 97%, d.r. = 1:2 (*syn/anti*), dann 3 HF · NEt₃; c) Rh/Al₂O₃ (10 mol%), H₂, MeOH, RT, 12 h, 37%; d) NaH, THF, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h, 76%; e) NiCl₂ · 6 H₂O, NaBH₄, THF/MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; f) NaH, THF, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h, 37% (2 Schritte).