

Synthese und Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Myrtucommulone und deren Derivate

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen-Fakultät III
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften
der Universität des Saarlandes

von

Hans Müller

Saarbrücken
2012

Diese Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2008 bis März 2011 in der Fachrichtung 8.1 Chemie der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Johann Jauch (Organische Chemie II)

Tag des Kolloquiums: 10.05.2012
Dekan: Prof. Dr. Wilhelm Maier
Berichterstatter: Prof. Dr. Johann Jauch
Prof. Dr. Dr. h. c. Theophil Eicher
Vorsitz: Prof. Dr. Uli Kazmaier
Akad. Mitarbeiter: Dr. Josef Zapp

Θάλαττα! Θάλαττα!

für meine Eltern

Danksagung

An aller erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Johann Jauch für die interessante Themenstellung, die ständige Diskussionsbereitschaft und die Mittel und Möglichkeiten zur Umsetzung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Theophil Eicher danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. Oliver Werz, Katja Wiechman und Daniela Müller danke ich für die Zusammenarbeit bezüglich der biologischen Untersuchungen und die Bereitstellung der Messwerte.

Sabine Caspar-Klär danke ich für ihre herzliche Art und dass sie stets die Bürokratie aus dem Weg geräumt hat.

Ein großer Dank gebührt David Hartmann für die technische Assistenz entlang der Jahre. Für die tatkräftige Unterstützung bei den HPLC Messungen danke ich Michael Paul. Für die Messungen der Massenspektren bedanke ich mich bei Dr. Mathias Großer, Thomas Hoffmann und Rudi Thomes. Vielen Dank an Dr. Volker Huch für die röntgenkristallographischen Untersuchungen. Nicht zu vergessen sind auch die Mitarbeiter des Chemikalienlagers, die manchmal auch unbürokratisch dafür sorgten, dass der Chemikalienstrom nicht versiegt. Vielen Dank an Dr. Andreas Köhl, Frank Engel, Dirk Eggert und Frank Keim.

Bei meinen Vertiefungspraktikanten Julia, Tom, Christoph, Franz und Steffen bedanke ich mich für deren Beiträge zu dieser Arbeit.

Im Folgenden danke ich namentlich allen ehemaligen und gegenwärtigen Mitglieder des AK Jauch und AK Speicher, für die schönen Zeiten die wir miteinander erlebt haben. Ohne besonderer Reihenfolge, Rang und Namen gilt dieser Dank: Steffi, Nicole, Flo, Daniel, Andreas, Judith, Matthias, Lisa, Petra, Marcus, Michael, Gerit, Joachim, Maël und David.

Für die gelegentlichen elektrischen und mechanischen Reparaturen oder Basteleien aber hauptsächlich für die schönen Stunden am Grill bedanke ich mich bei Thomas S. und Joachim K.

Der allergrößte Dank gebührt meinen Eltern, die durch ihre bedingungslose und unerschöpfliche Unterstützung, den Weg zu dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	1
Abkürzungsverzeichnis	2
1 Einleitung	4
1.1 Naturstoffe als Pharmaka	4
1.2 Ethnobotanik der Myrte und Myrtengewächse	5
1.3 Struktur und Wirkung der Acylphloroglucine aus <i>Myrtus communis</i>	6
1.3.1 Myrtucommulon A (1), Myrtucommulon B (2) und Semimyrtucommulon (7) ...	6
1.3.2 Myrtucommulone C (10), D (11), und E (12)	13
1.3.3 Myrtucommulone F (13), G (14), H (15), I (16)	16
1.3.4 Acylphloroglucine aus <i>Rhodomyrtus tomentosa</i>	17
1.4 Synthese der Myrtucommulone und Strukturderivate	19
1.4.1 Retrosynthetische Analyse des Myrtucommulons A (1)	19
1.4.2 Biosynthese der Myrtucommulone	22
1.4.3 Synthesen des Acylphloroglucinkerns	23
1.4.4 Synthesen der Syncarpinsäure	25
1.4.5 Stereoselektive Synthese des Myrtucommulons A (1)	31
1.4.6 Synthese der Myrtucommulonderivate und Leitstrukturoptimierung	35
1.4.7 Festphasengebundenes Myrtucommulon und Targetfishing	36
1.5 Ziele der Arbeit	39
2 Ergebnisse und Diskussion	40
2.1 Synthese der Acylphloroglucine	40
2.2 Synthese der Syncarpinsäure (3)	45
2.2.1 Lineare Syncarpinsäuresynthese	45
2.2.2 Konvergente Syncarpinsäuresynthese	48
2.3 Synthese des Myrtucommulons A (1)	53
2.3.1 Eintopfsynthese: Bedingungen der Friedel-Crafts-Alkylierung	53
2.3.2 Synthese des MCA (1) unter Michael-Additions-Bedingungen	57
2.4 Strukturaufklärung des Myrtucommulons A (1)	59
2.5 Versuche zur Bestimmung der Stereochemie der Myrtucommulone	72
2.6 Versuche zur enantioselektiven Synthese des Myrtucommulons A (1)	75
2.6.1 Versuche mit chiralen Auxilliaren	75
2.6.2 Untersuchungen der enantioselektiven Katalyse durch Poly-L-Leucin	77
2.7 Versuche zur Optimierung der Myrtucommulon-Synthese	82
2.8 Synthese der Myrtucommulone B – I (2 , 10 – 16)	85
2.8.1 Synthese des Myrtucommulons B (2)	85
2.8.2 Synthese des Myrtucommulons C (10)	86
2.8.3 Synthese des Myrtucommulons F (13)	87
2.8.4 Synthese des Myrtucommulons H (15)	88
2.8.5 Versuche zur Synthese der Myrtucommulone D (11), E (12), G (14) und I (16) ..	91
2.8.6 Versuche zur Synthese des Rhodomyrtosons (17) und des Rhodomyrtosons C (19) ..	94

2.9	Synthese unnatürlicher Myrtucommulon-Derivate	100
2.10	Strukturaufklärung der Myrtucommulon-Derivate	106
2.11	Ergebnisse der Struktur-Wirkungs-Untersuchungen	111
2.11.1	Ergebnisse der Tests für entzündungshemmende Wirkung	111
2.11.2	Ergebnisse der Apoptoseinduktion	118
2.12	Synthese festphasenimmobilisierter Myrtucommulone	126
2.13	Zusammenfassung der Ergebnisse	132
3	Ausblick	133
3.1	Synthese des Myrtucommulons E (12) und des Rhodomyrtosons C (19)	133
3.2	Optimierung der Syncarpinsäuresynthese	135
4	Experimenteller Teil	136
4.1	Allgemeines	136
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	137
4.2.1	AAV1: Synthese der Acylphloroglucine	137
4.2.2	AAV2: Synthese der Dimedon- und Syncarpinsäurealkylidene	137
4.2.3	AAV3: Synthese der 1,3-Indandionalkylidene	137
4.2.4	AAV4: Synthese der Myrtucommulone und deren Derivate	137
4.2.5	AAV5: Synthese der cyclischen Myrtucommulone und deren Derivate	138
4.3	Synthesen und Charakterisierungen der Verbindungen	138
4.3.1	Synthese des Acetylphloroglucins (44)	138
4.3.2	Synthese des Isobutyrylphloroglucins (20)	138
4.3.3	Synthese des Hexanoylphloroglucins (73)	139
4.3.4	Synthese des Isovaleroylphloroglucins (74)	139
4.3.5	Synthese des Benzoylphloroglucins (75)	140
4.3.6	Synthese der Acetylsyncarpinsäure (45)	140
4.3.7	Synthese der Syncarpinsäure (3)	141
4.3.8	Synthese des Diisopropylmethylenolethers 58	145
4.3.9	Synthese der Syncarpinsäure (3) durch Effenberger-Cyclisierung	145
4.3.10	Synthese der Isobutyridensyncarpinsäure (21)	146
4.3.11	Synthese des Myrtucommulons A (1)	151
4.3.12	Synthese des cyclischen Myrtucommulons 5	158
4.3.13	Synthese des Norsemimyrtucommulons (37)	161
4.3.14	Synthese des Myrtucommulons B (2)	161
4.3.15	Synthese des Myrtucommulons C (10)	168
4.3.16	Synthese des Myrtucommulons F (13)	169
4.3.17	Synthese des cyclischen Myrtucommulons F (104)	169
4.3.18	Synthese des Norsemimyrtucommulons F (105)	171
4.3.19	Synthese des Myrtucommulons H (15)	171
4.3.20	Synthese des cyclischen Myrtucommulons H (107)	172
4.3.21	Synthese der Verbindung 108	175
4.3.22	Synthese des Rhodomyrtosons B (18)	175
4.3.23	Synthese des Dimedonderivates 128	176
4.3.24	Synthese des cyclischen Dimedonderivates 151	177
4.3.25	Synthese des Dimedonderivates 129	179
4.3.26	Synthese des cyclischen Dimedonderivates 152	180
4.3.27	Synthese des Dimedonderivates 130	181
4.3.28	Synthese des cyclischen Dimedonderivates 153	182

4.3.29	Synthese des Dimedonderivates 131	184
4.3.30	Synthese des cyclischen Dimedonderivates 154	185
4.3.31	Synthese des Dimedonderivates 132	186
4.3.32	Synthese des cyclischen Dimedonderivates 155	187
4.3.33	Synthese des Dimedonderivates 133	190
4.3.34	Synthese des cyclischen Dimedonderivates 156	190
4.3.35	Synthese des Dimedonderivates 134	193
4.3.36	Synthese des cyclischen Dimedonderivates 157	194
4.3.37	Synthese des Indandionderivates 138	195
4.3.38	Synthese des cyclischen Indandionderivates 158	195
4.3.39	Synthese des Indandionderivates 139	197
4.3.40	Synthese des cyclischen Indandionderivates 159	198
4.3.41	Synthese des Indandionderivates 140	206
4.3.42	Synthese des cyclischen Indandionderivates 160	207
4.3.43	Synthese des Indandionderivates 141	208
4.3.44	Synthese des cyclischen Indandionderivates 161	209
4.3.45	Synthese des Indandionderivates 142	210
4.3.46	Synthese des cyclischen Indandionderivates 162	211
4.3.47	Synthese des Indandionderivates 143	213
4.3.48	Synthese des cyclischen Indandionderivates 163	213
4.3.49	Synthese des Indandionderivates 144	215
4.3.50	Synthese des cyclischen Indandionderivates 164	216
4.3.51	Synthese des Indandionderivates 145	217
4.3.52	Synthese des cyclischen Indandionderivates 165	218
4.3.53	Synthese des Derivates 146	220
4.3.54	Synthese des cyclischen MC-Derivates 166	220
4.3.55	Synthese des Derivates 147	222
4.3.56	Synthese des cyclischen Derivates 167	223
4.3.57	Synthese des Derivates 148	225
4.3.58	Synthese des cyclischen MC-Derivates 168 (lineares Rhodomyrton C)	226
4.3.59	Synthese des Derivates 149	227
4.3.60	Synthese des cyclischen MC-Derivates 169	228
4.3.61	Synthese des cyclischen halbalkylierten Derivates 170	229
4.3.62	Synthese des halbcyclisierten Derivates 150	230
4.3.63	Synthese des silylierten cyclischen MC-Derivates 6	231
4.3.64	Synthese des Sebacinsäurechloridmonoethylesters 177	232
4.3.65	Synthese des Acylphloroglucins 178	233
4.3.66	Synthese des Sebacylphloroglucins 179	233
4.3.67	Synthese des Sebacyl-Myrtucommulon-Derivates 180	234
4.3.68	Synthese des cyclischen Sebacyl-Derivates 181	235
4.3.69	Synthese des Sebacylamid-Derivates 182	236
4.3.70	Synthese des cyclischen Sebacylamid-Derivates 183	237
4.3.71	Immobilisierung der Sebacyl-Derivate an EAH Sepahrose 4B®	238
5	Literaturverzeichnis	240

Zusammenfassung

Die biologisch wirksamen Acylphloroglucine Myrtucommulon A – I aus den Myrtengewächsen *M. communis* und *C. scabrida* wurden als potentielle Leitstrukturen zur Behandlung von Entzündungskrankheiten und Krebs identifiziert. In einer fünfstufigen Synthese gelang es, die Myrtucommulone und deren Strukturderivate mit Gesamtausbeuten bis zu 50 % darzustellen. Der symmetrische Aufbau der Naturstoffe erlaubte eine modulare Synthese mit einem hocheffizienten konvergenten Schlüsselschritt. Aus Phloroglucin als Grundbaustein wurden sowohl die Syncarpinäure-Einheit als auch der zentrale Acylphloroglucin-Kern unter minimalem Einsatz von Schutzgruppen und Verzicht auf Redoxreaktionen hergestellt und mittels einer basenkatalysierten doppelten Michael-Friedel-Crafts-Alkylierung verknüpft, um das vollständig funktionalisierte Kohlenstoffgerüst zu erzeugen. Zum Zwecke der Struktur-Wirkungs-Untersuchung wurde durch Variation der Acylgruppen, der Alkylgruppen und der 1,3-Diketon-Einheiten circa 30 verschiedenen Strukturderivate hergestellt und auf ihre Wirkung als duale Inhibitoren der mPGES-1 und der 5-LO getestet. Darüber hinaus wurden starke apoptoseinduzierende Wirkungen gegen mehrere Krebszelllinien für einen Großteil der Myrtucommulon-Strukturanaloga festgestellt. Die Wirkung einiger Strukturderivate konnte im Falle der Entzündungshemmung im Vergleich zur Leitstruktur Myrtucommulon A ($IC_{50}(mPGES) = 1 \mu\text{mol L}^{-1}$) um ein Vielfaches verbessert werden.

Abstract

The biologically active acylphloroglucinols myrtucommulone A – I from *M. communis*, and *C. scabrida* (Myrtaceae) were identified as lead compounds for the treatment of inflammation and cancer. The synthesis of the myrtucommulones and their analogues succeeded in five steps with overall yields up to 50 %. The symmetrical structure of the natural compounds allowed a modular synthesis with a highly efficient convergent key step. Starting from phloroglucinol as the basic module, the syncarpic acid units and the acylphloroglucinol core were synthesized with minimal use of protecting groups and without the use of redox reactions. These were then connected by a base catalyzed double Michael-Friedel-Crafts alkylation to generate the fully functionalized carbon framework. For the scope of structure-activity-investigations a set of ca. 30 structural analogues were synthesized by variation of the acyl, the alkyl and the 1,3-dicarbonyl units. The biological evaluation comprised the dual inhibition of mPGES-1 and 5-LO as well as the apoptotic activity against several cancer cell lines. The activity of some myrtucommulone analogues as inflammation inhibitors could be increased dramatically in comparison to the parent myrtucommulone A ($IC_{50}(mPGES) = 1 \mu\text{mol L}^{-1}$).

Abkürzungsverzeichnis

5-LO	5-Lipoxygenase
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
ADMET	<u>A</u> bsorption, <u>D</u> istribution, <u>M</u> etabolismus, <u>E</u> xcretion, <u>T</u> oxizität
Alk	Alkyl-Rest
Ar	Aromat, Aryl-Rest
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
bs	breites Singulett
<i>C. diphtheriae</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>C. scabrida</i>	<i>Corymbia scabrida</i>
COSY	correlated spectroscopy
COX	Cyclooxygenase
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIK	Diisopropylketon (2,4-Dimethylpentan-3-on)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid*HCl
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl-Rest
eq	Äquivalent
FCA	Friedel-Crafts-Alkylierung/Acylierung
h	Stunden
sept	Septett
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl-Rest
IbPG	Isobutyrylphloroglucin
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hertz
konz.	konzentriert

LDA	Lithiumdiisopropylamid
LO	Lipoxygenase
(L)PMCA	(lineares) pentacyclisches Myrtucommulon A
m	Multipllett
<i>M. communis</i>	<i>Myrtus communis</i>
MC	Myrtucommulon
Me	Methyl-Rest
mPGES	mikrosomale Prostaglandin E Synthase 1
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl-Rest
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NSMC	Norsemimyrtucommulon
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
p	Pentett
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PG	Phloroglucin
PKS	Polyketidsynthase
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonsäure
pTsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
<i>R. tomentosa</i>	<i>Rhodomyrtus tomentosa</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
<i>S. typhi</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>S. dysenteriae</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>S. flexneri</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>S. albus</i>	<i>Staphylococcus albus</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAM	S-Adenosyl-Methionin
SG	Schutzgruppe
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-Rest
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl-Rest
TMOF	Trimethylorthoformiat
<i>V. cholerae</i>	<i>Vibrio cholerae</i>

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe als Pharmaka

Ein großer Teil der heute zugelassenen Pharmaka sind pflanzliche Naturstoffe oder deren Derivate [1]. Dies rührt daher, dass einst fast alle Heilmittel von Pflanzen stammten; somit war die Heilpflanzenkunde seit Anbeginn unverzichtbar für Mensch und Tier. Die heutige Form der Heilpflanzenkunde, die Phytochemie, ist eine wichtige Grundlage der modernen Pharmaforschung und bemüht, neue therapeutische Wirkstoffe gegen Krankheiten zu finden. Besonderes Augenmerk genießen hierbei Naturstoffe, die cytostatisch, antibiotisch oder entzündungshemmend wirken.

Untersucht man Pflanzen, so findet man neben dem Primärstoffwechsel einen Sekundärstoffwechsel, der anders als der erstgenannte nicht zwingend für den Energiehaushalt oder das Wachstum des pflanzlichen Organismus wichtig ist. Eine Rolle des Sekundärstoffwechsels besteht in der Wechselbeziehung der Pflanze mit ihrer Umwelt. Nützlich sind die Sekundärmetaboliten hauptsächlich – neben vielen anderen Funktionen – um Fressfeinde abzuwehren oder Nützlinge anzulocken.

Die meisten dieser Naturstoffe üben dosisabhängig eine Heil- oder Giftwirkung auf den Menschen aus. Dies hängt mit den Wechselwirkungen dieser Verbindungen im menschlichen Körper mit Enzymen, Rezeptoren, Ionenkanälen oder mit der Erbsubstanz zusammen. Dies kann man sich zunutze machen, um Stoffwechselwege einer Erkrankung zu verändern und dadurch eine Heilung einzuleiten.

Aber nicht jede neue Verbindung die eine Wirkung zeigt, wird unverändert zu einem Medikament entwickelt. Manche Verbindungen sind nicht wirksam genug, wohingegen manche neben einer angemessenen Wirkung auch starke Nebenwirkungen zeigen. Deshalb werden viele Naturstoffe als Leitstrukturen herangezogen, denn erst die chemische Veränderung zu wirksamen und nebenwirkungsfreien Pharmaka, bringt potentielle Arzneistoffe hervor.

Problematisch ist auch, dass hochwirksame Naturstoffe in den Pflanzen in sehr geringen Mengen vorhanden sind, so dass eine Extraktion, Isolierung und Aufreinigung äusserst aufwändig ist. Dazu kommt noch, dass man für eine große Mengen eines Wirkstoffes große Mengen an Pflanzenmaterial, Chemikalien und Energie benötigt um an diesen zu gelangen. Dies führt oft zu ökologischen Problemen und ist unrentabel. Ist die Pflanze selten und wegen ihrer abgelegenen Fundorte schwer zugänglich, oder sogar ausgestorben, erschwert das weiterhin die Beschaffung der Wirkstoffe in ausreichenden Mengen. Um die wirtschaftlichen und ökologischen Nachteile zu umgehen, geht man dazu über, diese Verbindungen synthetisch herzustellen. Hierbei bietet sich auch der Vorteil, dass bei der Totalsynthese eines Wirkstoffes von Grund auf Wege eingeschlagen werden können, die leichter zu Naturstoffderivaten mit verbesserter Wirkung führen können.

1.2 Ethnobotanik der Myrte und Myrtengewächse

Die Myrtengewächse (*Myrtaceae*) sind eine etwa 4600 Arten umfassende Pflanzenfamilie, deren Verbreitungsgebiete sich auf die Subtropen und Tropen erstrecken [2]. Die meisten Vertreter sind als Gewürz- und Heilpflanzen bekannt und liefern ätherische Öle für Lebensmittelindustrie, Parfümherstellung, Kosmetika und Pharmazeutika (z. B. *Eucalyptus globulus*). Einige Arten liefern essbare Früchte, beispielsweise die Guave (*Psidium guajava*) und *Campomanesia*- sowie *Eugenia*-Arten. Andere Arten sind als Gewürzpflanzen bekannt, wie z. B. die Gewürznelke (*Syzygium aromaticum*) oder der Nelkenpfeffer (*Pimenta dioica*).

An den Küsten des Mittelmeeres und im Vorderen Orient wächst ein immergrüner Strauch, der über den Sommer weiße Blüten trägt, die sich im Herbst in blauschwarze Beeren verwandeln. Im antiken Griechenland wurde dieses Gewächs wegen ihrer intensiv riechenden ätherischen Ölen $\mu\rho\rho\nu$ (wohlriechender Balsam) genannt. Die Gemeine Myrte (*Myrtus communis*), wie sie heute bezeichnet wird, ist seit der Antike in Mythos und Brauchtum der Völker des Mittelmeerraumes und des Vorderen Orient verankert.

Wie lang die Myrte schon den Menschen tatsächlich als Heilpflanze diente, ist unbekannt. In der Volksmedizin etablierten sich Myrtzubereitungen bei Atemwegserkrankungen, Diabetes, Blasenleiden und Prostatabeschwerden. Äußerlich wurden sie bei Akne, Hämorrhoiden und Zahnfleischentzündungen angewandt. Im Mittelmeerraum wird sie noch immer als Gewürzpflanze genutzt und die reifen Beeren werden auf Sardinien und Korsika zu Likören verarbeitet.

Die erste schriftliche Quelle in der die Myrte als Heilpflanze eingesetzt wird, dokumentiert das 3600 Jahre alte medizinische Papyrus EBERS aus dem Alten Ägypten. Darin beschrieben sind verschiedene Rezepte, bei denen Teile des Myrtebaumes u.a. gegen Haarausfall, Gelenksbeschwerden, Blutgefäßerkrankungen, Geschwülste oder Störungen des Verdauungsapparates helfen sollen [3].

DIOSKURIDES, der berühmte Pharmakologe des Altertums, beschrieb in seiner Arzneimittellehre (*De Materia Medica*) Zubereitungen der Myrtepflanze und deren Heilwirkungen [4]. Das aus den Blättern und Zweigen extrahierte Myrtenöl wirkt adstringierend und entzündungshemmend. Es heilt Verbrennungen, beseitigt Grind und Schorf und hilft bei Gelenk erschlaffung. Der Verzehr der frischen Beeren hilft gegen Magengeschwüre und wirkt entwässernd. Der Beerenextrakt wird äußerlich zur Behandlung bei Haut-, Ohren- und Augenentzündungen angewendet.

In Australien, vermutet man, reicht die Nutzung der Eukalypten bis zu 40 000 Jahre zurück. Die Ureinwohner nutzen die Rinde und die Blätter ausgewählter Arten um Erkältungen, Fieber, Zahnschmerzen, Durchfall und Schlangenbisse zu behandeln [5].

Die tropischen und neotropischen Myrtengewächse, wie die zahlreichen *Psidium*- [6] und *Eugenia*-Arten [7], werden nicht nur wegen ihrer Früchte geschätzt, sondern auch für das breite Anwendungsspektrum ihrer Blätter- und Rinden-Extrakte. Hervorzuheben sind die bakterizide, schmerzlindernde, cytotoxische und leberschützende Wirkungen der Inhaltsstoffe.

1.3 Struktur und Wirkung der Acylphloroglucine aus *Myrtus communis*

1.3.1 Myrtucommulon A (1), Myrtucommulon B (2) und Semimyrtucommulon (7)

Der Beginn von fundierten Untersuchungen des biologischen Wirkspektrums der Myrte geht auf WINTER und WILLEKE zurück [8]. Sie stellten fest, dass die Pressäfte aus den Wurzeln und Blättern eine Hemmwirkung auf grampositive Bakterien (*S. aureus*, *B. subtilis*) zeigen, aber gegen gramnegative Bakterien (*E. coli*) versagen. Diese Ergebnisse konnten sowjetische Wissenschaftler mit *in vitro* Experimenten Anfang der 1960er bestätigen [9]. Sie konnten auch bestimmte kristalline phenolische Verbindungen für die Wirkung verantwortlich machen und somit die ätherischen Öle als Wirkkomponente ausschließen. Zusätzlich wurde auch beobachtet, dass native Proteine, die auch in Milch oder Blut vorhanden sind, die Wirkungen drastisch herabsetzten.

Letztendlich konnten KASHMAN *et al.* 1974 die wirksamen Verbindungen aus den Chloroform-Extrakten der Myrteblätter, nach Säure-Base-Extraktion und Kristallisation aus Methanol, isolieren [10]. Sie fanden zwei neue Verbindungen, die sie Myrtucommulon A (MCA) (1) und Myrtucommulon B (MCB) (2) nannten (s. Abb. 1-1).

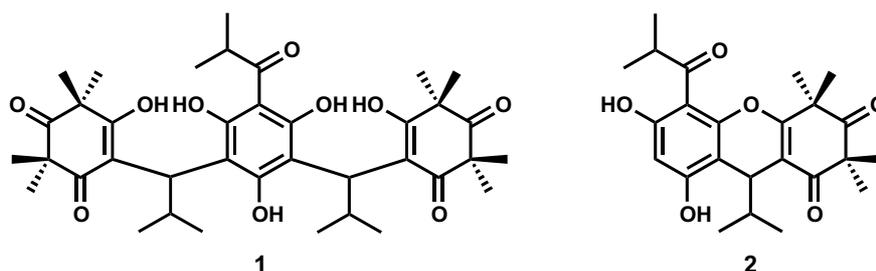


Abb. 1-1. Strukturen von Myrtucommulon A (1) und Myrtucommulon B (2).

Das NMR-Spektrum von MCA (1) weist eine hohe Komplexität auf und ist stark pH-abhängig. Im Hochfeld erkennt man schlecht aufgelöste Multipletts, die mehrere Methylgruppen darstellen, jedoch nicht genau zuzuweisen sind. Das Tieffeld enthält mehrere Signale, die auf aromatische und vinyliche OH-Gruppen hindeuten. Diese führen zu ausgeprägter Keto-Enol-Tautomerie, zu Wasserstoffbrückenbindungen und weisen darauf hin, dass es sich um mehrere Isomere handelt.

Die Empfindlichkeit der Verbindung 1 gegenüber Basen wurde ausgenutzt, um sie in einfachere Struktureinheiten zu spalten und so die Strukturaufklärung zu vereinfachen. Hierbei entdeckten die Autoren, dass die Verbindung die cyclische β -Triketon-Einheit Syncarpinsäure (3) abspaltete, wie sie aus Massespektren nachwies. Die tautomeren Gleichgewichte, die für Verbindung 3 typisch sind, können für die Effekte im NMR-Spektrum verantwortlich gemacht werden, was bereits von Verbindungen die aus Farnen isoliert wurden, bekannt ist [11].

Da keine Signale aromatischer Protonen vorhanden sind, ist anzunehmen, dass es sich um ein vollständig substituiertes Acylphloroglucin handelt. Die MS-Fragmentierungen und das IR-

Spektrum bestätigten dies und zeigen auch, dass die neuentdeckte Verbindung strukturell mit der Filixsäure (**4**) [12] verwandt ist (s. Abb. 1-2).

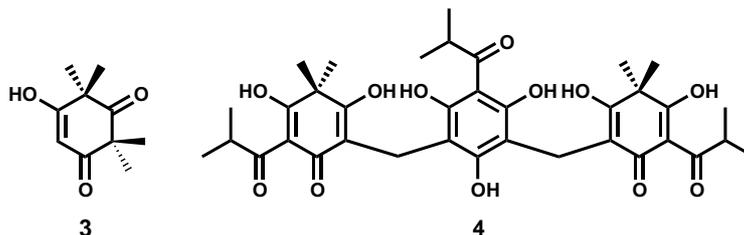


Abb. 1-2. Struktur der Syncarpinsäure (**3**) und Filixsäure (**4**).

Um eine eindeutige Struktur zu erhalten, musste das NMR-Spektrum auswertbar gemacht werden. Dies zu erreichen ist möglich, wenn man die Konformationsänderungen, die durch Keto-Enol-Tautomerie und veränderliche Wasserstoff-Brückenbindungen verursacht werden, unterbindet. Die säurekatalysierte, dehydratisierende Cyclisierung von **1** zu Verbindung **5** (lineares pentacyclisches MCA (LPMCA)) schafft hierbei Abhilfe (s. Abb. 1-3).

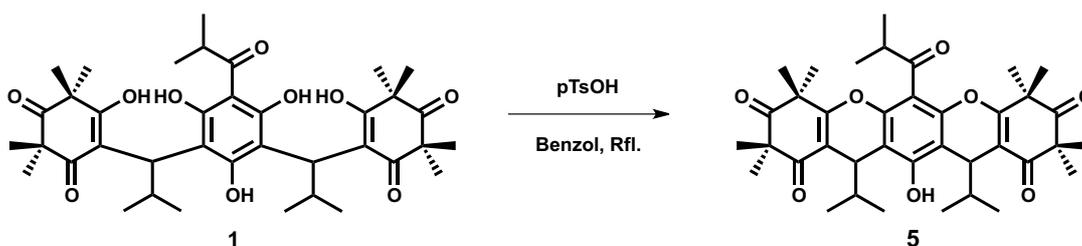


Abb. 1-3. Dehydratisierende Cyclisierung von Myrucommulon A (**1**) zum pentacyclischen Derivat **5**.

Das starre Gerüst erzeugt nun eindeutige NMR-Signale im Spektrum, die den einzelnen Unterstrukturen zugeordnet werden können. Mit den neu gewonnenen Daten konnten die Autoren auf die ursprüngliche Struktur zurückschließen und bestimmten so einige typische Signale für MCA (**1**) (s. Abb. 1-4).

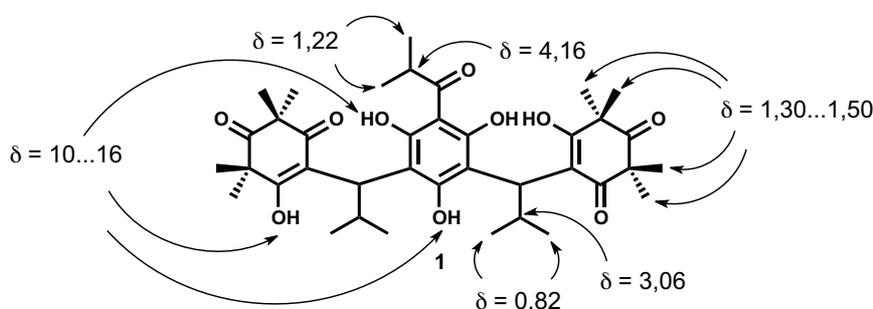


Abb. 1-4. Struktur und chemischen Verschiebungen der Protonensignale des Myrucommulons A (**1**).

Die Strukturaufklärung von Myrucommulon B (**2**) gestaltete sich indessen einfacher. Im Mas-

senspektrum wurde im Vergleich zu MCA (**1**) kaum Fragmentierung beobachtet und das ^1H -NMR-Spektrum lieferte eindeutige Signale, ähnlich der Verbindung **5**. Diese Anzeichen deuteten darauf hin, dass MCB (**2**) von Natur aus eine starre cyclische Struktur besitzt. Die Anzahl der Protonen im ^1H -NMR-Spektrum ist im Vergleich zu Verbindung **5** geringer, jedoch sind die typischen chemischen Verschiebungen erhalten. Das Protonenspektrum unterscheidet sich zusätzlich, indem ein Signal eines aromatischen Protons bei 6,28 ppm auftritt (s. Abb. 1-5). Daraus leiteten die Autoren ab, dass hier ein halbalkyliertes, cyclisches Myrtucommulon vorlag. In Myrtucommulon B (**2**) vermuteten die Autoren ein Artefakt, das durch Säureeinwirkung bei der Isolierung auftreten könnte. Um diesen Fall auszuschließen, wurde der Rohextrakt direkt einer kieselgelchromatographischen Aufreinigung unterworfen, wobei ebenfalls MCB (**2**) isoliert wurde.

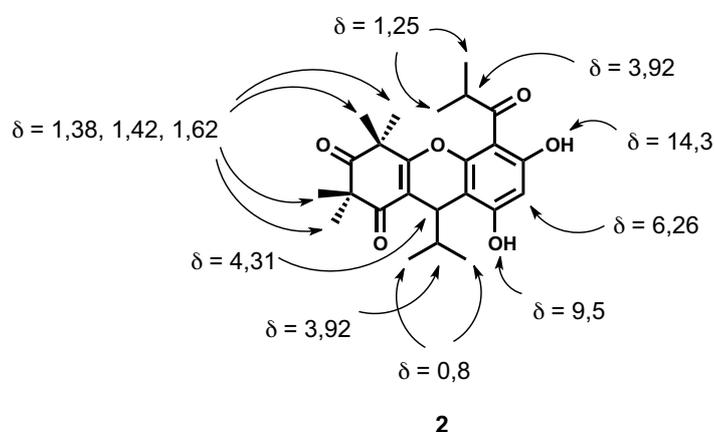


Abb. 1-5. Struktur und chemische Verschiebungen der Protonensignale des Myrtucommulons B (**2**).

Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte auch die biologische Wirkung der neu isolierten Myrtucommulone [13]. Mit einem Agardiffusionstest bestimmten sie die minimale Hemmkonzentration von MCA (**1**) auf $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ gegen gängige grampositive Bakterien (*S. aureus*, *S. albus*, *Bacillus subtilis*, *E. faecalis*, *C. diptheriae*). Die gramnegativen Bakterien (*E. coli*, *S. dysenteriae*, *V. cholerae*) wurden dagegen verschont. Die Inhibitionszonen eines $80 \mu\text{g}$ Plättchens waren in der gleichen Größenordnung wie diejenigen von Penicillin und Streptomycin. In der Gegenwart von Blut oder Milch versagte jedoch die bakteriostatische Wirkung von MCA (**1**). Somit schlug auch der Versuch fehl, *in vivo* eine *S. aureus*-Infektion an Ratten zu unterdrücken. Aus der Tatsache, dass die cyclische Verbindung **5** und MCB (**2**) bei den Antibigrammen versagten, leiteten die Autoren ab, dass die freien phenolischen OH-Gruppen für die antibakterielle Wirkung verantwortlich sein könnten.

Die Arbeitsgruppe um APPENDINO versuchte 25 Jahre später erneut eine Strukturaufklärung des natürlichen Myrtucommulons A (**1**) durchzuführen [14]. Dazu beabsichtigten sie, die freien OH-Gruppen von MCA (**1**) mit Triethylsilyl-Gruppen zu schützen, um die Keto-Enol-Tautomerie und die Wasserstoffbrückenbindungen zu unterbinden und so zu eindeutigen NMR-Spektren

zu gelangen. Durch diese Reaktionsführung erhielten sie jedoch kein acyclisches, vollständig geschütztes Myrtucommulon, sondern das TES-geschützte, pentacyclische Derivat **6** (s. Abb. 1-6). In diesem Fall konnten sie durch extensive 2D-NMR-Messungen feststellen, dass die Verbindung eine gewinkelte Struktur besitzt. Aus der NOESY-Korrelation konnten sie die relative Konfiguration der Isobutylreste an C-7 und C-7', die zwischen dem Acylphloroglucin und den Syncarpinsäure-Einheiten liegen, bestimmen (s. Abb. 1-6).

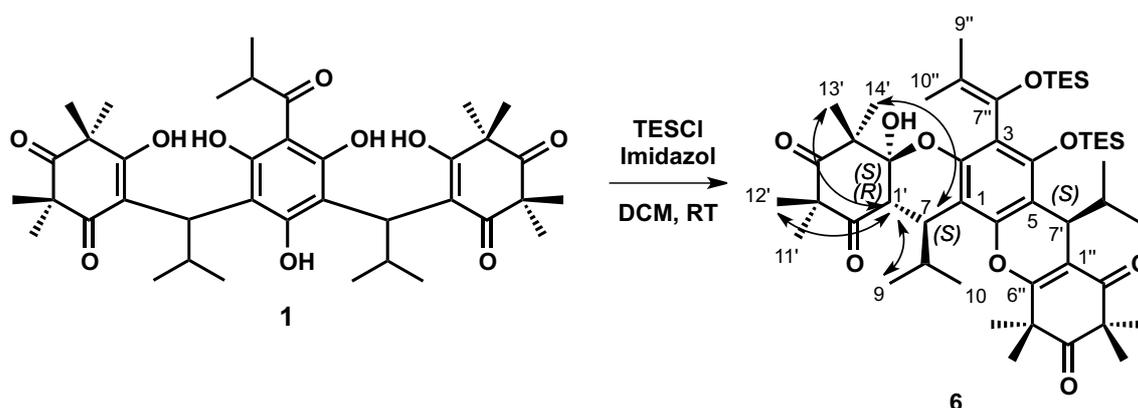


Abb. 1-6. Synthese, Struktur und NOESY-Korrelationen des Derivates **6**.

Neben MCA (**1**) isolierten sie aus dem Aceton-Extrakt der Myrteblätter auch Semimyrtucommulon (SMC) (**7**). Dieses Derivat setzten sie auch mit TESCl um und fanden zwei tricyclische isomere Produkte (s. Abb. 1-7).

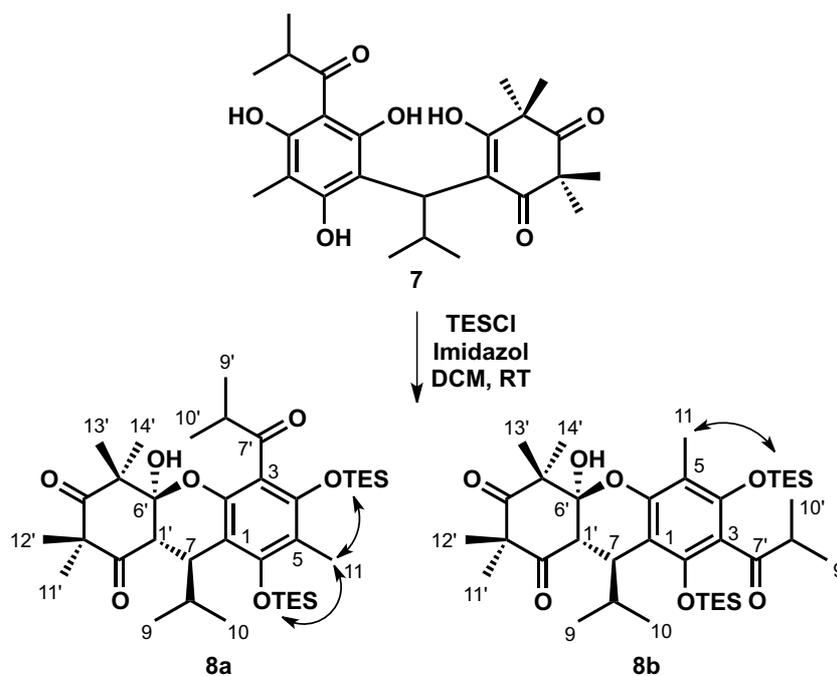


Abb. 1-7. Struktur des Semimyrtucommulons (**7**) und Synthese der Derivate **8a** und **8b**.

Die Korrelationen der Ethylreste der TES-Gruppe mit den Methylprotonen in Position C-5 im NOE-Spektrum bestätigten die Strukturisomerie der Produkte **8a** und **8b**. Die relativen Konfiguration an C-7 und C-6' wurde ebenfalls durch NOESY-Korrelationen bestimmt und die Autoren konnten daraus ableiten, dass die Reaktion, die zu diesen Produkten führte, diastereoselektiv verlief.

In einem Hochtemperatur-NMR-Experiment, bei dem sie MCA (**1**) in DMSO auf 80 °C erhitzen, disproportionierte es zu der Verbindung **5** und zur Verbindung **9**. Es wurde allerdings festgestellt, dass das neue MCB (**9**) das gewinkelte Regioisomer der vormaligen Verbindung **2** war. Dies konnte ebenfalls aus den Korrelationen der Protonen in Position 14' und 4-OH mit dem aromatischen Proton in Position 5 aus dem NOE-Spektrum gedeutet werden (s. Abb. 1-8). Da sich Myrtucommulon A (**1**) unter solchen Bedingungen umwandelte, lag die Vermutung nahe, dass es sich bei Myrtucommulon B (**2**) doch um ein Isolationsartefakt handeln könnte.

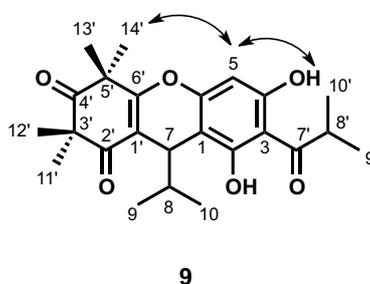


Abb. 1-8. Revidierte Struktur des Myrtucommulons B (**9**) mit den beobachteten NOESY-Korrelationen.

Die antibiotische Wirkung von MCA (**1**) und SMC (**7**) wurde an mehreren Antibiotika-resistenten *S. aureus* Stämmen durchgeführt. Dabei stellte man fest, dass MCA (**1**) gegen den unveränderten Stamm vier mal schwächer war als Tetracyclin, aber gegen die resistenten Stämme 30 bis 250 mal wirksamer. Semimyrtucommulon (**7**) hingegen zeigt eine 30 bis 60 mal schwächere Wirkung als MCA (**1**).

ROSA *et al.* untersuchten die antioxidativen- und Radikalfänger-Eigenschaften von Myrtucommulon A (**1**) und Semimyrtucommulon (**7**). Die Autoxidation und die Peroxidation durch Eisen(II)ionen von ungesättigten Fettsäuren sind typische chemische Reaktion, die im menschlichen Körper vorkommen. Sie sind u.a die Ursachen von Arteriosklerose, Herzkrankheiten und eine Reihe neurodegenerativer Krankheiten. In einfachen *in vitro* Experimenten stellten die Autoren fest, dass beide Myrtucommulone beträchtliche Schutzwirkung bei oxidativem Stress ausüben. Dabei war SMC (**7**), wegen den freien phenolischen OH-Gruppen, die als Radikalfänger bei solchen Reaktionen fungieren, MCA (**1**) überlegen [15]. Versuche in denen die schützende Wirkung des MCA (**1**) und SMC (**7**) an Cholesterin und Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL) untersucht wurden, zeigten auch ermutigende Ergebnisse. MCA (**1**) reduzierte die lösungsmittelfreie thermische Autoxidation von Cholesterin im gleichen Maße wie Vitamin E. Bei der Oxidation von LDL mit Kupfer(II)ionen zeigte SMC (**7**) im

Vergleich zu MCA (**1**) eine bessere Wirkung, die auf die höhere Fähigkeit, Metallionen zu chelatisieren, zurückzuführen ist [16].

Die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sind Begleiterscheinungen von Entzündungen und Apoptose. Zu diesem Zweck untersuchten FEISST *et al.* die Wirkung der Myrtucommulone auf die Stoffwechselwege von Entzündungsvorgängen [17]. Es konnte nachgewiesen werden, dass MCA (**1**) die Synthese entzündungsrelevanter Eicosanoide (Prostaglandine, Leukotriene) unterdrückt, indem es die Cyclooxygenase-1 (COX-1) und 5-Lipoxygenase (5-LO) mit IC_{50} -Werten von 1,8 bis 29 $\mu\text{mol/L}$ inhibiert. Darüber hinaus verhindert MCA (**1**) die Mobilisierung von Calciumionen in Granulozyten. Dieser, durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) gesteuerte Vorgang, wird mit Inhibitorkonzentrationen von 0,55 bis 4,5 $\mu\text{mol/L}$ angehalten. Im gleichen Zug wurde dadurch auch die Ausschüttung der ROS und Elastasen unterbunden, womit weitere Vorgänge bei Entzündungen unterdrückt werden. SMC (**7**) und 2-Methyl-1-isobutyrylphloroglucin zeigten nur geringe bis gar keine Wirkung. Wenn die Granulozyten vorher mit Ionomycin behandelt werden, welches die GPCR-Transduktionswege zur Ca^{2+} -Freisetzung umgeht, kann MCA (**1**) ebenfalls keine Wirkung vorweisen.

In einer Folgeuntersuchung identifizierten WERZ und Mitarbeiter als weiteres Target die mikrosomale Prostaglandin E_2 Synthase-1 (mPGES-1), welche an der Synthese des entzündungsrelevanten Prostaglandins (PG) E_2 beteiligt ist [18]. Dazu untersuchten sie die Wirkung von MCA (**1**) auf Vollblut, einem zellfreiem System und intakten A549-Krebszellen. Gefunden wurde, dass im zellfreien System und im Vollblut die Synthese von PGE_2 aus PGH_2 bereits ab 1 $\mu\text{mol/L}$ und in den intakten Zellen mit 3 $\mu\text{mol/L}$ eingedämmt werden konnte. Weiterhin beobachteten die Autoren, dass MCA (**1**) die COX-2 nicht inhibierte und somit als selektiver dualer Inhibitor (5-LO, mPGES-1) fungiert.

Erste *in vivo* Versuche zur Anwendung von Myrteextrakte als Entzündungshemmer führten AL-HINDAWI und Mitarbeiter 1989 durch [19]. Carrageen wurde Mäusen subkutan in die Pfoten injiziert und verursachte entzündliche Ödeme. Verschiedene Dosen des Myrteextraktes wurden intraperitoneal verabreicht, um die Auswirkung auf die Entzündungserscheinung zu beobachten. Die Autoren stellten zwar fest, dass die Entzündung teilweise rückgängig gemacht werden konnten, jedoch nicht in dem Maße wie es mit Aspirin möglich war.

Weitere *in vivo* Studien zur entzündungshemmenden Wirkung von MCA (**1**) als Reinsubstanz wurde von ROSSI *et al.* untersucht [20]. Dazu wurde Mäusen in zwei Versuchsreihen Carrageen verabreicht um eine Brustfellentzündung oder Pfotenödeme auszulösen. Der Wirkstoff konnte das Pfotenödem dosisabhängig (0,5 bis 4,5 mg/Kg) innerhalb von vier Stunden im gleichen Maße wie Indomethacin eindämmen. Die Brustfellentzündung betreffend, verringerte die Wirkung von MCA (**1**) die Konzentrationen der typischen Entzündungsvermittler wie neutrophile Granulozyten, P-Selectin, Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-1 β .

Die Apoptose – der programmierte Zelltod – ist ein Mechanismus, der eingeleitet wird wenn eine Zelle des Organismus irreparablen Schaden, vor allem an der Erbsubstanz, erlitten hat und zum Schutz ihrer Umgebung beseitigt werden muss. Diese Todeskaskade gewährleistet eben-

falls die Kontrolle des Zellwachstums und der Zellteilung. Krebserkrankungen werden häufig durch Schaden am Erbgut ausgelöst und manifestieren sich durch unkontrolliertes Zellwachstum und unkontrollierte Zellteilung. Somit ist die Apoptose ein wirksamer Vorgang, Krebs erst gar nicht entstehen zu lassen oder ihn zu unterdrücken. In einigen Krebsarten kommt es jedoch vor, dass die apoptotischen Mechanismen ausgeschaltet werden um das Überleben der veränderten Zelle zu sichern. In solchen Fällen spielen apoptoseinduzierende Wirkstoffe eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung von Krebs.

Der biochemische Ablauf der Apoptose hat einige Gemeinsamkeiten mit den Vorgängen bei Entzündungsreaktionen. Beispielsweise werden bei beiden Vorgängen die Signaltransduktionswege der GPCR genutzt. Da hierbei MCA (**1**) eine entscheidende Rolle spielt, war es naheliegend, dass auch proapoptische Wirkungen vermutet wurden.

Zu diesem Zweck untersuchten WERZ und Mitarbeiter den apoptoseinduzierenden Effekt von MCA (**1**) auf einige Krebszelllinien [21]. Sie fanden, dass Myrtillecommulon A (**1**) den programmierten Zelltod mit Konzentrationen zwischen 3 und 8 $\mu\text{mol/L}$ induzierte. Auf nicht transformierte Zellen, wie Vorhautfibroblasten und mononukleäre Zellen des peripheren Blutes, waren die Wirkungen deutlich geringer mit EC_{50} -Werten von 20 bis 50 $\mu\text{mol/L}$.

MCA (**1**) rief in den Zellen die typischen charakteristischen Abläufe der Apoptose hervor: es aktivierte die Caspasen 3, 8 und 9, spaltete die Poly [ADP-ribose] polymerase 1 (PARP), erzwang, dass die Nukleosome in das Cytosol ausgeschüttet und die DNA fragmentiert wurde. Weil durch die Einwirkung von MCA (**1**) MM6-Zellen ihr mitochondriales Zellpotential verloren und somit Cytochrom *c* in das Cytosol ausschütteten, leiteten die Autoren ab, dass der Ablauf der MCA-induzierten Apoptose eher über den intrinsischen als über den extrinsischen Weg stattfindet.

Mutierte Jurkat-Zellen, die keine Caspase-9 besaßen, waren gegen die apoptotische Wirkung von MCA (**1**) widerstandsfähig und entsprechend wurde auch keine Caspase 8 freigesetzt und die PARP auch nicht gespalten. In Zellen, deren Caspase-9 intakt war, aber die sonstigen Todesrezeptoren (CD95, FADD) oder Caspase-8 fehlten, konnte trotzdem die Apoptose eingeleitet werden.

Die Schlußfolgerung daraus ist, dass MCA (**1**) eine starke Cytotoxizität gegenüber Krebszelllinien ausübt, gleichzeitig aber nicht transformierte Zellen schont. Die Apoptoseinduktion findet über den intrinsischen Weg des Verlustes des mitochondrialen Zellpotentials, der Aktivierung der Caspase 9-Kaskade und des Apoptose-Aktivator-Protease-1-Rezeptors (APAF-1) statt.

1.3.2 Myrtucommulone C (10), D (11), und E (12)

Der erste Bericht über die Isolierung und Strukturaufklärung von Myrtucommulon C (MCC) (10) und D (MCD) (11) aus der Myrte stammt aus dem Jahr 1989 von DAVIDYUK und Mitarbeitern [22]. Ein viertel Jahrhundert später veröffentlichten SHAHEEN *et al.* eine Arbeit, in der behauptet wird MCC (10) und MCD (11) nebst Myrtucommulon E (MCE) (12) als “neue” Verbindungen isoliert und die Struktur aufgeklärt zu haben [23]. Zusätzlich konnten sie noch Myrtucommulon B (9) isolieren. Eine weitere “neue” Verbindung fanden sie mit “Usnon A” (13), einem Tautomer von Usninsäure (14) (s. Abb. 1-9), welche bereits seit der Isolierung aus Flechten durch KNOP aus dem Jahr 1845 bekannt ist [24].

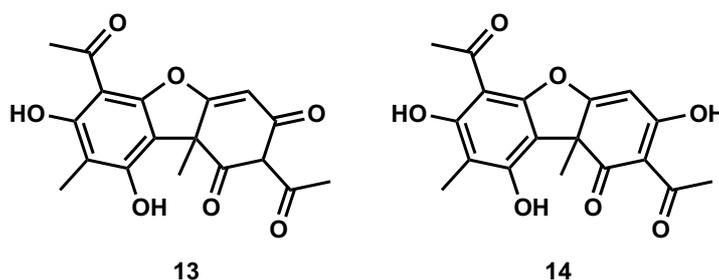


Abb. 1-9. Struktur von Usnon A (13) im Vergleich zu Usninsäure (14).

Die Autoren isolierten die neuen Myrtucommulone, indem sie Myrteblätter zehn Tage in Methanol mazerierten, anschließend in Wasser aufnahmen und mit Hexan, Ethylacetat, *n*-Butanol extrahierten und säulenchromatographisch an Kieselgel auftrennten. So erhielten sie alle “neuen” Myrtucommulone aus der Hexanfraktion. “Usnon A” (13) hingegen war in der Ethylacetatfraktion zu finden. Die Strukturen von MCC (10), MCD (11), MCE (12), MCB (9) und Usnon A (13) konnten sie durch 2D-NMR-Spektroskopie aufklären und teilweise durch röntgenkristallographische Analysen bestätigen. Diese Autoren waren auch die ersten, die über optische Rotationen der genannten Verbindungen berichten.

Die Struktur von Myrtucommulon C (10) haben sie, als die halbcyclisierte und monodehydratisierte Form von MCA (1), bestimmt. Für die Verbindung 10 konnten sie keine Röntgenkristallstruktur erhalten, da sie als amorphe Substanz anfiel. MCD (11) identifizierten sie als gewinkeltes, pentacyclisches, monodehydratisiertes MCA (1) mit einem Halbacetal in Position 6'. MCE (12) stellt sich als die gewinkelte Form der Verbindung 5 heraus (s. Abb. 1-10).

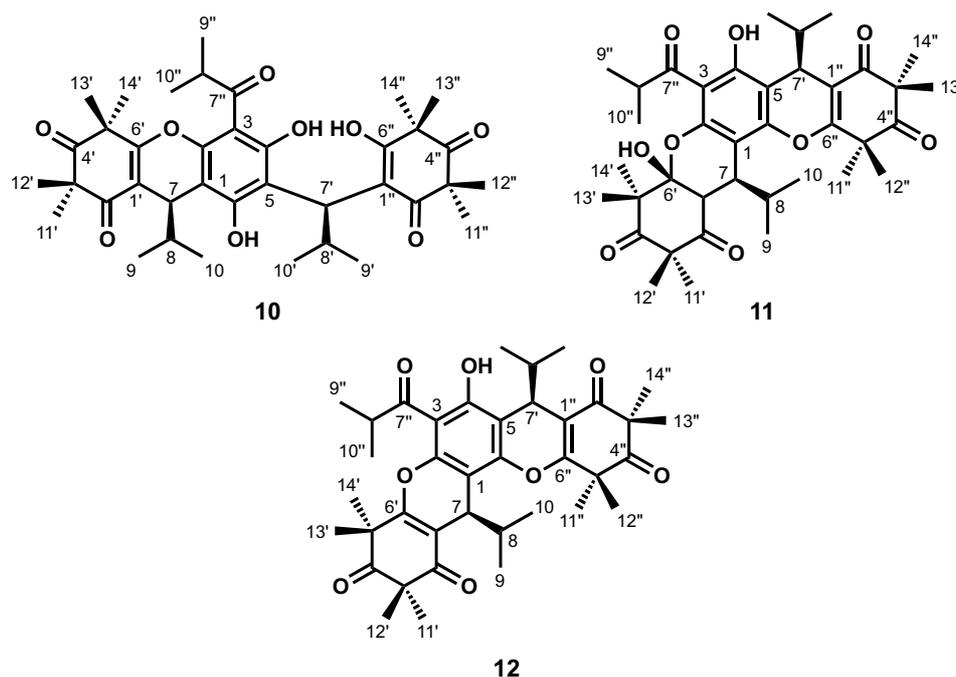


Abb. 1-10. Strukturen von Myrtucommulon C (**10**), Myrtucommulon D (**11**) und Myrtucommulon E (**12**) mit den gezeigten relativen Konfiguration an den Positionen 7 und 7'.

Es ist interessant zu bemerken, dass SHAHEEN *et al.* die Isolierung von Myrtucommulon A (**1**) bei ihrer Extraktion nicht erwähnen. APPENDINO [14] bezweifelt bereits in seiner Publikation über die Isolierung und Strukturaufklärung von MCA (**1**), dass die cyclischen Myrtucommulone natürlichen Ursprungs sind und womöglich nur als Isolierungsartefakte betrachtet werden können. Daher ist anzunehmen, dass dies auch auf die Myrtucommulone C (**10**), D (**11**) und E (**12**) zutrifft. SHAHEEN und Mitarbeiter begründen, dass die Myrtucommulone B, C, D und E natürlichen Ursprungs sind, weil sie aus der Hexanfraktion isoliert wurden und diese keinen Kontakt zu Säuren hatte. Sie vermeiden jedoch zu diskutieren, dass die lange andauernde Mazeration des Pflanzenmaterials in Methanol unter Umständen ebenfalls Säuren aus dem Pflanzenmaterial freisetzen kann, die den pH-Wert so weit herabsetzen, dass die dehydratisierende Cyclisierung von MCA (**1**) begünstigt wird.

Die Arbeit von ELFELLAH *et al.* bewies erstmalig den wissenschaftlichen Hintergrund der volksmedizinischen Anwendung von Myrte als Antidiabetikum [25]. Dazu wurden Mäusen ethanolische Extrakte von *M. communis* verabreicht und anschließend mit Streptomycin die Hyperglykämie induziert. Die Wirkstoffe im Extrakt konnten den Blutzuckeranstieg bis zu 48 Stunden hinauszögern. In einer ähnlichen Studie zeigten ONAL und Mitarbeiter, dass wässrige Myrteextrakte die α -Glucosidase inhibieren und somit den Glucosespiegel im Blut herabsenken können [26].

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, wurden die Wirkungen, der von SHAHEEN *et al.* isolierten Myrtucommulone, auf die α -Glucosidase geprüft. Dabei zeigte MCC (**10**) *in vitro* mit einem IC_{50} -Wert von $35,4 \pm 1,15 \mu\text{mol/L}$ eine etwa 100 bis 200 mal stärkere Wirkung als

Deoxynojirimycin beziehungsweise Acarbose.

Die antibiotische Wirkung von MCD (**11**) und MCE (**12**) wurde ebenfalls an einer Reihe von gängigen grampositiven (*S. aureus*, *B. subtilis*) und gramnegativen (*E. coli*, *S. flexneri*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*) Krankheitserregern überprüft. Erstaunlich an den Ergebnissen ist, dass obwohl bei beiden Verbindungen die phenolischen Gruppen aufgrund der Etherbrückenbindung weitestgehend blockiert sind, die sowohl gegen die gramnegativen als auch gegen die grampositiven Mikroorganismen starke Wirkungen zeigen. Dies widerspricht der Annahme durch KASHMAN [13], dass die freien phenolischen OH-Gruppen für die antibiotischen Effekte verantwortlich sind. Da die gewinkelte Struktur die *ortho*-ständige OH-Gruppe frei lässt, wäre es denkbar, dass diese hauptsächlich für die Wirkung gegen Mikroorganismen verantwortlich ist.

1.3.3 Myrtucommulone F (13), G (14), H (15), I (16)

Auf der Suche nach neuen Wirkstoffen zur Schmerzbehandlung entdeckten QUINN *et al.* in den Samen von *C. scabrida* (*Myrtaceae*) nebst den Myrtucommulonen A (1) und D (11) die Myrtucommulone F (13), G (14), H (15) und I (16) [27]. Aus den Dichlormethanextrakten der gepulverten Samen isolierten die Autoren mittels RP-HPLC sechs Verbindungen, deren Struktur sie anschließend massenspektrometrisch und NMR-spektroskopisch aufklärten. Myrtucommulon F (MCF) (13) zeigte ähnlich komplexe $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wie MCA (1). Durch ausführliche 2D-NMR-Spektren konnten sie jedoch die einzelnen Signale der jeweiligen Unterstruktur zuzuordnen. MCF (13) unterscheidet sich von MCA (1) durch den Rest der Acylgruppe am Phloroglucin. Die Isobutyryl-Gruppe ist durch eine *n*-Hexanoyl-Gruppe ersetzt. Myrtucommulon H (MCH) (15) hat im Vergleich zu MCF (13) eine zusätzliche Methylengruppe an Position 8, d. h. die Isobutyl-Gruppe ist durch eine Isovaleryl-Gruppe ersetzt (s. Abb. 1-11).

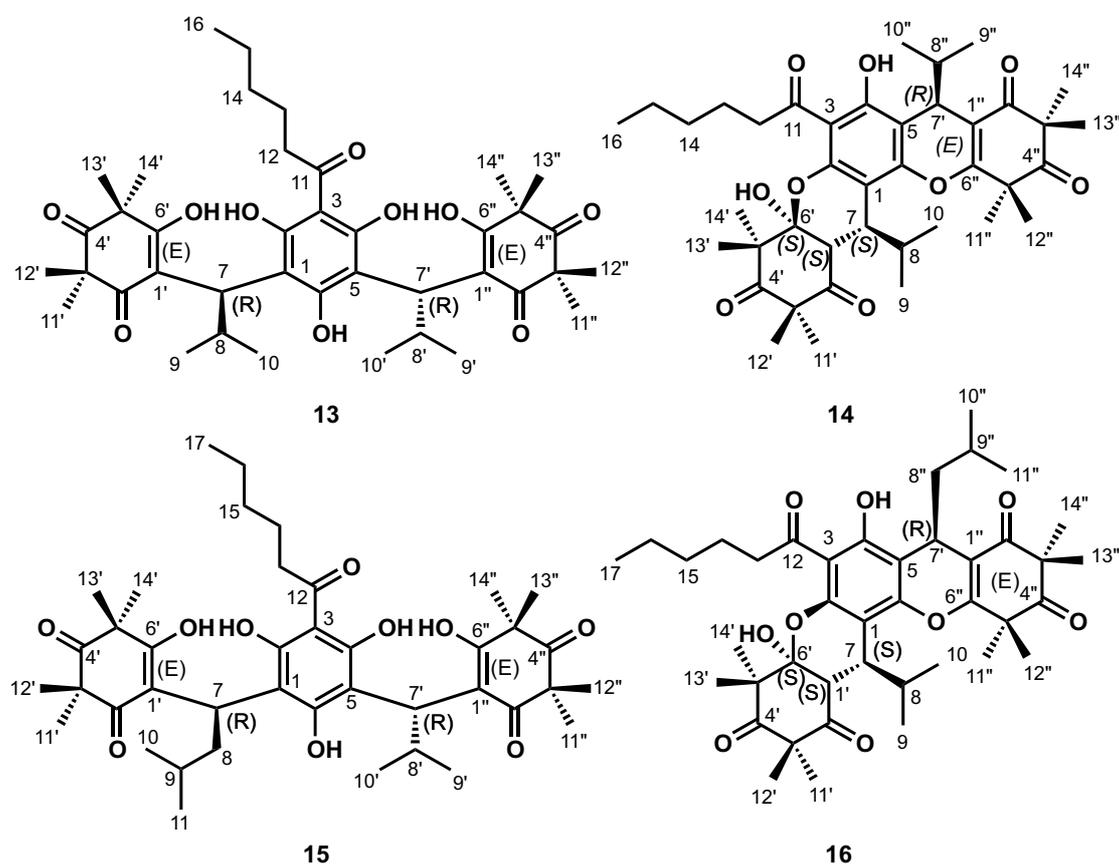


Abb. 1-11. Strukturen und relative Konfigurationen von MCF (13), MCG (14), MCH (15) und MCI (16).

Die Autoren stellten fest, dass im Dichlormethan-Rohextrakt keine Massenpeaks für die Ionen der Verbindungen 11, 14 und 16 nachzuweisen waren. Dies deutete darauf hin, dass diese Verbindungen ebenfalls als Isolationsartefakte zu betrachten sind. Die Cyclisierung fand vermutlich statt, während das HPLC-Laufmittel eingengt und die enthaltene TFA aufkonzentriert wurde. Die Strukturaufklärung der neuen cyclischen Verbindungen 14 und 16 mittels 2D-

NMR-Spektroskopie gestaltete sich analog der von Verbindung **11** und man fand die gewinkelten, pentacyclischen, monodehydratisierten Derivate von Myrtucommulon F (**13**) beziehungsweise Myrtucommulon H (**15**) (s. Abb. 1-11).

Aus den ROESY-Korrelationen der cyclischen Verbindungen bestimmte QUINN *et al.* die relativen Konfigurationen der stereogenen Zentren an den Positionen 7 und 7'. Der Rückschluß der Autoren daraus ist, dass MCA (**1**) und dessen Homologe an beiden Positionen die Konfiguration R^* besitzen (s. Abb. 1-11).

Die isolierten Verbindungen wurden auf ihre Affinität zum Thyreoliberin-Rezeptor-2 untersucht und man fand, dass MCD (**11**) mit einem IC_{50} -Wert von $11 \mu\text{mol/L}$ den besten Wert erreicht hatte, gefolgt von MCF (**13**) und MCI (**16**) mit jeweils $16 \mu\text{mol/L}$.

1.3.4 Acylphloroglucine aus *Rhodomyrtus tomentosa*

Die Myrtengewächse Südostasiens sind ebenfalls aus der Volksmedizin für ihre biologische Wirkungen bekannt. Insbesondere die methanolischen Rohextrakte von *Rhodomyrtus tomentosa* fielen durch ihre ausgeprägte Wirkung auf *S. aureus* und *E. coli* auf und wurden Gegenstand weiterer Isolierungsversuche. SARGENT und Mitarbeiter fanden Rhodomyrton (**17**) über eine sogenannte biowirksamkeitsgeleitete Isolierung (s. Abb. 1-12).

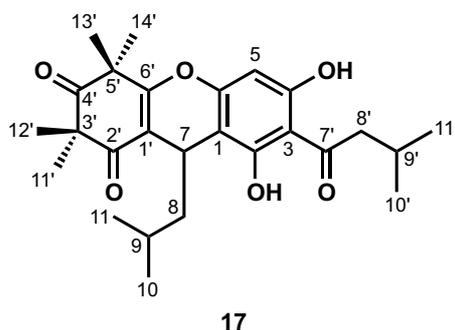


Abb. 1-12. Struktur von Rhodomyrton (**17**).

Dazu unterzogen sie jede Fraktion der chromatographischen Aufreinigung einer antibiotischen Prüfung, bis der gesuchte Wirkstoff eingegrenzt wurde [28]. Das Rhodomyrton (**17**) fiel kristallin an und die Struktur konnte daher eindeutig durch röntgenkristallographische Methoden bestimmt werden. Die neuentdeckte Verbindung ist ein Homologes von MCB (**9**), bei dem die Isobutyl-Reste durch Isovaleryl-Reste ersetzt sind. Eine optische Rotation konnte nicht bestimmt werden und das XRD-Spektrum zeigte ebenfalls dass die Verbindung frei von Kristallsymmetrie ist. Dies lies die Vermutung zu, dass das Molekül racemisch in der Natur vorkommt und dass die Biosynthese dieses Acylphloroglucins nicht enzymatisch abläuft.

KAYSER *et al.* bestimmten die minimale Hemmkonzentration und minimale bakterizide Konzentration von Rhodomyrton (**17**) gegen verschiedene MRSA-Stämme auf $0,39$ bis $0,78 \mu\text{g/mL}$. Vancomycin, als Reserveantibiotikum, erreichte im Vergleich dazu eine Hemmung erst ab einer

Konzentration von 1,25 µg/mL [29].

Neueste Proteomanalysen geben Aufschluß über den Wirkmechanismus von Rhodomyrton (**17**) auf Mikroorganismen [30, 31]. Beide Studien weisen nach, dass die Einwirkung von **17** die Expression der Proteine für die Zellwandsynthese und Zellteilung beeinträchtigen und die Freisetzung von Virulenzfaktoren unterbinden.

MAHABUSAKARAM und Mitarbeiter isolierten weitere Verbindungen vom Acylphloroglucin-typ aus dem Acetonextrakt von *R. tomentosa* [32]. Mit Rhodomyrton B (**18**) entdeckten die Autoren das Regioisomer von Verbindung **17**, dessen Isovaleroylgruppe sich in Position 5 statt 3 befindet, wie sie mit den HMBC-Spektren nachweisen konnten. Rhodomyrton C (**19**) stellte sich als das gewinkeltes, pentacyclisches Derivat von Verbindung **18** heraus und konnte ebenfalls mit den HMB-Korrelationen bestätigt werden (s. Abb. 1-13).

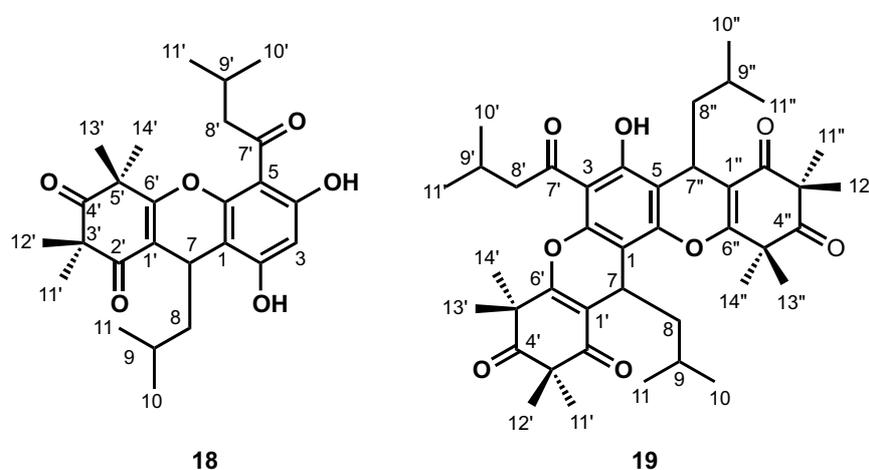


Abb. 1-13. Strukturen von Rhodomyrton B (**18**) und Rhodomyrton C (**19**).

1.4 Synthese der Myrtucommulone und Strukturderivate

1.4.1 Retrosynthetische Analyse des Myrtucommulons A (1)

Synthesen komplexer Naturstoffe beginnen stets mit einer grundlegenden Planung, die darauf ausgelegt sein soll, die Zielverbindung möglichst einfach, zeit- und kostensparend – schlicht elegant – herzustellen. Hierfür ist es zweckmäßig, die Technik der retrosynthetischen Analyse zu verwenden. Diese Methode ermöglicht, eine Zielverbindung formal in einfachere Unterstrukturen zu zerlegen, die bekannte Bausteine oder Synthesen erkennen lassen und somit Hinweise auf Syntheseschritte in die entgegengesetzte Richtung liefern. Üblicherweise zerlegt man ein komplexes Molekül bis zu einigen Verbindungen, die preiswert, zu erwerben sind.

Zum besseren Verständnis wird im Nachfolgenden auf Synthone mit formaler Ladung verzichtet; stattdessen werden die synthetischen Äquivalente dargestellt.

Myrtucommulon A (1) scheint auf den ersten Blick, durch die hohe Anzahl quartärer C-Atome und Sauerstoffatome, recht komplex. Bei genauerer Betrachtung erkennt man jedoch, dass die C_2 -Symmetrieachse die retrosynthetische Zerlegung vereinfacht (vgl. Abb. 1-14). In diesem Fall ist es unpraktisch, den Schnitt genau deckungsgleich mit der Symmetrieachse zu führen, vielmehr muss man auf bereits bekannte Strukturuntereinheiten achten. In Myrtucommulon A (1) erkennt man das Acylphloroglucin **20**, das über eine Isobutyliden-Brücke mit zwei Syncarpinsäure-Einheiten (**3**) verbunden ist. Sowohl der Acylphloroglucin-Kern **20** als auch die Syncarpinsäure (**3**) sind eigenständige Naturstoffe, deren Synthesen bereits bekannt sind. Es ist daher praktisch, die ersten Schnitte so zu setzen, dass diese Strukturen zunächst erhalten bleiben. Dazu trennt man zuerst die Isobutyliden-Syncarpinsäure-Einheiten **21** vom Aromaten **20** (Linie A) und anschließend die synthetische Einheit **22** von der Syncarpinsäure (**3**) (Linie B) (s. Abb. 1-14).

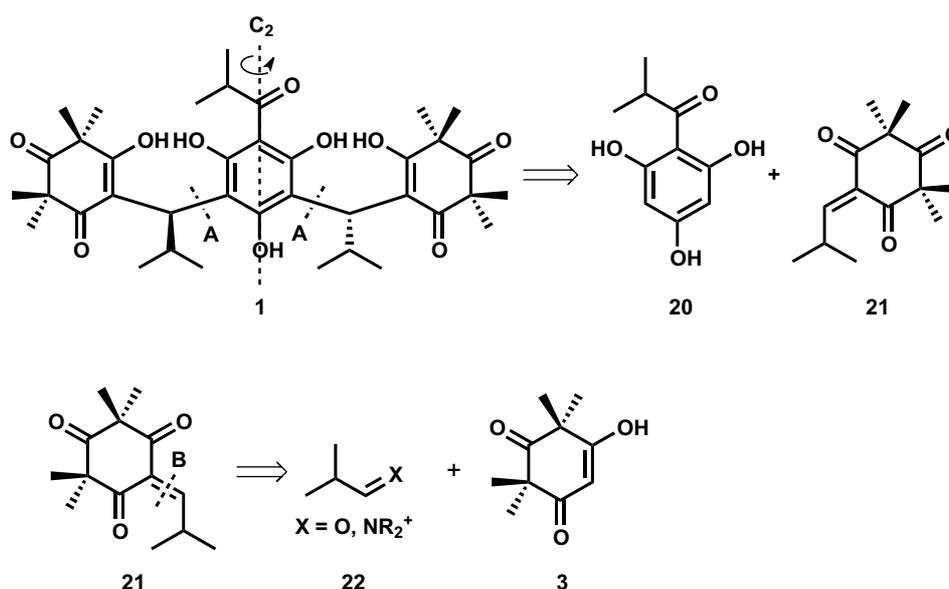


Abb. 1-14. Retrosynthetische Zerlegung des Myrtucommulons A (1).

Isobutyrylphloroglucin (**20**) kann in Phloroglucin (**23**) und in das Acylierungsreagenz **24** zerlegt werden. Da Phloroglucin (**23**) eine käufliche Chemikalie ist, erübrigt sich ein weiterer retrosynthetischer Schritt. Das Acylierungsreagenz **24** stellt in diesem Fall das Synthone für Carbonsäurederivate dar, die ebenfalls preiswert zu erwerben sind (s. Abb. 1-15).

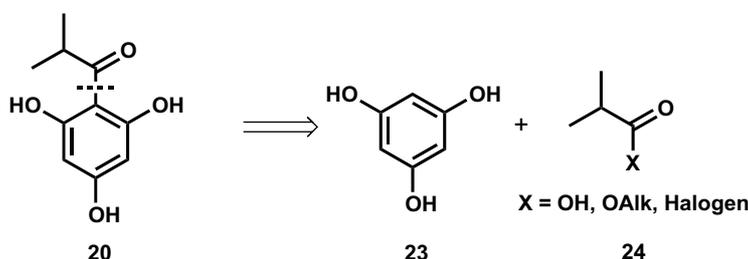


Abb. 1-15. Retrosynthetische Zerlegung des Isobutyrylphloroglucins (**20**).

Die Symmetrie der Syncarpinsäure (**3**) bietet mehrere Möglichkeiten retrosynthetischer Schnitte. Mit den Schnitten entlang der Linie **A** erreicht man, dass zwei symmetrische Bausteine entstehen: Malonylderivat **25** und das Diisopropylketon **26**, beziehungsweise deren reaktive Formen (s. Abb. 1-16)

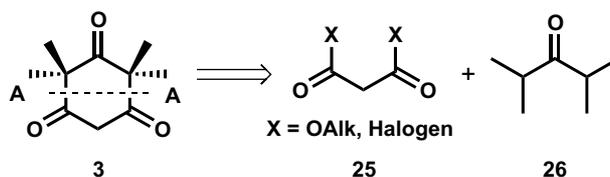


Abb. 1-16. Symmetrischer retrosynthetischer Schnitt **A** durch Syncarpinsäure (**3**).

Die Schnittlinie **B** würde Dimethylmalonderivat **27** als symmetrisches Substrat und das unsymmetrische 3-Methylbutanon (**28**) als Bausteine liefern (s. Abb. 1-17).

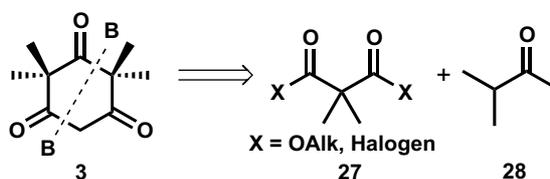


Abb. 1-17. Assymetrischer retrosynthetischer Schnitt **B** durch Syncarpinsäure (**3**).

Desweiteren könnte man auch nacheinander die Schnitte **B**, **A** und **C** durchführen, um Syncarpinsäure (**3**) in einer linearen Sequenz zu zerlegen. Dazu spaltet man den Ring zunächst entlang der Linie **B** und erhält somit die Tricarbonyl-Einheit **29**. Der Schnitt, entlang der Linie **A** spaltet als Bruchstücke die Acetylgruppe **30** und die Dicarboxyl-Einheit **31** ab. Der letzte Schnitt, entlang der Linie **C**, lässt die Isobutyryl-Gruppen **32** als formelle Spaltprodukte erscheinen (s. Abb. 1-18).

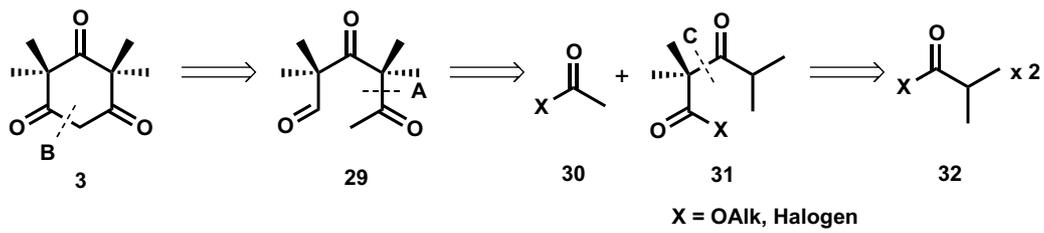


Abb. 1-18. Retrosynthetische Sequenz zur linearen Zerlegung der Syncarpinsäure (3).

Eine vierte Möglichkeit, Syncarpinsäure (3) in einfachere Moleküle zu zerlegen, ist einfach die vier Methylgruppen formal abzuspalten. So erhält man neben den Methylierungsäquivalenten **33** theoretisch ein Tautomer von Phloroglucin (**23**) (s. Abb. 1-19).

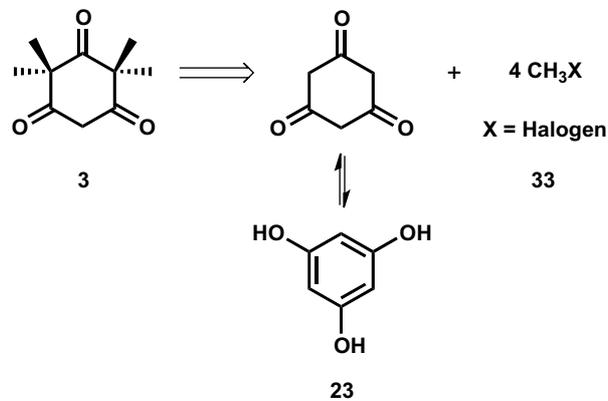


Abb. 1-19. Retrosynthetische Zerlegung der Syncarpinsäure (3) zu Phloroglucin (23).

1.4.2 Biosynthese der Myrtucommulone

Bevor eine Totalsynthese in Angriff genommen wird, ist es nützlich, zu überprüfen, wie der Naturstoff in der Pflanze synthetisiert wird. Die Biosynthese für die vorgestellten Myrtucommulone wurde jedoch noch nicht erforscht. PERRY *et al.* [33] postulieren einen Biosyntheseweg für die Bulataketale A und B (s. Abb. 1-20) der auf Arbeiten zur Biosynthese von Tasmanon [34] und Hyperforin [35] basiert.

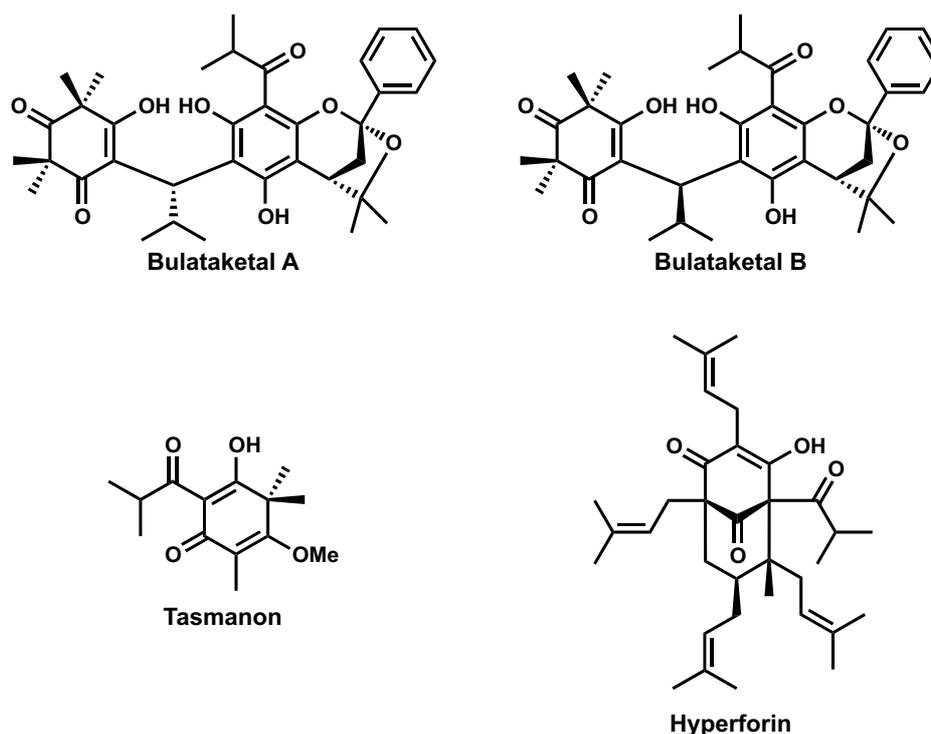


Abb. 1-20. Strukturen der Bulataketale, Tasmanon und Hyperforin.

Analog zu den oben erwähnten Biosynthesen wird hier für die Myrtucommulone folgender Biosyntheseweg vorgeschlagen. Die Polyketidsynthase katalysiert die Reaktion von Isobutyryl-Coenzym A (**34**) mit drei Einheiten Malonyl-Coenzym A (**35**) zum Isobutyrylphloroglucin (**20**) (s. Abb. 1-21).

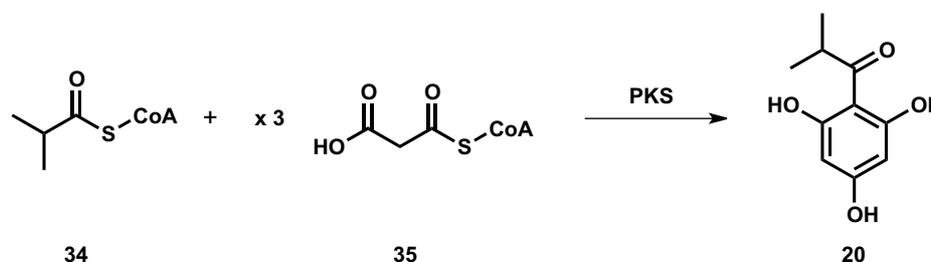


Abb. 1-21. Biosynthese des Isobutyrylphloroglucins (**22**).

Ein Teil des IbPG (**20**) wird vierfach mit *S*-Adenosyl-Methionin zu Tetramethyl-Isobutyryl-

phloroglucin (**36**) methyliert. Eine Aldolreaktion gefolgt von einer Dehydratisierung und einer Reduktion, verknüpft die Bausteine **20** und **36** zum halbalkylierten Norsemimyrtucommulon A (NSMCA) (**37**) (s. Abb. 1-22).

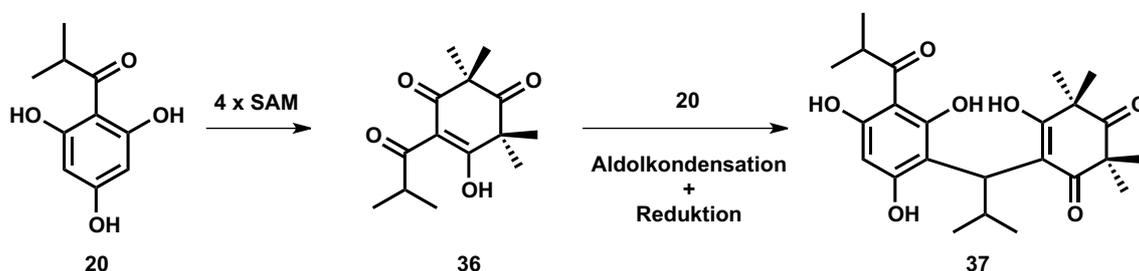


Abb. 1-22. Biosynthese der Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**) und die Bildung des Norsemimyrtucommulons A (**37**).

Erfolgt die Kondensation des NSMCA (**37**) mit der Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**) und die Reduktion ein zweites mal, entsteht Myrtucommulon A (**1**) (s. Abb. 1-23).

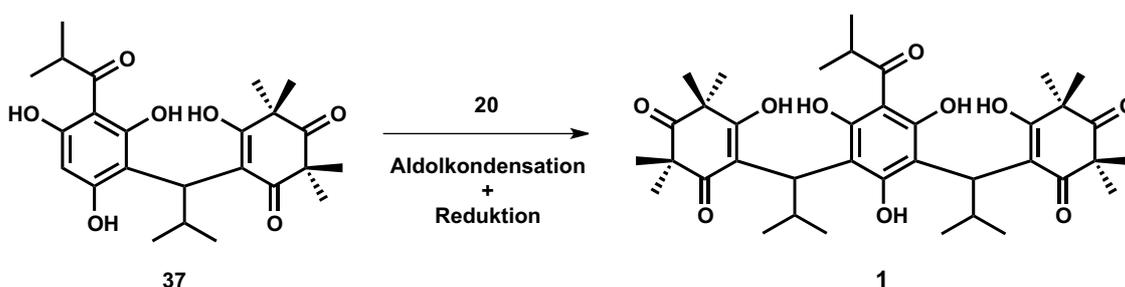


Abb. 1-23. Biosynthese des Myrtucommulons A (**1**) aus Norsemimyrtucommulon A (**37**).

Analog dazu können auch Biosynthesewege für die anderen Myrucommulone formuliert werden. Prinzipiell ändern sich nur die Acylgruppen am Phloroglucinkern und Syncarpinsäure, wie beispielsweise bei Myrtucommulon F (**13**) und Myrtucommulon H (**15**) zu sehen ist (vgl. Abb. 1-11).

1.4.3 Synthesen des Acylphloroglucinkerns

Die Myrtucommulone unterscheiden sich voneinander durch Acylgruppe am Phloroglucinkern. Diesen zu synthetisieren erfordert eine einfache und zugleich wirkungsvolle Methode, die gute Ausbeuten liefern soll. Die Methode der Wahl in diesem Fall ist die elektrophile aromatische Substitution ($S_{E}Ar$) in ihren verschiedenen Varianten.

Die Friedel-Crafts-Acylierung stellt eine zuverlässige Methode zur Synthese acylierter Phloroglucine dar. In ihrer ursprünglichen Form setzt man Phloroglucin in Gegenwart einer Lewisäure mit einem Säurechlorid um und erhält ein Acylphloroglucin. So synthetisierten CROMBIE und Mitarbeiter Isobutyrylphloroglucin (**20**) in 76 % Ausbeute in einer Reaktion von Phloroglucin (**23**) mit 1,1 Äquivalenten Isobutyrylchlorid und 4 Äquivalenten Aluminiumchlorid in Ni-

trobenzol und Schwefelkohlenstoff als Lösemittel (s. Abb. 1-24) [36].

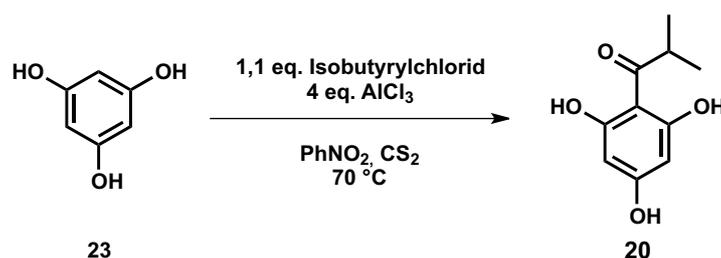


Abb. 1-24. Friedel-Crafts-Acylierung des Phloroglucins (23) zu Isobutyrylphloroglucin (20).

Eine bessere allgemeine Methode, für verschiedene homologe Alkylreste, mit vereinfachter Aufarbeitung und Ausbeuten bis 90 % wurde von REININGER *et al.* entwickelt [37]. Dabei wurde das schwerflüchtige Nitrobenzol, das beim Abdestillieren zur Zersetzung des Produkts führte, durch Nitromethan ersetzt und die Menge des Katalysators reduziert und so erheblich die Aufarbeitung erleichtert (s. Abb. 1-25).

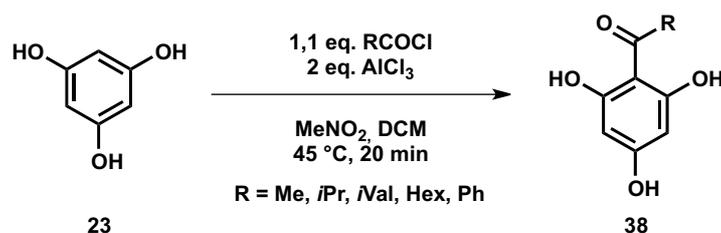


Abb. 1-25. Verbesserte Reaktionsbedingungen zur Synthese der Acylphloroglucine.

Die Houben-Hoesch-Reaktion ist ebenfalls eine allgemeine Methode, die man in Betracht ziehen kann, um Phloroglucine zu acylieren [38]. Die Reaktionsführung läuft in diesem Fall zweistufig ab. Im ersten Schritt bildet sich aus dem Phloroglucin (23) und einem Nitril 39 in Gegenwart von Zinkchlorid und HCl das Ketimin 40, welches zum Arylketon 38 hydrolysiert wird (s. Abb. 1-26).

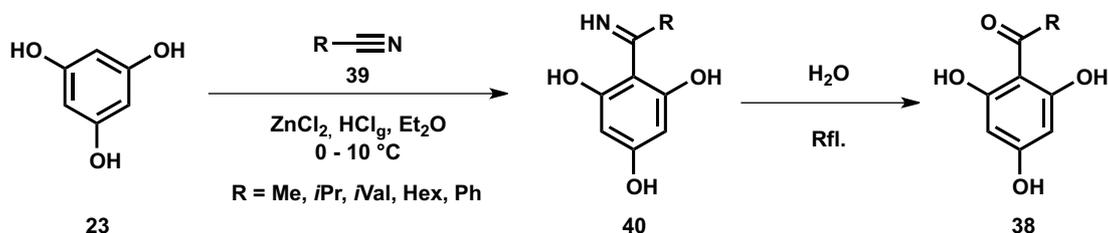


Abb. 1-26. Synthese des Acylphloroglucins 38 nach der Houben-Hoesch-Methode.

Bortrifluorid katalysiert die Acylierung von Phloroglucinen mit Carbonsäureanhydriden 41 unter milden Bedingungen und ist somit eine weitere geeignete Methode zur Synthese von Acylphloroglucinen 38 (s. Abb. 1-27) [39].

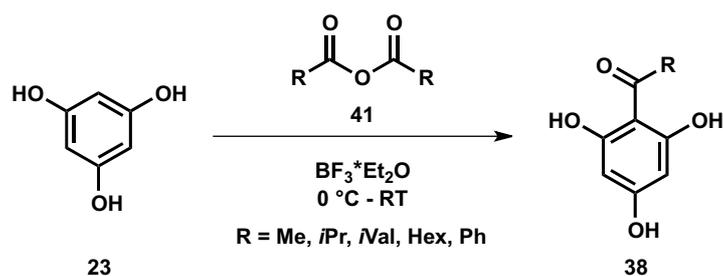


Abb. 1-27. Bortrifluoridkatalysierte Synthese der Acylphloroglucine **38**.

Neben den vorgestellten Methoden zur Acylphloroglucinsynthese, die vom ungeschützten Phloroglucin **23** ausgehen, besteht noch die Möglichkeit, die Acylierung mit 1,3,5-Trimethoxybenzol (**42**) durchzuführen. Diese Methode verspricht nahezu quantitative Ausbeuten [40], hat aber den Nachteil, dass anschließend die Methylschutzgruppen entfernt werden müssen und dieser Schritt die Gesamtausbeute senkt. Titan-tetrachlorid katalysiert die Reaktion des geschützten Phloroglucins **42** mit einem Säurechlorid zur Verbindung **43** in über 95 % Ausbeute. Die Methylschutzgruppen können mit Bortribromid in einem zweiten Schritt abgespalten werden (s. Abb. 1-28) [41].

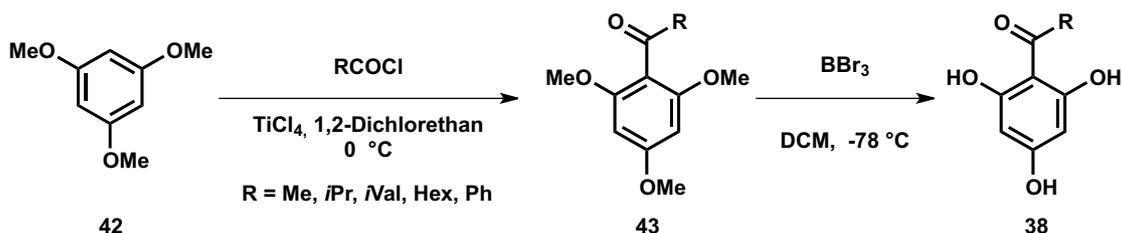


Abb. 1-28. Zweistufige Synthese der Acylphloroglucine **38** ausgehend von 1,3,5-Trimethoxybenzol.

1.4.4 Synthesen der Syncarpinsäure

Aus den vorangegangenen Abschnitten (Abschnitt 1.4.1 und Abschnitt 1.4.2) ist es bereits ersichtlich, dass Syncarpinsäure (**3**) durch vierfache Methylierung von Phloroglucin (**23**) synthetisiert werden kann. Die Methylierung des Phloroglucinkerns gelang SPITZER bereits 1890 mit Methyljodid in Natriummethanolat-Lösung [42]. Allerdings erhielt er durch diese Methode kein einheitliches Produkt, sondern Phloroglucine in unterschiedlichen Alkylierungsgraden, wovon nur ein Teil reines Tetramethylphloroglucin (Syncarpinsäure) war.

Um Syncarpinsäure als ausschließliches Produkt zu erhalten, muss eines der drei freien C-Atome des Phloroglucins mit einer leicht abspaltbaren Schutzgruppe blockiert werden. Zu diesem Zweck verwendeten JAIN *et al.* Acetylphloroglucin (**44**) als Substrat der Methylierung und erhielten das entsprechende Tetramethylacetylphloroglucin **45** in 65 % Ausbeute [43]. Die Acetylgruppe ist im Anschluß durch säurekatalysierte Hydrolyse [44] zu entfernen und man erhält Syncarpinsäure (**3**) in drei Syntheseschritten, ausgehend von Phloroglucin (**23**) (s. Abb. 1-29).

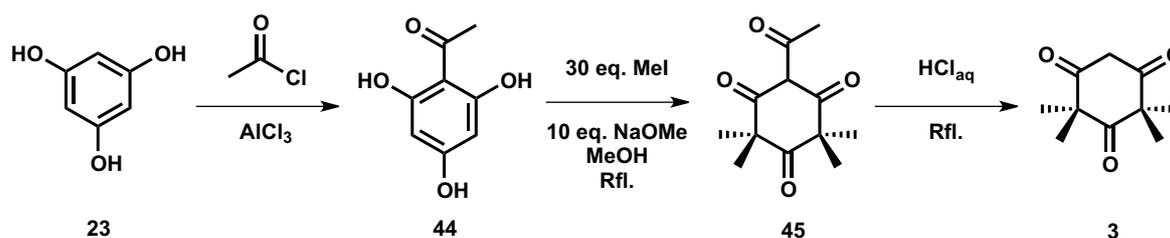


Abb. 1-29. Synthese der Syncarpinsäure (3) durch die Kernmethylierungsmethode.

Die erste lineare Synthese (vgl. Abb. 1-18 in Abschnitt 1.4.1) der Syncarpinsäure berichteten GORRICHON *et al.* mit höherer Gesamtausbeute (50 %) als die der Kernmethylierungsmethode [45]. Die Synthese beginnt mit dem β -Ketoester **46**, der mit LDA und Trimethylsilylchlorid (TMSCl) in einen stabilen Silylenolether **47** überführt und anschließend mit Acetylchlorid (**48**) zu dem Triketon **49** umgesetzt. Dieses wird im letzten Schritt basenkatalysiert zu Syncarpinsäure (**3**) cyclisiert (s. Abb. 1-30).

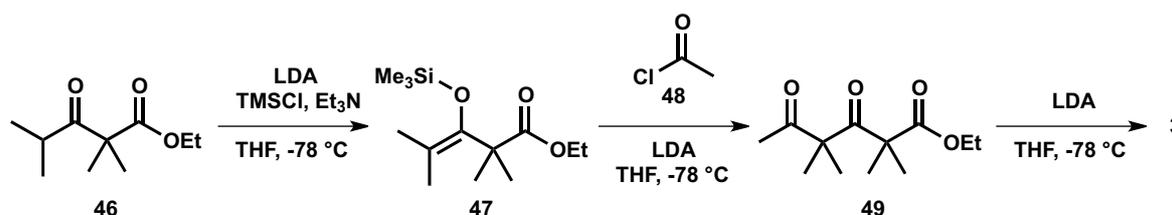


Abb. 1-30. Lineare Synthese der Syncarpinsäure (3) mit der Enolatmethode.

GOETZ und GOETZ entwickelten eine optimierte Syncarpinsäuresynthese, um die Durchführbarkeit im technischen Maßstab zu gewährleisten [46]. Ihre Synthese basiert auf der von GORRICHON *et al.* mit einigen Änderungen der Ausgangsverbindung, der Reagentien und der Reaktionsbedingungen. Der Silylenolether **47** entsteht aus der Reaktion von Bromcarbonsäureester **50** mit Magnesium und TMSCl. Der Enolether **47** wird von Acetanhydrid (**51**) in Gegenwart von Aluminiumchlorid zu Verbindung **49** acyliert. Die basenkatalysierte Cyclisierung führt anschließend zu Syncarpinsäure (**3**) (s. Abb. 1-31).

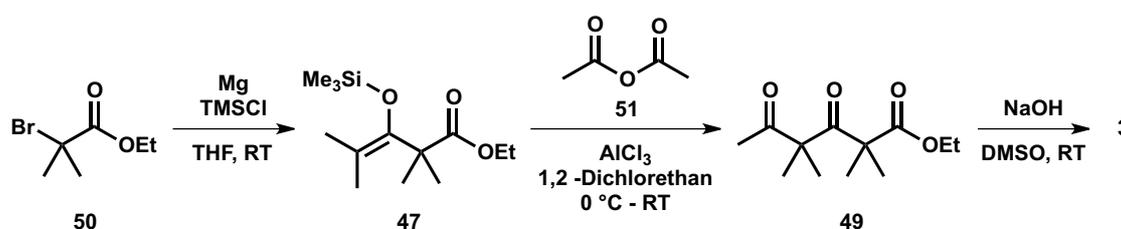


Abb. 1-31. Verbesserte lineare Synthese der Syncarpinsäure (3) nach der Enolatmethode.

Auf der Grundlage der in Abb. 1-16 und Abb. 1-17 geschilderten Überlegungen ist es möglich,

eine weitere Synthese für Syncarpinsäure (**3**) zu entwickeln. Geeignet hierfür ist die Effenberger-Cyclisierung, eine Methode zur Doppelacylierung eines Enolethers mit Dicarbonsäurechloriden zu cyclischen Verbindungen [47]. Diese ermöglicht es, aus acyclischen Enolethern **52** und Malonylchlorid (**53**), Phloroglucin (**23**) und substituierte Derivate **54** mit Ausbeuten zwischen 50 und 80 % zu erzeugen. Dazu setzen die Autoren Methylenolether **52** mit Malonyldichlorid (**53**) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Diethylether um und hydrolysierten mit wässriger KOH-Lösung unter Zuhilfenahme eines Phasentransferkatalysators (PTK). Als Produkte erhält man direkt die Alkylphloroglucine **54** und die Pyranone **55**, die ebenfalls in guten Ausbeuten in die Phloroglucine **54** umgelagert werden können (s. Abb. 1-32).

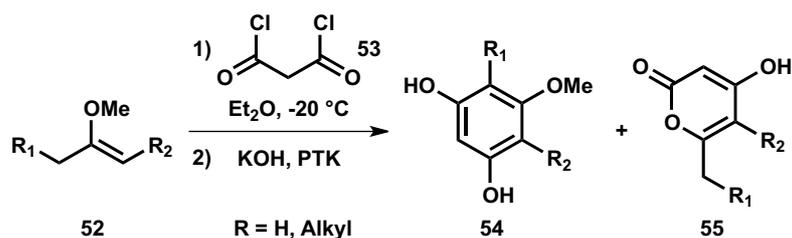


Abb. 1-32. Synthese der Phloroglucine **54** durch die Effenberger-Cyclisierung.

Als Enoether werden hauptsächlich die Trialkylsilylether oder Alkylether acyclischer oder cyclischer Ketone verwendet. Somit ist es ebenfalls möglich, aus einem cyclischen Enolether **56** und Malonyldichlorid (**53**) ein bicyclisches 1,3,5-Triketon **57** in Ausbeuten um 80 % aufzubauen (s. Abb. 1-33).

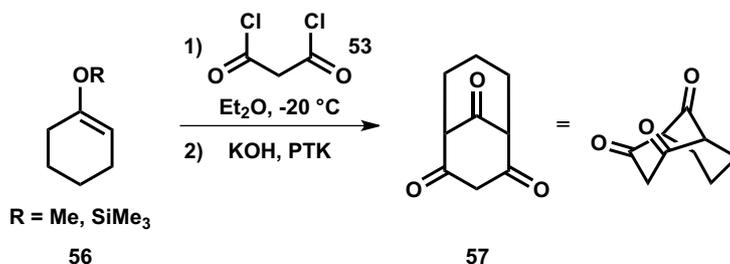


Abb. 1-33. Effenberger-Cyclisierung des Enolethers **56** mit Malonyldichlorid **53** zu dem bicyclischen Triketon **57**.

Wie in einigen Arbeiten berichtet wurde, eignet sich diese Methode, um den substituierten, bicyclischen Triketon-Kern der polyprenylierten Acylphloroglucine (PPAP) zu synthetisieren. [48]. Nachteilig sind jedoch die geringen Ausbeuten im Bereich zw. 35 bis 40 %, die damit erreicht wurden.

In Anlehnung an Abb. 1-16 in Abschnitt 1.4.1, müsste dieser Mechanismus nun gewährleisten, dass unter gleichen Reaktionsbedingungen Diisopropylmethylenolether (**58**) oder der entsprechende Silylenolether mit Malonyldichlorid **53** in einem Schritt zu Syncarpinsäure (**3**) reagiert (s. Abb. 1-34).

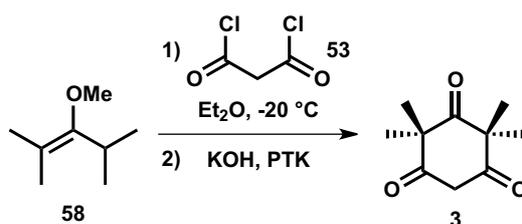


Abb. 1-34. Mögliche Synthese der Syncarpinsäure (3) nach der Effenberger-Methode.

Die Synthese des dazu benötigten Enolethers **58** wurde von HAMON und Mitarbeitern berichtet [49]. Sie erhielten zunächst das Diisopropylacetal **59** nach einer säurekatalysierten Reaktion von Diisopropylketon (**26**) mit Trimethylorthoformiat (TMOF). Diese Verbindung konnte anschließend ebenfalls säurekatalytisch mit *para*-Toluolsulfonsäure (pTsOH) in den erwünschten Enolether **58** mit 21 % Ausbeute überführt werden (s. Abb. 1-35).

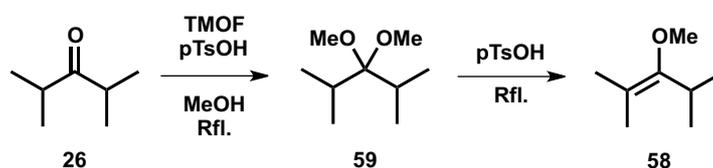


Abb. 1-35. Synthese des Enolethers **58**.

Für die unsymmetrische Variante der Syncarpinsäure-Synthese eignet sich die Effenberger-Methode jedoch nicht (vgl. Abb. 1-17 in Kapitel 1.4.1). Zu erklären ist dies mit dem Mechanismus der Acylierung des Enolethers. Das Carbonsäuredichlorid **53** eliminiert Chlorwasserstoff und bildet ein Keten **60** um weiterreagieren zu können, dass heisst in α -Position zur Carbonylgruppe muss mindestens ein Proton vorhanden sein. Wenn in diesem Fall bei Verbindung **61** beide Protonen durch Methylgruppen ersetzt sind, findet keine Ketenbildung statt und somit auch keine Acylierung des Enolethers **62** zum cyclischen Triketon **3** (s. Abb. 1-36).

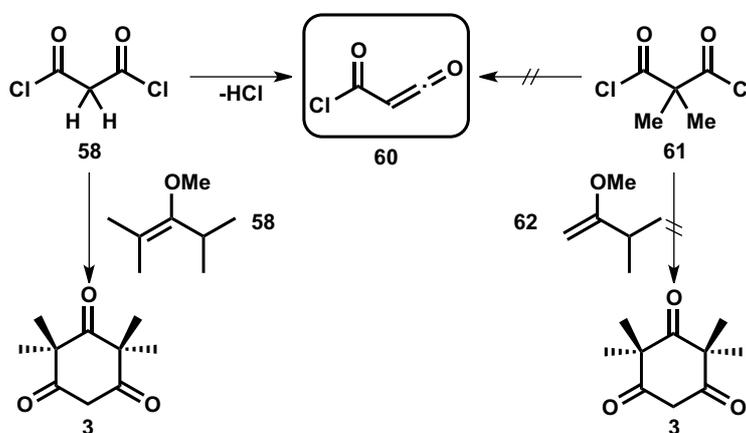


Abb. 1-36. Versagen der Effenberger-Cyclisierung bei vollständiger Substitution des Malonyldichlorids.

Die einzelnen Bausteine in einer konvergenten Synthese zum Myrtucommulon (**1**) zu verknüpfen, stellen den Schlüsselschritt der Totalsynthese dar. Es gilt deshalb, eine einfache aber wirkungsvolle Methode zu finden oder zu entwickeln, die in einer kurzen Reaktionssequenz eine hohe Ausbeute gewährleisten kann.

In der Literatur gibt es bis *dato* keine Beispiele, die eine Alkylierung eines Acylphloroglucins mit einem Alkylden beschreiben. Verwandte Reaktionen, in denen α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mit elektronenreichen aromatischen Systemen reagieren, sind die Synthesen von Flavonoiden und substituierten Indolen.

Prinzipiell handelt es sich bei der Verknüpfung des Isobutyrylkerns mit der Isobutyrylsyncarpinsäure-Einheit um eine Friedel-Crafts-Alkylierung. Dazu muss das aromatische π -System des Isobutyrylphloroglucins (**20**) als Nukleophil das elektronenarme β -C-Atom des Isobutyrylsyncarpinsäure-Systems angreifen. Im einfachsten Fall handelt es sich damit bei dem β -C-Atom um das Carbeniumion **63** (s. Abb. 1-37).

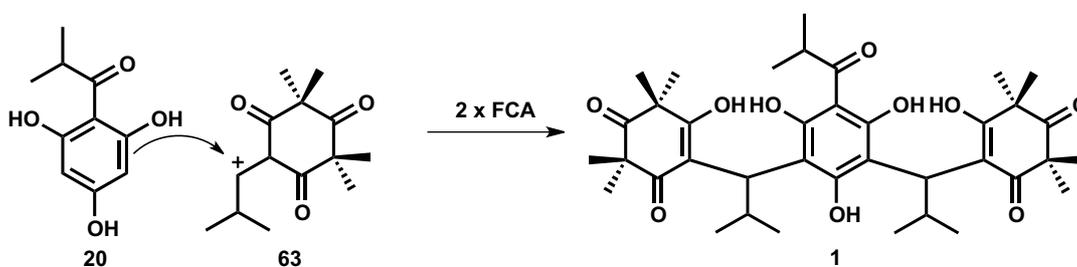


Abb. 1-37. Doppelte Friedel-Crafts-Alkylierung (FCA) des Isobutyrylphloroglucins (**20**) mit dem Carbeniumion **63**.

Die synthetischen Äquivalente dazu wären die in Abschnitt 1.4.1 gezeigte Isobutyridensyncarpinsäure (**21**), oder die in Abschnitt 1.4.2 dargestellte Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**). Diese beiden können durch Protonierung bzw. Reduktion gefolgt von Eliminierung in das reaktive Carbeniumion **63** überführt werden (s. Abb. 1-38).

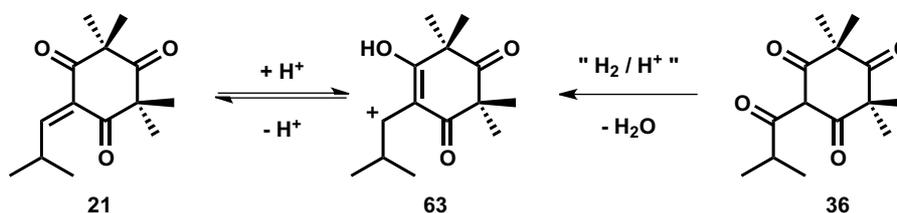


Abb. 1-38. Prinzipielle Bildung des Carbeniumions **63** aus dem Isobutyridensyncarpinsäure **21** oder aus der Acylsyncarpinsäure **36**.

Eine direkte säurevermittelte Dehydratisierung der Acylgruppe ist nicht möglich und führt nicht zur Bildung des Carbeniumions. Ersetzt man jedoch die Carbonylgruppe durch eine gute Abgangsgruppe, stellt das eine wertvolle Methode dar, das Carbeniumion **63** bzw. die Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) zu erzeugen.

Eine Lösung dieses Problems ist in den Veröffentlichung der Arbeitsgruppen um CROW [50] und ANDRÉ-BARRÈS [51] gegeben. Sie erforschten G3-Faktoren (Peroxide der Syncarpinsäurealkylidene) und deren Synthese und fanden damit die passende Methode diese darzustellen.

Um die Isobutylydensyncarpinsäure (**21**) zu erhalten, setzten die Autoren Syncarpinsäure (**3**) mit Isobutyraldehyd (**64**) und Piperidin oder Pyrrolidin in einer Mannich-Reaktion zu dem Addukt **65** um. Die säurevermittelte Eliminierung des Amins lässt anschließend das Alkyliden **21** entstehen (s. Abb. 1-39).

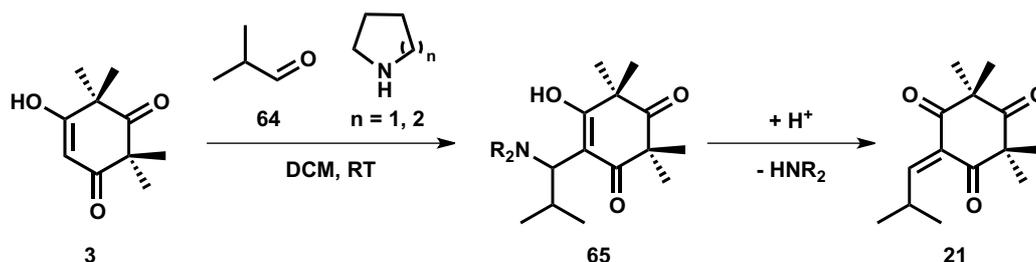


Abb. 1-39. Synthese der Isobutylydensyncarpinsäure (**21**).

Die Alkylierung des Isobutyrylphloroglucins (**20**) mit der Isobutylydensyncarpinsäure (**21**) kann säurekatalysiert oder basenkatalysiert erfolgen. Der Vorteil der säurekatalysierten Variante läge darin, dass das saure Milieu, welches das Amin eliminiert und das Alkyliden **21** erzeugt, auch die Voraussetzung für die Bildung des Carbeniumions **63** bildet. Es sollte deshalb möglich sein, die Hauptkomponenten in einer Eintopfreaktion zum Myrtucommulon A (**1**) reagieren zu lassen. Dabei würde zuerst die Mannich-Reaktion das Mannich-Addukt **65** bilden. Die anschließende Zugabe von Säure löst die Eliminierungs-Alkylierungs-Kaskade aus und MCA (**1**) würde entstehen (s. Abb. 1-40).

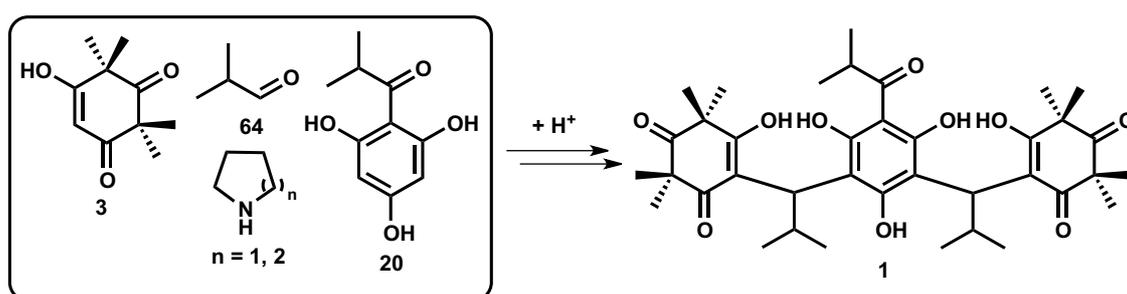


Abb. 1-40. Potentielle Synthese des Myrtucommulons A (**1**) in einer Eintopfreaktion.

In der basenkatalysierten Variante [52] würde eine der Phenol-Gruppen in ein Phenolat-Ion überführt, dieses würde die Elektronendichte im Ring stark erhöhen, um einen Angriff auf das α,β -ungesättigte System des Syncarpinsäurealkylidens **21** auszuführen (s. Abb. 1-41). Nachteilig ist hierbei, dass die Synthese in zwei Arbeitsschritte unterteilt werden müsste: die Synthese des Alkylidens **21**, das von Säure befreit werden muss, um im zweiten Schritt die basenkataly-

sierte Alkylierung eingehen zu können.

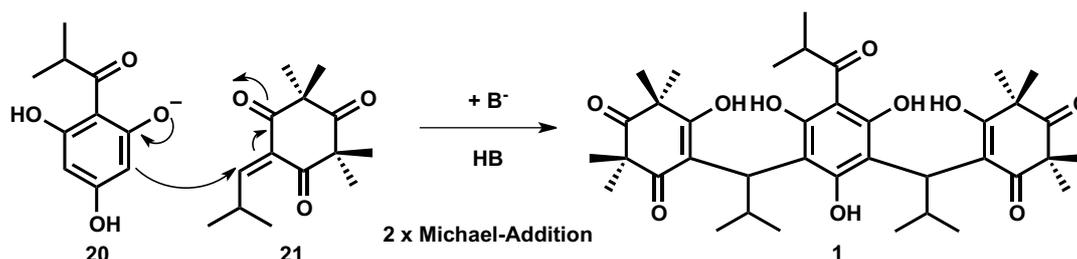


Abb. 1-41. Synthese von Myrtucommulon A (**1**) mittels basenkatalysierter Michael-Addition des Acylphloroglucins **20** an den Michael-Akzeptor **21**.

1.4.5 Stereoselektive Synthese des Myrtucommulons A (**1**)

Die Absolutkonfiguration des natürlichen Myrtucommulon A (**1**) ist unbekannt. Eine stereoselektive Synthesemethode, die enantiomeren- bzw. diastereomerenreines MCA (**1**) liefern würde, könnte einerseits zur Konfigurationsbestimmung des Naturstoffs beitragen, andererseits könnte die enantiomerenreine Verbindung eine veränderte biologische Wirksamkeit gegenüber dem racemischen Wirkstoff aufweisen und somit weitere Erkenntnisse zur Struktur-Wirkungs-Beziehung liefern.

Als Ausgangspunkt, um eine enantioselective Synthesemethode zu entwickeln, wählt man die Friedel-Crafts-Alkylierung. Einerseits findet formal, aus der Perspektive der Isobutyliden-syncarpinsäure, eine Michael-Addition eines Aromaten an die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung statt. Ändert man jedoch die Perspektive, handelt es sich um die Friedel-Crafts-Alkylierung eines Acylphloroglucinols. Diese formale Trennung der zwei Reaktionen bietet einige Möglichkeiten, die asymmetrische Information auf die entstehende Bindung zu übertragen, indem man sich die vorhandenen funktionellen Gruppen zu Nutze macht.

Speziell für alkylierte Acylphloroglucine wurden noch keine enantioselectiven Synthesemethoden entwickelt. Ausgangspunkte bieten deshalb die Protokolle, die für die enantioselective Friedel-Crafts-Alkylierungen mit α,β -ungesättigte Carbonylverbindung von elektronenreichen Indolen, Pyrrolen und Furanen entwickelt worden sind [53]. Die wenigen asymmetrischen Alkylierungen carbocyclischer Aromaten mit einfachen α,β -ungesättigten Carbonylverbindung, die bisher beschrieben wurden, werden in Gegenwart chiraler Metallkomplexe, chiraler Imidazolidinone und chiraler Pyrrolidinderivate durchgeführt [54].

Die Metallkomplexe würden an die Sauerstoffatome der Substrate koordinieren und durch die sterisch anspruchsvollen Reste eine Seite des Moleküls im Idealfall so abschirmen, dass ein Angriff nur von der freien Seite erfolgen würde, um ausschließlich ein Enantiomer zu liefern. Beispielsweise könnte der von EVANS [55] verwendete Organo-Scandium-Komplex in der Eintopfreaktion die Carbonyl-, Imin- und die Phenol-Gruppe so koordinieren, dass Aufgrund der räumlichen Nähe der Angriff nur von einer Seite erfolgen kann. Die Komponenten der Reaktion würden an das Metallion koordinieren. Die folgende Kaskade, bei der nacheinander die Syn-

carpinsäure die Bindung zum Isobutyrimin ausbildet, das lewissaure Scandium das Amin eliminiert und der Aromat das Carbeniumion angreift, stellt die Eintopfreaktion zur Synthese des Norsemyrtucommulons A dar (**37**). In einer zweiten Reaktionskaskade würde so chirales Myrtucommulon A (**1**) entstehen (s. Abb. 1-42).

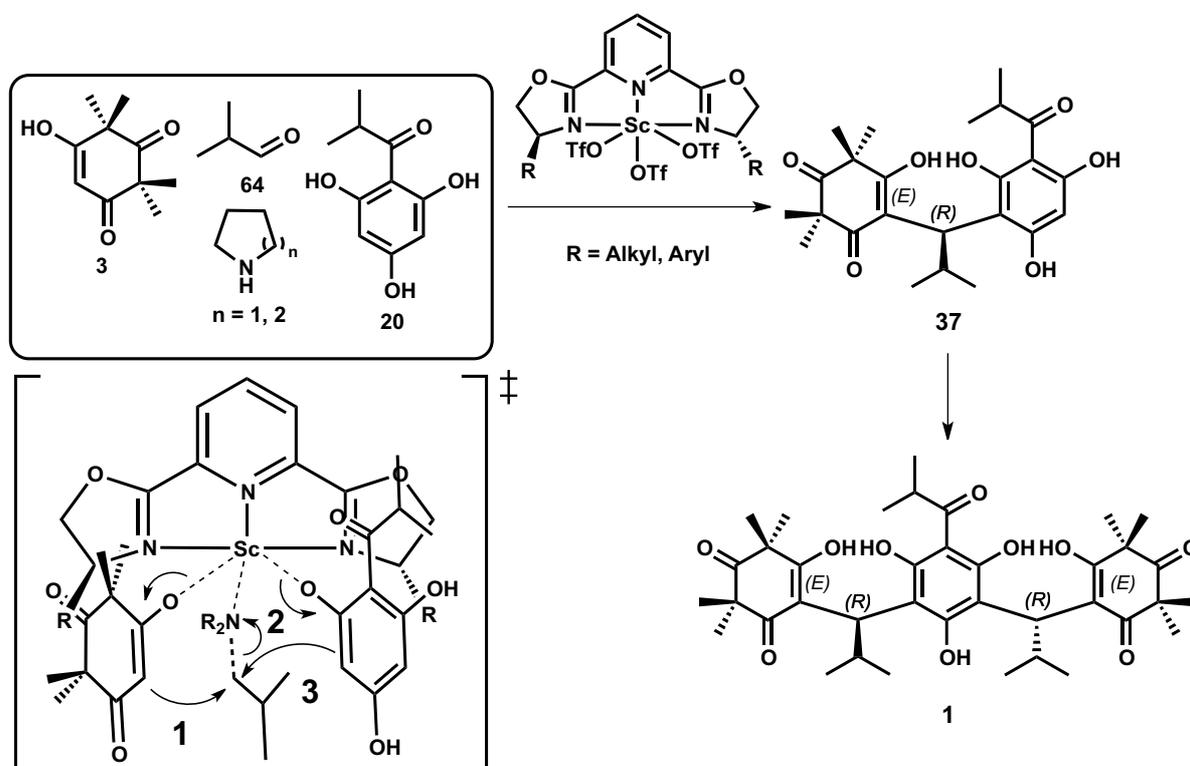


Abb. 1-42. Möglicher Mechanismus einer enantioselektiven Eintopfreaktion mit chiralen Metallkomplexen zum Norsemyrtucommulon A (**37**) und zum Myrtucommulon A (**1**).

Da der Raum am Koordinationszentrum nicht für sterisch anspruchsvolle Substrate zugänglich ist, könnte sich dies auf die Synthese auswirken. Womöglich müsste der Metallkomplex passend auf diese speziellen Substrate zugeschnitten werden.

Chirale, cyclische sekundäre Stickstoffverbindungen (Imidazolidone, Pyrrolidine) eignen sich als sogenannte chirale Auxilliare zur Steuerung enantioselektiver Reaktionen. Beispielsweise könnte ein enantiomerenreines Prolinderivat sowohl eine Bindung zu einer Carbonylgruppe der Syncarpinsäure (**3**), als auch zur Ketogruppe des Isobutyrylphloroglucins (**20**) eingehen. Der chirale Rest würde dazu beitragen, dass das intermediär entstehende Carbeniumion bei der Friedel-Crafts-Reaktion nur von einer Seite angegriffen werden kann. In einer potentiellen Synthese würde ein chiraler Prolinester mit Syncarpinsäure (**3**) zu dem Imin/Enamin **66** reagieren. Diese Verbindung würde in einer Mannich-Reaktion gefolgt von der sauren Amin-Eliminierung, ein Prolin-derivatisiertes Syncarpinsäurealkyliden bzw. das Carbeniumion **67** ergeben. Die abgeschirmte Seite der Verbindung **67** könnte deshalb von Isobutyrylphloroglucin (**20**) nur von der *Re*-Seite angegriffen werden und es würde zunächst das Prolinderivat von chi-

ralem NSMCA (**37**) entstehen. Das chirale Auxilliar wird hydrolytisch abgespalten, um das *R*-Enantiomer von NSMCA (**37**) freizugeben (s. Abb. 1-43).

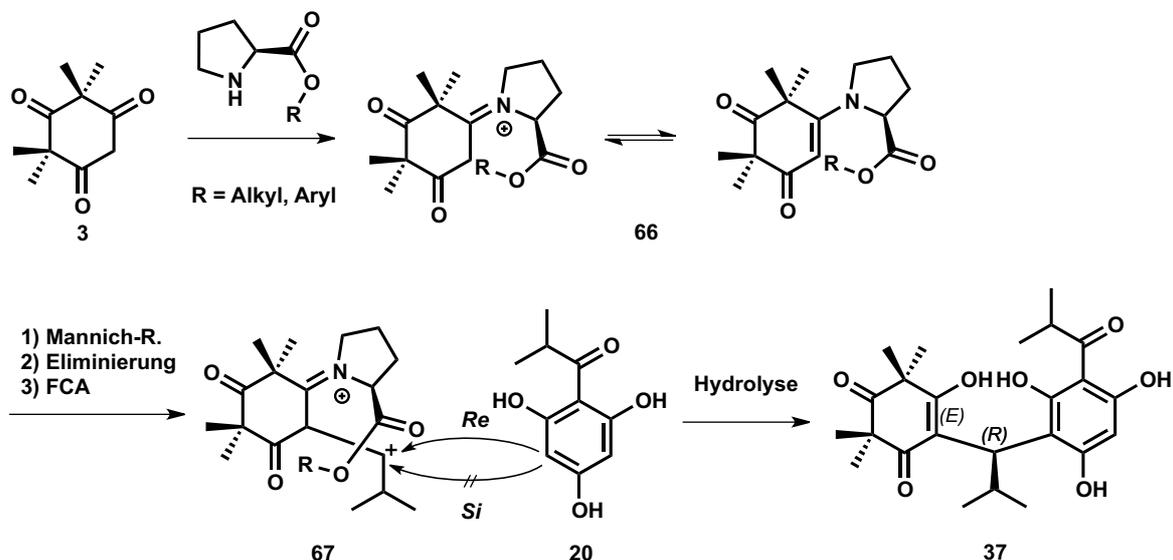


Abb. 1-43. Potentielle enantioselektive Friedel-Crafts-Alkylierung zum NSMCA (**37**) mit einem Prolinester als chirales Auxilliar am Carbeniumion der Isobutyridensyncarpinsäure (**67**).

Der Nachteil dieser Methode wäre, dass auf einmal nur die einseitige Alkylierung durchgeführt werden kann, um die Entstehung der *meso*-Verbindung zu verhindern. Um ausschließlich das *R*-Diastereomer in der zweiten Alkylierung zu erhalten, muss ein Syncarpinsäurederivat **67** mit dem Enantiomer des Prolinderivates hergestellt und damit das NSMCA (**37**) umgesetzt werden.

Im Falle, dass das Auxilliar am Isobutyrylphloroglucin (**20**) angebracht wird, läuft die Reaktion auf ähnliche Weise ab. Der Unterschied besteht darin, dass dabei das π -System des Aromaten einseitig abgeschirmt wird, so dass es nur einseitig angreifen kann. Günstig würde sich ein Arylester des L-Prolins erweisen. Die π - π -Wechselwirkung würde eine Stapelung der aromatischen Ringe verursachen und Verbindung **68** erzeugen, so dass eine Seite des π -System effektiv abgeschirmt werden kann (s. Abb. 1-44).

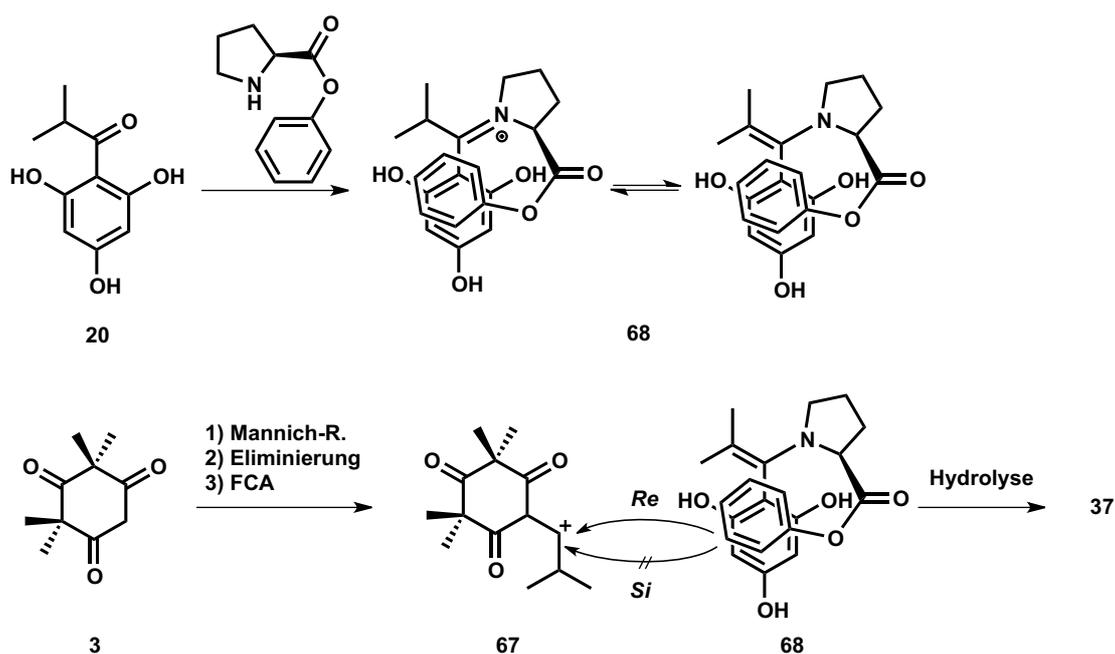


Abb. 1-44. Potentielle säurekatalysierte enantioselective Friedel-Crafts-Alkylierung zum NSMCA (**37**) mit einem Prolinester als chirales Auxilliar am Acylphloroglucin.

Stereoselektive Michael-Additionen speziell für sterisch anspruchsvolle 1,3-Dicarbonylalkylidene – wie die Isobutylidensyncarpinsäure (**21**) – sind noch nicht beschrieben worden. Reaktionen von einfach strukturierten Substraten werden indes hauptsächlich mittels Organokatalyse enantioselectiv durchgeführt [56]. Hierbei dienen ebenfalls die Derivate von Prolin als chirale Auxilliare. In diesem Fall wäre der Unterschied zur auxiliargesteuerten Friedel-Crafts-Alkylierung nur in der Art der Aktivierung der Alkylierungsreaktion zu finden. Die Reaktion würde nicht in einer Eintopfreaktion ablaufen, sondern als zweistufige Synthese mit dem Alkyliden **21** als Michael-Akzeptor und dem Phenolat der Verbindung **68** als Nukleophil (s. Abb. 1-45).

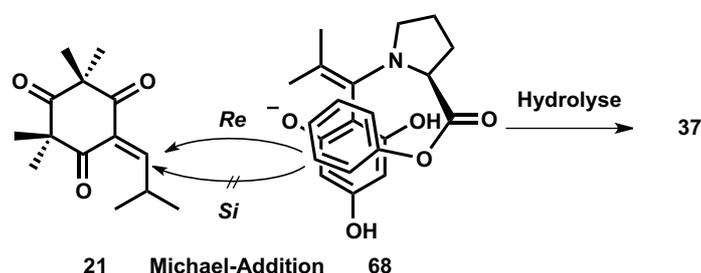


Abb. 1-45. Potentielle enantioselective Synthese des NSMCA (**37**) in der basenkatalysierten Michael-Addition Variante.

Eine weitere Variante enantioselektiver 1,4-Additionen an α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen ist die Anwendung chiraler Moleküle, die Wasserstoff-Brücken bilden können [57]. Diese chiralen Katalysatoren können die Substrate mittels nichtkovalenter Bindungen in räumliche Nähe mit bestimmter Vororientierung bringen, um so nur Angriffe von einer Seite ablaufen zu lassen. Bewährt haben sich dabei Oligopeptide die mit ihren α -Helices dafür sorgen, dass ein Substrat sich an diese anlagert, von den Wasserstoff-Brückenbindungen festgehalten wird und die Unterseite unzugänglich macht. Die folgende Reaktion einer angreifenden Spezies kann somit nur von der ungeschützten Seite erfolgen, so dass nur ein Enantiomer entsteht.

Ein berühmtes Beispiel hierfür ist die Julia-Colonna-Epoxidierung von Chalkonen, die von Poly-L-Leucin (PLL) katalysiert wird [58]. Auf die Michael-Addition des Acylphloroglucin **20** an das Alykliden **21** angewendet, bestünde die Möglichkeit, dass der Aromat sich an die H-Akzeptoren und H-Donoren der α -Helix anlagert, deprotoniert wird und den Michael-Akzeptor ausschließlich mit der nach außen gerichteten Seite angreift um Norsemimyrtucommulon A (**37**) zu bilden (s. Abb. 1-46).

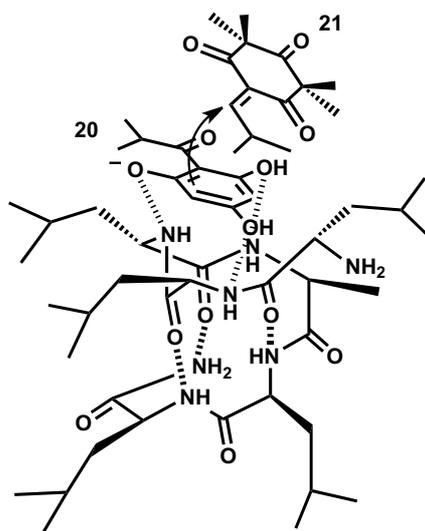


Abb. 1-46. Potentielle stereoselektive Michael-Addition von **20** an **21** mit Poly-L-Leucin Helix als enantioselektiver Katalysator.

1.4.6 Synthese der Myrtucommulonderivate und Leitstrukturoptimierung

Myrtucommulon A (**1**) ist eine potente Leitstruktur als Wirkstoff gegen Entzündungskrankheiten und Krebserkrankungen. Die Targets, die bei diesen Vorgängen eine Rolle spielen, sind zwar identifiziert, aber es wurden noch keine Forschungen zum Wirkmechanismus des Liganden auf die entsprechenden Enzyme und Rezeptoren angestellt. Somit ist vorerst nur eine ligandbasierte Wirkstoffoptimierung möglich.

Die rationale Änderung der sterischen und der elektronischen Eigenschaften eines pharmakologisch wirksamen Naturstoffs kann zu Wirkstoffen mit verbesserter Pharmakokinetik und Pharmakodynamik führen. Eine Verbesserung der Affinität zum Target würde erfordern, dass

von MCA (**1**) verschiedene Derivate synthetisiert werden, die sich in molekularem Volumen und Polarität vom Ursprungsmolekül mehr oder minder unterscheiden. Auf diese Weise könnten vorläufige Aussagen über die Struktur-Wirkungs-Beziehung getroffen werden und den Weg für eine potentielle Arzneimittelentwicklung eröffnen.

Die modulare Synthese des Myrtucommulons A (**1**) bietet für die Änderung der sterischen und elektronischen Eigenschaften mindestens drei Ansatzpunkte: den Acylphloroglucinkern **A**, den Alkylrest an der Methinbrücke **B** und das cyclische Triketon **C** (s. Abb. 1-47).

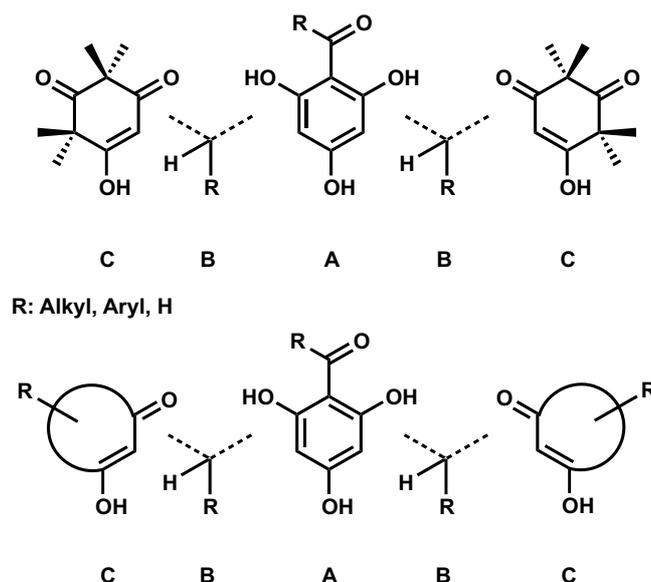


Abb. 1-47. Vereinfachte Darstellung der Myrtucommulonderivate.

Ersetzt man den Isobutylrest an der Acylgruppe am Phloroglucin oder der Alkylbrücke, beispielsweise durch höhere Homologe oder gar durch Ringsysteme, so erreicht man eine Änderung der Sterik und der Polarität. Dies wirkt sich sowohl auf die Pharmakodynamik, einhergehend mit der Änderung der Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung, als auch auf die Pharmakokinetik aus, d. h. es würde eine Änderung der ADMET-Eigenschaften stattfinden. Die Syncarpinsäure-Einheiten dürfen hinsichtlich der funktionellen Gruppen nur so verändert werden, dass dies keinen Einfluss auf die Synthesemethode des MCA-Derivates nimmt. Hierbei können beliebig substituierte 1,3-Dicarbonylverbindungen – cyclischer oder acyclischer Natur – eingesetzt werden, aus denen man Alkylidene erzeugen kann.

1.4.7 Festphasengebundenes Myrtucommulon und Targetfishing

Eine Methode, neue therapeutische Targets bekannter Wirkstoffe zu identifizieren, ist das Targetfishing [59]. Diese Art der Affinitätschromatographie ermöglicht es, aus Zellextrakten die biologischen Moleküle, die an der Pathogenese beteiligt sind, herauszuangeln. Ebenfalls nützlich ist diese Methode, um die Wirkung von etablierten Wirkstoffen auf ihre Nebewirkungen zu untersuchen, indem sogenannte Antitargets identifiziert werden können.

Targetfishing wird mit Wirkstoffmolekülen, die kovalent an eine Festphase gebunden sind, durchgeführt. Setzt man diese Verbindungen einem Gemisch aus potentiellen Targets aus, wie sie z. B. in einer Krebszelle vorhanden sind, werden diese mehr oder minder gebunden. Anschließend werden die ungebundenen Enzyme ausgewaschen und die gebundenen von der Matrix gelöst, mittels Gel-Elektrophorese getrennt und massenspektrometrisch identifiziert.

Als Festphase wird meistens modifizierte Agarose eingesetzt. Diese besitzt funktionelle Gruppen, die sich durch einfache Reaktionen mit dem Wirkstoffmolekül verbinden und dieses immobilisieren. Es ist allerdings wichtig, dass auf diese Weise keine funktionelle Gruppe des Pharmakophors gebunden wird, die zur Wirkung beiträgt. Dies kann man umgehen, indem man eine entsprechende funktionelle Gruppe einführt, die ausschließlich für die Kupplung an die Festphase gedacht ist.

EAH Sepharose 4B™ ist dafür bekannt, dass sie keine Proteine und Enzyme denaturiert [60]. Sie besitzt eine primäres Amin als funktionelle Gruppe, das man zur Kupplung an ein Wirkstoff benutzen kann. Im Falle von Myrtucommulon A (**1**) muss deshalb eine Carbonsäurefunktionalität vorhanden sein, die damit eine Amidbindung eingehen kann. Praxisnah ist es, diese Carbonsäurefunktion als Rest der Acylgruppe am Phloroglucinkern einzuführen. Eine einfache Methode dies zu verwirklichen, ist die Acylierung von Phloroglucin mit einem Dicarbonsäureanhydrid [61]. Dabei wird ein Anhydrid einer längerkettigen Dicarbonsäure z. B. Glutarsäureanhydrid mittels Bortrifluorid als Katalysator an Phloroglucin (**23**) geknüpft und man erhält das erwünschte ω -Carboxyl-Acylphloroglucin **69** (s. Abb. 1-48).

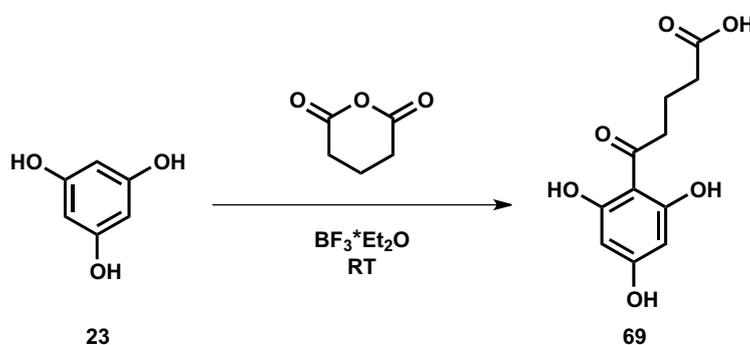


Abb. 1-48. Acylierung des Phloroglucins mit Glutarsäureanhydrid zum ω -Carboxyl-Acylphloroglucin **69**.

Dieses modifizierte Acylphloroglucin wird nach einer der beiden Alkylierungsmethoden zum Myrtucommulon-Derivat **70** umgesetzt und an die Festphase gekuppelt. Hierbei wirkt ein Carbodiimid (z. B. EDCI) als Kupplungsreagenz, welches diese Reaktion auch unter wässrigen, leicht sauren (pH = 4...6) Bedingungen, die für Sepharose benötigt werden, durchführen kann (s. Abb. 1-49). Das auf diese Weise erhaltene, immobilisierte Myrtucommulon-Derivat **71** eignet sich als stationäre Phase für Targetfishing-Experimente an Zellextrakten unter physiologischen Bedingungen.

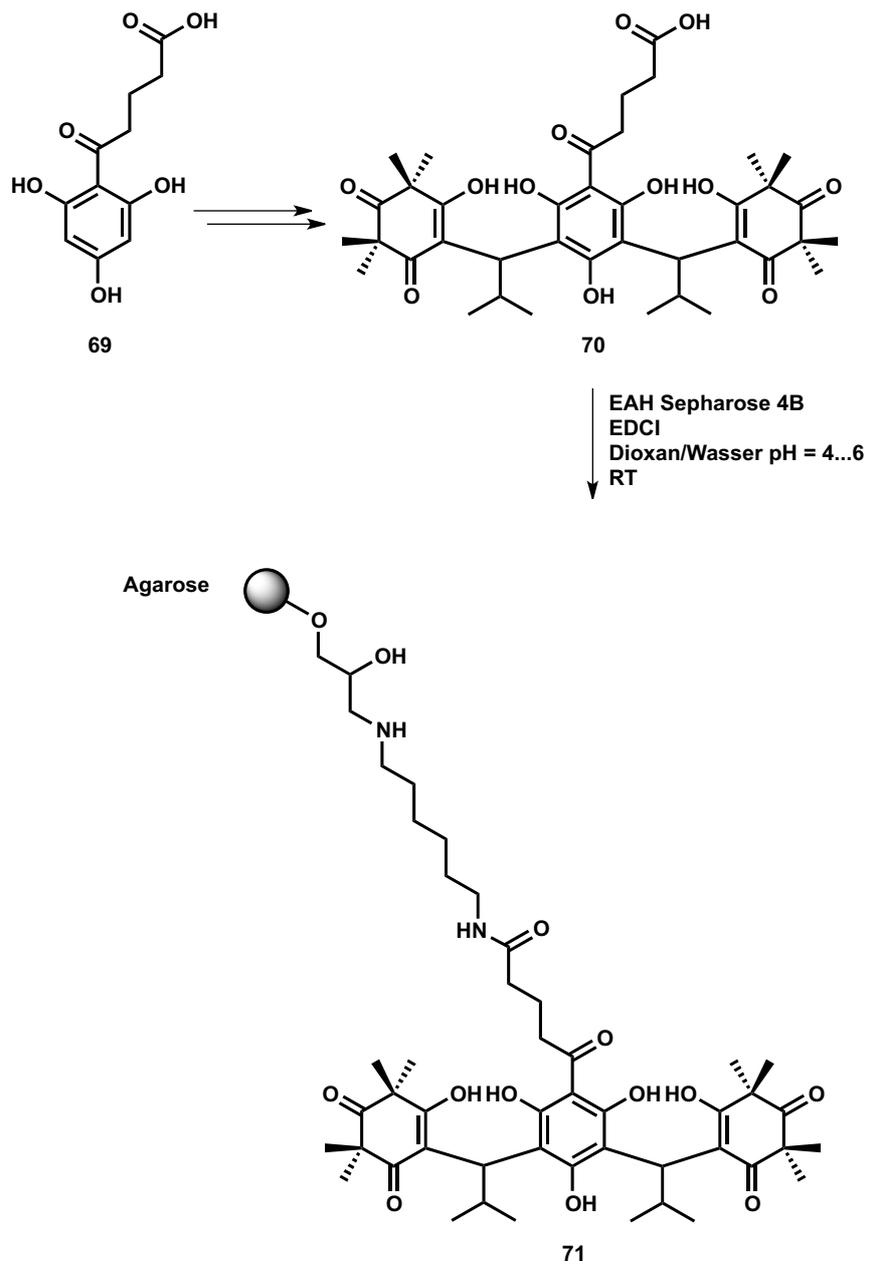


Abb. 1-49. Synthese des Myrtucommulonderivates **70** und Immobilisierung an der Festphase.

1.5 Ziele der Arbeit

Die Acylphloroglucine aus den Myrtengewächsen besitzen nicht nur einzigartige Strukturen, sondern sind eine Verbindungsfamilie mit sehr interessanten biologischen Wirkungen. Hervorzuheben ist unter anderem die Fähigkeit des Myrtucommulons A (**1**), sowohl als dualer Inhibitor der proinflammatorischen Enzyme 5-LO und mPGES-1, als auch als potenter Apoptoseinduktor zu wirken. Ebenfalls mehrfach nachgewiesen sind die bakteriziden Eigenschaften des MCA (**1**) als auch die seiner strukturellen Derivate gegen grampositive und gramnegative Krankheitserreger, insbesondere gegen die antibiotikaresistente Stämme des *S. aureus*. Somit eignen sich diese Acylphloroglucine als Leitstrukturen für die Entwicklung potenter Wirkstoffe im Kampf gegen Krebs, Entzündungskrankheiten und Infektionskrankheiten.

Trotz dieser Eigenschaften und der Dringlichkeit, Arzneimittel für die genannten Anwendungen zu entwickeln, wurden bis *dato* keine Totalsynthesen dieser Verbindungen veröffentlicht. Im Rahmen dieser Arbeit soll eine einfache und kurze Synthese entwickelt werden, mit besonderem Augenmerk auf eine konvergente Reaktionsführung, die diese Wirkstoffe in hohen Ausbeuten liefern kann. Die neu entwickelten Methoden sollen ebenfalls auch den modularen Aufbau der Wirkstoffe ermöglichen, die sich wiederum für die Synthese von weiteren Derivaten und den Aufbau einer Wirkstoffbibliothek eignen würde.

Einige Targets der Myrtucommulone wurden in biologischen Untersuchungen zwar identifiziert, aber die genaue Wechselwirkungsmechanismen sind noch nicht aufgeklärt. MCA (**1**) bietet sich an, als Leitstruktur einer Studie für ligandbasierte Struktur-Wirkungs-Beziehungen, zu dienen. Dazu benötigt man unterschiedlich komplexe Derivate der Leitstruktur, um damit eine Aussage über Wirkmechanismus und Bindungsaffinität an der aktiven Stelle des Targets zu treffen. Auf diese Weise soll auch ermöglicht werden, wirksamere Derivate zu synthetisieren, die zu Arzneimitteln weiterentwickelt werden können.

Von erhöhter Wichtigkeit ist auch, weitere Therapiebereiche der Myrtucommulone zu finden und die bestehenden vollständig aufzuklären. Mittels Target-Fishing-Experimenten ist es möglich, die Affinität der Myrtucommulone für weitere Targets oder Antitargets zu bestimmen und somit das Einsatzspektrum dieser Naturstoffe und deren Derivate auszudehnen. Die Synthese festphasenimmobilisierter Myrtucommulone, die für diese Art der Affinitätschromatographie benötigt werden, stellt ein weiteres Ziel dieser Arbeit dar.

Die bisherigen Versuche, die Stereochemie der Myrtucommulone zu bestimmen, beschränkten sich auf die Aufklärung der Relativkonfiguration. Mit dem Ziel, eine stereoselektive Synthesemethode zu entwickeln, ist es unabdingbar, Erkenntnis über die Konfiguration der Stereozentren der Myrtucommulone zu erlangen. Eine Kombination aus Messung der optischen Aktivität, chiraler HPLC-Methoden und 2D-NMR Strukturaufklärung sollen den Einstieg in dieses Themengebiet eröffnen. Desweiteren bietet die anomale Röntgenbeugung Schweratom-modifizierter Verbindungen eine weitere erfolgsversprechende Methode zur Bestimmung der Absolutkonfiguration der Myrtucommulone.

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Synthese der Acylphloroglucine

Die Acylphloroglucine sind die zentralen Bausteine der Myrtucommulone. Die Myrtucommulone unterscheiden sich untereinander durch die Reste der Acylgruppe dieses Bausteins. Danebst können die Acylphloroglucine auch als Vorstufen zur Synthese der Syncarpinsäure (**3**) und deren Derivate dienen. Zur Acylierung elektronenreicher Phenole, wie Phloroglucin (**23**), wird die S_EAr -Reaktion in ihren unterschiedlichen Varianten eingesetzt.

Als einfache einstufige Synthese bietet sich zu diesem Zweck die Friedel-Crafts-Acylierung an. Dabei reagiert Phloroglucin (**23**) mit einem Carbonsäurederivat in Gegenwart einer Lewisäure zunächst zu dem Phenolester **72**, dieser lagert anschließend, nach dem Mechanismus der Fries-Umlagerung, in das Acylphloroglucin **38** um (s. Abb. 2-1).

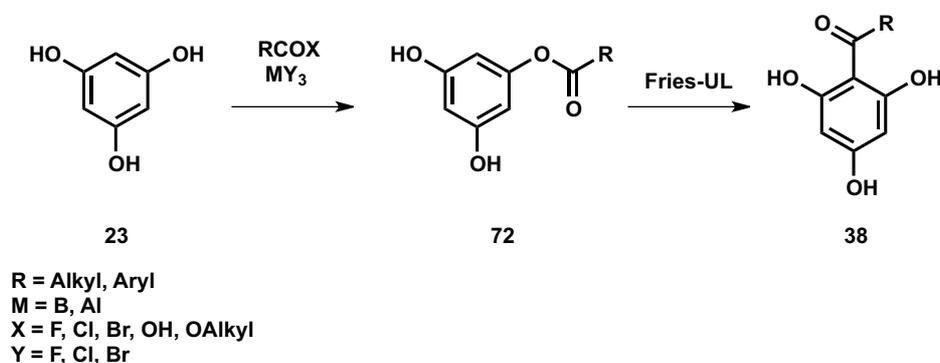


Abb. 2-1. Allgemeine Bedingungen der Friedel-Crafts-Acylierung des Phloroglucins (**23**) zum Acylphloroglucin **38** über eine Fries-Umlagerung des Esters **72**.

Diese Friedel-Crafts-Acylierung mit Aluminiumhalogeniden (z. B. AlCl_3) und Carbonsäurehalogeniden benötigt im vorliegenden Fall polare, aprotische Lösemittel, die ein Phloroglucin-Aluminiumchlorid-Lösemittel-Komplex bilden. Erst die Bildung des Komplexes führt dazu, dass das Aluminiumchlorid seine Wirkung als Lewisäure entfaltet. Nitrobenzol ist hierfür ein geeignetes und oft verwendetes Lösemittel, in dem die Reaktion ablaufen kann. Häufig wird noch ein Hilfslösemittel, wie z. B. Schwefelkohlenstoff dazugegeben, um die Menge an Nitrobenzol und damit die Viskosität und die Reaktionstemperatur in der Reaktionsmischung niedrig zu halten. Unter diesen Bedingungen erhält man für die Acylierung des Phloroglucins (**23**) Ausbeuten im Bereich von 50 bis 70 %.

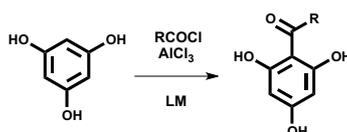
Problematisch hierbei wirken sich die größeren Mengen an Aluminiumsalzen aus, die dafür eingesetzt werden und das hochsiedende Nitrobenzol, das umständlich aus der Reaktionsmischung entfernt werden muss. Einige Vorschriften beschreiben eine Säure-Base-Extraktion aus dem Nitrobenzol, andere wiederum empfehlen die Wasserdampfdestillation des schwerflüchtigen Lösemittels. Für die Acylphloroglucine, die in dieser Arbeit vorkommen, hat sich die Was-

serdampfdestillation besser bewährt als die wässrige Extraktion aus der Nitrobenzolphase. Dies macht sich in den Ausbeuteunterschieden bemerkbar. Die Extraktionsmethode liefert Ausbeuten, die bis zu 10 % unter den Ausbeuten der Wasserdampfdestillation liegen und ist ausserdem zeitaufwendiger und arbeitsintensiver.

Die Endgültige Aufreinigung der Produkte erfolgt entweder über Kristallisation oder Kieselgelchromatographie. Die letztere bewährt sich, wenn man in mittelgroßen Maßstäben (bis 100 mmol) arbeitet, da die wiederholte Umkristallisation des gesamten Rohproduktes, für analytisch reine Endprodukte, zu zeitaufwändig und verlustreich ist.

Nitrobenzol und Schwefelkohlenstoff können nach neueren Erkenntnissen durch Nitromethan und Dichlormethan ersetzt werden [37]. Vorteilhaft hierbei wirkt sich aus, dass die Mengen an Aluminiumchlorid reduziert werden können, so dass die Aufarbeitung erleichtert wird. Die Kombination dieser Faktoren führt dazu, dass die Ausbeuten in den Bereich von 80 bis 85 % steigen. Tabelle 2-1 zeigt, wie die Ausbeute der dargestellten Acylphloroglucine von der Wahl des Lösemittels, abhängt.

Tab. 2-1. Strukturen der Acylphloroglucine und Ausbeuten der Friedel-Crafts-Acylierungen in Abhängigkeit des Lösemittels.



Verbindungsnummer	Rest	Reaktion in Nitrobenzol Ausbeute in %	Reaktion in Nitromethan Ausbeute in %
44	CH ₃	69	82
20	CH(CH ₃) ₂	63	81
73	(CH ₂) ₄ CH ₃	68	82
74	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	66	80
75	C ₆ H ₅	51	83

Die Acylierung des Phloroglucins mit Carbonsäuren oder deren Anhydriden in Gegenwart von BF₃*Et₂O ist eine weitere Methode, Acylphloroglucine zu erzeugen. In der Literatur [62] werden für diese Reaktion 70 bis 80 % Ausbeute angegeben mit einem geringen Anteil Doppelacylierungsprodukt. Die eigenen Untersuchungen zeigten jedoch, dass diese Art der Reaktionsführung Haupt- und Nebenprodukt in einem Verhältnis von 1:1 hervorbringt. Darüber hinaus sind die Produkte schwer voneinander zu trennen, senken somit zusätzlich die Menge der isolierten Ausbeute des Hauptproduktes. Damit erweist sich diese Methode als unpraktisch und ist zur Synthese der Acylphloroglucine ungeeignet.

Vielversprechend – mit Ausbeuten bis 85 % – wird in der Literatur die Houben-Hoesch-Synthese von Phloracetophenonen beschrieben [63]. Phloroglucin (**23**) reagiert in Gegenwart von trockenem Zinkchlorid und trockenem, gasförmigem Chlorwasserstoff mit Acetonitril zum Kettimin **76**, das zum Acetylphloroglucin (**44**) hydrolysiert wird (s. Abb. 2-2).

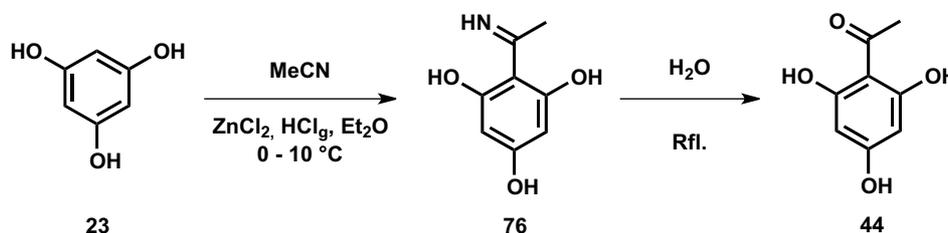


Abb. 2-2. Houben-Hoesch-Acylierung des Phloroglucins (**23**) mit Acetonitril zu Acetylphloroglucin (**44**).

Auf ähnliche Weise finden auch die Reaktionen der höheren Alkylnitrile oder Arylnitrile mit Phloroglucin statt.

Die Literaturausbeuten konnten nach etlichen Versuchen nicht reproduziert werden. Mit den vorhandenen Mitteln konnten lediglich Umsätze von 15 bis 20 % erreicht werden. Bei der Reaktionsführung wurde stets darauf geachtet, dass die Reaktanden und Reagenzien trocken und die Apparaturen dicht waren. Als Fehlerquelle kann wahrscheinlich die Synthese des Chlorwasserstoffgases angenommen werden. Dieses wurde aus konzentrierter Salzsäure und Schwefelsäure hergestellt. Die begrenzten Mengen, die auf diese Weise auf einmal zur Verfügung standen, erforderten eine diskontinuierliche Gaszufuhr in die Reaktionsmischung, so dass dabei drastische Umsatzeinbußen auftraten.

Die zweistufige Reaktionsführung zur Synthese von Acylphloroglucinen umgeht die Fries-Umlagerung, indem ein Trialkylphloroglucin z. B. 1,3,5-Trimethoxybenzol (**42**) direkt am Kern acyliert wird. Zinn(IV)- und Titan(IV)halogenide katalysieren die Reaktion von Säurechloriden mit dem elektronenreichen Aromaten und erreichen hohe bis quantitative Ausbeuten. KAWAMOTO *et al.* [40] geben für die Reaktion des Trimethoxybenzols **42** mit Acetylchlorid (**48**) zu Acetylphloroglucintrimethylether **77** in Gegenwart von TiCl_4 eine Ausbeute von 96 % an (s. Abb. 2-3).

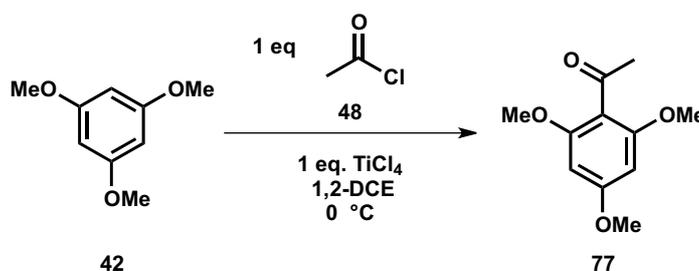
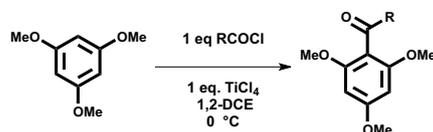


Abb. 2-3. Synthese des Acetylphloroglucintrimethylethers **77**.

Da es sich um glatte, equimolare Reaktionen mit einfacher Aufarbeitung handelt, erhält man unter diesen Bedingungen auch für die Acyltrimethylphloroglucine **77** bis **81** ähnliche Ausbeuten (s. Tab. 2-2).

Tab. 2-2. Strukturen der Trimethoxyacylphloroglucine und Ausbeuten der Acylierungen des 1,3,5-Trimethoxybenzols.



Verbindungsnummer	Rest	Ausbeute in %
77	CH ₃	97
78	CH(CH ₃) ₂	96
79	(CH ₂) ₄ CH ₃	98
80	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	96
81	C ₆ H ₅	93

Im zweiten Schritt ist es erforderlich die Methylgruppen abzuspalten, um die Acylphloroglucine **20**, **44**, **73**...**75** zu erhalten. Die Methylgruppe ist eine sehr robuste Schutzgruppe sowohl an aliphatischen als auch aromatischen OH-Funktionalitäten. Um sie abspalten zu können, sind in den meisten Fällen drastische Reaktionsbedingungen erforderlich, die zu dazu führen, dass die Ausbeuten stark beeinträchtigt werden. Bortribromid ist ein Reagenz, mit dem man unter milden Bedingungen gute Ausbeuten bei der Abspaltung der Methylgruppe von Phenolgruppen erreichen kann [41]. So erhält man z. B. aus dem dreifach *O*-alkyliertem Isobutyrylphloroglucin **78** nach Einwirkung von zehn Äquivalenten BBr₃ bei -78 °C in Dichlormethan das demethylierte Isobutyrylphloroglucin (**20**) in einer Ausbeute von 70 bis 80 %, je nach Ansatzgröße und Reaktionsdauer (s. Abb. 2-4).

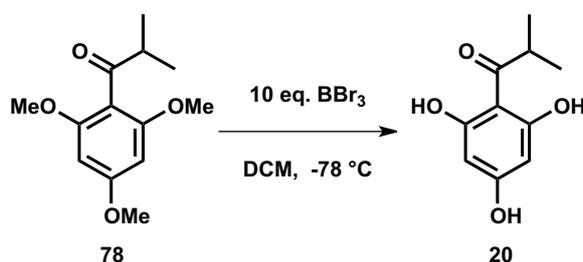


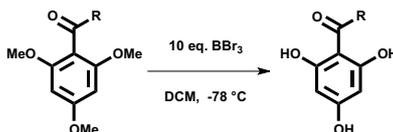
Abb. 2-4. Abspaltung der Methylgruppen des Acylphloroglucin-Trimethylethers **78**.

Nachteilig bei dieser Methode wirkt sich der große Überschuss an BBr₃ aus, der eingesetzt werden muss, und die lange Reaktionszeit bis zu 50 Stunden, um einen möglichst vollständigen Umsatz zu erreichen. In einer Versuchsreihe wurde bestimmt, dass mindestens drei Äquivalente

BBr_3 pro Methylgruppe eingesetzt werden müssen. Die hohe Reaktivität des Demethylierungsreagenzes erschwert ausserdem die Hydrolyse der unverbrauchten Äquivalente. Diese Methode kann also nur für kleine Ansätze bis zu 10 mmol verwendet werden, sonst wird die Synthese zu kostspielig und zeitintensiv.

In Tabelle 2-3 sind die Ausbeuten zusammengefasst, die bei der Demethylierung der verschiedenen Acylphloroglucin-Trimethylether in Ansatzgrößen bis 10 mmol, erreicht wurden.

Tab. 2-3. Ausbeuten der Entschützung der O-Trimethylacylphloroglucine.



Verbindungsnummer	Rest	Ausbeute in %
44	CH_3	78
20	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	73
73	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	76
74	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$	77
75	C_6H_5	71

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zwei der vorgestellten Acylierungsmethoden, nämlich die BF_3 -katalysierte FCA und die Houben-Hoesch-Acylierung unbefriedigende Ausbeuten liefert und somit für die Totalsynthese ungeeignet sind. Die Friedel-Crafts-Acylierung des Phloroglucins (**23**) liefert in einem Schritt ähnliche Ausbeuten, wie die Gesamtausbeute der zweistufigen Synthese der Acylphloroglucine ausgehend von Phloroglucintrimethylether **42**. Berücksichtigt man jedoch, dass die zweistufige Synthese langwieriger ist und sich nur bis zu einem bestimmten Maßstab eignet, wird der einstufigen Acylierung der Vorzug in der Totalsynthese gegeben.

2.2 Synthese der Syncarpinsäure (3)

2.2.1 Lineare Syncarpinsäuresynthese

Die einfachste und kürzeste literaturbekannte Synthese der Syncarpinsäure ist die Teramethylierung des Acetylphloroglucins (**44**) mit anschließender Abspaltung der Acetylgruppe. Die erschöpfende Kermmethylierung des Phloroglucins (**23**) bzw. des Acetylphloroglucins (**44**) wurde bereits in Abschnitt 1.4.4 erwähnt. Demnach deprotoniert man die phenolischen OH-Gruppen der Verbindung **44** mit einer frisch hergestellten Natriummethanolat-Lösung in Methanol. Die Base ist in zehnfachem molaren Überschuss einzusetzen, d. h. drei Äquivalente Base pro Phenolgruppe, da eine vollständige Deprotonierung auch zu einem hohen Umsatz führt. Die Methylierung erfordert ebenfalls einen hohen Überschuss (30 Äquivalente) an Methyljodid, um Acetylsyncarpinsäure (**45**) zu erhalten (s. Abb. 2-5).

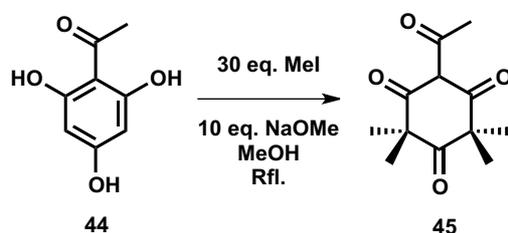


Abb. 2-5. Synthese der Acetylsyncarpinsäure (**45**).

Ausbeuten und Reaktionszeiten sind von den eingesetzten Mengen an Acetylphloroglucin (**44**) abhängig. Beispielsweise erreicht man mit Stoffmengen von 70 bis 100 mmol an **44** Ausbeuten zwischen 75 und 80 %. Die Ausbeute fällt niedriger aus, wenn eine bestimmte Ansatzgrößen (ca. 120 mmol) und Reaktionszeit (ca. 48 h) überschritten werden. Vermutlich spielt die Kinetik der Reaktion hierbei eine Rolle. Wird eine bestimmte Menge an Reaktanden nicht rechtzeitig verbraucht, zersetzen sich diese im Fortlauf der Zeit, es bilden sich vermehrt Nebenprodukte und der Umsatz zum erwünschten Produkt kommt zu Halt. Gibt man erneut frische Reagenzien hinzu, verbessern sich die Ausbeuten nur unwesentlich.

Die Acetylgruppe in den Verbindungen **44** und **45**, die zum Schutz vor Penta- bzw. Hexamethylierung geeignet war, ist einfach durch Einwirkung von starken, wässrigen Mineralsäuren unter Rückfluss abzuspalten (s. Abb. 2-6).

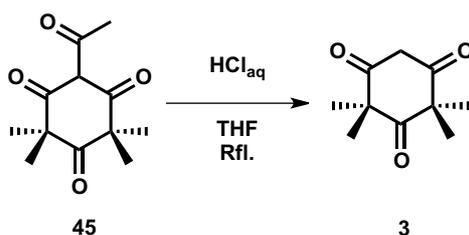


Abb. 2-6. Abspaltung der Acetylschutzgruppe aus Acetylsyncarpinsäure (**45**).

Gut geeignet ist Salzsäure in Konzentrationen zwischen 2 bis 6 mol/L und Reaktionszeiten bis 36 Stunden. Ein Hilfslösemittel, das die wasserunlösliche Acetylsyncarpinsäure (**45**) besser mit der wässrigen Phase vermischt, fördert die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeuten. Anders als in der Literatur beschrieben [44], erweist sich THF statt EtOH als besseres Hilfslösemittel, da es aufgrund des niedrigeren Siedepunktes leichter vollständig aus der Reaktionsmischung abgedampft werden kann und so nach und nach die wasserunlösliche Syncarpinsäure (**3**) ausfallen kann. Auf diese Weise erhält man das Produkt in quantitativer Ausbeute in Form farbloser Kristalle, die den literaturbekannten, physikalischen Eigenschaften der Syncarpinsäure (**3**) entsprechen. Umkristallisation aus Aceton ergab prismatische Einkristalle, die für die röntgenkristallographische Strukturbestimmung geeignet waren (s. Abb. 2-7).

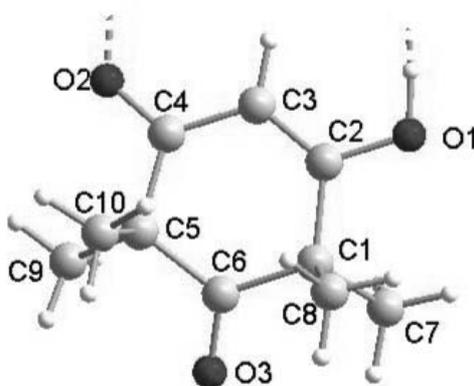


Abb. 2-7. Röntgenkristallstruktur (Stäbchenmodell) der Syncarpinsäure (**3**) in der Enolform.

Dieses ermutigende Ergebnis veranlasst zu der Annahme, dass unter gleichen Bedingungen auch Isobutyrylsyncarpinsäure (auch bekannt als Flaveson) (**36**) deacyliert werden könnte, um Syncarpinsäure (**3**) zu erhalten. Auf diese Weise könnte Isobutyrylphloroglucin (**20**) als Vorläufermolekül zur Synthese der Syncarpinsäure (**3**) dienen, so dass die Synthese des Myrtucomulons A (**1**) zum allergrößten Teil nur auf den Strukturelementen Phloroglucin (**23**) und einem Isobutyrylsynthone fußen würde. Dies würde die Totalsynthese erheblich verkürzen und dadurch kosten- und zeitsparend sein (s. Abb. 2-8).

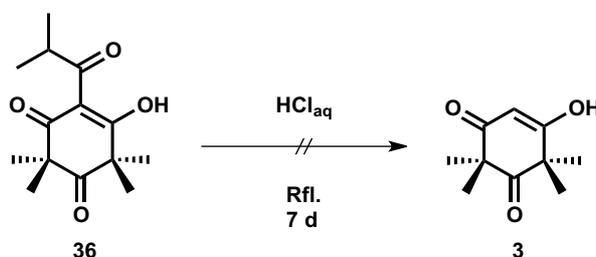


Abb. 2-8. Versuch zur Deacylierung der Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**).

Der Versuch die Isobutyryl-Gruppe aus der Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**) abzuspalten, zeigte

jedoch, dass sich selbst nach einer Woche in refluxierender halbkonzentrierter Salzsäure das Edukt **36** nicht umgesetzt hatte und somit auch kein erwünschtes Produkt entstand.

Dies deutet darauf hin, dass die verminderte Elektrophilie des Carbonyl-C in der Acylgruppe von den elektronenschiebenden Alkylresten des Isopropylrestes herrühren könnte. Denkbar ist, dass zusätzlich Mesomerieeffekte bzw. die Keto-Enol-Tautomerie die Elektronendichte des Carbonyl-C erhöhen und somit die Reaktivität herabsetzen. Diese Effekte sind bei der Acetylgruppe in Verbindung **45** deutlich weniger ausgeprägt, so dass unter den gegebenen Bedingungen eine Reaktion stattfinden kann.

GORRICHON *et al.* [45] berichten in ihrer linearen Synthese ausgehend von β -Ketoester **46** von Ausbeuten um die 50 % (s. Abb. 1-30 in Abschnitt 1.4.4), erwähnen jedoch nicht, dass die Ausgangsverbindung nur mit einer Ausbeute von ca 60 % synthetisierbar ist [64]. Ausgehend von Isobuttersäureethylester (**82**) wird mit LDA das Enolat erzeugt und mit Isobutyrylchlorid (**83**) zum β -Ketoester **46** acyliert (s. Abb. 2-9).

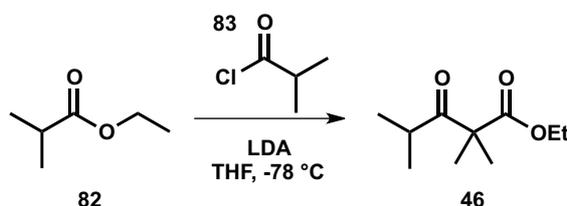


Abb. 2-9. Synthese des β -Ketoester **46**.

Somit ergäbe sich für die Gesamtausbeute der Syncarpinsäure (**3**) in dieser Synthese ein Wert, der unter dem der Synthese ausgehend von Phloroglucin (**23**) ist. Berücksichtigt man, dass auch die synthetischen Operationen aufwändiger sind, kann auf diese Synthesemethode verzichtet werden.

Ähnlich verhält es sich mit der optimierten Variante die von den Brüdern GOETZ entwickelt wurde [46] (vgl. Abb. 1-31 in Abschnitt 1.4.4). Hierbei ist die Ausgangsverbindung der α -Bromcarbonsäureester **50**, dessen Synthese ausgehend von Isobuttersäureethylester (**82**) mit 90 % Ausbeute abläuft [65] (s. Abb. 2-10).

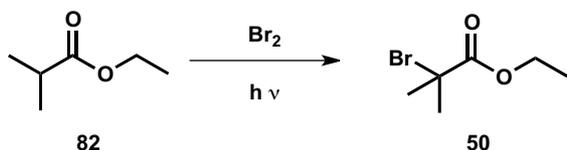


Abb. 2-10. Synthese des α -Bromcarbonsäureesters **50**.

Da es sich bei dem α -Bromcarbonsäureester **50** um ein kostspieliges Reagenz handelt, schlägt sich dessen Synthese sowohl auf die Gesamtausbeute der Syncarpinsäure (**3**), die dadurch theoretisch auf 25 % sinkt, als auch auf die Anzahl der Syntheseschritte nieder.

Da durch die dreistufige Synthese ausgehend von Phloroglucin (**23**) eine akzeptable Ausbeute erreicht werden kann, besteht das Ziel einer verbesserten Synthese darin, entweder die Anzahl der Syntheseschritte zu verringern oder die Ausbeuten einer drei bis vierstufigen Synthese zu erhöhen.

2.2.2 Konvergente Syncarpinsäuresynthese

Die Idee zu einer konvergenten Synthese gibt der symmetrische retrosynthetische Schnitt durch Syncarpinsäure (**3**), wie in Abb. 1-16 aus Abschnitt 1.4.1 dargestellt. Hierbei würde eine doppelte Acylierung eines nukleophilen Diisopropylketon-Derivates stattfinden und in einem Schritt das Gerüst von Syncarpinsäure (**3**) aufbauen. Die passende Methode findet sich in der Effenberger-Cyclisierung der Enoether mit Malonyldichlorid (**53**) zum substituierten Phloroglucin **54** und zum substituierten Pyranon **55**.

Im Falle der Syncarpinsäure (**3**) ist das Nukleophil ein Enoether des Diisopropylketons (**26**). Dabei können laut Literatur [47] sowohl Alkylenoether, z. B. das Diisopropylmethylenoether (**58**) [49], als auch Trimethylsilylenoether [66] eingesetzt werden. Beispiele für die Darstellung substituierter β -Triketone nach der Effenberger-Methode sind beschrieben worden von den Arbeitsgruppen um STOLTZ, MARAZANO und MEHTA im Rahmen derer Synthesen der Bicyclo[3.3.1]nonan-Kerne der prenylierten Phloroglucine z. B. Hyperforin, Garsubellin und Clusianon [48].

Die Synthese des Methylenoethers **58**, wie sie von HAMON *et al.* [49] beschrieben wurde, gestaltet sich problematisch. Die Autoren berichten von Ausbeuten bis etwa 20 % aus der säurekatalysierten Reaktion des Diisopropylketons (**26**) mit Trimethylorthoformiat (TMOF) und Methanol. Intermediär bildet sich das Acetal **59**, welches anschließend ein Äquivalent Methanol eliminiert und den Enoether **58** bildet. Das Wasser, das in der Reaktion entsteht, wird vom TMOF abgefangen, welches zu Methanol und Ameisensäuremethylester hydrolysiert wird (s. Abb. 2-11).

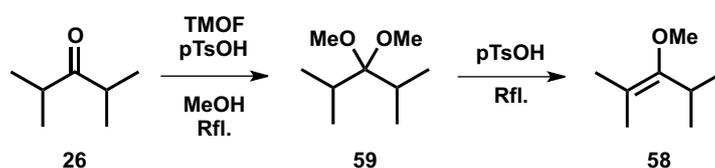


Abb. 2-11. Synthese des Enoethers **58**.

Es ist davon auszugehen, dass Verbindung **58** äusserst säureempfindlich ist und sich während der Aufarbeitung und Aufreinigung zu einem gewissen Grad zersetzt. Gestützt wird diese Annahme durch gaschromatographische Reaktionskontrollen. Anfänglich beobachtet man eine vollständige Umsetzung des Diisopropylketons (**26**) zu dem Acetal **59**. Versucht man das Intermediat **59** destillativ zu isolieren, beobachtet man im Gaschromatogramm, dass selbst ohne Zugabe von Säure, die Verbindung sich bereits zum Teil zu dem Enoether **58** zersetzt. Selbst

strengste aprotische Bedingungen erlauben keine Ausbeuten über 20 % an reinem Enolether **58**. Zusätzlich besteht die Schwierigkeit der destillativen Aufreinigung darin, dass das Produkt **58** (Sdp = 72 °C bei 110 torr [49] extrapoliert auf 135 °C bei 760 torr) sich vom Edukt **26** (Sdp = 125 °C bei 760 torr) im Siedepunkt nur ungenügend für eine problemlose Trennung unterscheidet. Selbst Vigreuxkolonnen mit 60 cm Länge sind für einer quantitativen Trennung des Gemisches unzulänglich.

Eine weitere Methode, den Enolether **58** darzustellen, besteht darin, eine *O*-Alkylierung des Enolats des Diisopropylketons (**26**) durchzuführen. Nach FAUVARQUE *et al.* [67] wäre es möglich das Keton **26** *in situ* mit Natriumhydrid zu deprotonieren und mit Dimethylsulfat (DMS) zum Methylenolether **58** zu alkylieren. HMPT als Lösemittel stellt sicher, dass das Natriumkation abgefangen wird und das Oxanion des Enolats ungestört eine starke Nukleophilie aufrecht erhalten kann. Praktisch gelingt dies nicht quantitativ, denn als Nebenprodukt entsteht das *tert*-Butylisopropylketon **84** (Sdp = 135 °C bei 760 torr), das sich durch die *C*-Alkylierung des intermediären Enolats bildet (s. Abb. 2-12).

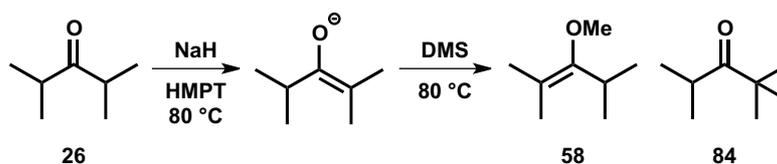


Abb. 2-12. Versuchte *O*-Alkylierung des Diisopropylketons (**26**) zum Enolether **58**.

Eine destillative Trennung ist ebenfalls durch die ähnlichen Siedepunkte des Eduktes und der Produkte nicht quantitativ durchführbar.

Um diese Probleme zu umgehen, derivatisiert man die störende Komponente selektiv zu einer Verbindung mit hohem Siedepunkt, so dass dieses die Destillation des Produktes nicht stört. In diesem Fall wird das unverbrauchte Keton **26** aus dem Rohdestillat mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in das Oxim **85** überführt [68]. Unter basischen Bedingungen kann man auch vermeiden, dass der empfindliche Enolether **58** nicht zersetzt wird (s. Abb. 2-13). Das Oxim **85** würde aufgrund seines höheren Siedepunktes (181 °C bei 760 torr) theoretisch die Trennung des Enolethers **58** von der Reaktionsmischung erlauben.

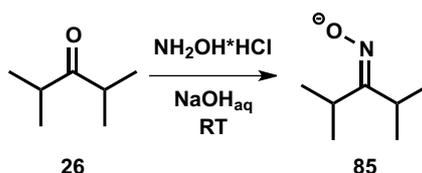


Abb. 2-13. Umwandlung des Ketons **26** in das Oxim **85**.

In der Praxis stellt sich heraus, dass auch auf diese Weise keine destillative Trennung von Edukt und Produkt stattfinden kann. Obendrein wird trotz der basischen Reaktionsbedingungen der

Enolether **58** zum Keton **26** hydrolysiert, welches sich zum Oxim **85** umsetzt und als einzige Komponente destilliert.

Letztlich konnte genügend Enolether **58** hergestellt werden, um damit die Synthesemethode mittels Effenberger-Cyclisierung zu untersuchen. In den Arbeiten von EFFENBERGER *et al.* [47] wird stets ein monosubstituierter acyclischer Enolether mit Malonylchlorid (**53**) zu einem Phloroglucinderivat oder zu einem 4-Hydroxy-2H-pyran-2-on umgesetzt [47a]. Im Falle der cyclischen Enolether erhält man bicyclische 1,3,5-Triketone [47b]. Beispiele substituierter cyclischer, in α -Stellung substituierter Enolether, sind in Zusammenhang mit der Synthese der PPAP-Kernstrukturen zu finden [48].

Die eigenen Untersuchungen ergaben, dass die Reaktion des Enolethers **58** mit Malonylchlorid **53** in Diethylether bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach wässriger Aufarbeitung (KOH_{aq} /PTK) Syncarpinsäure (**3**) in höchstens 40 % Ausbeute hervorbrachte (s. Abb. 2-14).

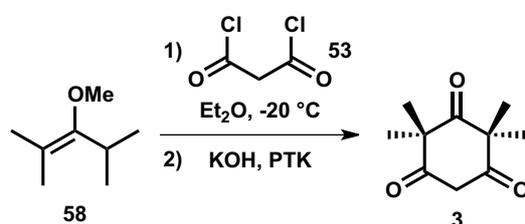


Abb. 2-14. Konvergente Synthese der Syncarpinsäure (**3**) durch Effenberger-Cyclisierung.

Variation der Reaktionsbedingungen und der Menge der Reaktanden in mehreren Versuchsreihen konnte die Ausbeute nicht erhöhen. Dies deckt sich mit den Ausbeuten, die bei den Synthesen der PPAP-Kernstrukturen erreicht wurden. Offensichtlich ist im Falle des Enolethers **58** ein Zusammenspiel von sterischer Hinderung, die zu zäher Reaktion führt, und die Empfindlichkeit gegenüber Säuren, die die Zersetzung des Eduktes **58** bewirkt, für die niedrigen Ausbeuten verantwortlich.

Dünschichtchromatographische Reaktionskontrollen gaben kein Hinweis darauf, dass sich Pyranon **86** sich in größerem Maße als potentielles Nebenprodukt gebildet hätte (s. Abb. 2-15).

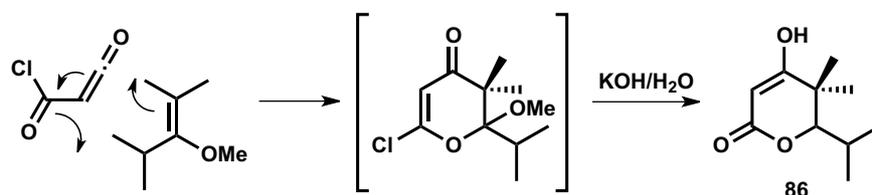


Abb. 2-15. Bildung des potentiellen Nebenproduktes **86**.

Selbst wenn sich als Nebenprodukt das Pyranon **86** gebildet hätte, würde die Umwandlung in die Syncarpinsäure (**3**) über drei zusätzliche Synthesestufen stattfinden müssen. Dazu gehören die Methylierung der enolischen OH-Gruppe gefolgt von der Umlagerung zu Verbindung **88**

unter basischen Bedingungen und Abspaltung der Methylgruppe (s. Abb. 2-16). Dies hätte der Prämisse, die Synthese der Syncarpinsäure (**3**) zu verkürzen, zuwider gehandelt, denn so bräuchte man sechs Schritte statt der bisherigen zwei bis vier bis zum Zielmolekül **3**.

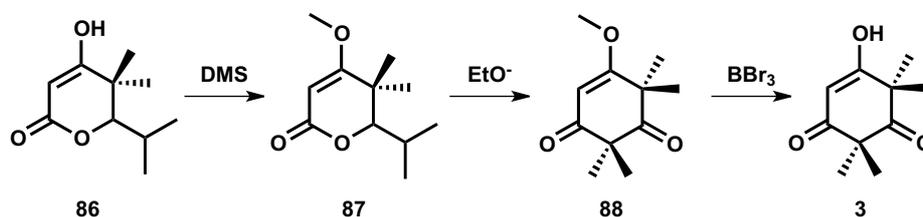


Abb. 2-16. Potentielle Umwandlung des Pyranons **86** in Syncarpinsäure (**3**).

Die Gesamtausbeute dieser Synthesemethode beträgt somit nur 4 %. Da dieses Ergebnis nicht mit den bereits bestehenden Synthesemethoden konkurrieren kann, wurde versucht, statt des Enolethers **58** den Silylenolether **89** als elektrophile Komponente der Effenberger-Cyclisierung einzusetzen [47c].

Der Silylenolether **89** lässt sich aus Diisopropylketon **26** durch die Silylierung des Enolates in Ausbeuten bis 90 % erhalten [66] (s. Abb. 2-17).

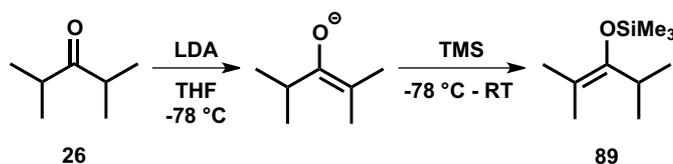
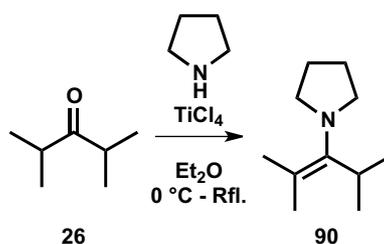


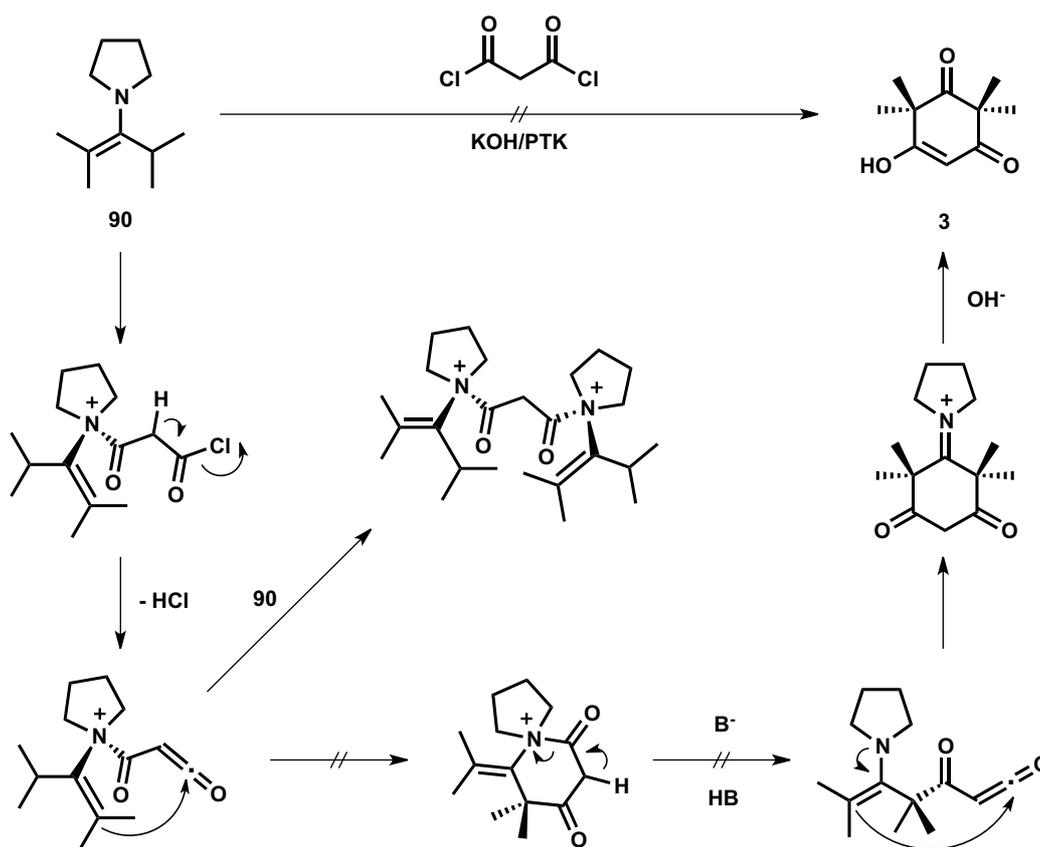
Abb. 2-17. Synthese des Silylenolethers **89**.

Setzt man den Silylenolether **89** mit Malonylchlorid (**53**) unter den Standardbedingungen der Effenberger-Cyclisierung um, erhält man keine Syncarpinsäure (**3**), wie es im Fall des Alkylenolethers **58** geschieht. Vermutlich spaltet das freiwerdende Chloridion die reaktiv empfindliche Silylgruppe frühzeitig im Reaktionsverlauf ab, so dass sich vermutlich andere Acylierungsprodukte bilden, als die gewünschten.

Enamine sind dafür bekannt, dass sie glatt mit Carbonsäurechloriden zu β -Diketonen umgewandelt werden können [69]. Auf diesen Tatsachen aufbauend, wurde angenommen, dass ein Enamin des Diisopropylketons **26** mit Malonylchlorid **53** eine Doppelacylierung unter Ringschluss eingeht [70]. Das Enamin **90** wurde aus Diisopropylketon **26** mit Pyrrolidin in Gegenwart von Titan-tetrachlorid mit einer Ausbeute von 87 % synthetisiert [71] (s. Abb. 2-18).

Abb. 2-18. Synthese des Enamins **90**.

Die Synthese der Syncarpinsäure (**3**) ausgehend vom Enamin **90** scheitert ebenfalls. Verantwortlich dafür ist vermutlich der Mechanismus dieser Reaktion. Es ist anzunehmen, dass das Säurechlorid zuerst das Stickstoffatom acyliert, um anschließend in die C-acylierte Form umzulagern oder über die zweite Acylgruppe intramolekular zu reagieren. Die zweite Säurechloridgruppe des Malonylchlorids (**53**) kann ebenfalls ein Stickstoffatom intermolekular acylieren, somit deaktiviert werden und keine Acylierung am C-Atom eingehen (s. Abb. 2-19).

Abb. 2-19. Vermuteter Mechanismus der erfolglosen Doppelacylierung des Enamins **90**.

Die Beobachtung, dass eine teerige Reaktionsmischung mit vielen unerwünschten Nebenprodukten entsteht, bestätigt diese Annahme. Die Variation der Reaktionsbedingungen, um die Selektivität der Acylierung zu steuern, schafft für dieses Problem keine Abhilfe.

2.3 Synthese des Myrtucommulons A (1)

2.3.1 Eintopfsynthese: Bedingungen der Friedel-Crafts-Alkylierung

Mit Syncarpinsäure (**3**) und Isobutyrylphloroglucin (**20**) als Hauptstrukturelemente des Myrtucommulons A (**1**) ist es nun möglich die konvergente Eintopfsynthese zu untersuchen. Dazu benötigt man die *in situ* Bildung der Isobutyridensyncarpinsäure (**21**), welche säurekatalysiert die doppelte Friedel-Crafts-Alkylierung eingehen kann.

CROW *et al.* untersuchten gründlich die Synthese der Alkylidene der cyclischen und acyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen und fanden dafür zwei brauchbare Methoden [50]. Die erste besteht darin in einer Knoevenagel-Reaktion Isobutyraldehyd (**64**) mit Syncarpinsäure (**3**) Piperidin- oder Pyrrolidin-katalysiert zur Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) zu verknüpfen (s. Abb. 2-20).

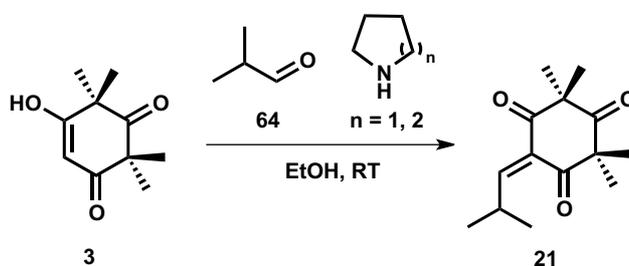


Abb. 2-20. Knoevenagel-Kondensation der Syncarpinsäure (**3**) mit Isobutyraldehyd (**64**).

Nachteilig bei dieser Reaktion ist, dass das Alkyliden **21** sich schnell in das Isomer **91** umwandelt. Dadurch wird der Friedel-Crafts-Alkylierung benötigter Reaktand entzogen (s. Abb. 2-21).

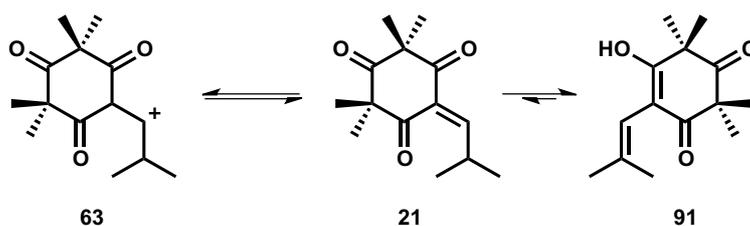


Abb. 2-21. Isomerisierung der Isobutyridensyncarpinsäure **21** und Bildung des Carbeniumions **63**.

Zusätzlich wurde beobachtet, dass eine Reaktion des Alkylidens **21** mit unverbrauchter Syncarpinsäure (**3**) zu dem Dimer **93** führt. Da die Knoevenagel-Kondensation zum erwünschten Produkt unvollständig abläuft, wird das Alkyliden **21** als Michael-Akzeptor von der unverbrauchten Syncarpinsäure (**3**) angegriffen (s. Abb. 2-22).

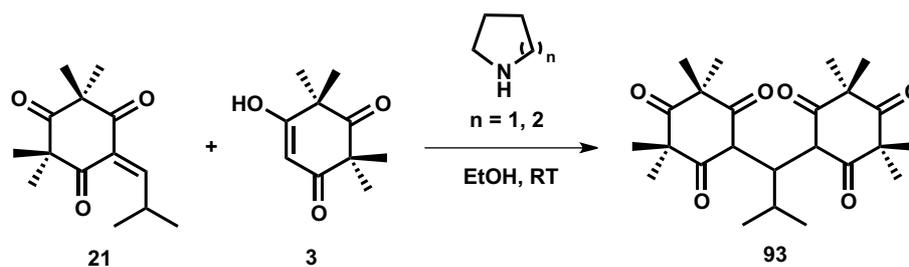


Abb. 2-22. Bildung des Dimers **93** aus Alkyliden **21** und Syncarpinsäure (**3**).

Die Fähigkeit als Michael-Akzeptor zu wirken, erlaubt es auch, dass das Isobutylyden-Isomer **91** von Triplett-Sauerstoff – wie in der Luft vorkommend – angegriffen wird und sich das Peroxid **94** bildet (s. Abb. 2-23).

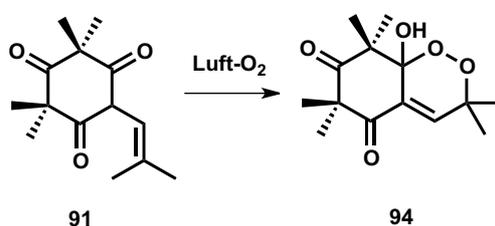


Abb. 2-23. Bildung des Peroxids **94** aus Verbindung **91**.

Diese Nebenreaktionen erlauben den Einsatz der Knoevenagel-Methode nur bedingt für die Eintopfsynthese des Myrtucommulons A (**1**).

CROW und Mitarbeiter entdeckten, dass das Alkyliden **21** auch zweistufig durch eine Mannich-Reaktion, gefolgt von der Eliminierung des Amins aus der Mannich-Base **65** erfolgen kann (s. Abb. 2-24).

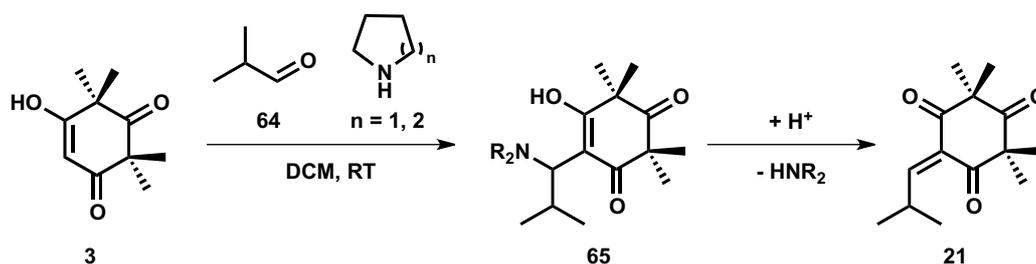


Abb. 2-24. Zweistufige Synthese der Isobutylydensyncarpinsäure (**21**).

Dadurch wird zwar nicht vermieden, dass die Isomerisierung zu Verbindung **91** stattfindet, aber die Dimerisierung zu Verbindung **93** kann ausgeschlossen werden, da keine freie Syncarpinsäure in der Reaktionsmischung anwesend sein dürfte. Das saure Milieu, welches für die Eliminierung des Amins aus der Mannich-Base **65** benötigt wird, katalysiert auch die Friedel-Crafts-Alkylierung des Isobutyrylphloroglucins (**20**) durch das intermediär entstehende Carbeniumion

63 und eignet sich somit für die Eintopfsynthese des Myrtucommulons A (**1**).

Anfängliche Versuche zeigten, dass die Bildung der Mannich-Base **65** aus Syncarpinsäure (**3**) in Abhängigkeit der Äquivalente an Aldehyd und Amin sehr schnell abläuft. Verbindung **65** entsteht sofort nachdem man zu einer äquimolaren Mischung aus Syncarpinsäure (**3**) und Isobutyraldehyd (**64**) Piperidin oder Pyrrolidin ebenfalls in äquimolaren Mengen dazugibt. Der Umsatz ist quantitativ, wenn man den Aldehyd und die Aminbase im leichten Überschuß einsetzt.

Die folgende Eliminierung nach Säurezugabe ist ebenfalls eine schnelle Reaktion. Als Säuren eignen sich sowohl wässrige mineralische als auch wasserfreie organische Säuren. Prinzipiell sind aber starke Säuren zu bevorzugen, damit eine schnelle Reaktion gewährleistet ist. Setzt man wässrige Säuren ein, ist zu bedenken, dass im Falle eines hydrophoben Lösemittels eine Zweiphasenreaktion stattfindet, die Auswirkung auf Geschwindigkeit, Umsatz und somit auch Ausbeute haben kann.

Damit vermieden wird, dass die entstehende Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) in das Isomer **91** umlagert, muss praktischerweise das Isobutyrylphloroglucin (**20**) bereits in der Reaktionsmischung vorhanden sein, damit das Carbeniumion **63** in einer Friedel-Crafts-Reaktion abgefangen wird. Dazu hat man die Möglichkeit, das Acylphloroglucin **20** von Anfang an zur Reaktionsmischung zuzugeben oder spätestens vor der Säurezugabe. Da Isobutyrylphloroglucin (**20**) die Mannich-Reaktion zwischen Syncarpinsäure (**3**) und Isobutyraldehyd (**64**) nicht stört, ist ersteres zu bevorzugen.

Mit diesen Voraussetzungen wurden zunächst 2,2 Äquivalente Syncarpinsäure (**3**), Isobutyraldehyd (**64**), Piperidin in Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt und Isobutyrylphloroglucin (**20**) zugegeben. Gibt man anschließend wässrige Säure (HCl_{aq} mit $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ gesättigt) dazu, setzt theoretisch die Kaskade aus Eliminierung, Bildung des Carbeniumions und Friedel-Crafts-Alkylierung ein. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrollen zeigen jedoch, dass bei Raumtemperatur kaum Umsatz stattfand. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung refluxiert und man stellt fest, dass Isobutyrylphloroglucin (**20**) langsam aufgebraucht wird.

Die Isolierung der einzelnen Reaktionsprodukte ergibt, dass Myrtucommulon A (**1**) sich nur in Spuren bildet und Norsemimyrtucommulon (**37**) im Vergleich dazu in größeren Mengen auftritt. Das Hauptprodukt, das sich bei dieser Reaktionsführung bildet, ist das lineare pentacyclische Myrtucommulon **5** und Myrtucommulon B (**2**). Diese bilden sich durch die säurevermittelte, dehydratisierende Cyclisierung des intermediär gebildeten Myrtucommulons A (**1**) und des NSMC (**37**) (s. Abb. 2-25).

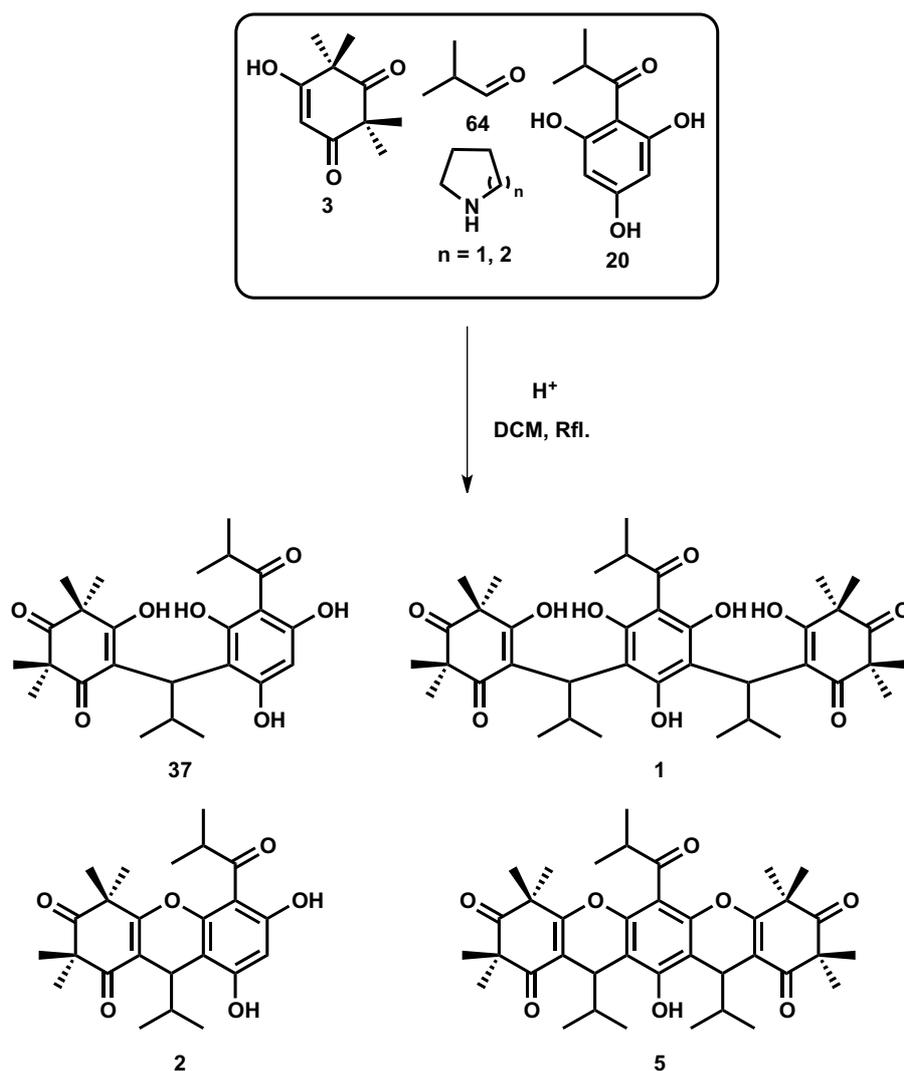


Abb. 2-25. Eintopfsynthese des Myrtucommulons A (**1**) und der Nebenprodukte.

In der Hoffnung, die Cyclisierungsreaktion zu unterbinden und die Reaktion auf der Stufe des Myrtucommulons A (**1**) anzuhalten, wurde angenommen, dass die Verwendung substöchiometrischer Mengen Säure diese Nebenreaktion eindämmen würde. In einigen optimierten Ansätzen mit nur 0,8 bis 0,9 Äquivalenten Säure, wurden Ausbeuten bis 30 % an MCA (**1**) erreicht.

Weiterhin bestand trotzdem das Problem, dass die Reaktion auf der Stufe des NSMC (**37**) stehen blieb und nicht zu MCA (**1**) weiterreagierte. Das wies darauf hin, dass die Mengen an reaktionsfähigem Carbeniumion **63** nicht ausreichten um NSMC (**37**) ein zweites Mal zu alkylieren. Erhöht man das Verhältnis des Alkylidens **21** zu Acylphloroglucin **20** auf über 3:1, steigert dies auch nicht die Ausbeuten des Myrtucommulons A (**1**).

Um auszuschließen, dass Wasser, Sauerstoff und Solvatationsprobleme die Reaktion beeinflussen, wurden mehrere Ansätze unter Schutzgas und in absoluten Lösemitteln (THF, DME) mit trockenem pTsOH, PPTS und TFA als wasserfreie Säuren durchgeführt. Es konnten jedoch keine bedeutsamen Änderungen in der Ausbeute an MCA (**1**) festgestellt werden.

2.3.2 Synthese des MCA (1) unter Michael-Additions-Bedingungen

Die dürftigen Ausbeuten durch die säurekatalysierte Methode zwingen zu einer Kehrtwende in der Synthese des MCA (1). Da als Nebenreaktion stets in größeren Mengen das LPMCA (5) und MCB (2) entsteht, ist es sinnvoll anzunehmen, dass eine basenkatalysierte Reaktion keine dehydratisierende Cyclisierung des erwünschten Produkts und des Nebenprodukts herbeiführt.

Als Vorbild einer solchen Synthese dient die basenkatalysierte Kondensation eines Phloroglucins oder Resorcins mit einem Indandionalkylden, die von AFSAH *et al.* beschrieben wurde [52]. Die Autoren verwendeten eine Alkoholatbase (NaOMe) oder eine Aminbase (Et₃N) um die Phenole zu deprotonieren, die anschließend die Michael-Addition mit dem Alkylden eingingen.

Auf eine ähnliche Weise könnte ebenfalls die Reaktion zwischen Isobutyrylphloroglucin (20) und Isobutyridensyncarpinsäure (21) ablaufen. Zu diesem Zweck wird die Isobutyridensyncarpinsäure (21) als eigenständiges Reagenz isoliert und separat in einer basenkatalysierten Reaktion mit Isobutyrylphloroglucin (20) umgesetzt. Dabei muss bedacht werden, dass das Alkylden 21 instabil ist und sich sehr schnell zu dem Isomer 91 umwandelt. Um dies zu vermeiden ist eine schnelle Arbeitsweise vonnöten und vom ersten Kontakt der Mannich-Base mit Säure bis zum Einsatz in der Alkylierungsreaktion auf keinen Fall länger als einige Minuten vergehen dürfen. Alternativ ist es auch möglich, einen großen Überschuss an Alkylden 21 anzusetzen, um den Verlust durch Isomerisierung zu kompensieren.

Die ersten Versuche, die Michael-Addition des Isobutyrylphloroglucins (20) mit Isobutyridensyncarpinsäure (21) mit Natriummethanolat in Methanol durchzuführen, zeigten, dass die Nebenreaktionen, die die nukleophile Base mit dem Michael-Akzeptor einging, die Bildung des Myrtucommulons A (1) verhinderten. Stattdessen wurden die Hydride der gängigen Alkali- und Erdalkali-Metalle als Basen herangezogen (LiH, NaH, KH, CaH₂).

Die Doppelalkylierung des Isobutyrylphloroglucins (20) benötigt theoretisch mindestens zwei Äquivalente Isobutyridensyncarpinsäure (21). Bedenkt man, dass das Alkylden 21 mit hoher Geschwindigkeit zu Verbindung 91 isomerisiert, ist davon auszugehen, dass sobald die Eliminierung auf der Stufe des Mannich-Adduktes stattgefunden hat, die Hälfte des Produktes bereits in das unbrauchbare Isomer umgewandelt ist. Aus diesem Grund werden für die basenkatalysierte doppelte Michael-Addition mindestens vier Äquivalente aus einer Mischung der beiden Alkylden isomere 21 und 91 für die Synthes des Myrtucommulons A (1) benötigt.

Setzt man vier Äquivalente Alkyldengemisch mit Isobutyrylphloroglucin (20), das zuvor von zwei Äquivalenten Natriumhydrid deprotoniert wurde, um, erhält man variierende Ausbeuten eines Gemisches aus MCA (1) und NSMC (37) als Produkte. Das bedeutet, dass im Laufe der Reaktion die Isomerisierung von 21 zu 91 so stark ansteigt, dass nicht mehr genügend 21 für eine zweite Alkylierung vorhanden ist. Erhöht man letztendlich die Menge des Alkyldengemisches auf sechs Äquivalente, erhält man einen quantitativen Umsatz zu Myrtucommulon A (1) (s. Abb. 2-26).

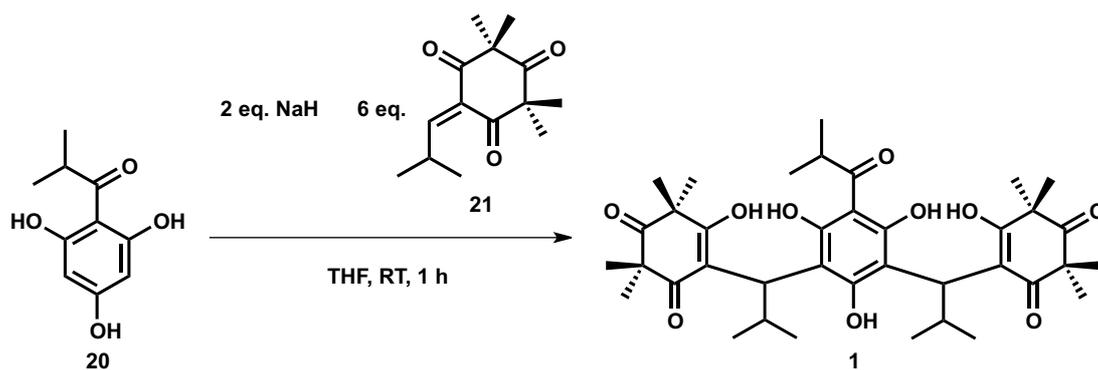


Abb. 2-26. Synthese des Myrtucommulons A (**1**) in einer doppelten Michael-Addition des Isobutyrylphloroglucins (**20**) an den Michael-Akzeptor **21**.

Eine Versuchsreihe mit den erwähnten Metallhydriden als Basen zeigte nur minimale Schwankungen in den Ausbeuten an MCA (**1**), wobei LiH und NaH quantitative Ausbeuten lieferten und KH und CaH₂ Ausbeuten zwischen 90 und 95 % hervorbrachten. Auffällig war allerdings, dass je größer das Kation des Metallhydrids ist, desto länger braucht die Reaktion bis zur Vollendung. Mit Kaliumhydrid als Base brauchte die Reaktion etwa zwei Tage bis zur Vollendung, Calciumhydrid sogar drei. Zeitliche Verzögerungen wirken sich negativ auf das Alkylden **21** aus, so dass die Ausbeute aufgrund Mangels an brauchbaren Reaktionspartner sinkt, wie im Falle der größeren und zweifachgeladenen Metallionen zu beobachten ist.

Die Basenstärke spielt bei dieser Reaktion ebenfalls eine Rolle und hat sowohl Auswirkung auf die Reaktionsgeschwindigkeit und somit auch auf die Ausbeute. Die Metallhydride sorgen für die Entfernung des Protons aus dem Gleichgewicht, indem sich flüchtiges Wasserstoffgas entwickelt und entweicht. Dadurch entsteht eine inhomogene Reaktionsmischung des THF-unlöslichen Metall-Phenolat-Salzes. Dies wirkt sich jedoch nicht nachteilig aus, denn das Phenolat bleibt auf diese Weise aktiv und die Suspension wird im Laufe der Reaktion homogenisiert.

Anders verhalten sich die Aminbasen, mit denen man eine homogene Reaktionsführung vornehmen kann. In einer Untersuchungsreihe mit Triethylamin und DBU wurde zwar beobachtet dass sich IbPG (**20**) vollständig umsetzte, jedoch nur zu einem 1:1 Gemisch aus MCA (**1**) und NSMC (**37**) entstand. Hierbei ist anzunehmen, dass aufgrund geringer Unterschiede in den pK_S-Werten, sich ein Säure-Base-Gleichgewicht zwischen IbPG (**20**) (pK_S = 8...9) und der Base (pK_S = 11...12) einstellt, der nur einen langsamen Reaktionsfortschritt gestattet, so dass die Isomerisierung der Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) zu Isomer **91** zu weit voranschreitet und keine Doppelalkylierung mehr stattfindet.

2.4 Strukturaufklärung des Myrtucommulons A (1)

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebene Methode stellt womöglich eine der effektivsten Synthesen des Myrtucommulons A (1) dar und potentiell auch aller anderen Myrtucommulone und deren Derivate. Es galt deshalb zu untersuchen ob die Struktur des Produktes, das dabei entsteht, auch dem natürlichen Myrtucommulon A (1) entspricht.

Um handfeste Aussagen über die Identität des entstandenen Produktes machen zu können, wurde natürliches Myrtucommulon A (1) nach den gängigen Methoden isoliert, die in den Arbeitsgruppen KASHMAN [10, 13] und APPENDINO [14] entwickelt wurden. Die erhaltene Substanz war in allen physikalischen Eigenschaften mit denen in der Literatur beschriebenen Angaben übereinstimmend. Als grundlegende Strukturvergleiche wurden dünnschichtchromatographische Vergleiche (PE/Aceton 3:2; $R_f = 0,13$), Schmelzpunktmessungen ($Smp = 185\text{ }^\circ\text{C}$) und fragmentierungsfreie ESI-Massenspektrometrie ($[M-H]^- = 667$) (s. Abb. 2-27) herangezogen und es stellten sich exakte Übereinstimmungen zum natürlichem MCA (1) heraus.

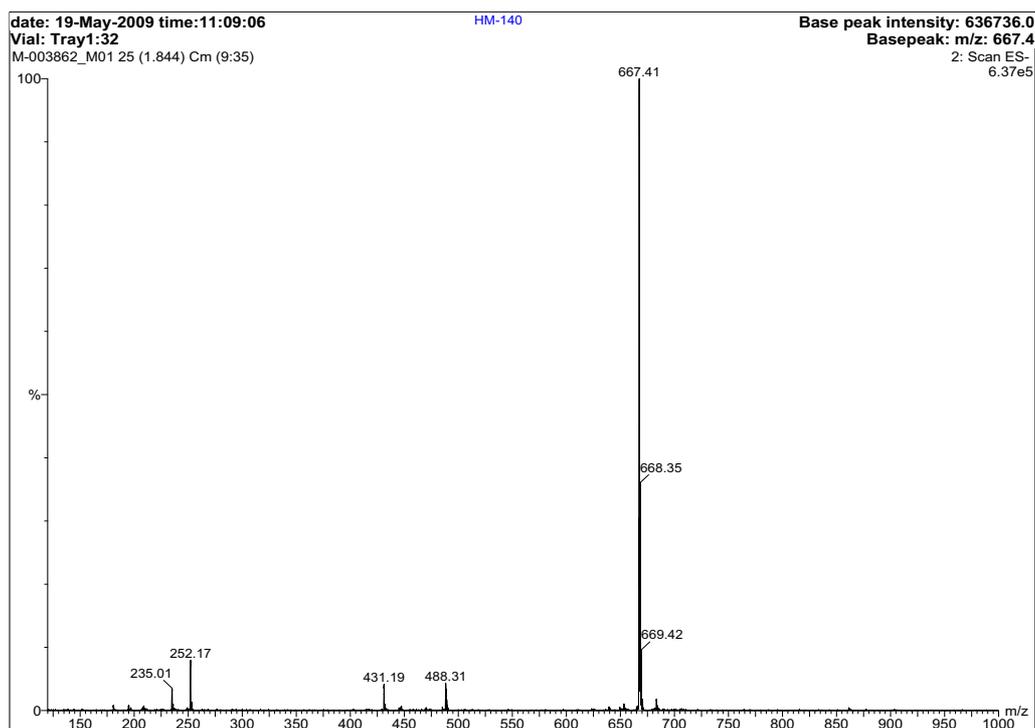


Abb. 2-27. ESI-Massenspektrum des synthetischen Myrtucommulons A (1).

Um die Strukturidentität zwischen dem natürlichen und synthetischen MCA (1) zu untermauern, wurden HPLC-Untersuchungen durchgeführt. Diese erwiesen sich aber aufgrund der bekannten physikochemischen Eigenheiten des MCA (1), wie Keto-Enol-Tautomerie und H-H-Brücken, als nicht aussagekräftig. Die besagten Eigenschaften tragen dazu bei, dass starke Peakverbreiterungen stattfinden (s. Abb. 2-28).

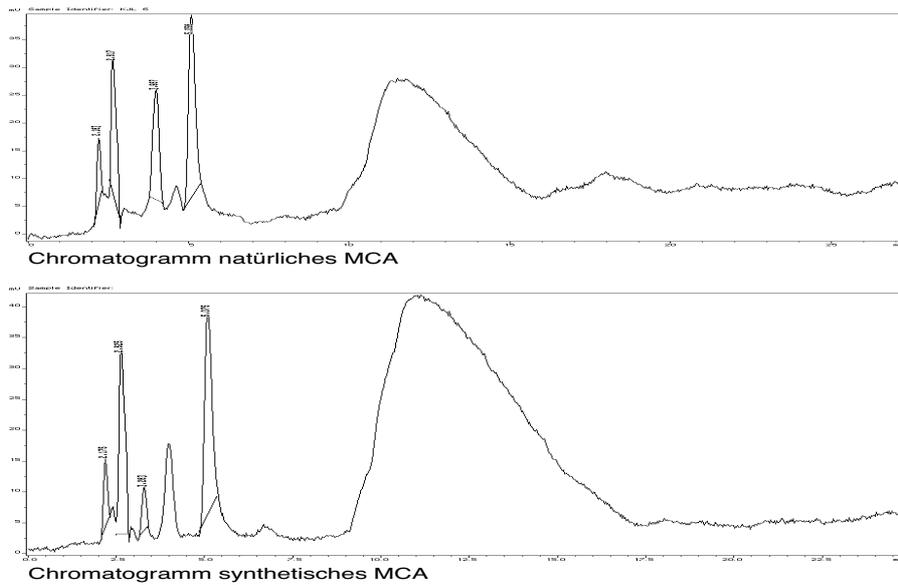


Abb. 2-28. Vergleich zwischen den Chromatogrammen des natürlichem (oben) und des synthetischem MCA (**1**) (unten). Trennbedingungen: $V_{inj.} = 20 \mu\text{L}$; Fluss = 1mL/min; $T = 30 \text{ }^\circ\text{C}$; Isokratisch MeOH/Wasser (80:20).

Wie bereits beschrieben (vgl. Abschnitt 1.3.1), sind die Signale der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des MCA (**1**) wegen den rotameren und tautomeren Zuständen nicht genau zuordenbar. Ein direkter Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigt jedoch, dass es sich aufgrund der typischen Signalhau-fen und diskreter Multipletts mit der gleichen Anzahl Protonen, im Falle des natürlichen MCA (**1**) und des Syntheseproduktes um die gleiche Struktur handelt (s. Abb. 2-29).

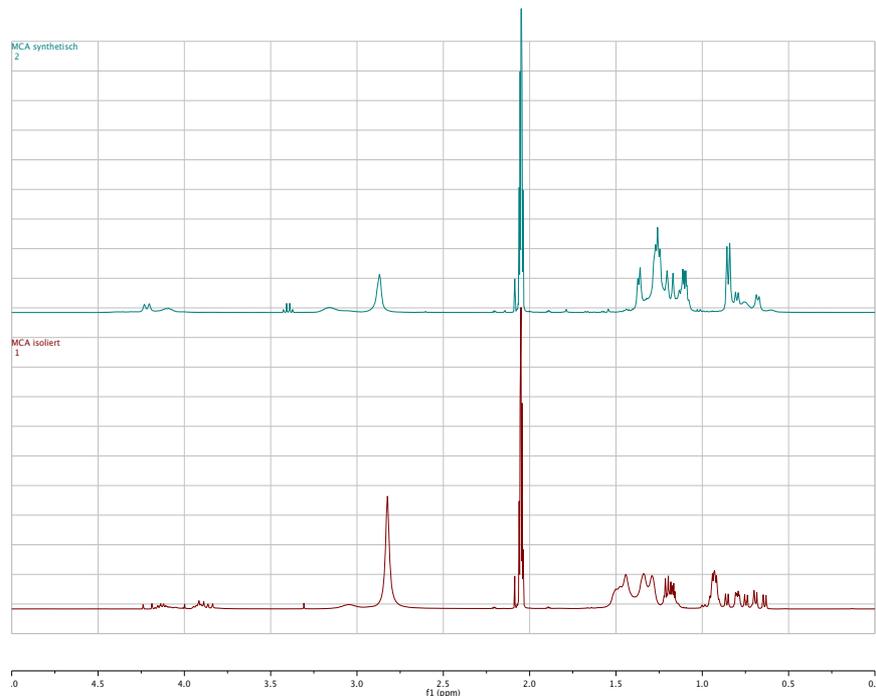


Abb. 2-29. Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (400 MHz, Aceton- d_6) des synthetischen (oben) und natürlichen (unten) Myrtucommulons A (**1**).

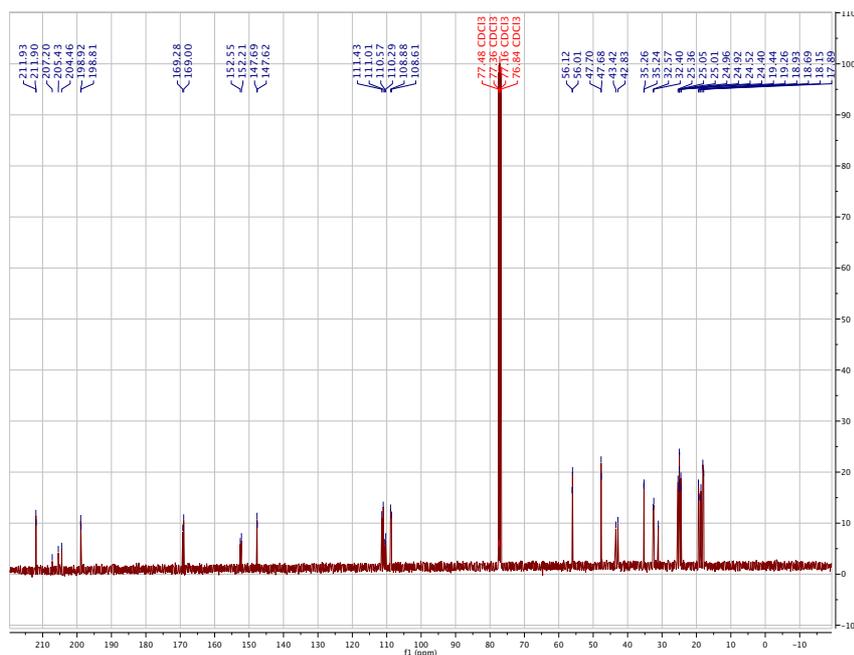
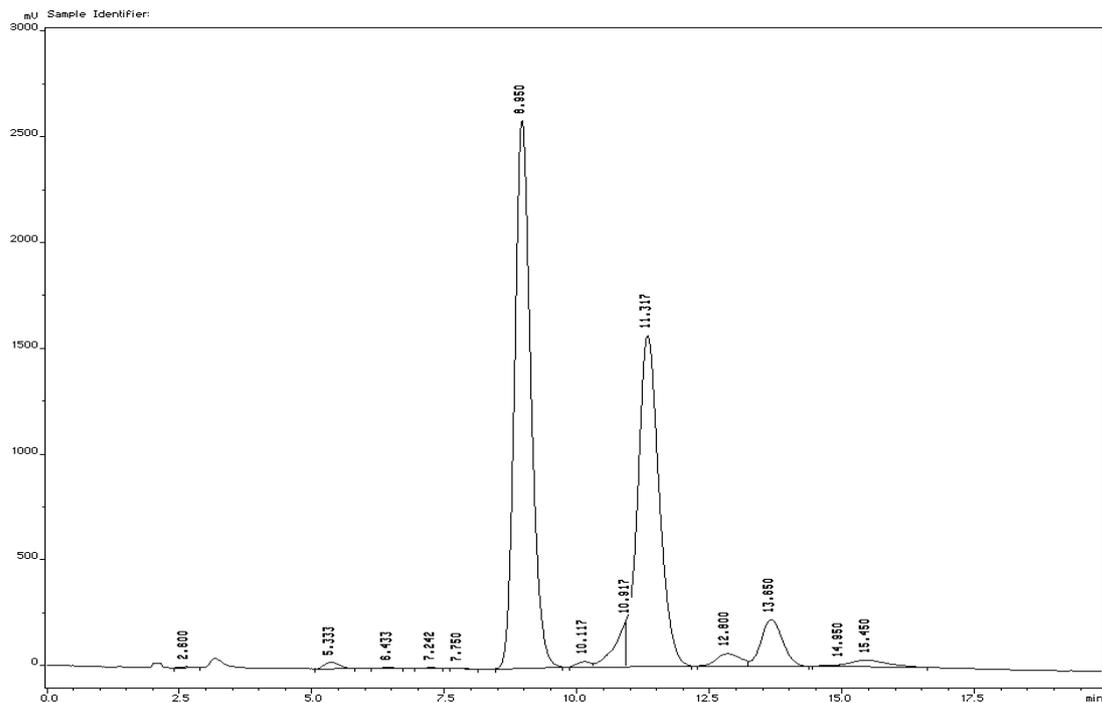


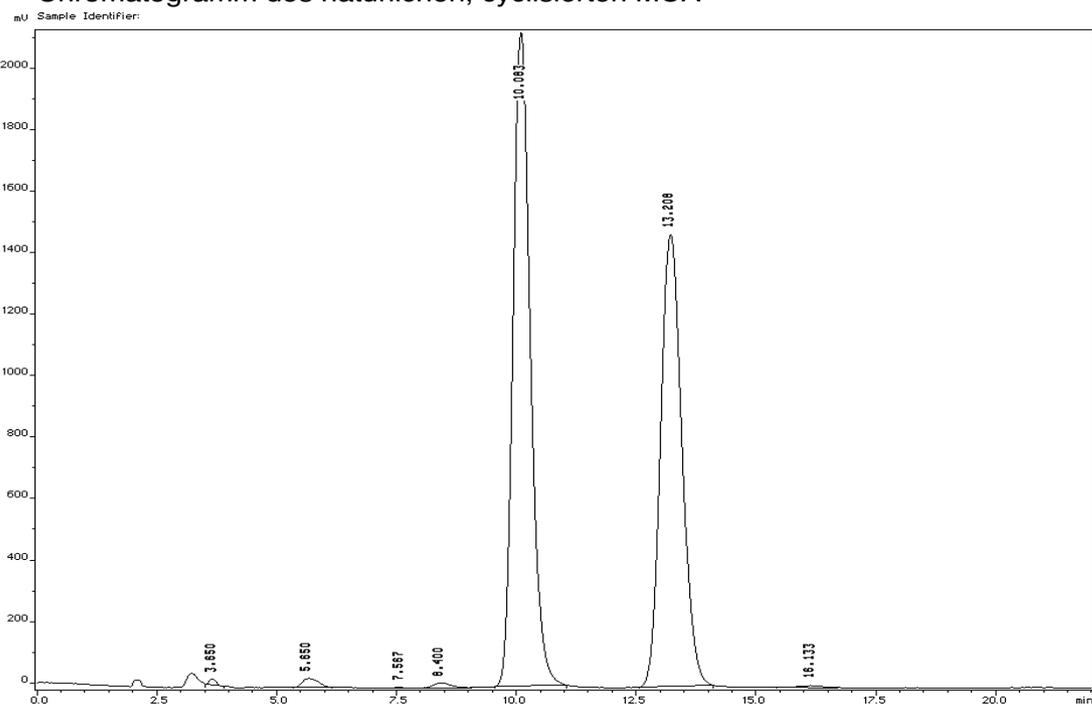
Abb. 2-32. ^{13}C -NMR-Spektrum des cyclisierten Myrtucommulons A (**5** und/oder **12**) in CDCl_3 bei 400 MHz.

Es ist ebenfalls zu bedenken, dass aufgrund der racemischen Synthese des MCA (**1**), das Produkt mit zwei Stereozentren aus drei Isomeren, dem Racemat und der *meso*-Verbindung besteht. Daher besteht die lineare Verbindung **5** auch aus 3 Stereoisomeren (Racemat und *meso*-Verbindung), während die gewinkelte Verbindung **12** aus 4 Stereoisomeren besteht (2 Racemate). Aussagen über die Struktur der gebildeten Stereoisomere sind durch 2D-NMR-Spektren der getrennten Produkte möglich.

Um geeignete NMR-Messungen zur Strukturaufklärung des Racemats und der *meso*-Verbindung durchführen zu können, wurde das Produktgemisch mittels präparativer HPLC getrennt. Natürliches MCA (**1**) wurde ebenfalls cyclisiert und auf die gleiche Weise getrennt, um einen direkten Vergleich durchführen zu können. Die analytischen Chromatogramme der jeweiligen Cyclisierungsprodukte, sind in Abb. 2-33 dargestellt.



Chromatogramm des natürlichen, cyclisierten MCA



Chromatogramm des synthetischen, cyclisierten MCA

Abb. 2-33. Chromatogramme des natürlichen PMCA (oben Peak **A**: $t = 8,95$ min, $A = 48,70$ %; Peak **B**: $t = 11,32$ min, $A = 38,72$ %) und synthetischen PMCA (unten Peak **A**: $t = 10,08$ min, $A = 53,15$ %; Peak **B**: $t = 13,20$ min, $A = 45,41$ %). Trennbedingungen: $V_{inj.} = 20 \mu\text{L}$; Fluss = 1mL/min ; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; Isokratisch MeOH/Wasser (90:10).

Die ^{13}C -NMR-Spektren (s. Abb. 2-34) der einzelnen Bestandteile, die man nach der präparativen HPLC-Trennung erhält, zeigen, dass die gewinkelte Struktur **12** nicht gebildet wird. Man beobachtet in beiden Spektren, dass statt 38 Signalen, wie für das gewinkelte PMCA (**12**) er-

wartet wird, nur 20 bzw 21 Signale vorkommen. Dies bedeutet, dass Signale aufgrund der Dreh- und Spiegelbildsymmetrie im linearen PMCA (**5**) zusammenfallen. Das zusätzliche Signal im Bereich 24...25 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum der langsamer eluierenden Verbindung (Peak **B**), ist bereits ein erster Hinweis auf ein stereoisomeren Unterschied der getrennten Produkte.

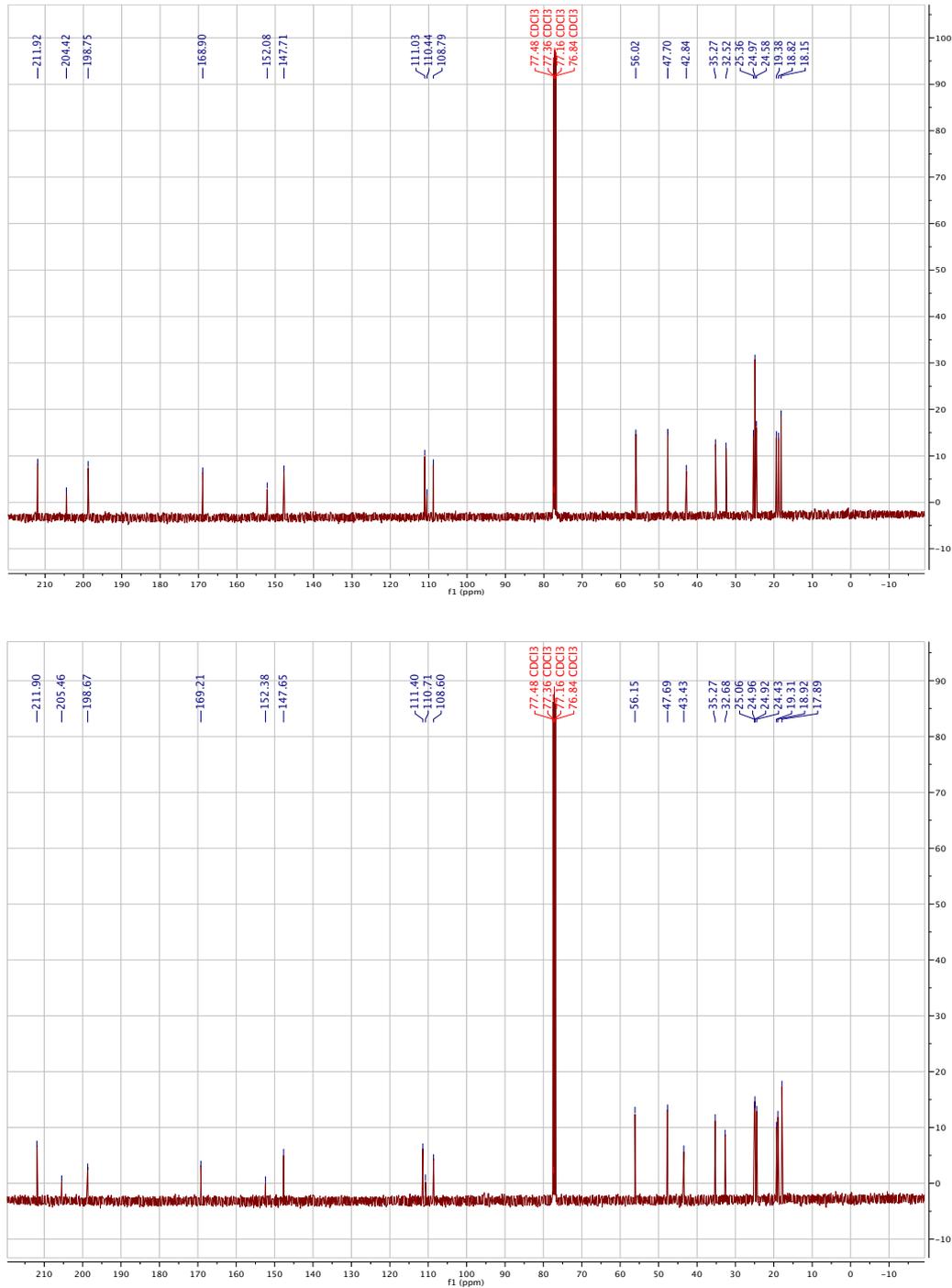


Abb. 2-34. Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3) des racemisches LPMCA (**5A**) (oben) und des *meso*-LPMCA (**5B**) (unten).

Somit erfolgte hier nicht eine Trennung eines Regioisomerengemisches, sondern die Trennung

zwischen Racemat und *meso*-Verbindung. Mit Peak **A** eluieren demnach die (*R,R*)- und (*S,S*)-Enantiomere und Peak **B** enthält die *meso*-Verbindung des LPMCA (**5**) (s. Abb. 2-35).

Vergleicht man die Peakflächen des Chromatogramms der getrennten Produkte, entdeckt man, dass das racemische Gemisch einen leichten Überschuss gegenüber der *meso*-Verbindung besitzt. Das Verhältniss von 1,17:1 des Racemats zu *meso*-Verbindung ist ein Anzeichen dafür, dass während der Synthese in geringer einfacher Diastereoselektivität bevorzugt das chirale Myrtucommulon A (**1**) entsteht.

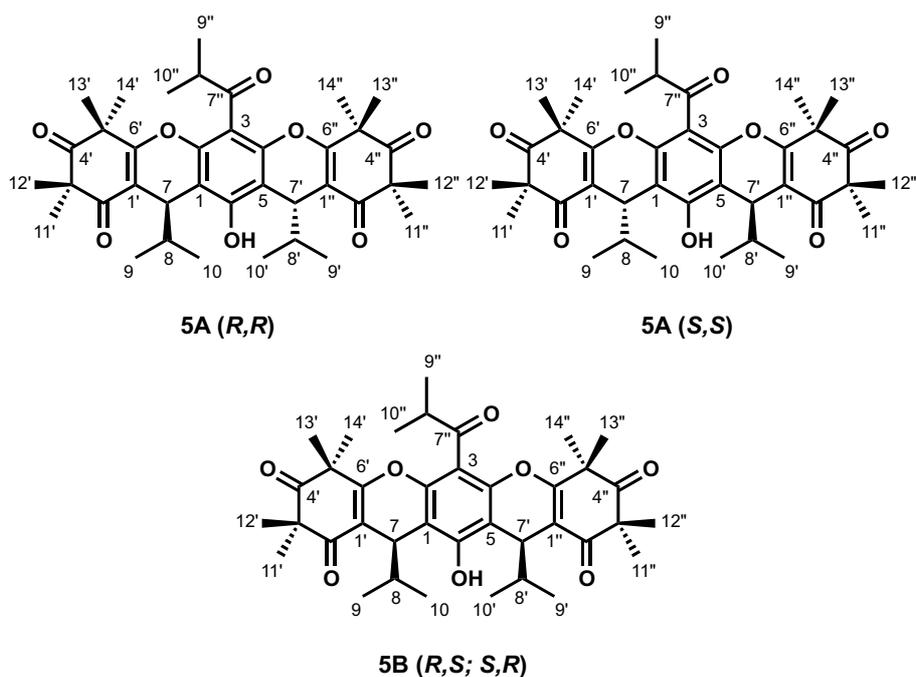


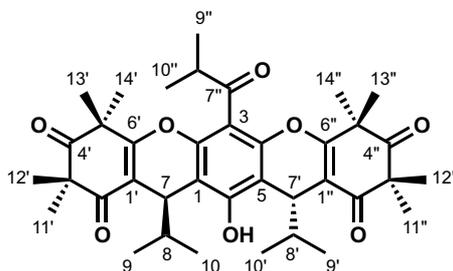
Abb. 2-35. Strukturen des stereoisomeren Gemisches des PMCA (**5**).

Bei der Trennung und Analyse des natürlichen cyclisierten MCA erhält man ähnliche Ergebnisse. Hierbei findet auch keine Cyclisierung zur gewinkelten Struktur **12** statt, sondern wie beim synthetischen Analogon, entstehen das racemische LPMCA (**5**) und die *meso*-Verbindung in einem Verhältnis von 1,25:1. Dieses Verhältnis ist zwar etwas höher als beim synthetischen MCA (**1**), interessanter ist jedoch die Tatsache, dass der Naturstoff auch aus einem Stereoisomeren-gemisch besteht. Die Versuche, das Racemat mittels chiraler HPLC in die Enantiomere aufzutrennen, um sie einzeln zu analysieren, sind bisher gescheitert.

Unterschiede zwischen der racemischen und *meso*-Form sind auch in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu erkennen (s. Abb. 2-36). Im Spektrum des Racemats **5A** erscheinen im Tieffeld zwei Triplets (0,79 und 1,25 ppm), die im Falle der *meso*-Verbindung **5B** in drei Dubletts (0,78; 0,87 und 1,29 ppm) aufgespalten sind. Dieses Aufspaltungsmuster ist die Folge der Topizität der Protonen an den Kohlenstoffatomen 9 und 10 bzw. 9' und 10' und 9'' und 10'' und dient zur Unterscheidung der Stereoisomere d. h. Unterscheidung von racemischer- und *meso*-Form. Im Fall des Racemats **5A** sind die Protonen 9'' und 10'' diastereotop, die Protonen 9 und 10 bzw. 9'

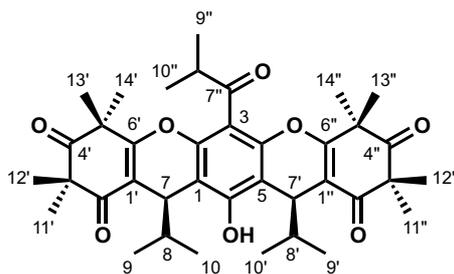
und 10' und die Methylgruppen 9 bis 14'' in den entgegengesetzten Halbräumen homotop (s. Tab. 2-4).

Tab. 2-4. Topizität der Methyl- und Methin-Gruppen in **5A**.



Positionen	Topizität 5A (Racemat)
9'', 10''	diastereotop
13', 14'	diastereotop
13'', 14''	diastereotop
11', 12'	diastereotop
11'', 12''	diastereotop
9, 10	diastereotop
9', 10'	diastereotop
13', 14''	homotop
14', 13''	homotop
12', 11''	homotop
11', 12''	homotop
9, 9'	homotop
10, 10'	homotop
8, 8'	homotop
7, 7'	homotop

Dagegen verhalten sich die Protonen an den Methyl- und Methingruppen im gleichen Halbraum der *meso*-Verbindung **5B** enantiotop (s. Tab. 2-5).

Tab. 2-5. Topizität der Methyl- und Methin-Gruppen in **5B**.

Positionen	Topizität 5B (<i>meso</i> -Form)
9'', 10''	enantiotop
13', 14'	diastereotop
13'', 14''	diastereotop
11', 12'	diastereotop
11'', 12''	diastereotop
9, 10	diastereotop
9', 10'	diastereotop
13', 13''	enantiotop
14', 14''	enantiotop
12', 12''	enantiotop
11', 11''	enantiotop
9, 9'	enantiotop
10, 10'	enantiotop
8, 8'	enantiotop
7, 7'	enantiotop

Um die obigen Schlußfolgerungen zu untermauern, sind auch die Analysen der 2D-NMR-Spektren erforderlich. Hierbei können die Korrelationen aus den HMBC- und NOE-Spektren treffende Aussagen über die Konstitutionsisomerie machen, also die Frage beantworten, ob lineare oder gewinkelte Gerüste der cyclischen Myrtucommulone vorliegen. Insbesondere ist dies nützlich, wenn vorher keine präparative HPLC-Trennung der Stereoisomere stattgefunden hat.

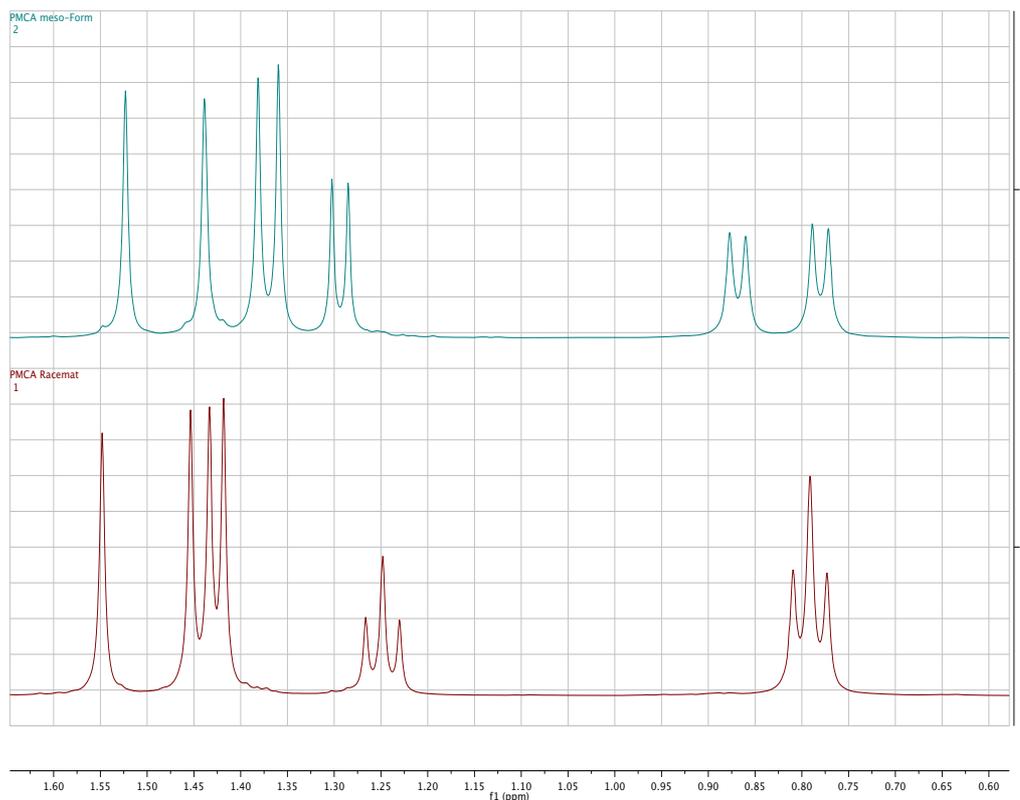


Abb. 2-36. Vergleich der Hochfeldbereiche der ¹H-NMR-Spektren der *meso*-Form und des Racemats des LPMCA (**5**).

Nachdem die Anordnung der Protonen zueinander und am Kohlenstoffgerüst mittels H,H- und C,H-Korrelationen bestimmt sind, kann man durch die Kopplung der Protonen zu benachbarten Kohlenstoffatomen aus dem HMBC-Spektrum die Verknüpfung der Kohlenstoffatome bestimmen und dadurch zwischen gewinkelter und linearer Form des PMCA unterscheiden. Dass es sich im vorliegenden Fall um die lineare Form handelt, also Verbindung **5** und nicht Verbindung **12** vorliegt, zeigen die ²J und ³J Kopplungen der Methinprotonen ($\delta = 4,67$ ppm) an C-7 und C-7'. Diese beide Protonen koppeln symmetrisch mit den *ortho*-, *meta*- und *para*-Positionen des Acylphloroglucinkerns (s. Abb. 2-37). Im Gegensatz dazu entstehen aus doppeltalkylierten Dimedon- und Indandion-Derivaten nach Cyclisierung die gewinkelten Pentacylen, wie in Abschnitt 2.10 gezeigt wird.

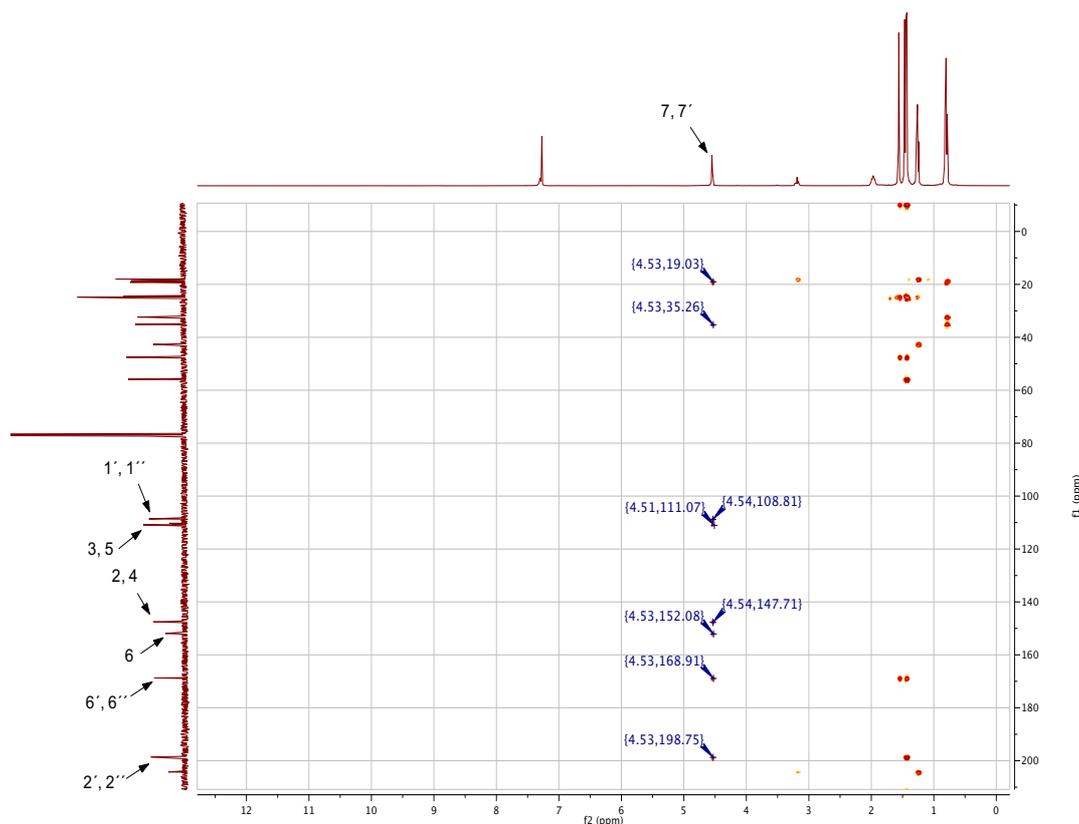


Abb. 2-37. HMBC-Spektrum der Verbindung **5A** mit den Korrelationen des Protons 7 und 7'.

Wäre eine gewinkelte Form vorhanden, würde man einen Unterschied im HMB-Kopplungsmuster der Protonen 7 und 7' beobachten, wie es AHMAD für die Struktur von MCE (**12**) beschreibt [72]. Laut dieser Arbeit entstehen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei Dubletts mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung für die Methinprotonen an C-7 und C-7'. Ebenfalls unterschiedlich koppeln, laut HMBC-Spektrum, die gleichen Protonen mit den Kohlenstoffatomen des Acylphloroglucinkerns (s. Abb. 2-38).

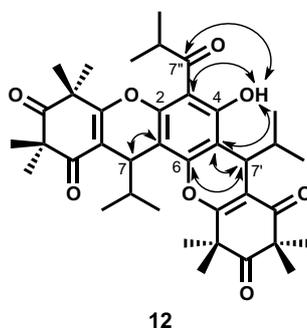


Abb. 2-38. Wichtigste HMB-Korrelationen des gewinkelten PMCA bzw. MCE (**12**) laut AHMAD [72].

Zusätzlich koppelt das Proton an der 4-OH-Gruppe mit den aromatischen Kohlenstoffatomen

und dem Carbonyl-C der Acylgruppe. Diese Art der Kopplung ist indessen bei der linearen Form des PMCA (**5**) nicht festzustellen.

Um die Kopplungen durch den Raum zu bestimmen, wird das Proton der 6-OH-Gruppe bei $\delta = 7,30$ ppm als Bezugspunkt festgelegt und dessen NOE-Korrelationen zu den Methinprotonen 7/7' und 8/8' als Indiz für die gewinkelte Form des PMCA angenommen. Dabei beobachtet man erwartungsgemäß eine schwache Korrelation des phenolischen Protons zu den Methinprotonen, wie in Abb. 2-39 zu sehen ist. Das gewinkelte PMCA **12** würde theoretisch eine NOE-Kopplung des 4-OH-Protons nur zu den Protonen 7' und 8' zustandebringen.

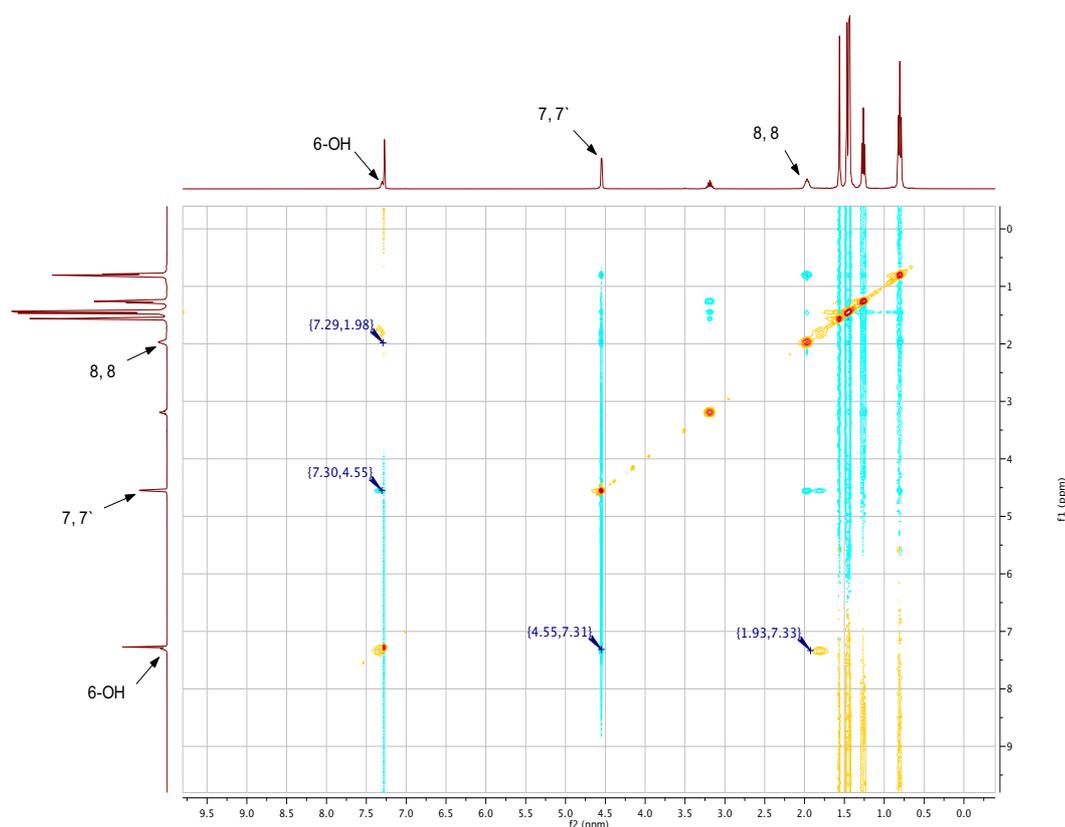


Abb. 2-39. NOE-Korrelationen des 6-OH Protons zu den Methinprotonen 7, 7' und 8, 8' des LPMCA (**5**).

Mit dieser Methode wurden zweierlei erreicht. Einerseits kann durch die Derivatisierung eine eindeutige Strukturaufklärung durchgeführt werden und so Rückschlüsse auf die Ursprungsstruktur gezogen werden. Somit kann bestätigt werden, dass die im vorangegangenen Abschnitt vorgestellte Synthese tatsächlich Myrtucommulon A (**1**) hervorbringt, welches identisch mit dem Naturstoff ist. Andererseits ist festzustellen, dass bei der Derivatisierung nach der säurevermittelten Cyclisierungsreaktion nur das lineare Konstitutionsisomer des MCA (**1**) entsteht und dieses auch mit NMR-spektroskopischen Untersuchungen belegt werden kann.

Einem glücklichen Zufall ist zu verdanken, dass trotz zahlreicher erfolgloser Versuche synthetisches MCA (**1**) zu kristallisieren, es dennoch gelang, aus einer Aceton- d_6 -Lösung, die zu-

vor für NMR-Messungen verwendet wurde, Kristalle zu erhalten. Da es sich beim synthetischen Produkt um ein Gemisch aus Stereoisomeren handelt, sind die Isopropylgruppen an den Methingruppen C 7 und C 7' entsprechend den möglichen Isomeren fehlgeordnet und wurden als Split-Modell behandelt. Die ORTEP-Darstellung der röntgenkristallographischen Messung dieser Kristalle ist in Abb. 2-40 aus Gründen der Übersichtlichkeit als die *meso*-Form gezeigt, wobei beide Isopropylgruppen nach hinten zeigen. Dessen ungeachtet werden jedoch eindeutig die bereits gewonnenen Erkenntnisse über die Struktur des synthetischen MCA (1) und den Erfolg der Naturstoffsynthese bestätigt.

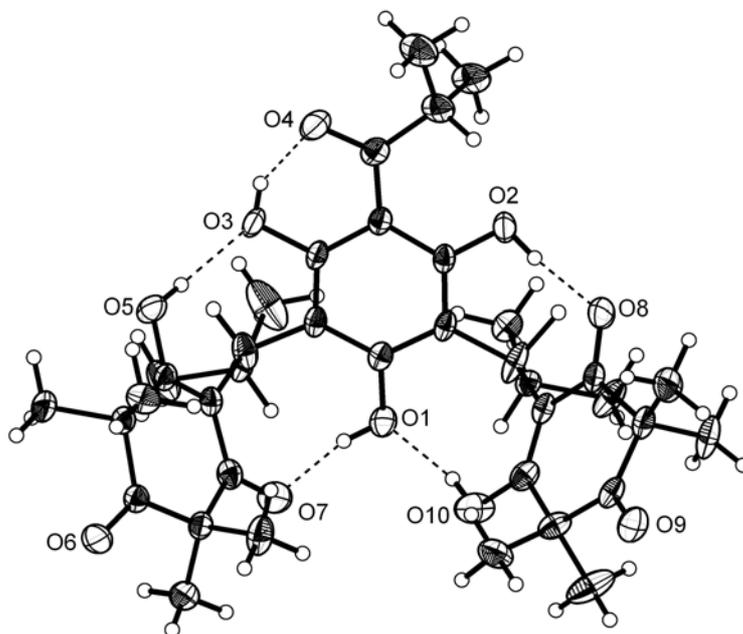


Abb. 2-40. ORTEP-Darstellung der Molekülstruktur der synthetischen *meso*-Form des Myrtucommulons A (1).

2.5 Versuche zur Bestimmung der Stereochemie der Myrtucommulone

Eine weiterführende Strukturaufklärung wurde unternommen, um die Konformation der Stereozentren des natürlichen MCA (**1**) zu bestimmen. Dazu wurde zunächst versucht, die spezifische optische Rotation des Naturstoffes und dessen cyclischen Derivate zu bestimmen. Es sei nochmal erwähnt, dass bereits durch HPLC und NMR-Spektroskopie herausgefunden wurde, dass auch das natürliche Myrtucommulon A (**1**) nach der dehydratisierenden Cyclisierung kein einheitliches Produkt lieferte, das auf ein einzelnes Stereoisomer hinwies (vgl. Abb. 2-33). Es konnte bei allen Proben nur sehr geringe Drehwerte festgestellt werden, deren Betrag um dem Schwankungsbereich des Nullpunktes der Geräte lag. Es konnten dadurch die veröffentlichten Literaturwerte [23, 27] nicht bestätigt werden und auch nicht, ob der Naturstoff überhaupt einen Drehwert aufweist. Dies bedeutet aber nicht, dass ein Naturstoff, der einen Drehwert gleich Null hat, achiral ist, sondern dass er unmessbar klein sein kann.

Aus diesem Grund wurde die Methode des circularen Dichroismus (CD) als empfindlichere Messmethode in Betracht gezogen. Ausgehend von der Überlegung von QUINN *et al.*, dass die Myrtucommulone aufgrund von Atropisomeren-Effekten eine optische Drehung zeigen [27], wurden zunächst die optischen Antipoden des Binols, die aufgrund der Atropisomerie chiral sind, als Referenzen vermessen. Die Messung des natürlichen MCA (**1**) zeigte im Vergleich dazu eine geringe Eliptizität in den negativen Bereich. (s. Abb. 2-41).

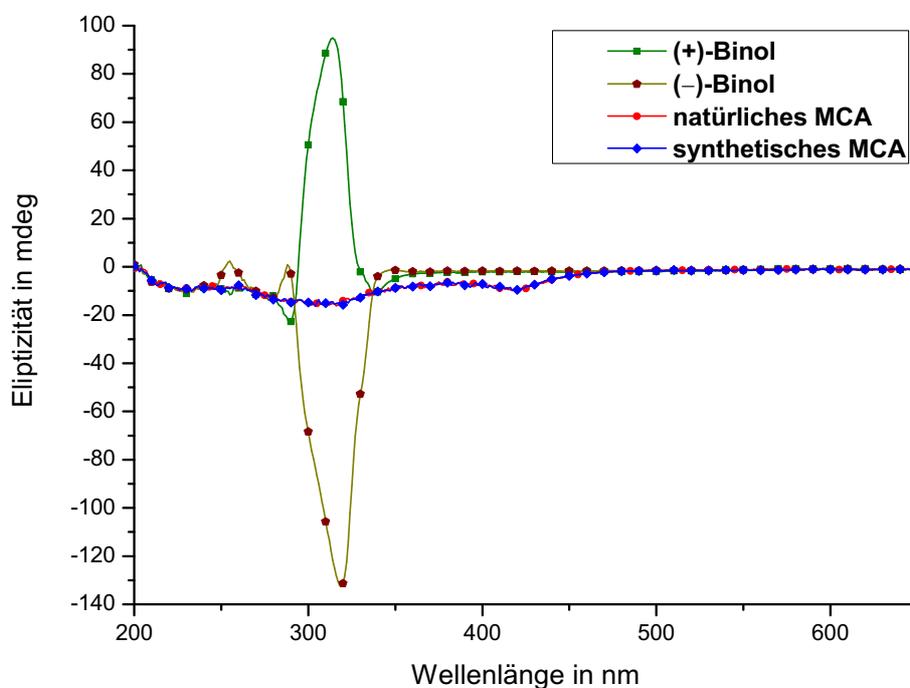


Abb. 2-41. Überlagerte CD-Spektren der Antipoden des Binols und des natürlichen und synthetischen MCA (**1**).

Die Messung des synthetischen MCA (**1**) zeigte ein nahezu identisches CD-Spektrum mit der des natürlichen MCA (**1**). Auch aus diesen Ergebnissen konnte nicht eindeutig bestätigt werden, dass der Naturstoff aus einem reinen Enantiomer besteht und ob die Pflanze ein bevorzugtes Stereoisomer herstellt. Dass die Literaturquellen [23, 27] messbare Drehwerte für die isolierten Myrtucommulone angeben, kann daran liegen, dass womöglich kein einheitlich sauberer Naturstoff isoliert wurde und chirale Verunreinigungen die Messdaten der Polarimetrie verfälscht hatten.

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Absolutkonfiguration eines Naturstoffs ist die anomale Streuung im Rahmen einer Röntgenstrukturanalyse [73]. Dazu muss in einem nicht-zentrosymmetrischen Kristall ein Schweratom – schwerer als Schwefel – vorhanden sein, das dazu führt, dass dadurch das Friedelsche Gesetz gebrochen wird und eine anomale Streuung stattfinden kann. Aus den Differenzen der daraus resultierenden Reflexe sind Berechnungen durchführbar, die die Bestimmung der Absolutkonfiguration der Stereozentren ermöglicht.

Eine Möglichkeit ein Schweratom (z.B. Chlor) in die Struktur des natürlichen MCA (**1**) einzuführen, ist beispielsweise durch eine Acetylierung einer OH-Gruppe mit Chloracetylchlorid. Es ist erneut zu bedenken, dass natürliches MCA (**1**) womöglich aus einem Racemat bzw. einem Enantiomer und der *meso*-Verbindung besteht, wie es durch die Strukturaufklärung der Produkte der dehydratisierenden Cyclisierung zu Tage gelangt ist. Es bestünde auch die Gefahr, dass man bei einer Acetylierung des MCA (**1**) zu keinem einheitlichen Produkt gelangen würde, da mehrere OH-Gruppe für eine Reaktion in Frage kämen. Zusätzlich wäre auch eine NMR-spektroskopische Strukturaufklärung, als Bestätigung der Struktur des Produktes durchzuführen, die sich mit MCA (**1**) bzw. einem uncyclisierten Derivat schwierig gestaltet. Deshalb ist es empfehlenswert, das cyclische Produkt **5** des natürlichen MCA (**1**) in die einzelnen Stereoisomeren mittels präparativer HPLC zu trennen und anschließend die freie OH-Gruppe in Position 6 zu acetylieren und anschließend zu kristallisieren. Die Absolutkonfiguration der Stereozentren des cyclischen MCA, die man auf diese Weise bestimmen würde, wären auch für die acyclische Form des MCA (**1**) gültig.

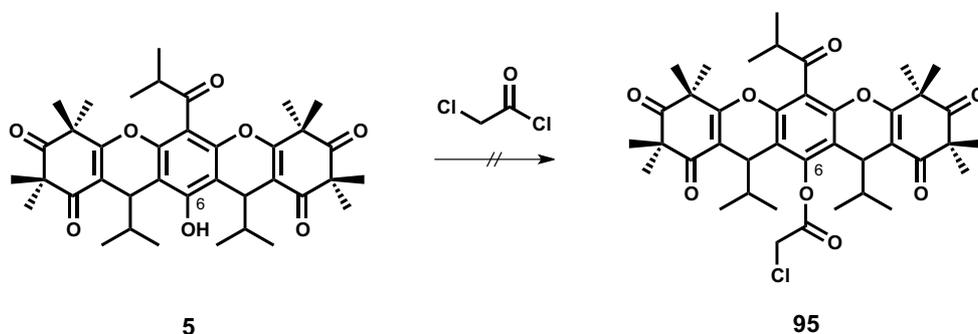


Abb. 2-42. Versuch der *O*-Acetylierung des LPMCA (**5**) in Position 6.

Bereits die Vorversuche zur Acetylierung des Stereoisomerengemisches mit Chloracetylchlorid

unter basischen Bedingungen (Pyridin [74] oder NaH in THF) zu Verbindung **95** zeigen, dass keine Reaktion stattfindet und das Substrat unverändert zurückgewonnen wird (s. Abb. 2-42). Dies könnte zweierlei Ursachen haben. Einerseits ist es möglich, dass das Phenolat nach der Deprotonierung nicht besonders nukleophil ist, oder gar kein Phenolat entsteht, sondern eine Umwandlung in ein Keton stattfindet, das keine *O*-Reaktivität bietet. Andererseits kann auch die sterische Hinderung durch die benachbarten Isopropylgruppen so groß sein, dass der Angriff des Phenolats an der Acylgruppe des Chloracetylchlorids unterbunden wird.

2.6 Versuche zur enantioselektiven Synthese des Myrtucommulons A (1)

2.6.1 Versuche mit chiralen Auxilliaren

Die Unkenntnis über die genaue Absolutkonfiguration des Naturstoffs ist dennoch kein Hindernis zur Entwicklung einer enantioselektiven Synthese. Myrtucommulon A (**1**) besitzt zwei Stereozentren, kann deshalb nur in drei Stereoisomeren auftreten; ein Enantiomerenpaar (*R,R*), (*S,S*) und die *meso*-Form ((*R,S*) bzw. (*S,R*)) (s. Abb. 2-43). Gelänge eine asymmetrische Synthese mit hoher Selektivität für eines dieser Stereoisomere, könnte ein Einfluß auf die biologische Wirkung bestimmt werden. Im ersten Fall könnte dadurch möglicherweise die Wirksamkeit des synthetischen enantiomerenreinen MCA (**1**) gegenüber dem racemischen Naturstoff gesteigert werden. Desweiteren könnte man ergründen, welcher Mechanismus sich hinter der biologischen Wirkung verbirgt, ob die Targets vom MCA (**1**) stereoselektiv gehemmt werden oder nicht.

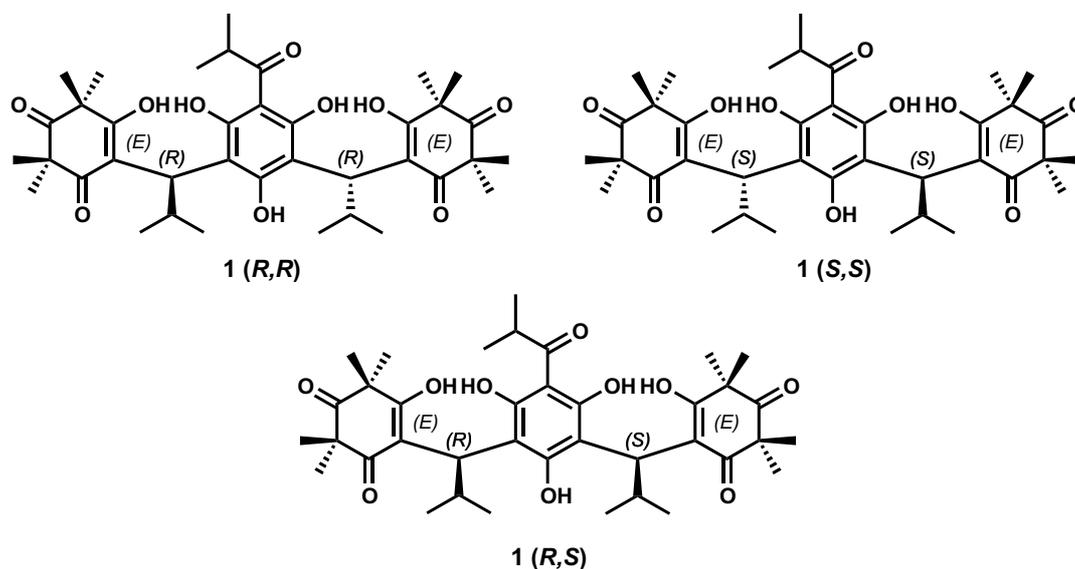


Abb. 2-43. Strukturen der Stereoisomere des Myrtucommulons A (**1**).

Als Angriffspunkt der stereoselektiven Synthesen wird die basenkatalysierte Michael-Addition des Isobutyrylphloroglucinols (**20**) an die Isobutylidensyncarpinsäure (**21**) gewählt. Hierfür wurde zunächst versucht, den stereoselektiven Angriff auf das Alkyden durch das Phloroglucinderivat mittels chiraler Auxilliare zu steuern. Als chirale Auxilliare dienen L-Prolinester, die entweder mit der Syncarpinsäure-Einheit oder mit dem Acylphloroglucin kovalent verknüpft werden und somit einen Halbraum abschirmen, so das nur ein bevorzugtes Enantiomer entstehen kann (vgl. Kapitel 1.4.5). Einige Voruntersuchungen ergaben bereits im frühen Stadium, dass statt der Verbindung **66** ein Produkt entsteht, welches keine Mannich-Reaktion mit Isobutyraldehyd eingeht (s. Abb. 2-44).

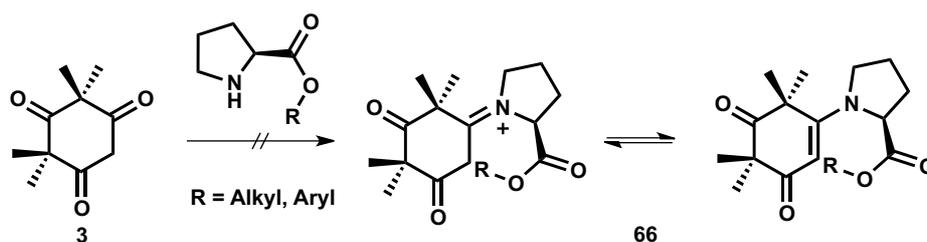


Abb. 2-44. Versuch zur Synthese der Verbindung **66**.

In einer parallelen Arbeit wurde von CHARPENTIER herausgefunden, dass bei einer Reaktion zwischen einem Hydrazin und Syncarpinsäure (**3**) kein Hydrazone vom Typ der Verbindung **96** synthetisierbar ist [75] (s. Abb. 2-45). Vermutlich spielen hierbei die sterischen Hinderungen durch die Methylgruppen und die Induktiven Effekte, die zur Verminderung der Elektrophilie an den Positionen 2 und 6 eine große Rolle, denn bei vergleichbaren Reaktionen z. B. mit 1,3-Cyclohexandion konnten die entsprechenden Hydrazone synthetisiert werden [76].

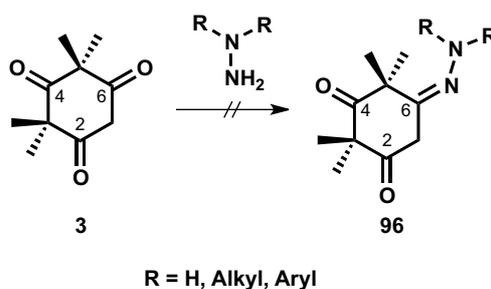


Abb. 2-45. Versuche zur Synthese eines Syncarpinsäurehydrazons.

Aus diesen Gründen bestand auch keine Hoffnung, dass eine Reaktion zwischen der Isobutyryl-L-proline (21) und einem L-Prolineester stattfindet, zumal das Alkyliden **21** für seine kurze Lebensdauer bekannt ist und eine schnelle Kondensation unter milden Bedingungen ausgeschlossen ist.

Alternativ dazu könnte man ein chirales Auxilliar an Isobutyrylphloroglucin (**20**) anbringen. Dieses würde die π - π -Stapelwechselwirkungen zwischen einem L-Prolinebenzylester – als Auxilliar am Acylrest – und dem Phloroglucinkern ausnutzen, so dass das Acylphloroglucin (**20**) zwischen den Angriffseiten der Michael-Addition diskriminiert (vgl. Abb. 1-44 in Abschnitt 1.4.5).

Es mußte erneut festgestellt werden, dass die säurekatalysierte Reaktion zwischen L-Prolinebenzylester (**97**) und Isobutyrylphloroglucin (**20**) nicht zum erwünschten Produkt **68** führt (s. Abb. 2-46). Trotz einiger Literaturbeispiele [77], die erfolgreiche Synthesen von Iminen/Enaminen aus aromatischen Ketonen beschreiben, finden sich keine geeigneten Beispiele, die über ähnliche Enamine von Acylphloroglucinen berichten.

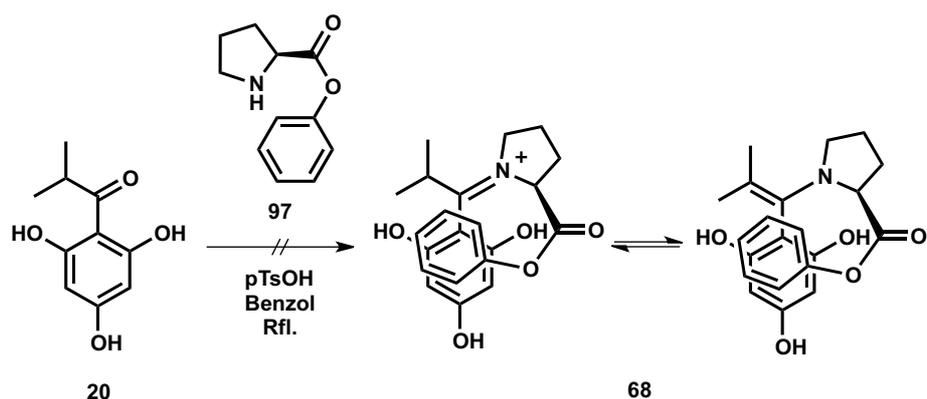


Abb. 2-46. Versuch zur Synthese der Verbindung 68.

Erneut bietet die Arbeit von CHARPENTIER eine Erklärung für das Misslingen der Reaktion. In dieser Arbeit wurden die chiralen Prolinderivate durch Enders-Reagenzien (*N*-Aminopyrrolidine) als Auxilliare ersetzt. Es wurde festgestellt, dass die Hydrazine nicht an der Carbonylgruppe des Acylrestes zum Hydrazon **98** reagieren, sondern eine *ipso*-Substitution der OH-Gruppe an C-6 eingehen, um Verbindung **99** zu bilden [75] (s. Abb. 2-47).

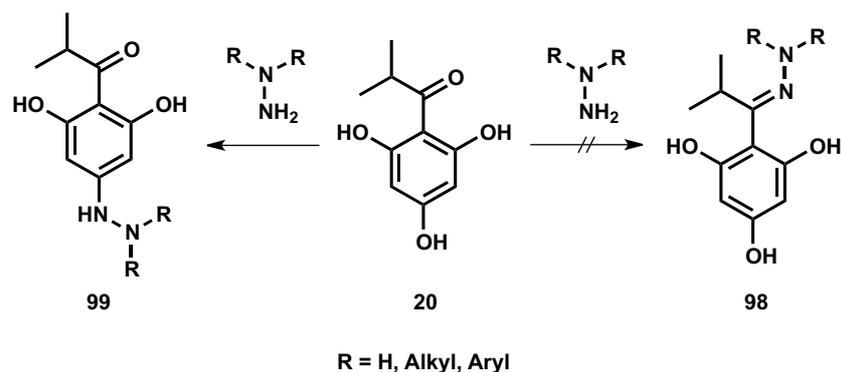


Abb. 2-47. Unerwünschte Nebenreaktion zwischen Isobutyrylphloglucin (**20**) und Hydrazinderivaten.

2.6.2 Untersuchungen der enantioselektiven Katalyse durch Poly-L-Leucin

In Abschnitt 1.4.5 wurde die Vermutung aufgestellt, dass es möglich wäre, auch durch nicht-kovalente Bindungen eine chirale Information auf die Michael-Addition des Isobutyrylphloglucins (**20**) an Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) zu übertragen, um so MCA (**1**) stereoselektiv zu synthetisieren.

Es sollte möglich sein, die Bedingungen der Juliá-Colonna-Epoxidierung [58] auf die enantioselektive Synthese des Myrtucommulons A (**1**) anzuwenden. Dabei könnten die Wasserstoff-Akzeptor und -Donor-Wirkungen kurzer Poly-L-Leucin-Helices ausgenutzt werden, um das Substrat so zu koordinieren, dass nur eine Seite angreifbar wird und so nur ein Stereoisomer entsteht. Es ist anzunehmen, dass zunächst nur eine Einfachaddition stattfinden darf, da sonst aufgrund einer Doppeladdition *meso*-MCA (*S,R* oder *R,S*) entstehen würde, da beide Angriffe von

der gleichen Seite erfolgen würden. Deshalb müsste man die Additionen nacheinander ablaufen lassen, um die unterschiedlichen enantiotopen Halbräume abzuschirmen (s. Abb. 2-48).

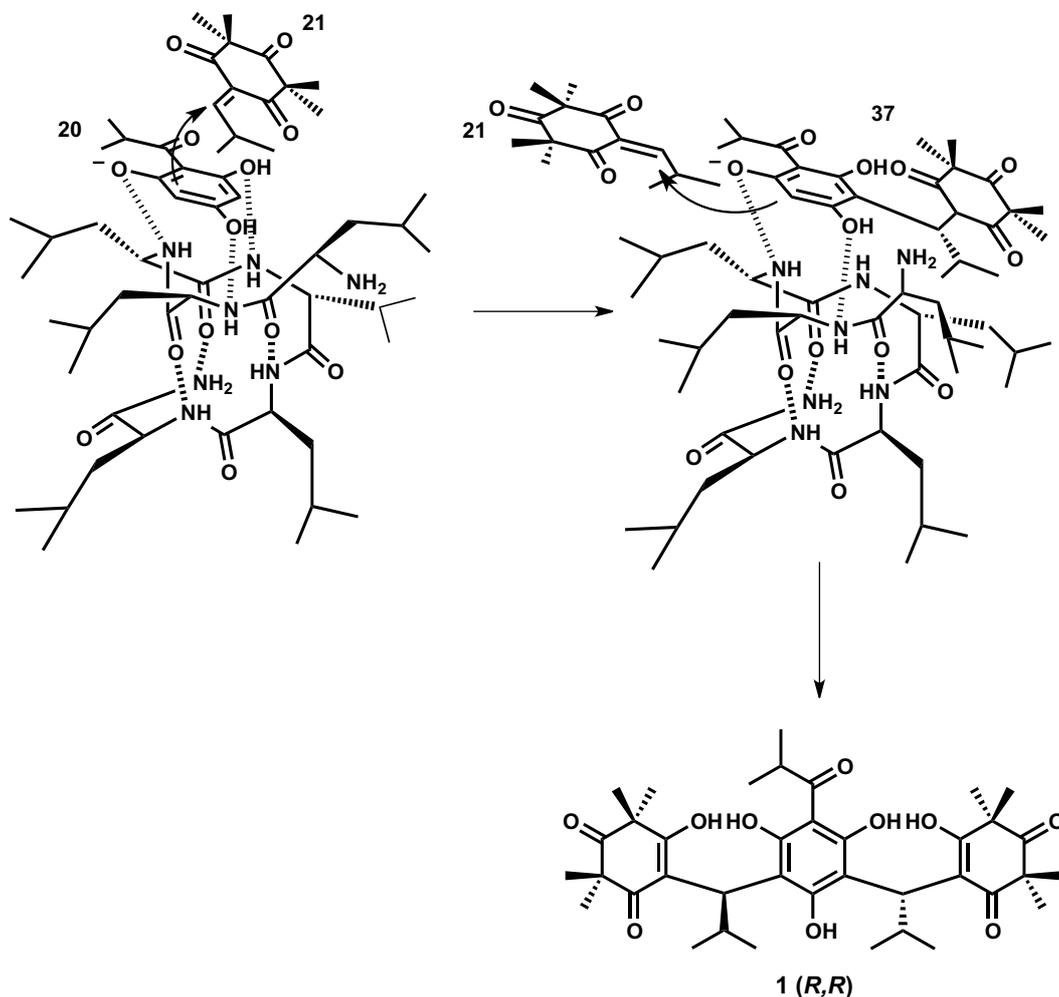


Abb. 2-48. Potentieller enantioselektiver Mechanismus der Poly-L-Leucin-katalysierten Michael-Addition zwischen IbPG (**20**) und Alkyliden **21** zu enantiomerenreines MCA (**1**).

Zur Darstellung des Katalysators wurde aus L-Leucin (**100**) zunächst L-Leucin-*N*-Carboxyanhydrid (Leu-NCA) (**101**) synthetisiert und durch Polykondensation Poly-L-Leucin (PLL) (**102**) gewonnen. Leu-NCA (**101**) entsteht in 87 % Ausbeute aus L-Leucin (**100**) und Diphosgen in Gegenwart von Aktivkohle [78] (s. Abb. 2-49).

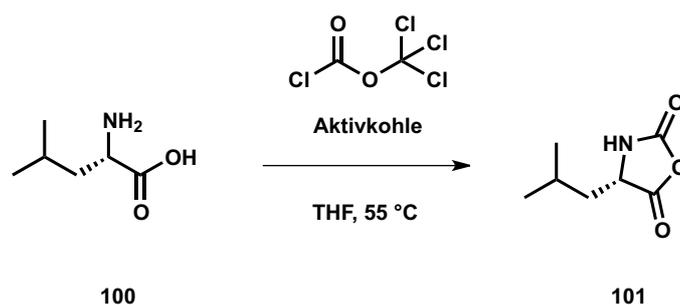


Abb. 2-49. Synthese des L-Leucin-*N*-Carboxyanhydrids (**101**).

Eine effiziente Variante Leu-NCA (**101**) in PLL (**102**) zu überführen, ist die Methode von GERLACH und Mitarbeiter [79], bei der die Polykondensation durch 1,3-Diaminopropan ausgelöst wird und PLL-Moleküle mit definierten Kettenlängen entstehen (s. Abb. 2-50).

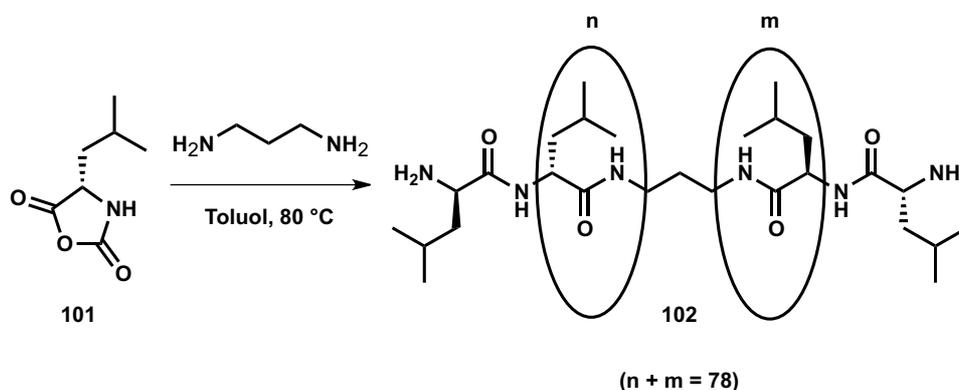


Abb. 2-50. Polykondensation des L-Leucin-*N*-Carboxyanhydrids (**101**) zu Poly-L-Leucin (**102**).

Da die Bedingungen der ursprüngliche Juliá-Colonna-Epoxidierung [80] wässrige, triphasische Reaktionsmischungen verwenden und diese für die Synthese des MCA (**1**) weder notwendig noch brauchbar sind, wird auf die optimierten Bedingungen, die von ROBERTS *et al.* [58] entwickelt wurden, zurückgegriffen. Dabei sind die biphasischen, wasserfreien Lösungen, der Einsatz von organischen Aminbasen (DBU) und eine hochaktive Form des an Kieselgel immobilisierten PLL (**102**) ausschlaggebend für die Anwendung auf die Michael-Addition des Isobutyrylphloroglucins (**20**) an die Isobutyridensyncarpinsäure (**21**).

Mit dem synthetisierten und immobilisierten Katalysator wurde zunächst Chalkon unter biphasischen Juliá-Colonna-Bedingungen epoxidiert. Die Ausbeuten und Drehwerte der Produkte stimmten mit den Literaturwerten zufriedenstellend überein und bewiesen die enantioselektive katalytische Aktivität des SiO₂-PLL.

Die basenvermittelte (DBU) Michael-Addition des Acylphloroglucins **20** an das Alkyliden **21** in Gegenwart des immobilisierten Poly-L-Leucins (**103**) lieferte ein 1:1 Gemisch aus MCA (**1**) und Norsemyrtucommulon (**37**) (s. Abb. 2-51).

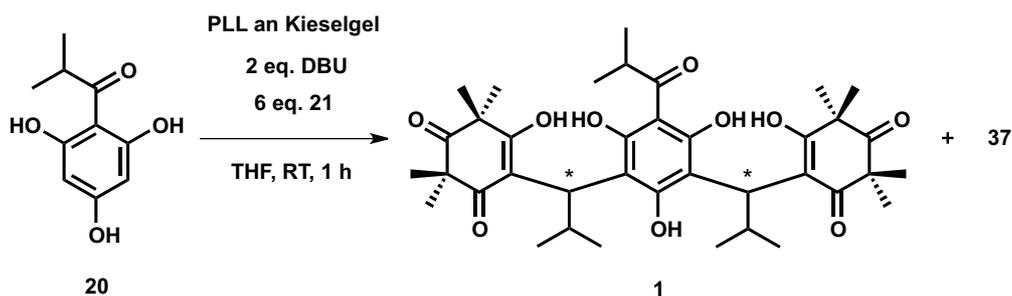


Abb. 2-51. Synthese des MCA (**1**) und NSMC (**37**) in Gegenwart des PLL (**103**).

Die Drehwertmessungen ergaben jedoch, dass weder das erwünschte Produkt **1** noch das Nebenprodukt **37** optische Aktivität aufwiesen. Die Messung des circularen Dichroismus zeigte auch, dass das MCA (**1**) aus der Synthese in Gegenwart des chiralen Katalysators PLL (**102**) kein Unterschied im CD-Spektrum gegenüber des natürlichen und racemisch synthetisiertem MCA (**1**) erkennen lässt. Die Intensitäten die im Spektrum zu beobachten sind, reichen auch nicht aus um die Substanzen als enantiomerenrein bzw. enantiomerenangereichert zu klassifizieren, denn im Vergleich zu optisch aktivem Binol (vgl. Abb. 2-41) sind die erhaltenen Elliptizitäten mit Werten um 15 Miligrad verschwindend gering (s. Abb. 2-52).

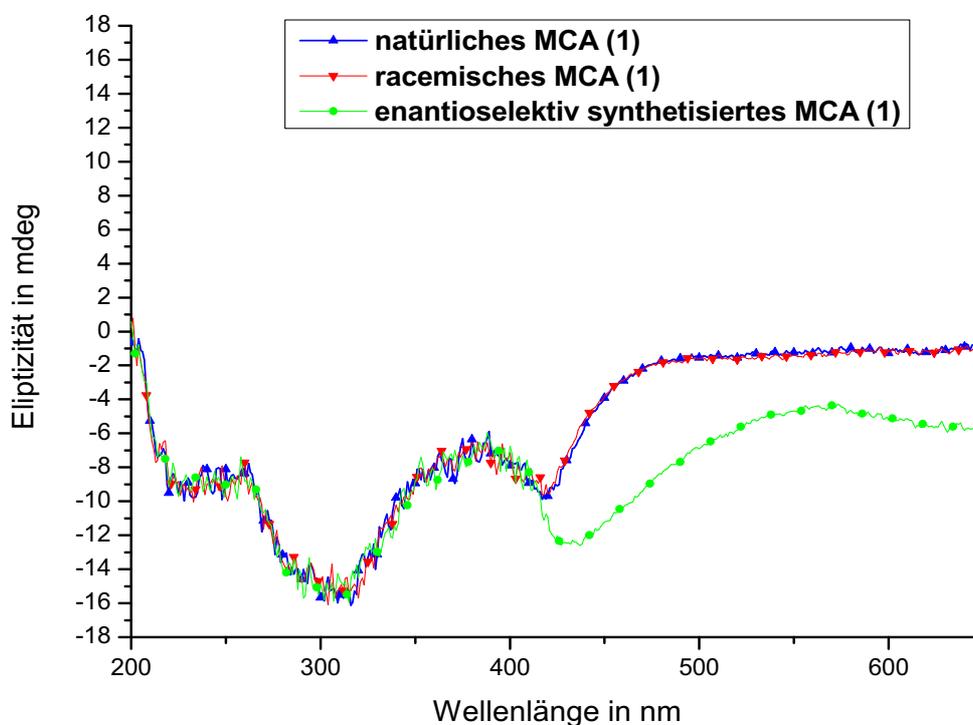


Abb. 2-52. Vergleich der CD-Spektren des natürlichen (blau), racemisch synthetisierten (rot) und in Gegenwart des chiralen Katalysators PLL (**102**) synthetisiertes Myrtucommulon A (**1**) (grün).

Um die Ergebnisse der enantioselektiven Synthese zu überprüfen, wurde das Produkt **1** und Nebenprodukt **37** säurevermittelt zu PMCA (**5**) und MCB (**2**) cyclisiert und per HPLC untersucht. Man erhält Chromatogramme, die sich von denen in Abschnitt 2.4 nicht unterscheiden, d.h. es sind jeweils zwei Peaks zu erkennen, die auf ein Enantiomergemisch und eine *meso*-Verbindung hindeuten, wie in Abschnitt 2.4 durch die Auswertung der NMR-Spektren gezeigt wurde.

Aus diesen Ergebnissen ist der Schluß zu ziehen, dass bei dieser Art der enantioselektiven Synthese ein Stereoisomergemisch entsteht, der unkatalysierten Synthese gleichend. Die Gründe hierfür, liegen womöglich an der Unfähigkeit des Poly-L-Prolins (**102**), das Isobutyrylphloroglucin (**20**) effektiv zu koordinieren, so dass es zu keiner Diskriminierung der enantiotopen Halbräume bei der Michael-Addition kommt. Vermutlich kommt es zu gar keiner Wasserstoff-Brücken-Bindung zwischen Katalysator und Substrat, wie es die Literatur für die Substrate der Juliá-Colonna-Epoxidierung beschreibt und auch eigene einfache Molekülmodellierungen mit dem Programm CS ChemBio3D Ultra 11.0 ergaben. Somit scheint aus diesen Versuchen hervorzugehen, dass die enantioselektive Katalyse durch PLL (**102**) nicht zu einer stereoselektiven Michael-Reaktion führt.

2.7 Versuche zur Optimierung der Myrtucommulon-Synthese

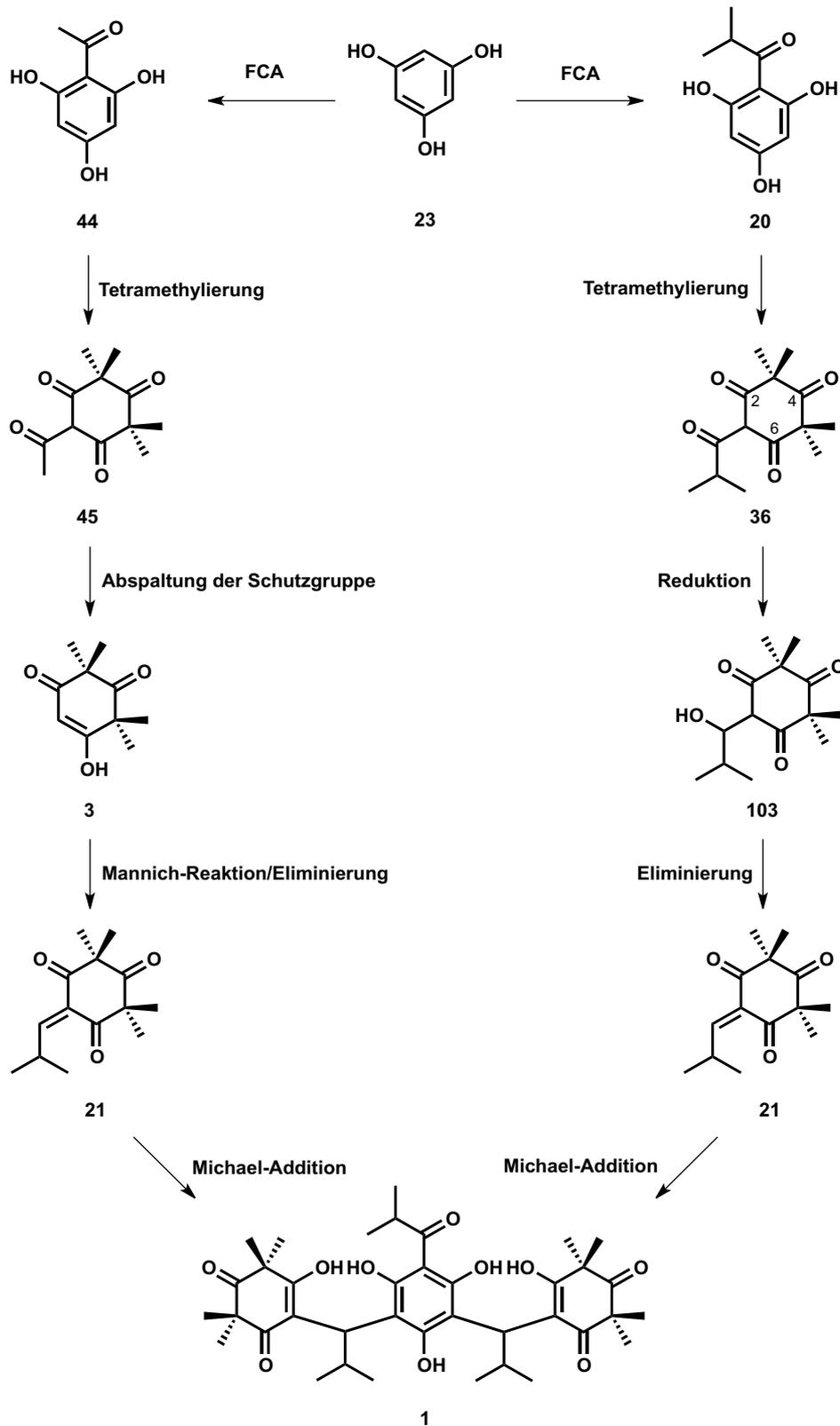


Abb. 2-53. Vergleich der MCA-Synthesewege. Links: bestehender Syntheseweg. Rechts: potentieller optimierter Syntheseweg.

In der vorangegangenen Abb. 2-53 sind links der bestehende Syntheseweg zum MCA (**1**) dargestellt und rechts ein potentiell verbesserter Syntheseweg postuliert. Mit dem Zweck, Isobutyrylphloroglucin (**20**) als Vorstufe für die Isobutyrylidsyncarpinsäure (**21**) zu verwenden und so einen abgeänderten Weg zur Synthese des MCA (**1**) zu entwickeln, wurde versucht durch eine Reduktion des Ketons **36** den Alkohol **103** zu erzeugen. Es wurde vorausgesetzt, dass die Carbonyl-Gruppen 2, 4 und 6 des Rings nicht reduziert werden weil erstens Angriffe gängiger Reduktionsmittel durch sterische Hinderung der Methylgruppen verhindert werden und zweitens die enolisierbaren Carbonylgruppen im Ring gegenüber der Carbonylgruppe der Acylgruppe weniger elektrophil wären, so dass eine chemoselektive Reduktion stattfinden könnte. Anschließend könnte Verbindung **103** nach den gängigen Methoden (z. B. Martin-Reagenz oder Burgess-Reagenz) dehydratisiert werden, um das Alkylden **21** zu erhalten. Auf diese Weise könnte die gesonderte Herstellung der Syncarpinsäure umgangen werden und womöglich die Gesamtausbeute der Myrtucommulon-Synthese erhöht werden.

Die Tetramethylierung des IbPG (**20**) mit Methyljodid in Natriummethanolat-Lösung zu Isobutyrylsyncarpinsäure (auch als Flaveson bekannt) (**36**) findet in einer Ausbeute von 85 % statt (s. Abb. 2-54).

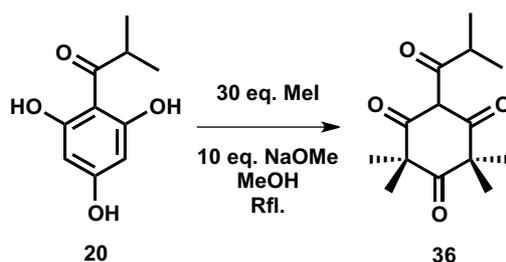
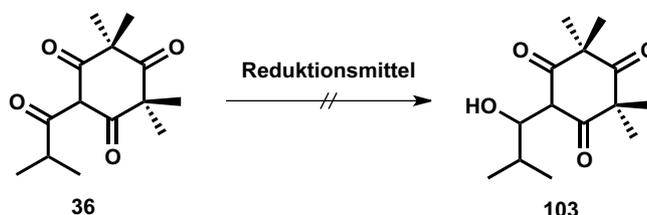


Abb. 2-54. Tetramethylierung des Isobutyrylphloroglucins (**20**) zu Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**).

Zur Reduktion des Ketons zum sekundären Alkohol wurden die gängigen Reduktionsmittel LiBH_4 , NaBH_4 , BH_3 , LiAlH_4 , Al/Hg , Pd/C/H_2 unter den unterschiedlichsten Bedingungen untersucht, es fand jedoch keine Reaktion statt und man erhielt allenfalls das Edukt **36** unverändert zurück (s. Abb. 2-55).



Reduktionsmittel: $\text{LiBH}_4/\text{MeOH}$, $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$; $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$; BH_3^*THF ; $\text{Al/Hg}/i\text{PrOH}$, Pd/C/H_2 p = 4 bar, 50 bar

Abb. 2-55. Versuche zur Reduktion der Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**) zu Alkohol **103**.

Der Versuch, die Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**) durch eine reduktive Aminierung in das Mannich-Addukt **65** und anschließend durch Säureeinwirkung in die Isobutylidensyncarpinsäure (**21**) zu überführen, schlägt auch fehl (s. Abb. 2-56).

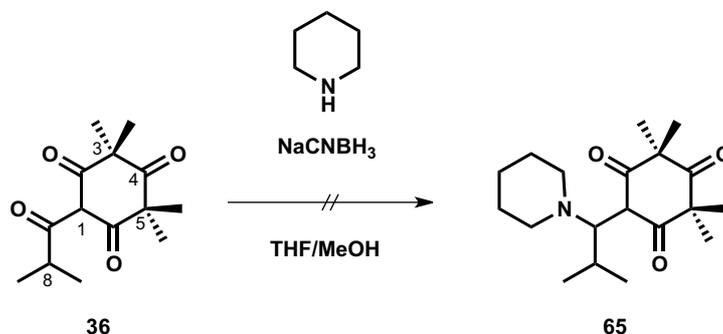


Abb. 2-56. Versuch der reduktiven Aminierung der Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**).

Dass diese Reaktionen misslingen, ist auf die ähnlichen elektronischen Verhältnissen wie im Falle des Isobutyrylphloroglucins (**20**) zurückzuführen (vgl. Abschnitt 2.6.1). Dies ist wieder an den NMR-Spektren zu erkennen. Da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kein Signal für das Proton an C-1 zu entdecken ist und für die Methylprotonen zwei Signale zu beobachten sind, handelt es sich um die Enol-Form der Isobutyrylsyncarpinsäure (**36**). Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Delokalisierung der Elektronen die Elektrophilie des Acyl-Carbonyl-Kohlenstoffs stark absenkt und vor einem nukleophilen Angriff gefeit machen. Dass aber das Carbonyl-Atom C-4, die für nukleophile Reaktionen offen steht, nicht angegriffen wird, liegt überwiegend an der sterischen Hinderungen, die durch die Methylgruppen in den Position 3 und 5 verursacht wird.

2.8 Synthese der Myrtucommulone B – I (2, 10 – 16)

2.8.1 Synthese des Myrtucommulons B (2)

Myrtucommulon B (**2**) wurde bisher nur als eines der Nebenprodukte der Eintopfreaktion zur Synthese des Myrtucommulon A (**1**) erhalten (vgl. Abb. 2-25 in Abschnitt 2.3.1). Um MCB (**2**) als Hauptprodukt in guten Ausbeuten zu erhalten, wird die Alkylierung des Isobutyrylphloroglucins (**20**) mittels Michael-Addition an Isobutyrylidensyncarpinsäure (**21**) zu Norsemimyrtucommulon (**37**) durchgeführt und anschließend säurevermittelt dehydratisierend cyclisiert (s. Abb. 2-57).

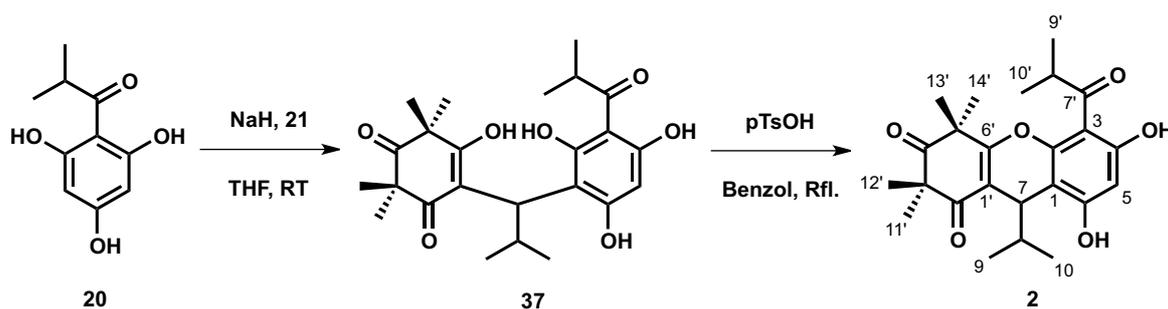


Abb. 2-57. Synthese des Myrtucommulons B (2).

Um die Doppelalkylierung der IbPG (**20**) zu MCA (**1**) zu vermeiden, muss darauf geachtet werden, dass keine überschüssigen Äquivalente bzw. zu hohe Konzentrationen an Isobutyrylidensyncarpinsäure (**21**) in der Reaktionsmischung vorhanden sind. Die Variante, bei der nur ein Äquivalent Alkyliden **21** zugegeben wird, ist wegen der schnellen Isomerisierung unbrauchbar, da dadurch kein vollständiger Umsatz des Acylphloroglucins zu NSMC (**37**) stattfindet. Die besten Ausbeuten erreicht man, wenn zwei bis drei Äquivalente Alkyliden **21** portionsweise zum deprotonierten Isobutyrylphloroglucin (**20**) gegeben werden. Auf diese Weise kann man davon ausgehen, dass mindestens ein Äquivalent Isobutyrylidensyncarpinsäure (**21**) auf ein Äquivalent Isobutyrylsyncarpinsäure (**20**) kommt und keine Doppelalkylierung zum MCA (**1**) stattfindet. Die Ausbeuten dieser Reaktion schwanken zwischen 85 und 95 %.

Die dehydratisierende Cyclisierung des NSMC (**37**) zu MCB (**2**) wird nach der bestehenden Methode durchgeführt und man erreicht eine Ausbeute von 82 %.

Der Strukturbeweis, dass es sich hierbei um das Regioisomer **2** und nicht um **9** handelt (vgl. Abb. 1-5 und Abb. 1-8 in Abschnitt 1.3.1), gelingt durch die Röntgenkristallstrukturanalyse eines geeigneten MCB-Kristalls (s. Abb. 2-58).

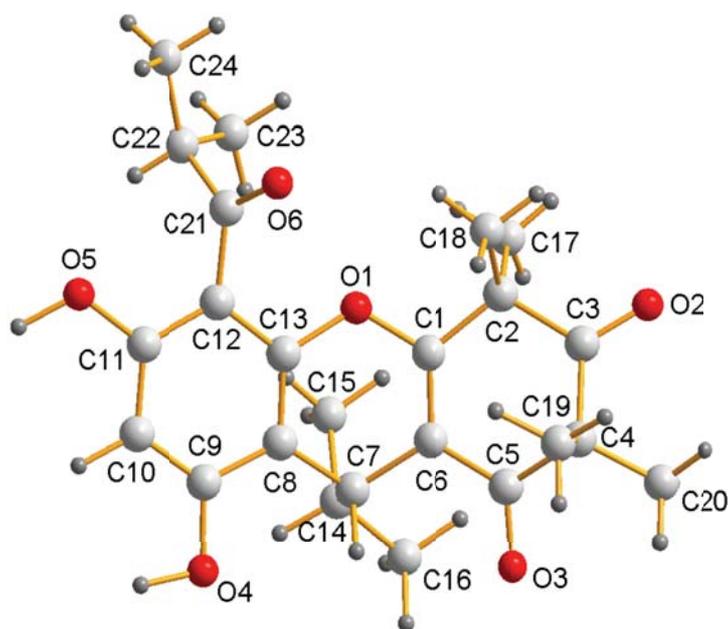


Abb. 2-58. Röntgenkristallstruktur (Stäbchenmodell) des Myrtucommulons B (2).

2.8.2 Synthese des Myrtucommulons C (10)

Ausgehend von Myrtucommulon B (2) ist es möglich, durch eine zweite Michael-Addition Myrtucommulon C (10) zu erhalten (s. Abb. 2-59). Die Ausbeute dieser Reaktion ist, wie bei der Synthese des MCA (1), quantitativ.

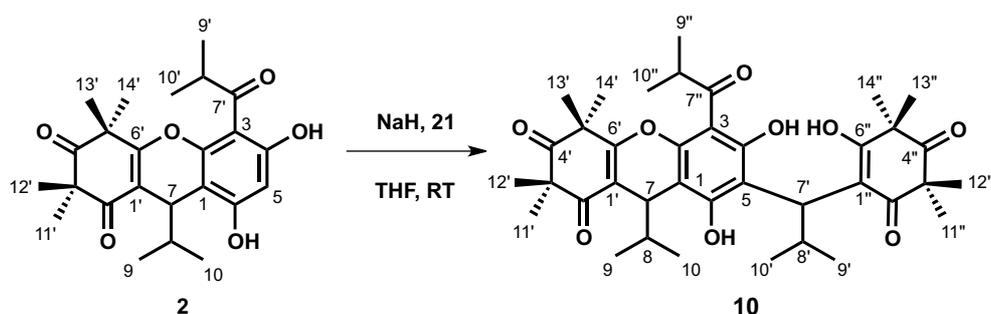


Abb. 2-59. Synthese des Myrtucommulons C (10).

Die Auswertung der NMR-Spektren gestaltet sich ähnlich schwierig wie im Falle des MCA (1). Aufgrund der halbseitigen Cyclisierung sind mehrere Rotamere in Lösung, die die Aufnahme eindeutiger ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren verhindern. So zum Beispiel enthält das ^{13}C -NMR-Spektrum mehr als 50 Signale eines Moleküls mit 38 C-Atomen. Diese Tatsache machten eine eindeutige Zuordnung der Protonen und Kohlenstoffatome durch H,H-COSY, HSQC und HMBC nahezu unmöglich. Vergleiche mit Literaturangaben [23, 72] sind aufgrund nicht abgebildeter Spektren zwecklos.

Möchte man dennoch empirisch bestätigen, dass die erwünschte Struktur entstanden ist, reicht es im Prinzip aus, die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des MCB (**2**) und des MCC (**10**) zu vergleichen. Obwohl das Spektrum des MCC (**10**) ähnlich komplex ist, wie das des MCA (**1**), stellt man fest, dass das aromatische Proton mit $\delta = 6,29$ am C-5 des Eduktes MCB (**2**) im Spektrum des Produktes nicht mehr vorhanden ist und somit darauf hinweist, dass die Verknüpfung zur Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) an dieser Stelle stattfindet. Zusätzlich bestätigen hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) die berechnete Masse für die Summenformel $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_9$.

2.8.3 Synthese des Myrtucommulons F (**13**)

Die Synthese des Myrtucommulons F (**13**) verläuft prinzipiell nach dem gleichen Muster wie die Synthese des Myrtucommulons A (**1**). Der Unterschied in der Struktur besteht einzig in dem Rest der Acylgruppe am Phloroglucinkern.

Hexanoylphloroglucin (**73**) reagiert in Gegenwart von Natriumhydrid und vier bis sechs Äquivalenten frisch hergestellter Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) zu Myrtucommulon F (**13**) in quantitativer Ausbeute (s. Abb. 2-60).

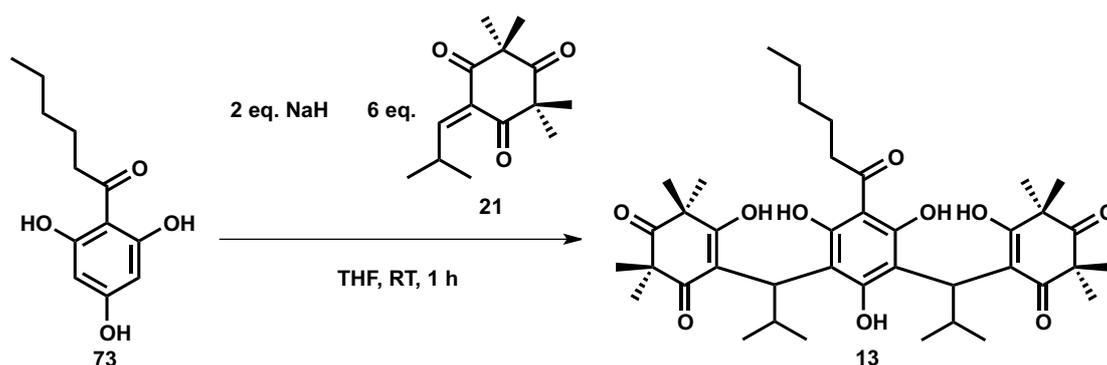


Abb. 2-60. Synthese des Myrtucommulons F (**13**).

PMCF (**104**) wird ebenfalls durch säurevermittelte dehydratisierende Cyclisierung synthetisiert (s. Abb. 2-61) und dient der Analyse der 1D und 2D-NMR-Spektren zum Strukturbeweis des synthetischen MCF (**13**) (vgl. Abschnitt 2.4).

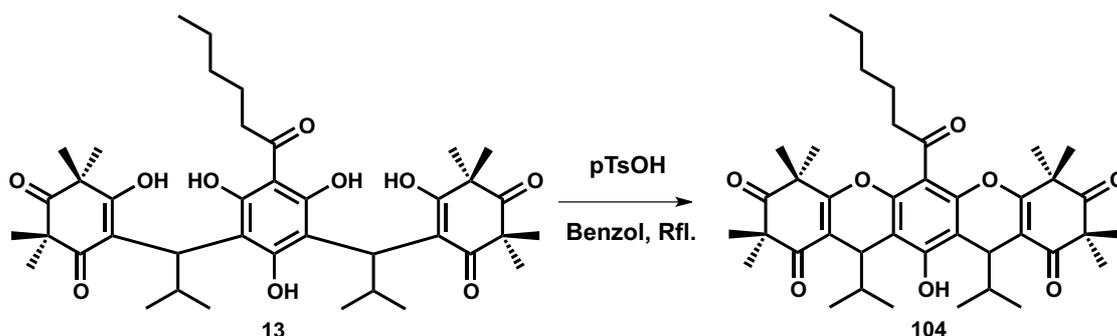


Abb. 2-61. Cyclisierung des MCF (**13**) zu PMCF (**104**).

2.8.4 Synthese des Myrtucommulons H (15)

Myrtucommulon H (15) unterscheidet sich von Myrtucommulon F (13) dadurch, dass eine Isopropylgruppe an der Methinbrücke die den Phloroglucinkern an den Syncarpinsäure-Rest bindet, durch eine Isovalerylgruppe ersetzt ist.

Durch Einfachalkylierung des Hexanoylphloroglucins (73) mit Isobutylidensyncarpinsäure (21) wird zunächst Norsemyrtucommulon F (105) in 87 % Ausbeute hergestellt. Die darauffolgende zweite Alkylierung mit Isovaleridensyncarpinsäure (106) erzeugt MCH (15) in 96 % Ausbeute (s. Abb. 2-62). Die Synthese des Alkylidens 106 ist an das Verfahren, nach dem auch Alkyliden 21 hergestellt wird (vgl. Abschnitt 2.3.2), angelehnt und läuft ebenfalls quantitativ ab.

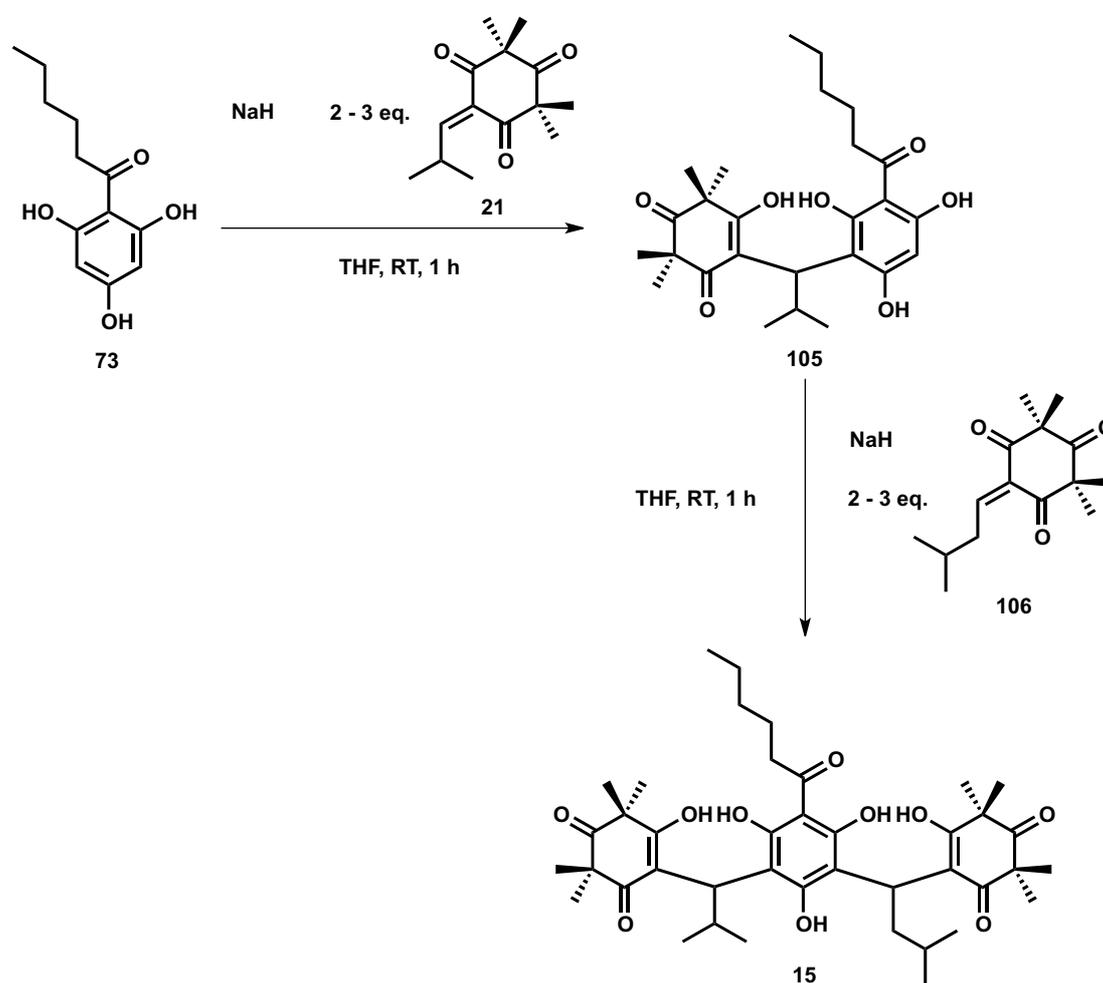


Abb. 2-62. Synthese des Mytucommulons H (15).

Der Strukturbeweis des MCH (15) beruht ebenfalls – wie bei MCA (1) und MCF (13) – auf der NMR-spektroskopischen Untersuchung des pentacyclischen MCH (PMCH) (107), das auf analoge Weise wie PMCA (5) erhalten wird (s. Abb. 2-63).

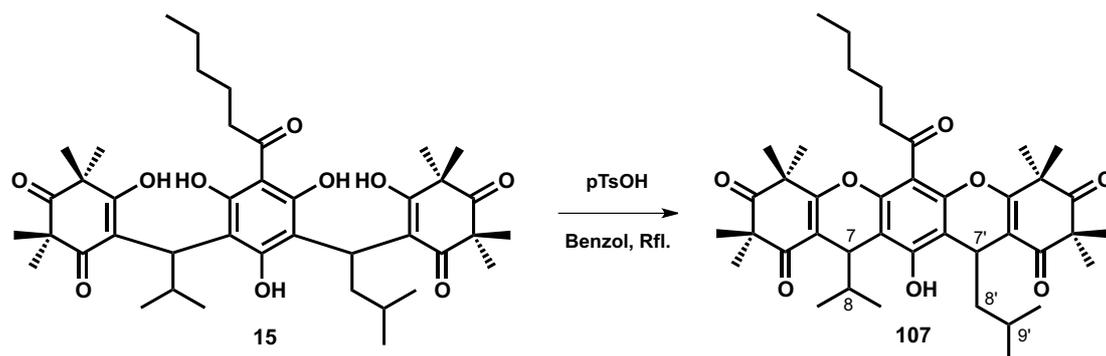


Abb. 2-63. Cyclisierung des Myrtucommulons H (15) zu PMCH (107).

Erstmals tritt hierbei der Fall auf, dass zwei Cyclisierungsprodukte durch Flash- bzw. präparativer Dünnschichtchromatographie getrennt werden konnten. Zunächst wurde aufgrund des relativ großen ΔR_f vermutet, dass es sich um die linearen und gewinkelten Konstitutionsisomere handelte. Die Basis für diese Vermutung bietet die Anwesenheit der zusätzliche Methylengruppe, die dazu beitragen könnte, dass sich der Syncarpinsäurerest ungestört durch sterische Hinderung durch die Isopropylreste, in die Position drehen kann, in der eine Reaktion mit der *para*-OH-Gruppe stattfindet. Die detaillierte 2D-NMR-Analyse ergab, dass es sich – wie im Falle des PMCA (5) – um die racemische- und die *meso*-Form handelte und nicht wie ursprünglich vermutet um die linearen und gewinkelten Konstitutionsisomere.

Als Hinweise für diese Strukturen dienen in erster Linie die Signale der Methinprotonen in Position 7 und 7'. Im Falle der linearen Struktur tauchen diese als ein Dublett bzw. zwei überlagerte Dubletts auf und nicht als doppelter Satz dieser Multipletts, wie das für eine gewinkelte Struktur der Fall wäre. In zweiter Linie ist die chemische Verschiebung des Protons der *para*-OH-Gruppe (6-OH) im Bereich 7 bis 8 ppm angesiedelt und somit zu niedrig für die gewinkelte Form, denn die Werte des Protons an der *ortho*-OH-Gruppe (4-OH) wären im Bereich 13 bis 14 ppm zu erwarten (s. Abb. 2-64). Es sind ebenfalls keine HMBC-Kopplungen zu der Acyl-Carbonylgruppe zu beobachten.

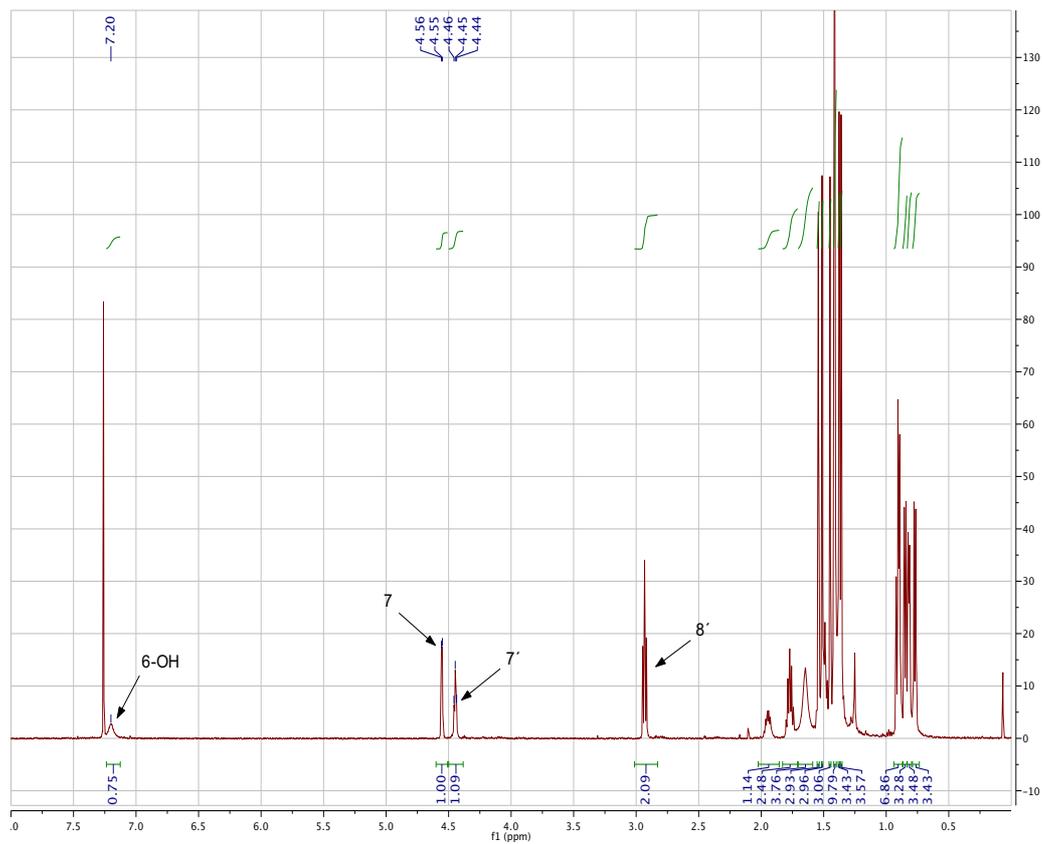


Abb. 2-64. $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des linearen PMCH (107).

2.8.5 Versuche zur Synthese der Myrtucommulone D (11), E (12), G (14) und I (16)

Die auffälligen Strukturmerkmale dieser Verbindungen sind erstens, dass sie alle eine gewinkelte Struktur haben und zweitens, dass MCD (11), MCG (14) und MCI (16) nur halbseitig vollständig dehydratisiert sind und eine Halbacetal-Funktion in Position 6' besitzen (s. Abb. 2-65).

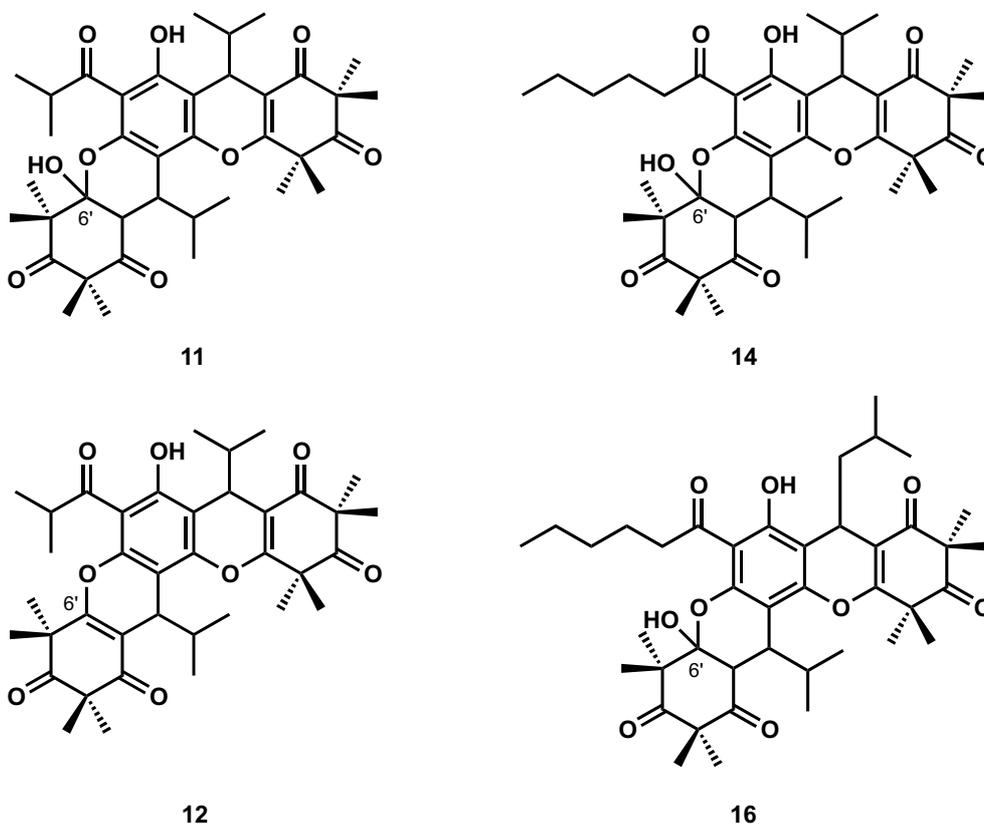


Abb. 2-65. Struktururen der gewinkelten, halbacetalischen Strukturen der Myrtucommulone D (11), E (12), G (14) und I (16).

Die Strukturen der Myrtucommulone D (11) und E (12) wurden durch SHAHEEN *et al.* mittels MS, NMR-Spektroskopie und XRD gesichert [23, 72] (vgl. Abschnitt 1.3.2). Dass gewinkelte cyclische halbacetalische Myrtucommulone als Artefakte bei der Isolierung aus der Pflanze entstehen können, vermuteten QUINN *et al.*, als sie die Strukturen der Myrtucommulone D (11), G (14) und I (16) aufklärten [27] (vgl. Abschnitt 1.3.3). APPENDINO und Mitarbeiter waren die ersten die bei der Strukturaufklärung des MCA (1) zufällig eine gewinkelte, halbacetalische Struktur des MCD (11) in Form der Verbindung 6 synthetisierten und durch 2D-NMR-Untersuchungen bestätigten (vgl. Abb. 1-6 in Abschnitt 1.3.1) [14].

Bei den eigenen Bemühungen analog zu APPENDINO *et al.* durch Silylierung eine gewinkelte halbacetalische Struktur zu synthetisieren, wurde in einem Versuch mit 200 mg synthetischem MCA (1) das Produkt 6 nur in Spuren (ca. 20 mg) erhalten. Die Struktur wurde durch 2D-NMR-Spektroskopie und HRMS, deren Ergebnisse mit denen der Literaturangaben [14] nahezu identisch sind, eindeutig bestätigt. Hiedurch wird nebenbei auch ein weiterer Strukturbeweis für das

synthetisch erzeugte MCA (**1**) erbracht.

Die Synthese des gewinkelt cyclisierten halbacetalischen MCD (**11**) aus Verbindung **6** durch Desilylierung mit TBAF hat durch die geringen Ausbeuten des vorhergehenden Schrittes praktisch keine präparative Bedeutung. Bei der Imidazolkatalysierten Umsetzung des MCA (**1**) mit TESCl in DCM konnten 50 % des Ausgangsmaterials zurückgewonnen werden und bis auf die geringe Ausbeute des erwünschten Produktes **6**, findet man nur noch Zersetzungsprodukte. Mit 23 % Ausbeute, wie in der Literatur angegeben, wäre dieser Syntheseweg – selbst im Falle einer erfolgreichen Desilylierung – keine gute Option, um die gewinkelten halbacetalischen Strukturen im präparativen Maßstab darzustellen.

Die weiteren Versuche konzentrierten sich auf säurekatalysierte Cyclisierungen in der Hoffnung auf eine unvollständige Dehydratisierung und Entstehung eines halbseitigen Halbacetals. Versuche mit unterschiedlichen katalytischen Mengen an unterschiedlichen Säuren und unterschiedlichen Puffern schlugen auch fehl und man erreicht durch zu lange Reaktionszeiten die Zersetzung der Reaktionsmischung und nur geringe Umsätze zu den unerwünschten vollständig dehydratisierten Produkten **5**, **105** und **108** (vgl. Abb. 2-30, Abb. 2-61 und Abb. 2-63).

Die Beobachtung, dass bei den Cyclisierungen der Myrtucommulone stets das lineare pentacyclische Produkt bzw. im Falle des MCB das Regioisomer **2** und nicht das Regioisomer **9** entsteht, lässt den Schluß zu, dass synthetisch durch Säurekatalyse keine der gewinkelten tri- oder pentacyclischen Strukturen ohne Weiteres darstellbar ist.

Die Gründe hierfür liegen sowohl in der typischen Ladungsverteilung als auch an der Sterik der Strukturuntereinheiten. Wie bereits festgestellt, sind die relativen Ladungsverteilungen des Acylphloroglucinkerns dafür verantwortlich, dass die OH-Gruppen unterschiedliche Reaktivitäten aufweisen. Durch den –I- und –M-Effekt der Acylgruppe wird die *para*-Position deaktiviert und das daran gebundene Sauerstoffatom verhält sich eher wie ein Carbonyl-O als eine phenolische OH-Gruppe. Demnach sind die *ortho*-Sauerstoffatome nukleophiler und reagieren intramolekular schneller mit den räumlich benachbarten Keto-Enol-Systemen der verknüpften Syncarpinsäureeinheiten als das *para*-Sauerstoffatom. Es ist auch in Betracht zu ziehen, dass durch H-Brückenbindungen der Syncarpinsäureeinheiten eine Vororientierung vorhanden ist, die den *ortho*-Sauerstoffatomen eine günstige Angriffsposition ermöglichen, um vorwiegend die linearen pentacyclische Myrtucommulone zu erzeugen.

Für die Bildung des gewinkelten Konstitutionsisomers **6** können die gleichen Überlegungen herangezogen werden. Da die *ortho*-OH-Gruppe nukleophiler ist, reagiert sie zuerst mit dem Silylreagenz. Dies sorgt sowohl durch Induktion als auch Sterik für eine Reaktivitätsänderung. Dass zusätzlich ein Silylenolether an der Acylgruppe am Phloroglucin entsteht, bestärkt die Annahme, dass die relative Ladungsverteilung zwischen *ortho*-OH-Gruppen und Acylgruppe zu verminderter Elektrophilie am Carbonyl-C-Atom führt und stattdessen die Nukleophilie der Sauerstoffatome erhöht (vgl. Abschnitt 2.6.1). Dadurch entsteht eine andere Verteilung der Ladung im Acylphloroglucinkern, die dazu führt, dass die *para*-OH-Gruppe an Nukleophilie gewinnt und intramolekular die Syncarpinsäureeinheit angreifen kann. Die sterische Hinderung

durch die Silylgruppe in *ortho*-Stellung, die zu der günstigen Vororientierung für einen Angriff der *para*-OH-Gruppe führt, unterstützt zusätzlich die intramolekulare Reaktion (s. Abb. 2-66).

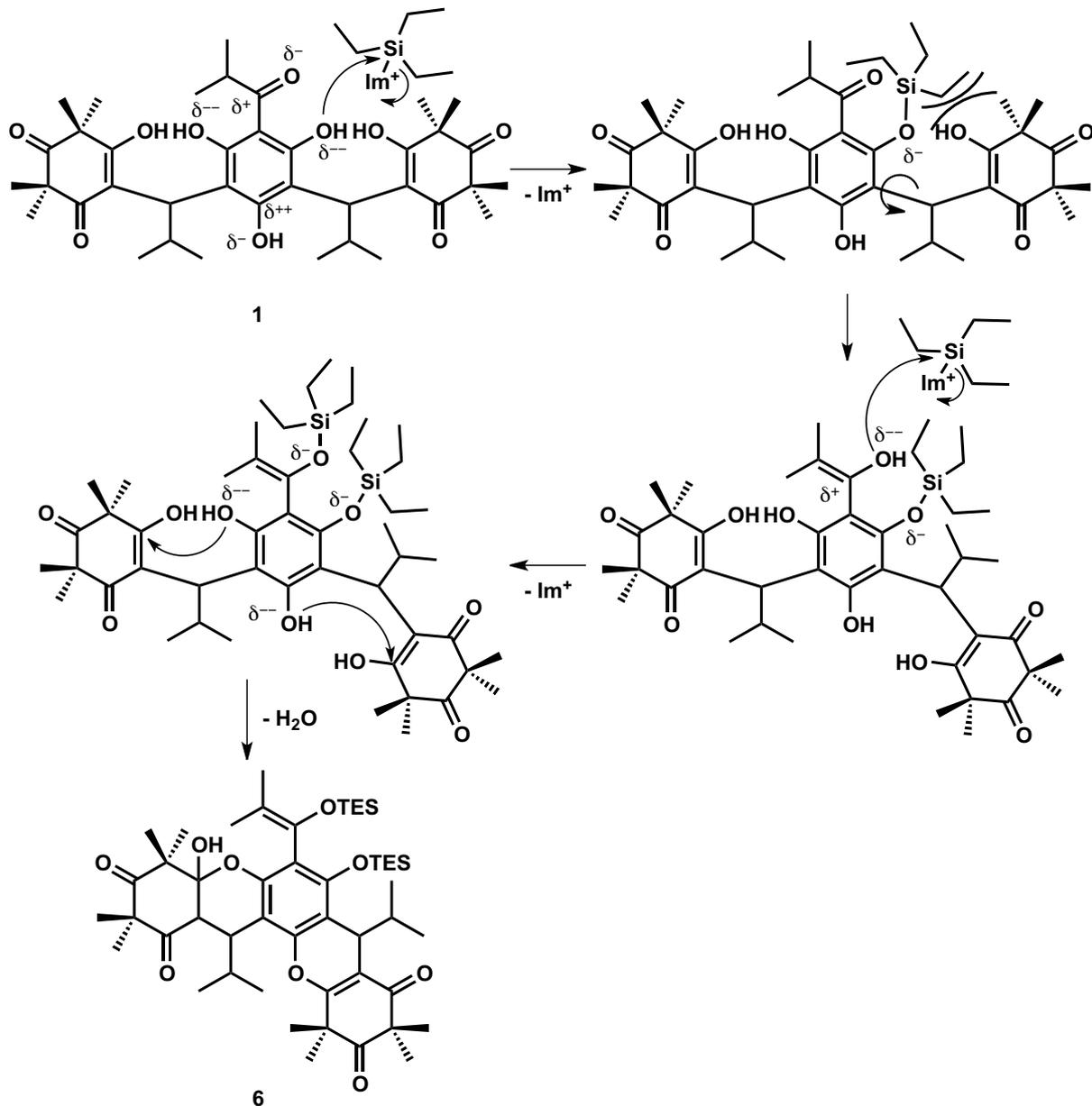


Abb. 2-66. Mechanistische Überlegung zur Synthese der Verbindung 6.

2.8.6 Versuche zur Synthese des Rhodomyrtons (17) und des Rhodomyrtosons C (19)

Rhodomyrton (17) und Rhodomyrtoson B (18) sind strukturelle Analoga der Konstitutionsisomere des Myrtucommulons B 2 und 9 [28, 32]. Während Rhodomyrtoson B (18) nach der gleichen Methode wie Myrtucommulon B (2) synthetisiert werden kann, weichen Rhodomyrton (17) und MCB-Isomer 9 den bisherigen Versuchen aus, diese zu synthetisieren (s. Abb. 2-67).

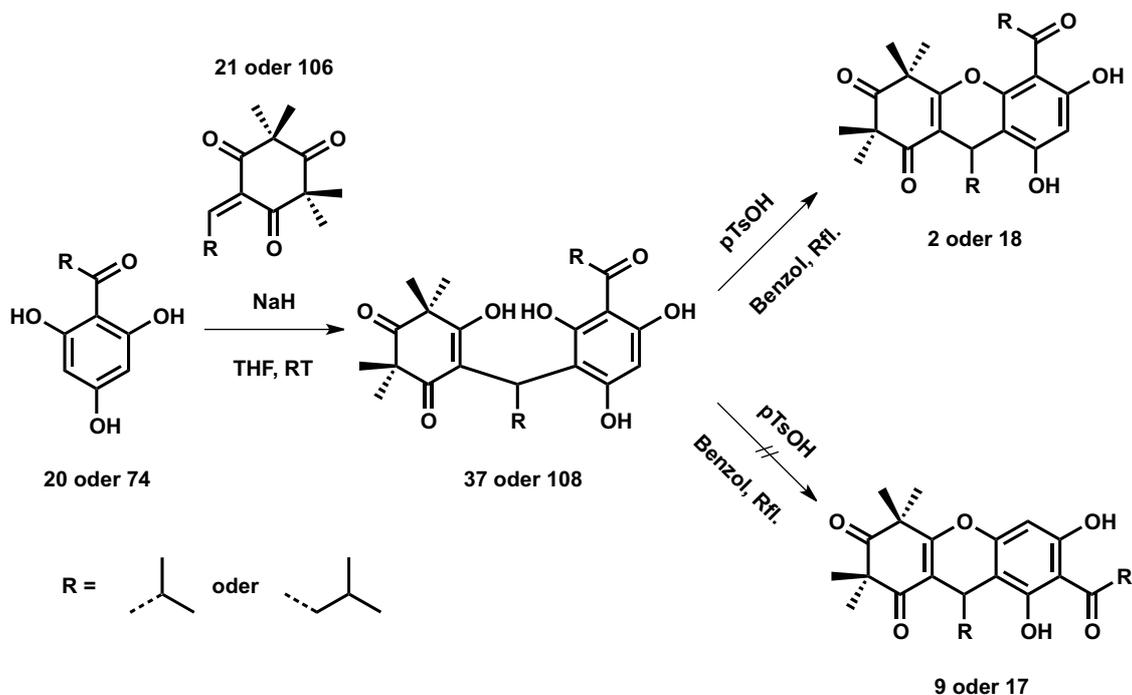


Abb. 2-67. Synthese des MCB (2) und des Rhodomyrtosons B(18) und Versuch der säurevermittelten dehydratisierenden Cyclisierungen zu MCB-Isomer 9 und Rhodomyrton (17).

Am Beispiel des Rhodomyrtosons (17) und des Rhodomyrtosons C (19) sollen zwei Methoden untersucht werden, mit denen man die konstitutionsisomeren tricyclischen oder die gewinkelten pentacyclischen Acylphloroglucine synthetisieren kann.

Eine Methode sollte es zum einen ermöglichen, nach Einfachalkylierung des Phloroglucins (23) und Cyclisierung des Zwischenproduktes, durch eine regioselektive Friedel-Crafts-Acylierung der Verbindung 109 in Position 3 das Rhodomyrton (17) herzustellen (s. Abb. 2-68).

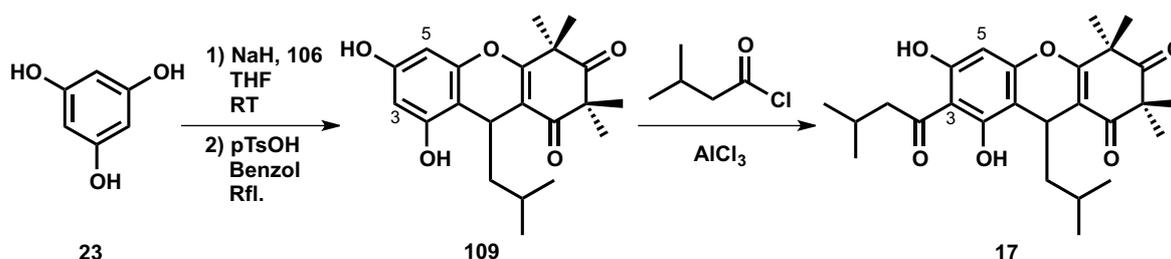


Abb. 2-68. Potentielle Synthese des Rhodomyrtosons (17) durch regioselektive Friedel-Crafts-Acylierung.

Zum anderen würde die Friedel-Crafts-Acylierung des Grundgerüsts **110** zwingend nur Rhodomyrtoson C (**19**) ergeben (s. Abb. 2-69).

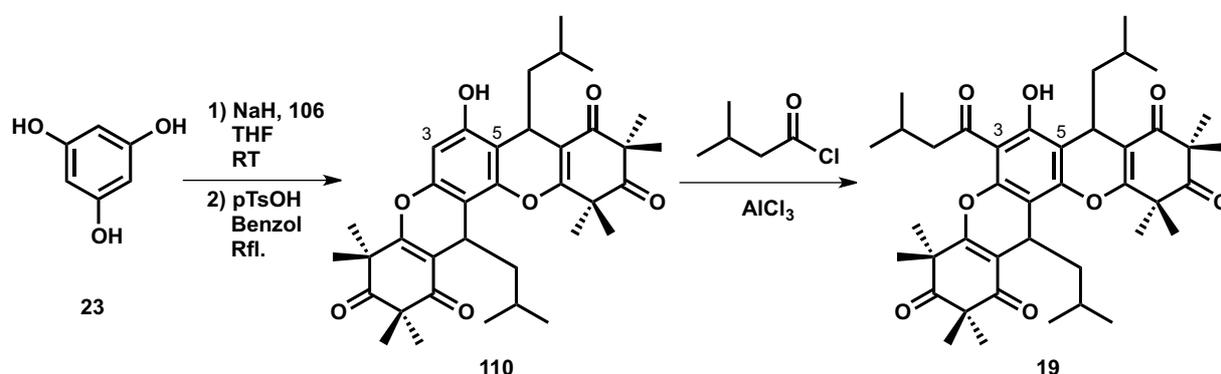


Abb. 2-69. Potentielle Synthese des Rhodomyrtosons C (**19**).

Eine weitere Methode könnte darin bestehen, die reaktiveren *ortho*-OH-Gruppe des Isovalerylphloroglucins (**74**) mit einer Schutzgruppe zu blockieren, so dass eine Cyclisierung nur mit der OH-Gruppe in *para*-Position möglich wäre. Beispielsweise könnte zunächst eine sperrige aber relativ labile Silylschutzgruppe, wie TBDPS oder TIPS regioselektiv mit der *para*-OH-Gruppe zu **111** (nicht gezeigt) reagieren [81]. Anschließend würden die *ortho*-OH-Positionen mit einer säurestabilen Schutzgruppe (z. B. Methyl) blockiert um Verbindung **112** (nicht gezeigt) herzustellen und die *para*-Position wieder zu Verbindung **113** (nicht gezeigt) freigegeben werden. Nach der Michael-Addition könnte eine säurevermittelte dehydratisierende Cyclisierung nur die *O*-methylierte Verbindung **114** hervorrufen, die im Anschluß mittels BBr_3 zu Rhodomyrton (**17**) entschützt wird (s. Abb. 2-70).

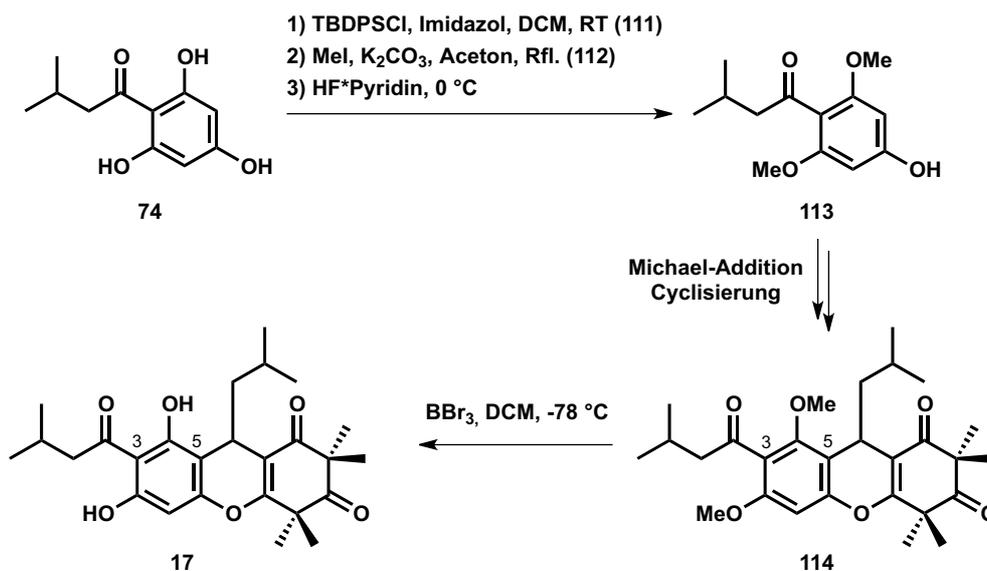


Abb. 2-70. Potentielle Synthese des Rhodomyrtosons (**17**) durch Schutzgruppenmanipulation und regioselektiver Cyclisierung.

Um die Variante der regioselektiven Acylierung untersuchen zu können, wurde Verbindung **109** synthetisiert. Der Versuch, diese durch die Michael-Addition des Phloroglucins (**23**) an das Isovaleridenalkyliden (**106**) mit anschließender Cyclisierung herzustellen, ergibt geringe Gesamtausbeuten von etwa 10 % des erwünschten Produkts **109**. Da drei gleichwertige OH-Gruppen im Phloroglucin (**23**) vorhanden sind, die durch gleichwertige Deprotonierung unabhängig von der Basenmenge dafür sorgen, dass man drei unterschiedliche Alkylierungsstufen erhält, ist der Michael-Additions-Schritt hierbei das Nadelöhr der Gesamtreaktion.

Um dieses Problem zu lösen wird auf 1,3-Dimethoxyphenol (**115**) statt Phloroglucin (**23**) als Reaktand zurückgegriffen. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass nur eine Alkylierung stattfindet und man erhält nach der säurevermittelten Cyclisierung Verbindung **116** als Produkt in 80 % Gesamtausbeute (s. Abb. 2-71).

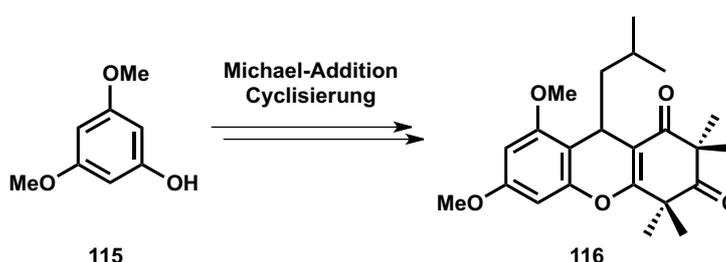


Abb. 2-71. Synthese der Verbindung **116**.

An dieser Stelle kann man auf zweierlei Weisen verfahren: man kann die Acylierung der Verbindung direkt durchführen und anschließend entschützen, oder zuerst entschützen und anschließend acylieren. Die direkte Acylierung mit Isovaleroylchlorid (IvCl) in Gegenwart von TiCl_4 ergibt jedoch das falsche Isomer **117** mit der Acylgruppe in Position 1 statt Position 3 (s. Abb. 2-72).

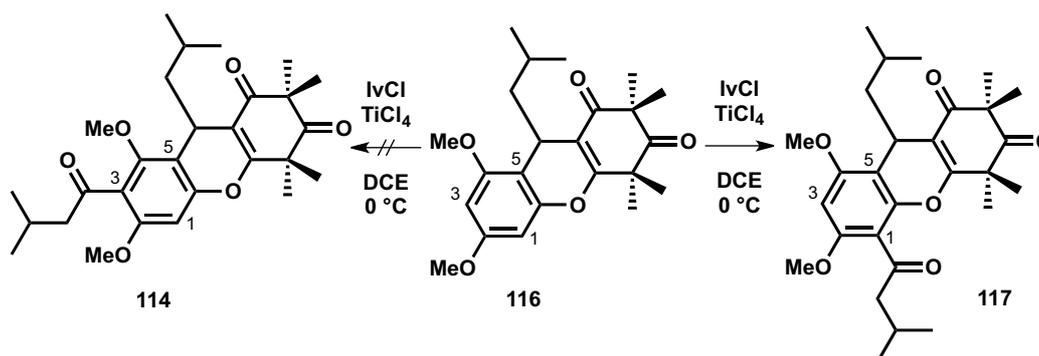


Abb. 2-72. Acylierung der Verbindung **116**.

Das NOE-Spektrum bestätigt, dass das Proton an C-3 mit den Protonen der *O*-Methylgruppen an C-2 und C4 durch den Raum koppelt. Im Falle des Isomers **114** würde das Proton an C-1 nur mit den Protonen der *O*-Methylgruppe an C-2 koppeln.

Offensichtlich ist C-1 der Verbindung **116** reaktiver, deshalb müsste es möglich sein diese selektiv zu blockieren, um einen erneuten Versuch der Acylierung zu unternehmen, bei dem zwingendermaßen nur C-3 angegriffen werden könnte. Zu diesem Zweck wurde die Bromierung der Position C-1 mit NBS durchgeführt [82] und man erhält Verbindung **118** mit 91 % Ausbeute (s. Abb. 2-73).

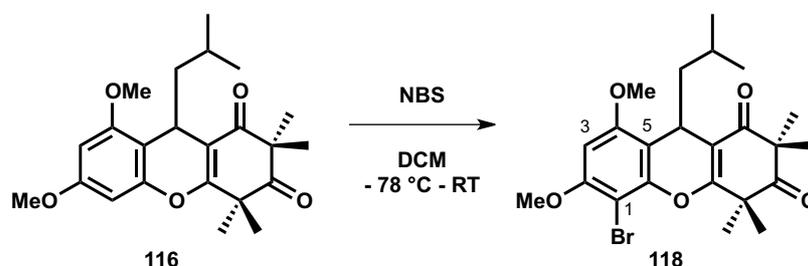


Abb. 2-73. Synthese der Verbindung **118**.

Die anschließende Acylierung der Verbindung **118** um Verbindung **119** zu erhalten, die zu Verbindung **114** dehalogeniert werden könnte [83], schlägt fehl (s. Abb. 2-74).

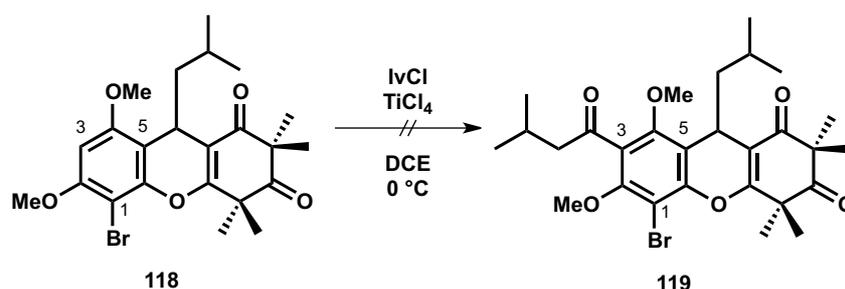


Abb. 2-74. Versuch zur Synthese der Verbindung **119**.

Damit bestätigt sich erneut, dass C-3 durch die Summe der Substituenteneffekte schwach nukleophil ist und eine aromatische Substitution an dieser Stelle nach dieser Methode nicht stattfinden kann.

Durch die Demethylierung der Verbindung **116** zu Verbindung **109** und Freigabe zweier OH-Gruppen bestünde eine 2:1 Wahrscheinlichkeit, dass die Acylierung über eine Fries-Umlagerung die Position C-3 substituieren würde. Die Demethylierung verläuft jedoch selbst mit großen Überschüssen an BBr_3 unvollständig, so dass nur eine *O*-Methylgruppe abgespalten wird. Aus den 1D- und 2D-NMR-Spektren wird nicht ersichtlich, um welche Methylgruppe es sich dabei handelt. Auf diese Weise ist die Überprüfung der obigen Hypothese zur Acylierung der C-3-Position nicht möglich.

Mit Verbindung **109** (s. Abb. 2-68), die aus der ersten Synthesemethode stammte, wurde dennoch versucht eine regioselektive Friedel-Crafts-Acylierung durchzuführen. Neben der Methode nach REININGER et al. [37] mit AlCl_3 in DCM/MeNO_2 wurde auch eine milde

Acylierungsmethode mit katalytischen Mengen Scandiumtriflat und Isovaleroylanhydrid versucht. Beide Methoden versagen jedoch, um das erwünschte Rhodomyrton (**17**) zu erzeugen und man erhält stattdessen stets das Isomer **18** mit der Acylgruppe in Position C-1.

Die Methode, nach der eine regioselektive Cyclisierung mit der OH-Gruppe in *para*-Position erreicht werden soll, benötigt ein säurestabiles *ortho*-OH-geschütztes Isovaleroylphloroglucin, wie Verbindung **113**. Der erste Weg sieht vor, Isovaleroylphloroglucin (**74**) zuerst in *para*-Position mit TBDPS zu schützen, um Verbindung **111** zu erhalten. Zwar sind die *ortho*-OH-Gruppen reaktiver, die sperrige Schutzgruppe kann trotzdem mit 55 % Ausbeute an der *para*-OH-Gruppe angebracht werden. Als Nebenprodukt erhält man stets das zweifachgeschützte *ortho/para*-Di-TBDPS-Isovaleroylphloroglucin **120** (s. Abb. 2-75).

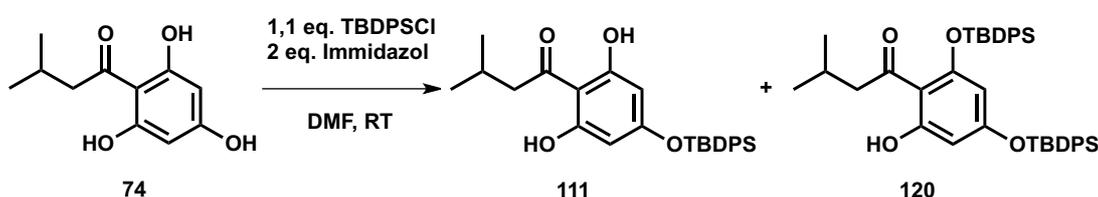


Abb. 2-75. Synthese des *para*-geschützten Isovaleroylphloroglucins **111**.

Die Versuche, anschließend Alkyl- oder Acyl-Schutzgruppen an die *ortho*-OH-Gruppen unter basischen Bedingungen (z. B. K_2CO_3 /Aceton) anzubringen, scheitern daran, dass stets die TBDPS-Schutzgruppe von der *para*-Position abgespalten wird. Ähnliche Ergebnisse erhält man auch, wenn Isovaleroylphloroglucin (**74**) mit TIPSCI oder Tritylchlorid geschützt wird.

Um aggressive basische oder saure Bedingungen für die *ortho*-OH-Alkylierungen zu umgehen, wird auf die milderen Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion zurückgegriffen [84]. Als Schutzgruppen wurden neben der Methyl-Gruppe auch noch die Allyl-Schutzgruppe in Betracht gezogen, da diese am Ende unter milderen Bedingungen abspaltbar wäre. Die Ausbeuten der Mitsunobu-Reaktion ergaben 25 % für die Reaktion mit Methanol und 20 % für die Reaktion mit Allylalkohol (s. Abb. 2-76).

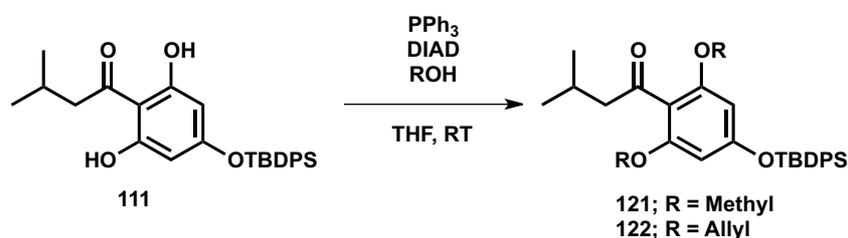


Abb. 2-76. Alkylierung der *ortho*-OH-Gruppen des IvPG (**74**) unter Mitsunobu Bedingungen.

Da die Ausbeuten der Mitsunobu-Reaktionen unzureichend schienen, wurde versucht die Methylierung der ungeschützten *ortho*-OH-Gruppen mit frisch hergestelltem Diazomethan und mit käuflichem TMS-Diazomethan durchzuführen. Beide Methylierungsmethoden ergaben keine

Reaktion und das *para*-geschützte IvPG **111** wurde unverändert zurückerhalten.

Die orthogonal geschützten Acylphloroglucine **121** und **122** wurden mit HF*Pyridin mit jeweils 65 % Ausbeute zu den *para*-entschützten Verbindungen **123** und **124** umgesetzt (s. Abb. 2-77).

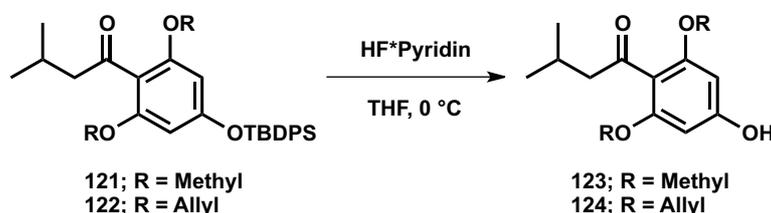


Abb. 2-77. Entschützung der *para*-OH-Position der Acylphloroglucine **121** und **122**.

Mit diesen *ortho*-alkylierten Acylphloroglucinen **123** und **124** wurde die basenvermittelte Michael-Addition an Isovaleridensyncarpinsäure (**106**) zu den monoalkylierten Verbindungen **125** und **126** untersucht, es musste jedoch festgestellt werden, dass keine Reaktion zu den erwünschten Produkten stattfand (s. Abb. 2-78).

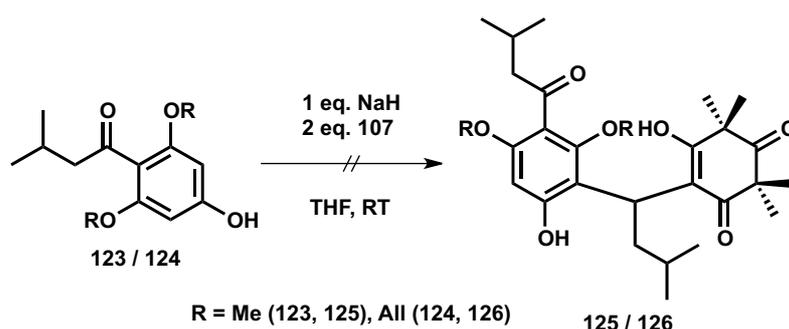


Abb. 2-78. Versuch der Michael-Addition der *ortho*-geschützten Acylphloroglucine **123** und **124** an Isovaleridensyncarpinsäure (**106**).

Es ist zu vermuten, dass die Ladungsverteilung in den *ortho*-alkylierten Acylphloroglucinen für eine verminderte Nukleophilie der *meta*-Positionen des Acylphloroglucins sorgen. Zusätzlich verursacht die sterische Hinderung der *O*-Alkylgruppen eine langsamere Reaktion, die dafür sorgt, dass auch aufgrund der Alkylidenisomerisierung (vgl. Abschnitt 2.3.1) kein Umsatz zu den gewünschten Produkten **125** oder **126** stattfindet. Eine anschließende Cyclisierung fällt somit weg und die Synthese des Rhodmyrtons (**17**) ist auf diesem Weg nicht möglich.

Aus zeitlichen Gründen konnten die Untersuchungen zur Synthese des Rhodmyrtons C (**19**) durch eine Acylierung des Grundgerüsts **110** (s. Abb. 2-69) nicht mehr durchgeführt werden.

2.9 Synthese unnatürlicher Myrtucommulon-Derivate

Im Rahmen einer ligandbasierten Wirkstoffentwicklung ist es notwendig, verschiedene strukturelle Analoga des biologisch wirksamen Naturstoffes herzustellen. Damit wird beabsichtigt, durch Expansion oder Reduktion einzelner struktureller oder funktioneller Merkmale, zum einen die Wirksamkeit zu verbessern, zum anderen Informationen über das Target zu sammeln – falls dieses unbekannt ist und der Wirkmechanismus des Pharmakophors unbekannt ist.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Myrtucommulone sind modular aus drei Untereinheiten synthetisierbar: Acylphloroglucinkern, Alkylidenbrücke und 1,3-Dicarbonyleinheit. Diese drei Untereinheiten sind die Angelpunkte um die sich Modifikationen der Grundgerüste drehen wird (vgl. Abschnitt 1.4.6).

Der Einfluß der Isobutyrylgruppe des Myrtucommulons A (**1**) ruft theoretisch durch den Raumanpruch ein andere Wirkung am Target als die Hexanoylgruppe des Myrtucommulon F (**13**) hervor. Möchte man die homologe Reihe vervollständigen, ist es logisch, Myrtucommulonderivate zu synthetisieren sowohl mit kurzkettigeren Acylgruppen als auch mit unterschiedlich verzweigten Acylgruppen und Acylgruppen mit höherer Elektronendichte (z. B. Aromaten), um deren Wirksamkeit zu untersuchen.

Wirksamkeitsänderungen durch sterische Einflüsse sind auch durch die Modifizierung der Reste der Alkylidenbrücke zu erwarten. Hierbei kann überprüft werden, ob die Änderung der Symmetrie durch unterschiedliche Alkyl- oder Arylreste an den unterschiedlichen Seiten des Moleküls – Myrtucommulon H (**15**) als natürliches Beispiel – auch einen Einfluss auf die Wechselwirkung mit dem Target haben.

Letzlich bieten die Syncarpinsäure-Einheiten durch ihre Carbonylgruppen und durch ihren sterischen Einfluss den größten Spielraum zur Veränderung der Eigenschaften der Myrtucommulon-Derivate.

Die Anzahl der Kombinationen, die man durch Veränderung der drei Module erreichen kann, steigt schnell ins Unermessliche. Deshalb wird zunächst die Variation der einzelnen Bausteine auf Strukturelemente beschränkt, die rational erscheinen und auf Derivate, die ohne große Veränderung der bestehenden Synthesemethode dargestellt werden können.

Als Syncarpinsäure-nahe Strukturelemente sind cyclische 1,3-Diketone, wie 1,3-Cyclohexandion, Dimedon u. ä. die erste Wahl. Diese lassen sich durch das bestehende Syntheseprotokoll der Mannich-Reaktion, gefolgt von der säurevermittelten Eliminierung nach CROW *et al.* [50] mit den meisten kurzkettigen und leichtflüchtigen Aldehyden zu den unterschiedlichen Alkylidenen kombinieren.

Acyclische 1,3-Dicarbonylverbindungen dagegen sind zwar durch einfache Methoden zuverlässig und in guten Ausbeuten in die entsprechenden Alkylidene zu überführen, aber deren Reaktivitäten in der Michael-Addition ist weit unter der der cyclischen Gegenstücke und es wird deshalb darauf verzichtet, sie hier als Bausteine einzusetzen.

Ebenfalls verzichtet wird auf Alkylidene heterocyclischer 1,3-Dicarbonylverbindungen, wie

Meldrumsäure und Barbitursäurederivate, da deren Reaktivität sehr weit unter der der anderen cyclischen 1,3-Dicarbonylalkylidene liegt.

Als erstes wurden die Derivate der Myrtucommulone mit Dimedon (**127**) als cyclischer 1,3-Dicarbonylverbindung synthetisiert (s. Abb. 2-79).

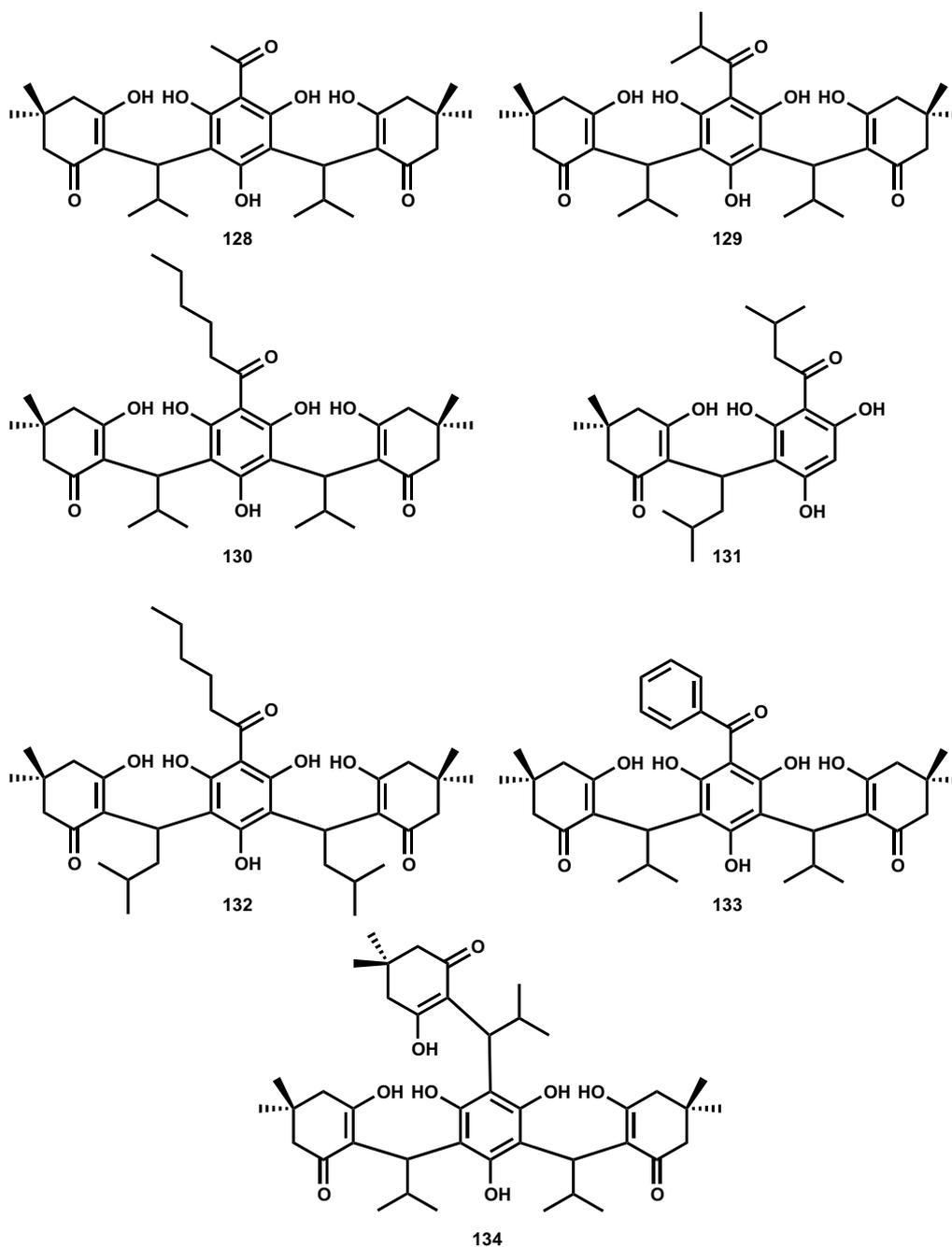
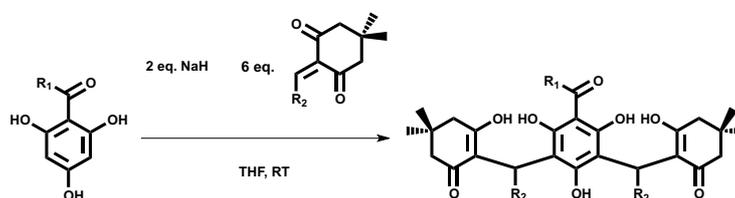


Abb. 2-79. Strukturen der unnatürlichen Dimedon-Myrtucommulon-Derivate.

Die Alkylidene des Dimedons (**128**) werden nach der gleichen Methode und mit den gleichen Ausbeuten wie die Syncarpinsäurealkylidene hergestellt. In manchen Fällen ergab die Michael-Addition der Acylphloroglucine an die Alkylidene nur das monoalkylierte Derivat. Diese Produkte werden für pharmazeutische Tests verwendet, ohne weitere Syntheseoptimierungen zu

unternehmen, um eine Doppelalkylierung herbeizuführen. Die Ausbeuten der Michael-Addition der Acylphloroglucine (**20**, **44**, **73** - **75**) und des Phloroglucins (**23**) an die Alkyldiene des Dimedons sind in Tabelle 2-6 dargestellt.

Tab. 2-6. Syntheseausbeuten der unnatürlichen Dimedon-Myrtucommulon-Derivate.



Verbindungsnummer	R ₁	R ₂	Ausbeute in %
128	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	76
129	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	81
130	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	80
131	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	75
132	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	81
133	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	85
134	Isobutyldimedon	CH(CH ₃) ₂	86

Die von POLANSKY *et al.* entwickelten [85] Alkyldiene des 1,3-Indandions (**135**) sind besonders gut geeignet als Bausteine für Derivate mit stark vom ursprünglichen Naturstoff abweichenden sterischen und elektronischen Effekten in der Seitenkette. Vorteilhaft bei den 1,3-Indandionalkyldienen ist deren hohe Stabilität bezüglich der Isomerisierung. Diese Reagenzien sind stabil genug, um sie nur in stöchiometrischen Mengen zu verwenden und ein Einsatz im Überschuss zwecks Verlustkompensierung aufgrund von Isomerisierung wie bei Syncarpinsäure- und Dimedonalkyldiene (vgl. Abschnitt 2.3.2) ist nicht mehr erforderlich.

Als Alkyldiene wurden lediglich das 2-Isobutylyden-1,3-indandion (**136**) und das 2-Benzylyden-1,3-indandion (**137**) synthetisiert (s. Abb. 2-80).

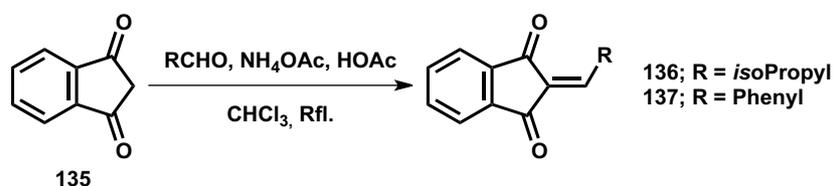


Abb. 2-80. Synthese der 1,3-Indandionalkyldiene **136** und **137**.

Mit diesen Alkyldienen konnten die unnatürlichen Indandion-Myrtucommulon-Derivate synthetisiert werden, die einen Isopropyl- oder Phenyl-Substituenten an der Methinbrücke enthalten (s. Abb. 2-81).

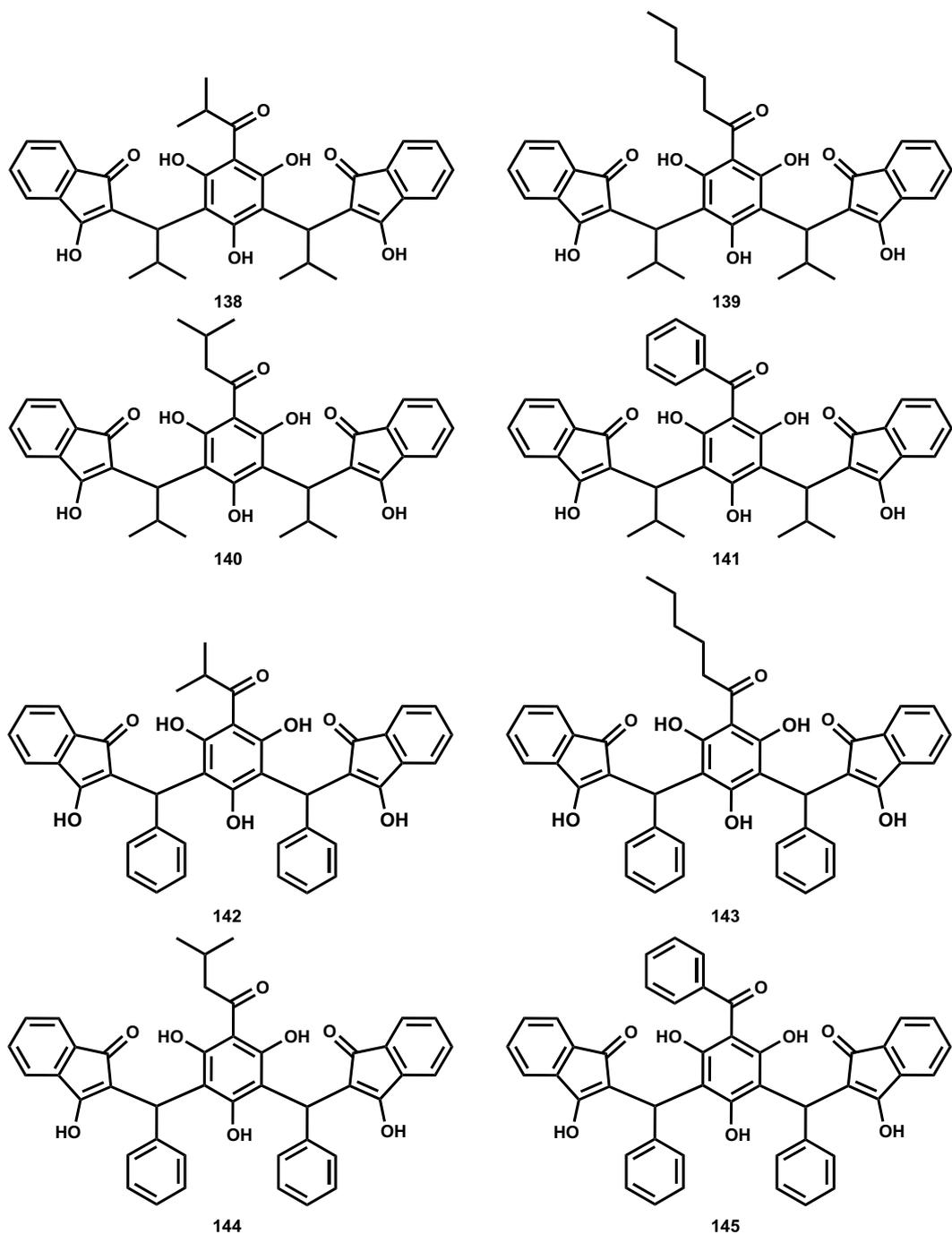
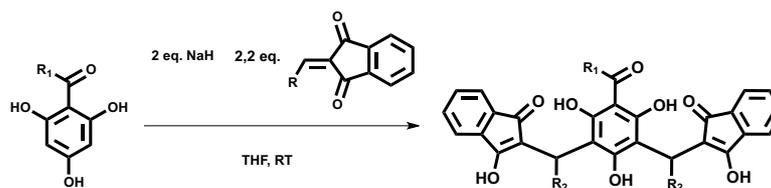


Abb. 2-81. Strukturen der unnatürlichen Indandion-Myrtucommulon-Derivate.

Da 2-Benzyliden-1,3-indandion (**137**) nicht isomerisieren kann, sorgt das dafür, dass die Ausbeuten der MC-Derivate die, mit diesem Synthesebaustein hergestellt wurden, höher liegen als die der Isobutyliden-Derivate. Der Isomerisierungsgrad des Isobutyliden-1,3-indandions (**136**) ist gering im Vergleich zu dem der Isobutylidensyncarpinsäure (**21**), wirkt sich aber trotzdem auf die Ausbeuten der Derivate, die mit diesem Alkyliden hergestellt wurden, aus (s. Tab. 2-7).

Tab. 2-7. Ausbeuten der unnatürlichen Dimedon-Myrtucommulon-Derivate.

Verbindungsnummer	R ₁	R ₂	Ausbeute in %
138	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	85
139	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	78
140	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	CH(CH ₃) ₂	77
141	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	77
142	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	89
143	(CH ₂) ₄ CH ₃	C ₆ H ₅	90
144	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	C ₆ H ₅	94
145	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	92

Um die Reihe der Derivate zu vervollständigen, wurden einige Myrtucommulonderivate synthetisiert, die sich nur in dem Substituent des Acylphloroglucinkerns und dem Substituent der Methinbrücke unterscheiden, jedoch die Syncarpinsäure-Einheit beibehalten. Neben den doppeltalkylierten Acylphloroglucinen wurden auch einige unnatürliche, monoalkylierte Acylphloroglucine hergestellt und auch ein Hexanoyl-Analogon des MCC (**11**) (s. Abb. 2-82).

Auf diese Weise können direkte Einflüsse der unterschiedlichen Substituenten und die Bedeutung der Syncarpinsäure-Einheit auf die biologische Wirkung in den folgenden Tests festgestellt werden.

Obwohl viele Aldehyde zur Verfügung stehen, mit denen man die unterschiedlichsten Alkylidene der Syncarpinsäure (**3**) erzeugen könnte, bewährten sich nur diejenigen, die schnell zu Syncarpinsäurealkylidenen nach der Mannich-Reaktion-Eliminierungs-Methode führten. Längerkettige und aromatische Aldehyde wurden nicht berücksichtigt, da sie zwar unter diesen Bedingungen die gewünschten Alkylidene erzeugten, jedoch durch höhere Siedepunkte nicht innerhalb kürzester Zeit vom Reaktionsgemisch zu trennen waren und langwierige Aufreinigungsmethoden dazu beitragen, dass die Umwandlung des Alkylidens in das unbrauchbare Isomer stattfindet, sich somit kontraproduktiv auf die Gesamtausbeute auswirkt.

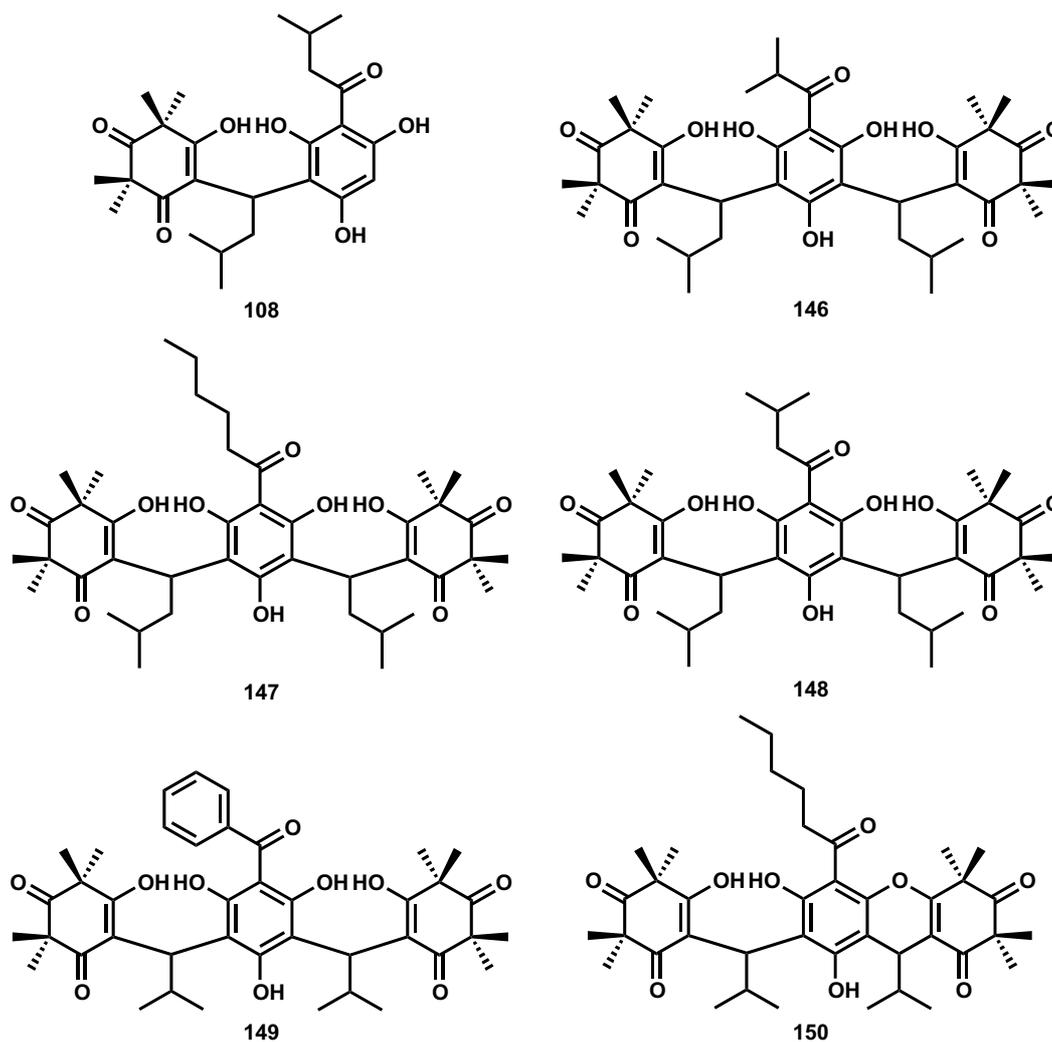


Abb. 2-82. Strukturen unnatürlicher Myrtucommulon- und Halbmyrtucommulon-Derivate.

Die Ausbeuten dieser Synthesen sind in Tabelle 2-8 dargestellt.

Tab. 2-8. Ausbeuten der unnatürlichen Myrtucommulon-Derivate.

Verbindungsnummer	Ausbeute in %
108	89
146	quantitativ
147	quantitativ
148	quantitativ
149	quantitativ
150	96

Die Strukturen aller neue MC-Derivate wurden – ähnlich wie im Falle des Myrtucommulons A (**1**) – durch die Analyse der NMR-Spektren der cyclisierten Derivate bestimmt (vgl. Abschnitt 2.4).

2.10 Strukturaufklärung der Myrtucommulon-Derivate

Die Strukturaufklärung der Myrtucommulon-Derivate, die als 1,3-Dicarbonyl-Substituenten das Dimedon und das Indandion enthalten, gestaltet sich in der acyclischen Form ähnlich schwierig, wie die Strukturaufklärung der Myrtucommulone und der unnatürlichen Derivate mit Syncarpinsäure-Substituenten. Die NMR-Spektren sind durch die Rotationsisomeren, Keto-Enol-Tautomeren und wechselnden Wasserstoff-Brücken-Bindungen ähnlich komplex, wie die des detailliert diskutierten Myrtucommulons A (**1**) (vgl. Abschnitt 2.4). Der Strukturbe- weis gelingt erst durch die extensive 2D-NMR-Analyse der starren cyclischen Derivate.

Im Laufe der Synthesen und Analysen ergab sich im Falle der Dimedon- und Indandion-Derivate ein Ergebnis, das bisher bei den Syncarpinsäure-enthaltenden Myrtucommulonen nicht beobachtet wurde. Bereits bei den Reaktionskontrollen der Cyclisierungsprodukte fiel auf, dass sich bei den meisten Dimedon-Derivaten und einigen Indandion-Derivaten zwei Produkte ergaben. Der Unterschied in den Retentionsfaktoren ließ die Vermutung zu, dass es sich hierbei um die linearen und die gewinkelten Konstitutionsisomere der jeweiligen Verbindung handelte und nicht wie im Falle der natürlichen Myrtucommulone nur um die racemische und die *meso*-Form der linearen Form der Cyclisierungsprodukte (vgl. Abschnitt 2.8.4). Die Trennung durch präparative Dünnschichtchromatographie erlaubte die gesonderte NMR-Analyse der einzelnen Fraktionen. Die Ergebnisse der NMR-Analysen zeigten jedoch, dass alle Dimedon- und Indandion-Derivate nur in der gewinkelten Form cyclisierten, somit die Diastereomeren-Paare durch Flash- bzw. präparativer Dünnschicht-Chromatographie getrennt wurden (s. Abb. 2-83).

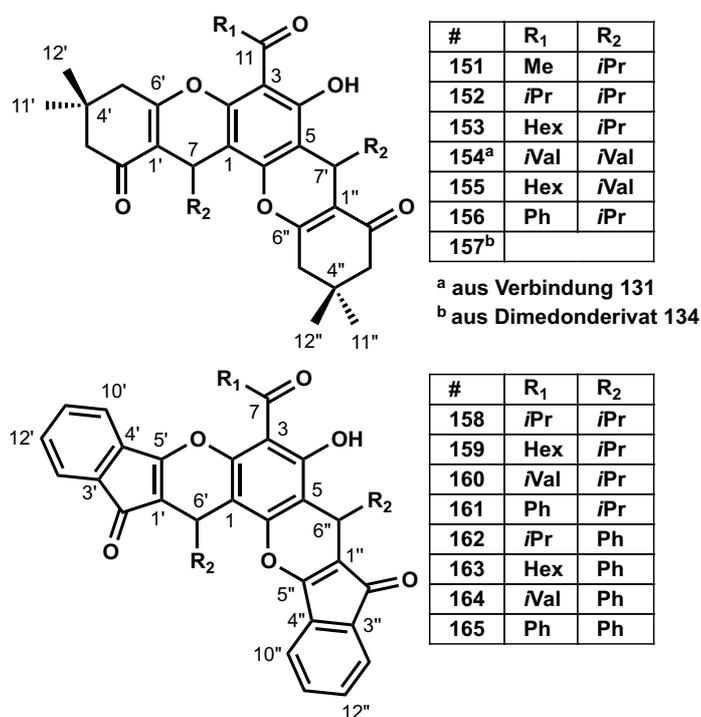


Abb. 2-83. Strukturen der gewinkelten cyclischen Dimedon- und Indandion-Derivate.

Feststellbar ist die gewinkelte Struktur bereits im ^1H -NMR-Spektrum, in dem für die Methinprotonen 7 und 7' bzw. 6' und 6'' bei 4.0 bis 4.5 ppm jeweils zwei Signale auftauchen, die nicht zu einem Signal zusammenfallen (s. Abb. 2-84) und wie es typisch für die cyclischen linearen Strukturen wäre, die eine C_2 -Symmetrieachse besitzen. Somit ist ein unsymmetrisches Molekül vorhanden. Ebenfalls typisch ist das weit Tieffeld-verschobene Signal des 4-OH Protons mit Werten von 13 bis 14 ppm, das auf eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem räumlich benachbarten Carbonyl-Sauerstoff-Atom und der *ortho*-OH-Gruppe hinweist.

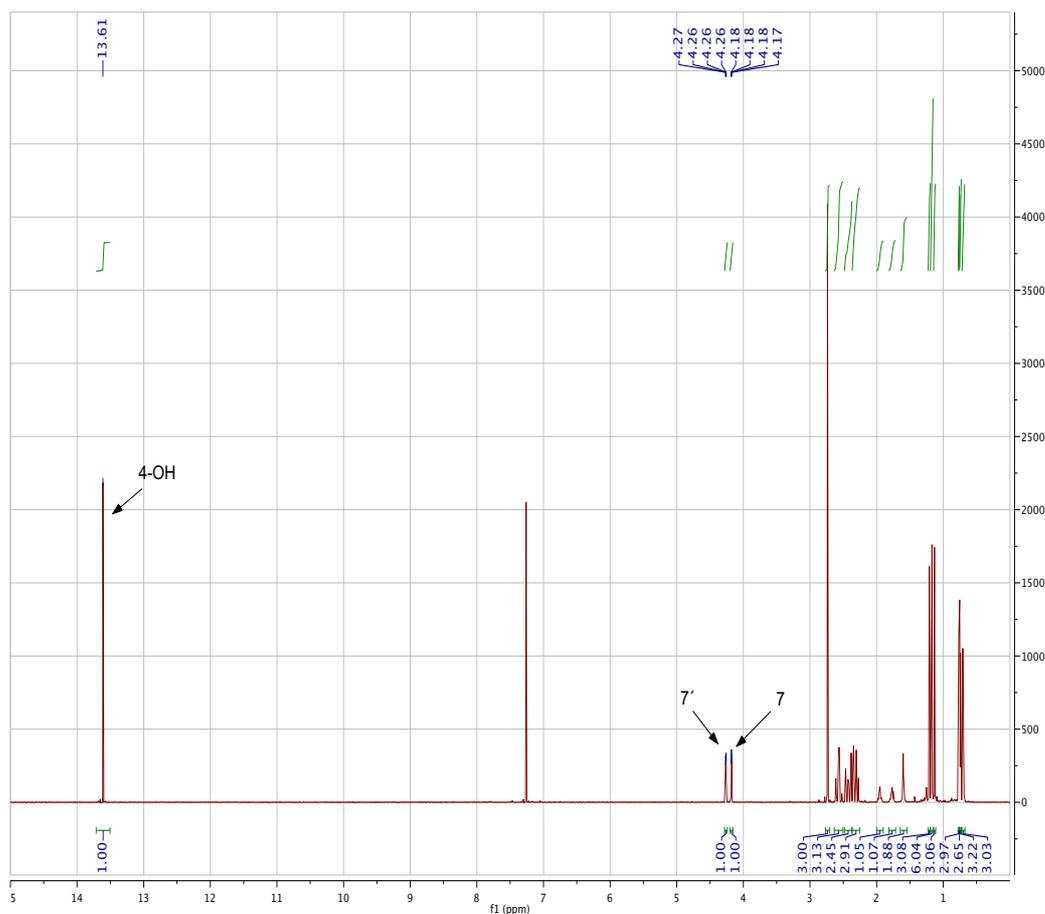


Abb. 2-84. Beispiel eines ^1H -NMR-Spektrums eines gewinkelten cyclischen Dimedonderivates (Verbindung **151**).

Bestätigt werden diese Annahmen durch die 2D-NMR-Spektren, insbesondere durch die diskrete NOE-Korrelationen des 4-OH Protons mit dem Methinproton an Position 7' und die fehlende Korrelation zu dem Methinproton in Position 7 (s. Abb. 2-85 und Abb. 2-86).

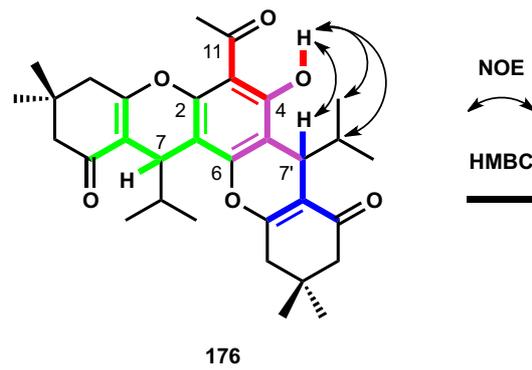


Abb. 2-85. Wichtige NOE- und HMB-Korrelationen eines gewinkelten cyclischen Dimedonderivates.

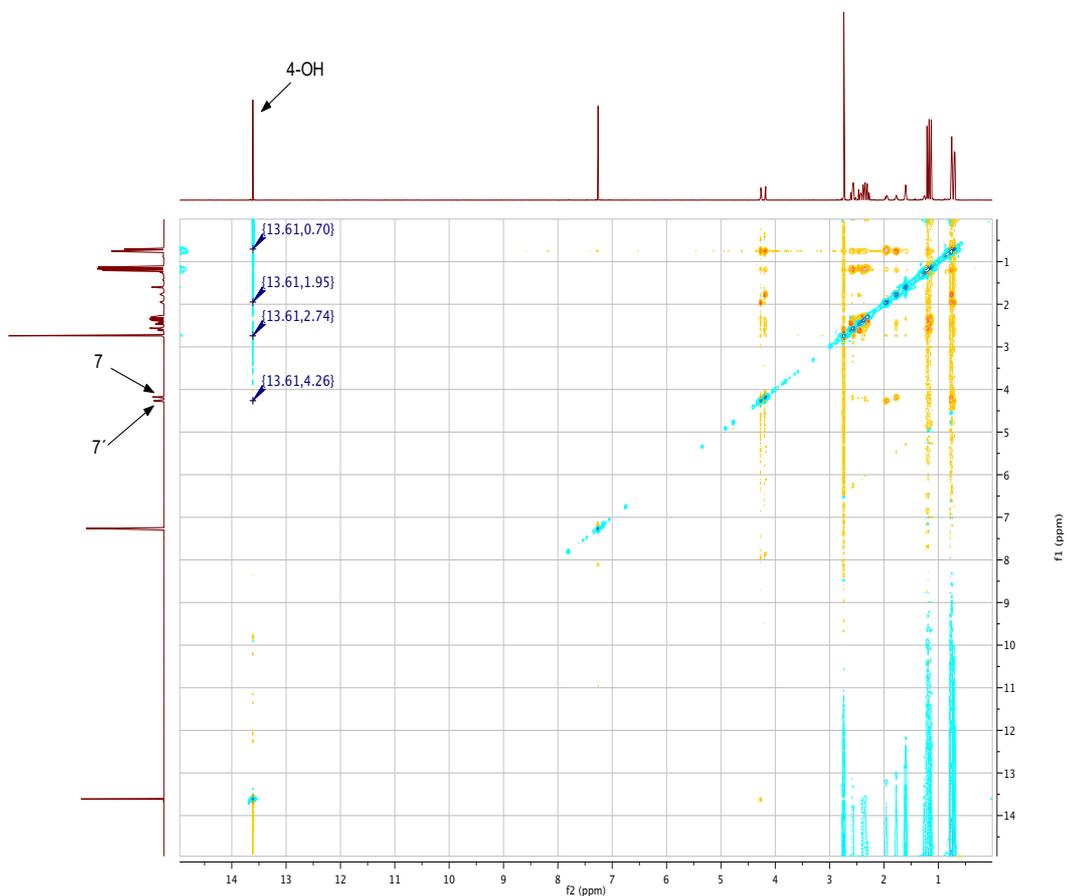


Abb. 2-86. Beispiel eines NOE-Spektrum eines gewinkelten cyclischen Dimedonderivates (Verbindung **151**).

Dies ist in Einklang mit Kopplung des 4-OH Protons über das Kohlenstoffgerüst mit der Carbonylgruppe in Position 11 und ebenfalls zu dem Methinproton in Position 7', die aus dem HMBC-Spektrum ersichtlich sind (s. Abb. 2-85 und Abb. 2-87).

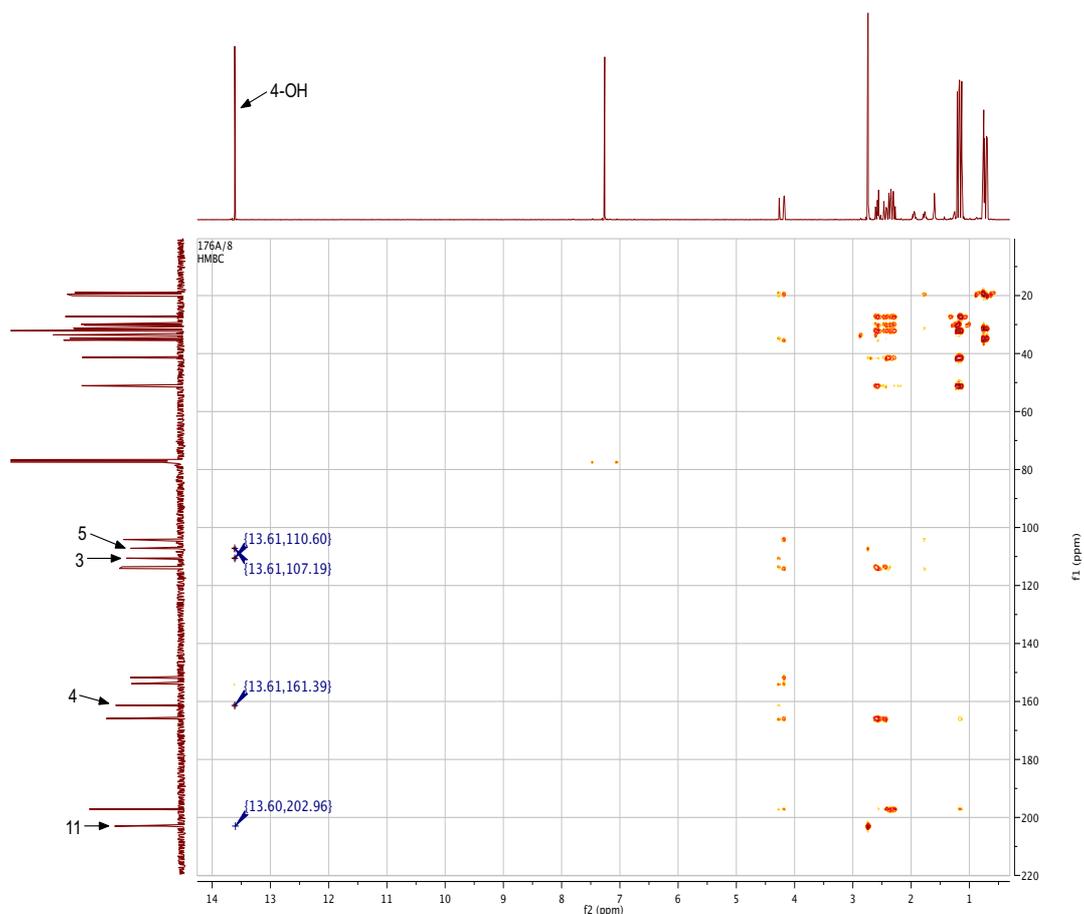


Abb. 2-87. Beispiel eines HMBC-Spektrums eines gewinkelten cyclischen Dimedonderivates (Verbindung **151**).

Dieses chemische Verhalten bei der Cyclisierung ist ausschließlich bei den Dimedon- und Indandion-Derivaten zu beachten. Bei den unnatürlichen Derivaten, die als 1,3-Dicarbonyl-Einheiten die Syncarpinsäure enthalten, findet man nur die lineare cyclische Struktur (s. Abb. 2-88).

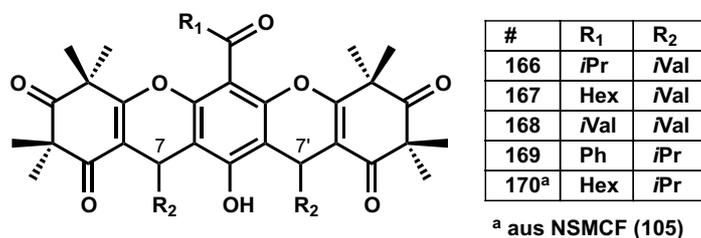


Abb. 2-88. Strukturen der cyclischen unnatürlichen Myrtucommuon-Derivate.

Als Beweis für die gewinkelte Struktur der cyclischen Dimedonderivate sei die Röntgenkristallstruktur der Verbindung **159** angeführt (s. Abb. 2-89).

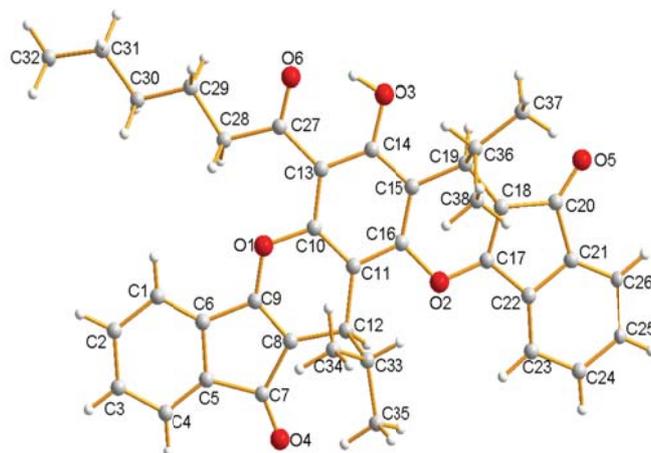


Abb. 2-89. Röntgenkristallstruktur (Stäbchenmodell) der Verbindung **159**.

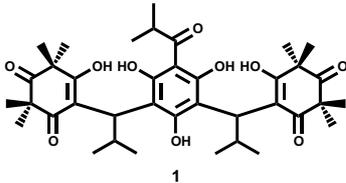
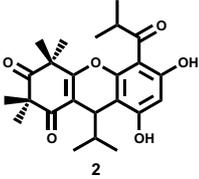
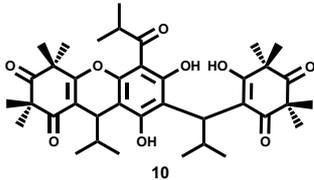
2.11 Ergebnisse der Struktur-Wirkungs-Untersuchungen

2.11.1 Ergebnisse der Tests für entzündungshemmende Wirkung

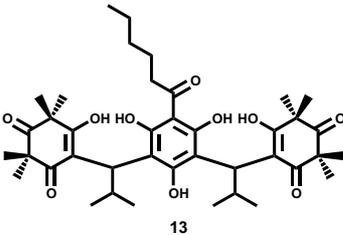
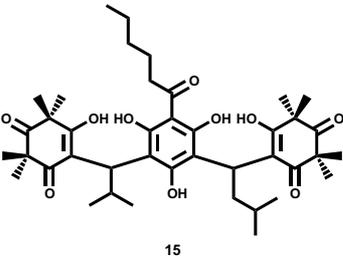
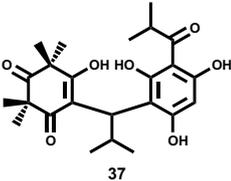
Die Messungen zur dualen Inhibition der mPGES-1 und der 5-LO wurden im Arbeitskreis WERZ (zur Zeit tätig an der Friedrich-Schiller-Universität Jena; ehemals an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen) durchgeführt.

Zum besseren Überblick über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen werden in den folgenden Tabellen die Myrtucommulone und Derivate nach der 1,3-Dicarbonyl-Einheit gruppiert. Dadurch können die Vergleiche einfacher gezogen werden, die sich durch die Einflüsse der Acyl- oder Alkylreste ergeben und in eine Wirkungsreihe aufgestellt werden.

Tab. 2-9. Inhibitionswerte für mPGES-1 und für 5-LO durch die synthetischen Naturstoffe Myrtucommulon A (**1**), B (**2**), C (**10**), F (**13**), H (**15**), und Norsemimyrtucommulon (**37**).

Struktur	mPGES-1 (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellfreies Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellbasiertes Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 <p style="text-align: center;">1</p>	1,00	15	3,2
 <p style="text-align: center;">2</p>	5,58	5,48	1,61
 <p style="text-align: center;">10</p>	0,44	>10	6,98

Tab. 2-9. Inhibitionswerte für mPGES-1 und für 5-LO durch die synthetischen Naturstoffe Myrtucommulon A (**1**), B (**2**), C (**10**), F (**13**), H (**15**), und Norsesimyrtucommulon (**37**).

Struktur	mPGES-1 (IC ₅₀ in μmol L ⁻¹)	5-LO zellfreies Assay (IC ₅₀ in μmol L ⁻¹)	5-LO zellbasiertes Assay (IC ₅₀ in μmol L ⁻¹)
 <p style="text-align: center;">13</p>	0,60	7,50	3,10
 <p style="text-align: center;">15</p>	0,30	>10	1,28
 <p style="text-align: center;">37</p>	0,82	n. b. ^a	n. b. ^a

a) nicht bestimmt

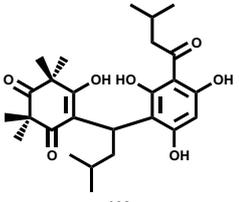
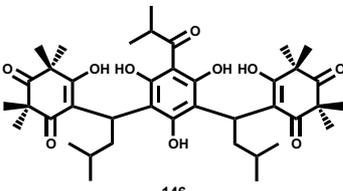
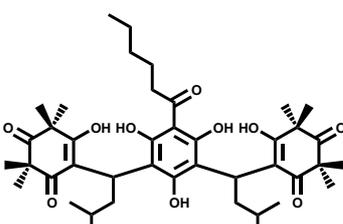
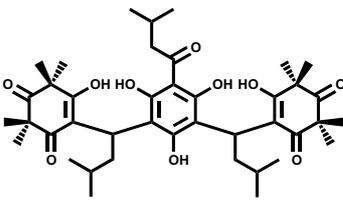
Beginnend mit den synthetisierten Naturstoffen und den unnatürlichen Derivaten, deren Ergebnisse zur dualen Inhibition der Entzündungsfaktoren in Tabelle 2-9 und Tabelle 2-10 dargestellt sind, lassen sich bezüglich der Struktur-Wirkungs-Beziehung im Vergleich zu Myrtucommulon A (**1**) folgende Tendenzen erkennen:

- MCF (**13**) hemmt die mPGES-1 durch den unverzweigten Acylrest annähernd doppelt so stark wie MCA (**1**); die Inhibitionswerte für die 5-LO verbessern sich nur geringfügig
- ist das Molekül durch die Cyclisierung starr, wie bei MCB (**2**) oder nur monocyclisiert wie bei MCC (**10**), steigen die IC₅₀-Werte für die mPGES-1-Hemmung, aber die der 5-LO sinken
- wird der Isobutyl-Rest durch ein Isovaleryl-Rest ersetzt, wie bei MCH (**15**) im Vergleich zu MCF (**13**), halbieren sich die Inhibitorkonzentrationen zur Hemmung der

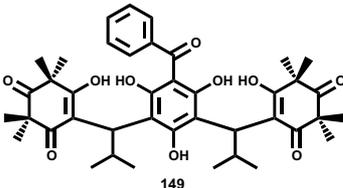
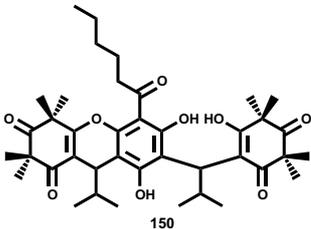
Synthase und der Oxygenase

- mit zunehmendem Raumanpruch des Acylrestes nimmt die Wirkung als mPGES-1-Inhibitor ab, wie zwischen den Verbindungen **147** und **148** zu erkennen ist. Besonders auffallend ist dies zwischen MCA (**1**) und Verbindung **149**
- substituiert man auch die Isobutyl-Gruppe des Myrtucommulons H (**15**), so ändert sich die Inhibitionswirkung nur bei der 5-LO

Tab. 2-10. Inhibitionswerte für mPGES-1 und für 5-LO durch die synthetischen unnatürlichen Myrtucommulonderivate.

Struktur	mPGES-1 (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellfreies Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellbasiertes Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 108	1,32	5,57	2,61
 146	0,54	>10	1,24
 147	0,24	3,47	0,46
 148	0,81	n. b. ^a	n. b. ^a

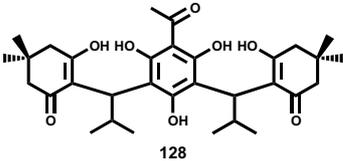
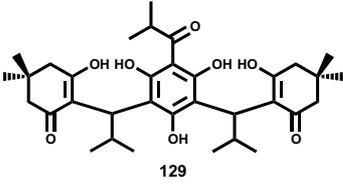
Tab. 2-10. Inhibitionswerte für mPGES-1 und für 5-LO durch die synthetischen unnatürlichen Myrtucommulonderivate.

Struktur	mPGES-1 (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellfreies Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellbasiertes Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 149	7,81	n. b. ^a	n. b. ^a
 150	0,29	>10	1,14

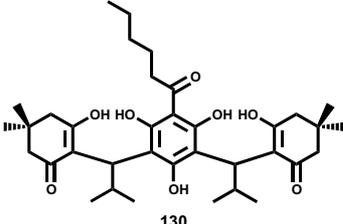
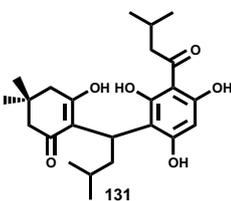
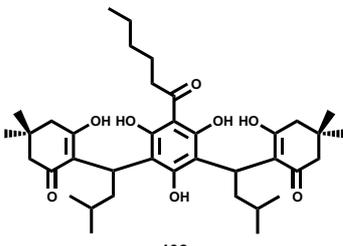
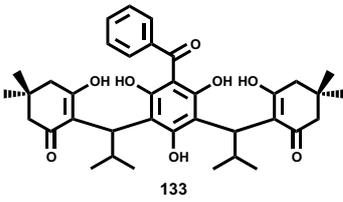
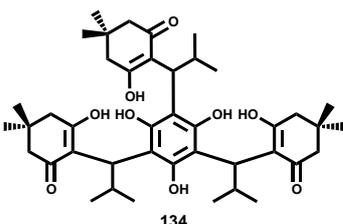
a) nicht bestimmt

Die biologische Wirkung, die die Derivate mit funktionell und sterisch veränderten 1,3-Dicarbonyl-Einheiten zeigen, wie im Falle der Dimedon-MC-Derivate, sind in Tabelle 2-11 zu sehen.

Tab. 2-11. Inhibitionswerte für mPGES-1 und für 5-LO durch die Dimedonderivate.

Struktur	mPGES-1 (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellfreies Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellbasiertes Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 128	1,11	n. b. ^a	7,17
 129	2,08	25,0	13,0

Tab. 2-11. Inhibitionswerte für mPGES-1 und für 5-LO durch die Dimedonderivate.

Struktur	mPGES-1 (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellfreies Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellbasiertes Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 <p>130</p>	0,57	9,20	2,69
 <p>131</p>	3,37	10	2,09
 <p>132</p>	5,58	n. b. ^a	n. b. ^a
 <p>133</p>	2,70	9,39	>3
 <p>134</p>	0,80	>10	>10

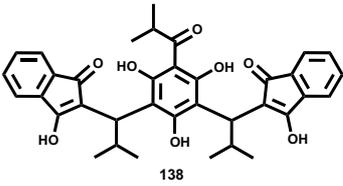
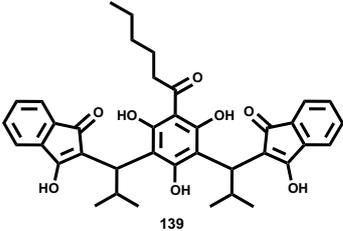
a) nicht bestimmt

Aus den direkten Vergleichen der Myrtucommulone und der Dimedon-Strukturanaloga können folgende Schlüsse gezogen werden:

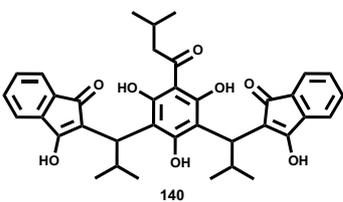
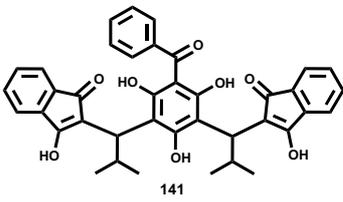
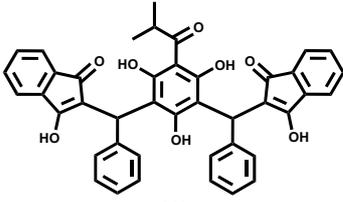
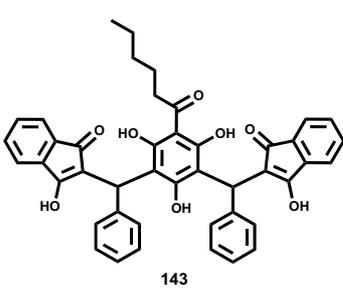
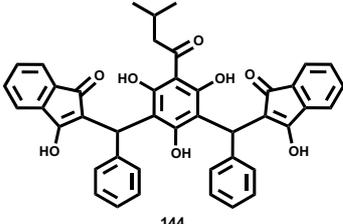
- ersetzt man in MCA (**1**) die Syncarpinsäure durch Dimedon um Verbindung **129** zu erhalten, halbiert man damit die Wirkung als dualer Inhibitor
- im Falle der Verbindung **130** – als Dimedon-Derivat des MCF (**13**) – findet keine Veränderung in der Wirkung statt, d. h. die Syncarpinsäure-Einheit spielt eine untergeordnete Rolle bei der Inhibition und die Wirkung wird durch den Rest der Acylgruppe bestimmt
- mehr als verdoppelt wird die Wirkung des Benzoyl-MC (**149**) wenn die Syncarpinsäure-Einheiten auf Dimedon-Einheiten reduziert werden, wie in Verbindung **133**. Daraus lässt sich ableiten, dass lineare und planare apolare Reste der Acylgruppe im Vergleich zu verzweigten Alkylketten mit größerem Raumanpruch die Wirkungen erhöhen
- die Veränderung der Alkylgruppen an der Methinbrücke (Positionen 7 und 7'), von Verbindung **147** zu Verbindung **132**, vermindern die Wirkung um den Faktor 25

Von den 1,3-Indandion-Derivaten wird erwartet, dass aufgrund des Raumanpruches und der Ladungseffekte abweichende Wirkungsprofile gegenüber der Syncarpinsäure- und Dimedon-Einheiten auftraten. Die Ergebnisse der dualen Inhibition der 1,3-Indandion-Myrtucommulon-Derivate sind in Tabelle 2-12 dargestellt.

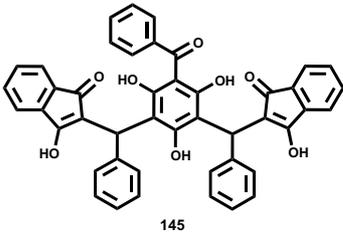
Tab. 2-12. Inhibitionswerte für mPGES-1 und für 5-LO durch die 1,3-Indandionderivate.

Struktur	mPGES-1 (IC ₅₀ in μmol L ⁻¹)	5-LO zellfreies Assay (IC ₅₀ in μmol L ⁻¹)	5-LO zellbasiertes Assay (IC ₅₀ in μmol L ⁻¹)
 <p>138</p>	0,30	2,80	6,70
 <p>139</p>	0,08	1,74	1,46

Tab. 2-12. Inhibitionswerte für mPGES-1 und für 5-LO durch die 1,3-Indandionderivate.

Struktur	mPGES-1 (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellfreies Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellbasiertes Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 <p>140</p>	0,18	0,30	1,04
 <p>141</p>	0,68	6,86	3,23
 <p>142</p>	0,55	0,73	0,62
 <p>143</p>	0,19	0,46	0,69
 <p>144</p>	0,39	1,1	2,09

Tab. 2-12. Inhibitionswerte für mPGES-1 und für 5-LO durch die 1,3-Indandionderivate.

Struktur	mPGES-1 (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellfreies Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)	5-LO zellbasiertes Assay (IC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 145	0,33	2,99	0,84

Generell lässt sich beobachten, dass die 1,3-Indandion-Derivate im Schnitt bessere Inhibitions-werte liefern als die synthetischen Naturstoffe und die Dimedon-Analoga. Offensichtlich findet zwischen den planaren Aromaten und dem Target eine bessere Wechselwirkung statt als mit den methylsubstituierten cyclischen Di- und Triketonen. Einen Spitzenwert der mPGES-1-Hemmung zeigt Verbindung **139** – das 1,3-Indandion-Analogon des MCF (**13**) – mit 80 nmol L^{-1} . Es übertrifft die Naturstoffe um Faktoren zwischen 7 bis 12 und bietet sich als Kandidat für weitere Strukturoptimierungen und ADMET-Untersuchungen an.

Da in den Fällen der 1,3-Indandion-Derivate nur Isobutyl- und Phenyl-Reste die Positionen 7 und 7' substituieren, ist der Vergleich unter diesen Analoga mehr angebracht als Vergleiche zu den synthetischen Naturstoffen und Dimedon-Derivaten. Die Auffälligkeiten sind im Folgenden zusammengefasst:

- die Inhibitionskonzentrationen für die mPGES-1 der Phenyl-substituierter Verbindungen **142** und **143** verdoppeln sich im Vergleich zu den Isobutyl-substituierten Verbindungen **138** und **139**, während die Inhibition der 5-LO im besten Fall (**142**) verzehnfacht wird
- abweichend davon verhalten sich die Isovaleroyl-substituierten Verbindungen **140** und **144**, die Phenylsubstituenten verursachen eine Halbierung in der Wirkung der dualen Inhibition
- im Falle der benzylierten Verbindungen **141** und **145** verursacht der Phenylsubstituent gegenüber der Isobutylgruppe an den C-Atomen 7 und 7' eine Wirkungsverdopplung der dualen Inhibition der mPGES-1 und der 5-LO

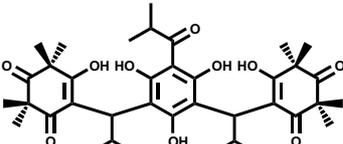
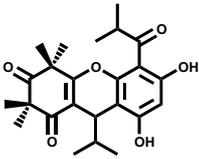
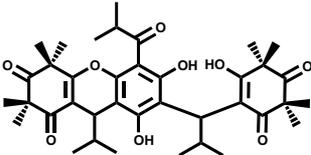
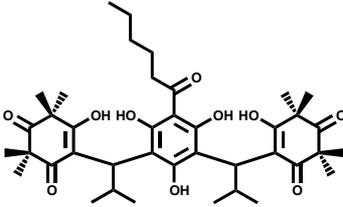
2.11.2 Ergebnisse der Apoptoseinduktion

Die Messungen zur Apoptoseinduktion wurden ebenfalls im Arbeitskreis WERZ durchgeführt. Es wurden Jurkat A3 Zellen (T-Zell Leukämie) verwendet und die Inhibitionszeit mit den synthetisierten Verbindungen betrug 48 Stunden. Da nicht alle Verbindungen zur Apoptoseinduktion verwendet wurden, die auch auf Entzündungshemmung getestet worden sind, werden diese

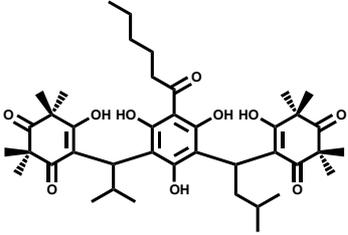
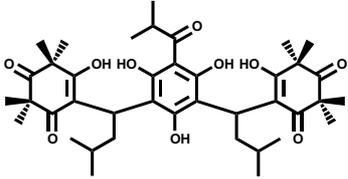
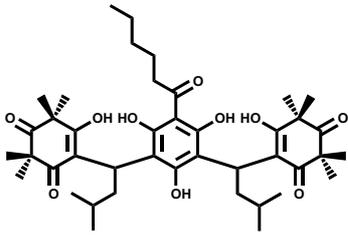
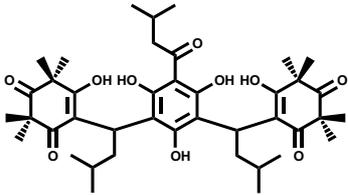
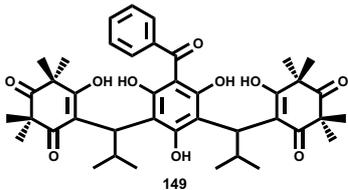
in den folgenden Tabellen nicht berücksichtigt.

Wie man in Tabelle 2-13 sieht, sind die meisten EC_{50} -Werte der Naturstoffe und deren Strukturanaloga im Bereich 20 bis 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ und damit relativ hoch. Die Ausnahmen bilden mit Werten unter 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ das Myrtucommulon B (**2**), Myrtucommulon C (**10**) und die Verbindung **150** als halbcyclisierte Form des Myrtucommulon F (**13**). Das lässt bereits erkennen, dass ein unverzweigter Alkylrest der Acylgruppe und ein starres Molekülgerüst, effektivere Apoptoseinduktoren darstellen als die acyclischen Strukturen mit verzweigten Acylresten.

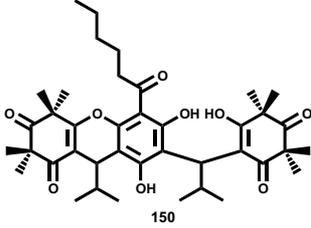
Tab. 2-13. Effektive Konzentrationen der Myrtucommulone und deren unnatürlichen Derivate zur Induktion der Apoptose in Leukämiezellen (Jurkat A3).

Struktur	Apoptoseinduktion (EC_{50} in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 <p style="text-align: center;">1</p>	8,10
 <p style="text-align: center;">2</p>	7,69
 <p style="text-align: center;">10</p>	3,06
 <p style="text-align: center;">13</p>	3...10

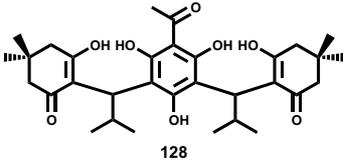
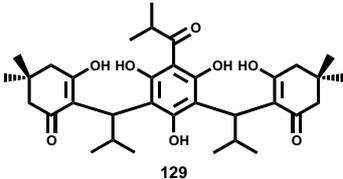
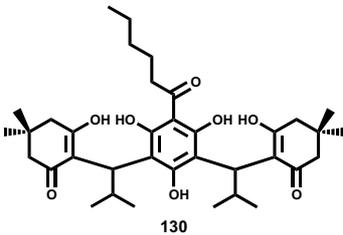
Tab. 2-13. Effektive Konzentrationen der Myrtoaccumulone und deren unnatürlichen Derivate zur Induktion der Apoptose in Leukämiezellen (Jurkat A3).

Struktur	Apoptoseinduktion (EC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 15	21,9
 146	27,64
 147	23,52
 148	13,00
 149	>30

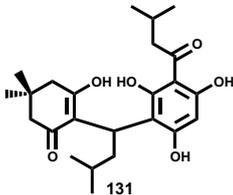
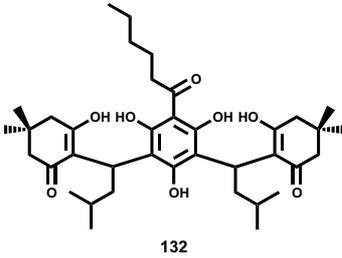
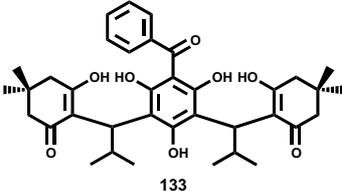
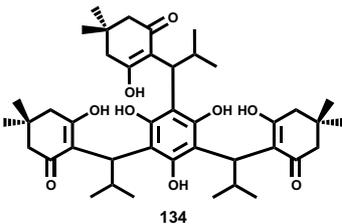
Tab. 2-13. Effektive Konzentrationen der Myrtucommulone und deren unnatürlichen Derivate zur Induktion der Apoptose in Leukämiezellen (Jurkat A3).

Struktur	Apoptoseinduktion (EC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 <p style="text-align: center;">150</p>	2,46

Tab. 2-14. Effektive Konzentrationen der Dimedon-Derivate zur Induktion der Apoptose in Leukämiezellen (Jurkat A3).

Struktur	Apoptoseinduktion (EC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 <p style="text-align: center;">128</p>	6,60
 <p style="text-align: center;">129</p>	4,88
 <p style="text-align: center;">130</p>	3,29

Tab. 2-14. Effektive Konzentrationen der Dimedon-Derivate zur Induktion der Apoptose in Leukämiezellen (Jurkat A3).

Struktur	Apoptoseinduktion (EC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 <p style="text-align: center;">131</p>	29,35
 <p style="text-align: center;">132</p>	13,10
 <p style="text-align: center;">133</p>	9,17
 <p style="text-align: center;">134</p>	5,00

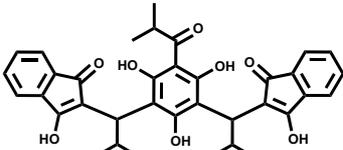
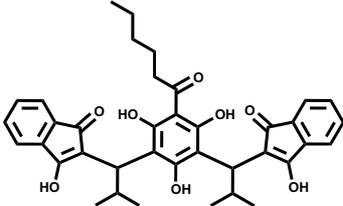
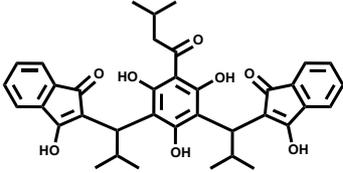
In Tabelle 2-14 erkennt man, dass – ähnlich wie bei der Entzündungshemmung – die Dimedon-Derivate im Vergleich zu den Naturstoffen und deren Strukturderivate einen leichten Vorteil bei der Apoptoseinduktion aufweisen. Vergleicht man die Dimedon-Derivate untereinander, erschließt sich die Tendenz, dass länger-kettige, unverzweigte Alkylreste an der Acylgruppe (Verbindung **130**) wirksamer sind als Homologe mit sterisch anspruchsvollen Alkylresten (Verbindungen **129**, **132** und **133**). Dabei fällt Verbindung **134** mit ihrer C₃-Symmetrieachse aus der Reihe. Monoalkylierte Acylphloroglucine, wie Verbindung **131**, sind auch schwächer wirksam, als die doppeltalkylierten, auch wenn kein direkter Vergleich zu einem Analogon ge-

macht werden kann.

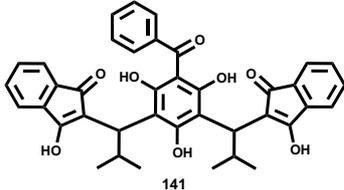
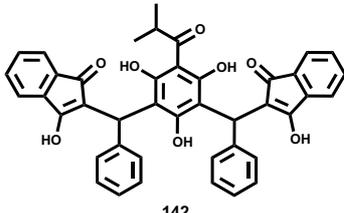
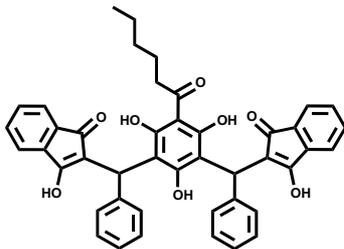
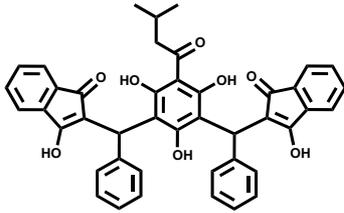
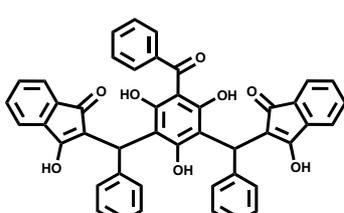
Vollständigkeitshalber werden auch die 1,3-Indandion-Derivate angeführt, obwohl die EC_{50} -Werte all dieser Derivate über $30 \mu\text{mol L}^{-1}$ liegen und somit als inaktiv erachtet werden (s. Tabelle 2-15). Das zeigt, dass die relativ stark entzündungshemmenden Verbindungen dieser Derivatvariante schwache Apoptoseinduktoren sind. Einerseits mag dies an der Polarität der Aromaten liegen, aber wahrscheinlich ist auch, dass der erhöhte sterische Anspruch keine passende Wechselwirkung mit dem Target erlaubt.

Da bereits die Vermutung, dass starre Gerüste für die Apoptoseinduktion von Vorteil wären, geäußert wurde, wurden alle acyclischen Myrtucommulone und strukturellen Analoga, die in dieser Arbeit bisher vorgestellt wurden, säurekatalysiert dehydratisierend cyclisiert um sie auf apoptotische Wirkung zu untersuchen. Bis *dato* liegen jedoch keine Ergebnisse zu diesen Verbindungen vor und können in dieser Arbeit nicht vorgestellt werden.

Tab. 2-15. Effektive Konzentrationen der 1,3-Indandion-Derivate zur Induktion der Apoptose in Leukämiezellen (Jurkat A3).

Struktur	Apoptoseinduktion (EC_{50} in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 <p style="text-align: center;">138</p>	>30
 <p style="text-align: center;">139</p>	>30
 <p style="text-align: center;">140</p>	>30

Tab. 2-15. Effektive Konzentrationen der 1,3-Indandion-Derivate zur Induktion der Apoptose in Leukämiezellen (Jurkat A3).

Struktur	Apoptoseinduktion (EC ₅₀ in $\mu\text{mol L}^{-1}$)
 141	>30
 142	>30
 143	>30
 144	>30
 145	>30

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die funktionellen und strukturellen Derivate, die stark entzündungshemmend sind, nur geringe Effektivität bezüglich der Induktion der Apoptose zeigen. Die große Ausnahme bildet Myrtucommulon C (**10**), das halbseitig cyclisiert ein Hybrid aus Entzündungshemmer und Apoptoseinduktor darstellt. Die relativ guten Ergebnisse der Dimedon-Derivate, vor allem die Vertreter mit längeren unverzweigten Alkylresten der Acylgruppe, erlauben das Postulat, dass ein halbseitig cyclisiertes Dimedon-Derivat mit Hexanoylphloroglucinkern die bisher erreichten Inhibitionswerte übertreffen würde.

2.12 Synthese festphasenimmobilisierter Myrtucommulone

Im Rahmen eines Target-Fishing-Projektes werden Myrtucommulonderivate benötigt, die an EAH Sepharose 4B™ gekuppelt werden können. Eine Methode diese zu synthetisieren, besteht darin, ein Acylphloroglucin herzustellen, an dessen Alkylrest sich eine Carboxylgruppe befindet. Dieses wird durch die doppelte Michael-Addition an Syncarpinsäure- oder an sonstige 1,3-Dicarbonylalkylidene in ein Myrtucommulon oder Derivat überführt, das anschließend nach den üblichen Methoden an die Festphase gekuppelt werden kann.

Ein passendes Acylphloroglucin mit freiem Carboxylrest wäre z. B. Glutaroylphloroglucin (**69**). Dessen Synthese wurde bereits von VISHWAKARMA [61] beschrieben. Dabei wird Phloroglucin Bortrifluoridetherat-katalysiert mit Glutarsäureanhydrid (**171**) in Glutaroylphloroglucin (**69**) in etwa 40 bis 50 % Ausbeute überführt (s. Abb. 2-90).

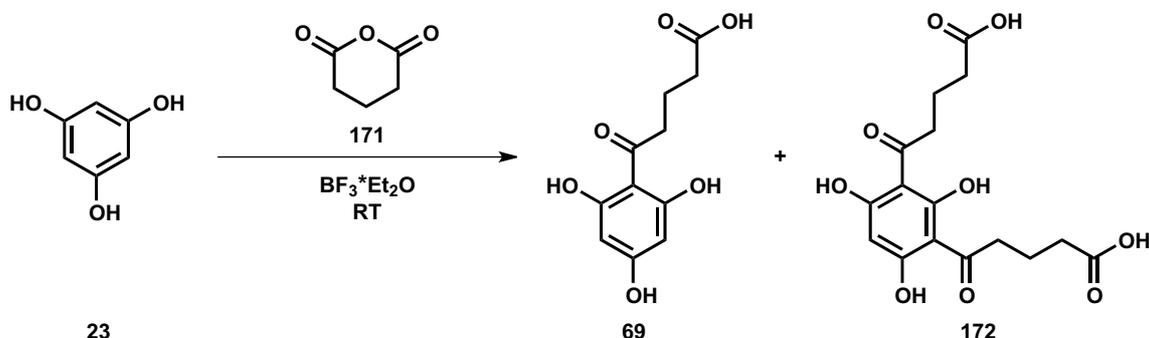


Abb. 2-90. Synthese des Glutaroylphloroglucins (**69**).

Diese Methode wurde für die eigenen Zwecke verworfen, da der Überschuss an Nebenprodukt in Form des *bis*-Glutaroylphloroglucins (**172**) die Aufreinigung des gewünschten Produktes erheblich stört. Der Versuch, die Synthese des Glutaroylphloroglucins (**69**) zu optimieren, bestand darin, eine klassische Friedel-Crafts-Acylierung durchzuführen. Zu diesem Zweck wurde zunächst aus Glutarsäureanhydrid (**171**) der Monomethylester **173** in quantitativer Ausbeute hergestellt und anschließend in das halbseitige Säurechlorid **174** ebenfalls in quantitativer Ausbeute überführt [86] (s. Abb. 2-91).

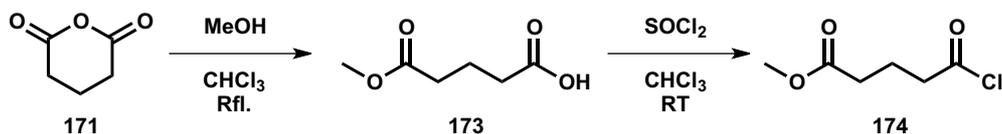


Abb. 2-91. Synthese des Glutarsäurechloridmonomethylesters (**174**).

Die Friedel-Crafts-Acylierung des Phroglucins (**23**) zu Glutaroylphloroglucin (**69**) gelingt nach der Reiniger-Methode [37] in 70 % Ausbeute (s. Abb. 2-92). Vorteilhaft erweist sich, dass bei der Entfernung des Nitromethans durch Wasserdampfdestillation die sauren Bedingungen zur Hydrolyse des Esters führen und so die freie Säure **69** isoliert werden kann.

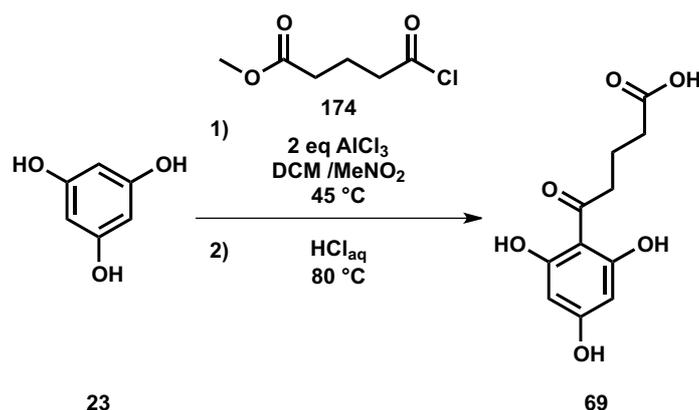


Abb. 2-92. Friedel-Crafts-Acylierung des Phlorolglucins (**23**) mit Monomethylglutarsäurechlorid (**174**).

Die Michael-Addition des Glutaroylphloroglucins (**69**) an Isobutylidensyncarpinsäure (**21**) wurde unter den bekannten Bedingungen (Abschnitt 2.3.2) zu dem Glutaroyl-Myrtucommulon-Derivat **70** in 87 % Ausbeute durchgeführt (s. Abb. 2-93).

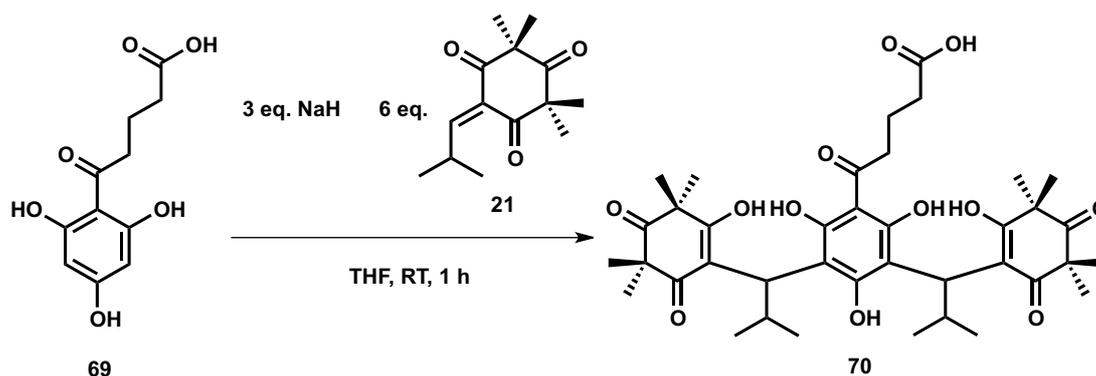


Abb. 2-93. Synthese des Glutaroyl-Myrtucommulon-Derivates **70**.

Es wurde angenommen, dass länger-kettige Reste an Festphasen-immobilisierten Myrtucommulonen dazu beitragen könnten, das Targets mit tieferliegenden aktiven Zentren effektiver gebunden werden könnten. Zu diesem Zweck wurden Versuche unternommen, Acylphlorolglucine mit beispielsweise zehn bis zwölf C-Atomen als Acylrest zu synthetisieren. Geeignet hierfür sind Sebacinsäure oder Dodecandisäure. Diese können selektiv einer Monoveresterung unterworfen [87] und anschließend in die Carbonsäurechloride überführt werden.

Beispielsweise erhält man nach der Monoveresterung der Sebacinsäure (**175**) mit Ethanol Sebacinsäuremonoethylester (**176**) in 58 % Ausbeute. Die Chlorierung mit Thionylchlorid verläuft quantitativ zu Verbindung **177** (s. Abb. 2-94).

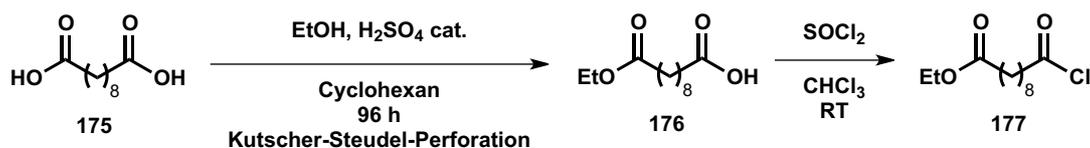


Abb. 2-94. Synthese der Monoethylestersebacinsäurechlorids (177).

Die Acylierung des Phloroglucins (**23**) mit Carbonsäurechlorid **177** katalysiert durch AlCl_3 in MeNO_2/DCM ergibt den Ethylester **178** in 55 % Ausbeute. In diesem Fall ist der Ethylester resistenter als der Methylester des Glutaroylphloroglucins, so dass keine spontane Esterhydrolyse bei der sauren Aufarbeitung stattfindet. Die Spaltung des Ethylesters zur freien Säure **179** wurde mit 50 % NaOH_{aq} in 2-Propanol mit 50 % Ausbeute erreicht (s. Abb. 2-95).

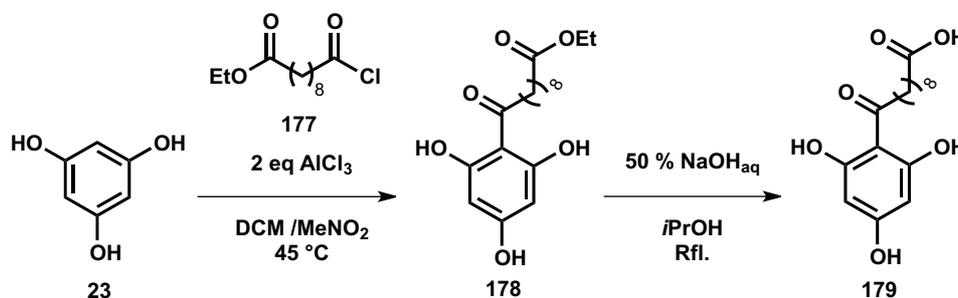


Abb. 2-95. Synthese des Sebacoylphloroglucins (179).

Das Sebacoylphloroglucin (**179**) reagiert basenvermittelt mit Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) zu dem Sebacoyl-Myrtucommulon-Derivat **180** in 80 % Ausbeute (s. Abb. 2-96).

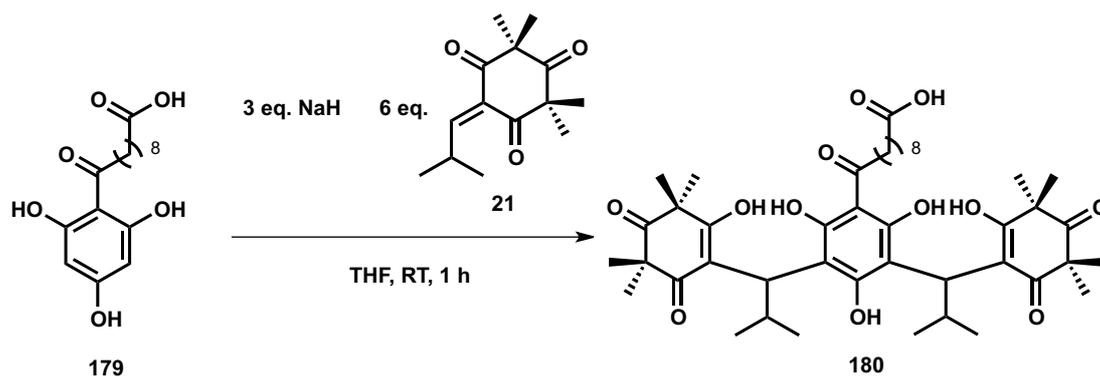


Abb. 2-96. Synthese des Sebacoyl-Myrtucommulon-Derivates **180**.

Die Bestätigung, dass die gewünschten Produkte **70** und **180** entstanden sind, kann im uncyclisierten Zustand das hochaufgelöste Massenspektrum liefern oder die NMR-Spektren, die durch säurevermittelten dehydratisierenden Cyclisierung erhalten wird und Verbindung **181** ergibt (s. Abb. 2-97).

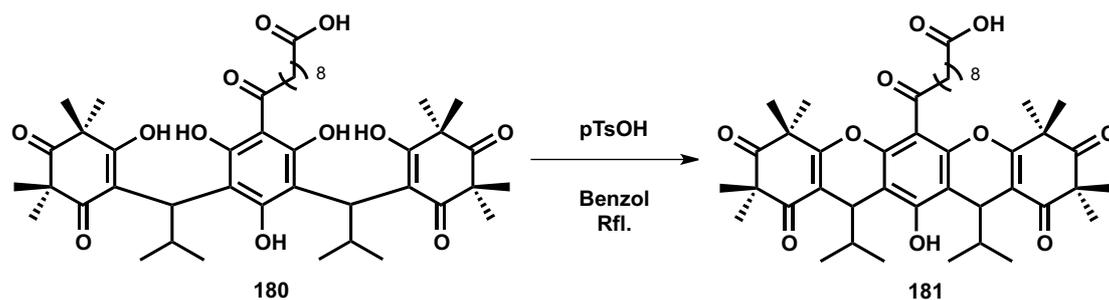


Abb. 2-97. Cyclisierung des Sebacoyl-Myrtucommulon-Derivates (**180**) zu Verbindung **181**.

Diese Myrtucommulon-Derivate **70** und **180** eignen sich zur Kupplung an Festphasen mit terminalen NH_2 -Gruppen. In diesem Fall fiel die Wahl auf EAH Sepharose 4BTM, einer Alkylamin-derivatisierte Agarose-Matrix, welche in Affinitätschromatographie-Experimenten keine merklichen Veränderungen an Biomolekülen verursacht und somit das Targetfishing nicht stört.

Die Standardmethode zur Knüpfung der Carboxylgruppe des "Ködners" an den Aminrest einer Festphase ist die an die Steglich-Veresterung angelehnte Amidierung. Die Reaktionen mit der Festphase EAH Sepharose 4BTM finden wegen ihrer Polarität optimal in Wasser mit einem bestimmten pH-Wert statt. Organische Lösemittel würden dazu führen, dass die Seitenketten mit der Aminogruppe nicht in die Lösung ragen, sondern sich aus Affinitäts- und Polaritätsgründen in das innere der Matrix zurückziehen und einer ungehinderten Reaktion nicht mehr zur Verfügung stehen. Als wasserlösliches Kupplungsreagenz wird 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDCI) verwendet, das bei pH-Werten zwischen 4 und 6 gute Umsätze bietet. Da sich Myrtucommulone und deren Derivate kaum oder gar nicht in Wasser lösen, wird bei der Kupplungsreaktion ein Hilfslösemittel benötigt. Nach Vorschriften des Herstellers von Sepharose darf für die Kupplung mit organisch-en Säuren ein Anteil des Cosolvens von 50 % nicht überschritten werden. Als Cosolvens hat sich 1,4-Dioxan bewährt. Unter diesen Bedingungen wurde herausgefunden, dass ein 1:1 Dioxan/Wasser-Verhältnis bei pH = 4 dafür sorgt, dass Sebacoyl-Myrtucommulon-Derivat (**180**) und EDCI in Lösung bleiben und gleichzeitig eine ungehinderte Reaktion an der Festphase stattfindet.

Da sich eine Strukturaufklärung des entstandenen Produktes durch NMR-Spektroskopie unständig gestaltet und für wenig sinnvoll erachtet wurde, wurde darauf verzichtet. Stattdessen wird davon ausgegangen, dass eine Reaktion stattfindet und die Reaktionskontrolle bzw. die Ausbeute, wird durch die Rückgewinnung der unverbrauchten Äquivalente an Sebacoyl-Myrtucommulon-Derivat (**180**) bestimmt. Der Hersteller der EAH Sepharose 4BTM gibt eine Konzentration der Amin-Reste mit 7 bis 10 μmol pro mL wässriger Festphasensuspension an. Setzt man die doppelte Menge an Reaktand, d. h. 20 μmol **180** pro mL, ein und isoliert 13 bis 10 μmol **180** nach erfolgter Reaktion zurück, kann man davon ausgehen, dass die Reaktion quantitativ abläuft. So konnte sowohl das Sebacoyl-MC-Derivat (**160**) als auch die cyclisierte Form **181** quantitativ an EAH Sepharose 4BTM immobilisiert werden (s. Abb. 2-98).

Das Glutaroyl-Myrtucommulon-Derivat (**70**) wurde nicht an die Festphase angebunden, da ein Targetfishing mit dem Sebacyl-Myrtucommulon-Derivat mit seiner längeren Reichweite als vielversprechender vermutet wird.

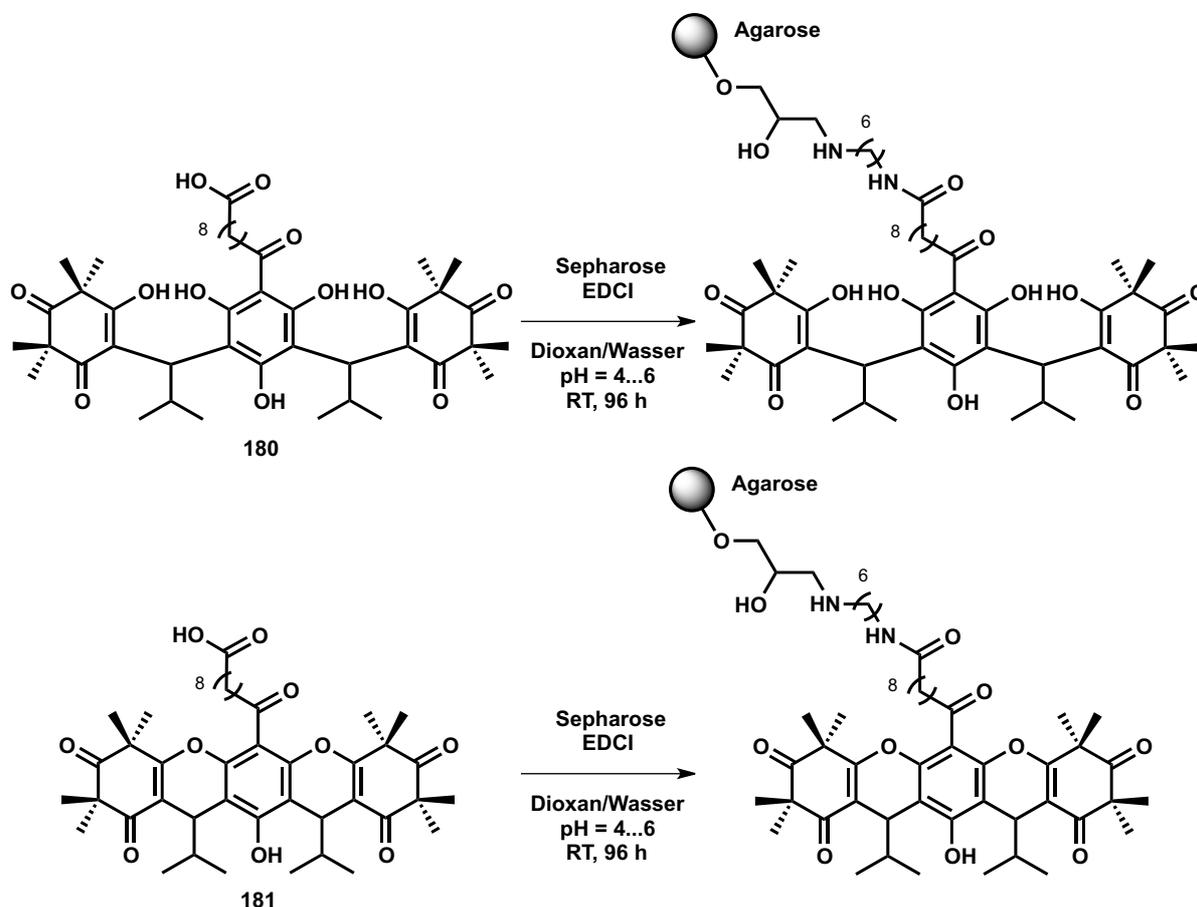


Abb. 2-98. Synthese Festphasen-immobilisierter Myrtucommulonderivate.

Bei den Target-Fishing-Experimenten wird davon ausgegangen, dass die Festphase für sich auch eine Wirkung auf die Targets ausübt. Um diesen Einfluß bezüglich der Gesamtwirkung zu subtrahieren, wird ein Sebacylamid-Myrtucommulon-Derivat benötigt, das als Referenz im Vergleich zum Festphasen-gekoppelten Pendant dient. Zu diesem Zweck wurde das Sebacyl-Derivat **180** durch DCC/HOBt-vermittelte Amidierung mit *n*-Butylamin zu Sebacylamid-Derivat **182** quantitativ umgesetzt (s. Abb. 2-99). Anschließend säurevermittelte Cyclisierung ergab das Sebacylamid-PMC-Derivat **183** in 95 % Ausbeute.

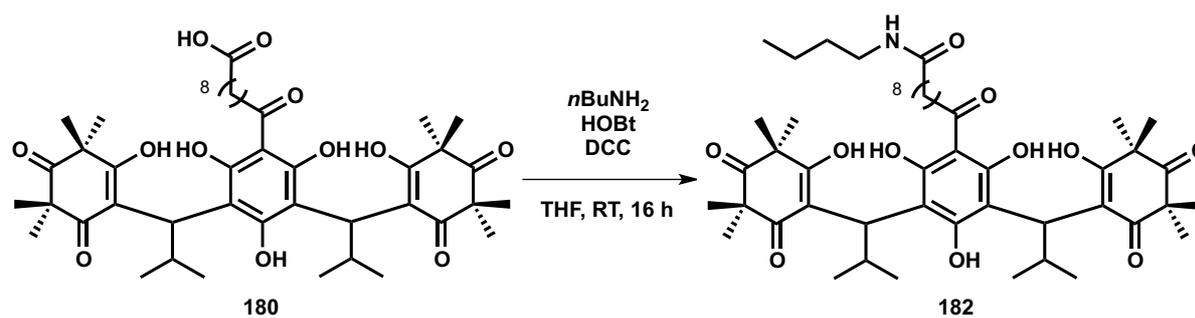


Abb. 2-99. Synthese der Verbindung **182**.

Die Target-Fishing-Experimente im Arbeitskreis WERZ dauern derzeit noch an. Über Ergebnisse kann deshalb hier noch nicht berichtet werden.

2.13 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde erfolgreich ein Syntheseweg für Myrtucommulone und deren Strukturanaloga entwickelt. Die Methode fußt auf einer Kombination divergierender und konvergierender Schritte. Durch einfache synthetische Operationen können aus dem Grundbaustein Phloroglucin (**23**) die einzelnen Module, nahezu schutzgruppenfrei und redoxökonomisch, hergestellt und effizient mit hohen Ausbeuten zu den Naturstoffen zusammengefügt werden. So kann z. B. Myrtucommulon A (**1**) in nur fünf Syntheseschritten im Schnitt mit einer Gesamtausbeute von etwa 60 % dargestellt werden. Zusätzlich wurde mittels Effenberger-Cyclisierung eine neue Methode zur Synthese der Syncarpinsäure (**3**) gefunden, die jedoch aufgrund schwierig zu synthetisierender Ausgangsstoffe zu geringe Gesamtausbeuten liefert und für weitere Optimierungen bestimmt ist.

Zur Strukturaufklärung der synthetisierten Naturstoffe und deren unnatürlichen Strukturanaloga wurde die Methode der säurevermittelten dehydratisierenden Cyclisierung eingesetzt, die dafür sorgt, dass ein starres Molekülgerüst entsteht. Im Vergleich zur acyclischen Form können NMR-Signale der cyclisierten Form eindeutig den Strukturelementen zugeordnet werden. Auf diese Weise wurde durch die Kombination der Cyclisierung und Trennung der Reaktionsprodukte mittels HPLC festgestellt, dass das synthetische MCA (**1**) identisch mit dem Naturstoff ist. Desweiteren wurde herausgefunden, dass das Naturprodukt als Stereoisomerengemisch als Mischung aller drei möglichen Stereoisomeren (*rac* : *meso* = 1:1) isoliert wird und keine optische Aktivität aufweist.

Die Versuche, eine enantioselektive Synthesemethode mittels chiraler Auxilliare für Myrtucommulone zu entwickeln, scheitert an sterischen Faktoren und den Ladungsverhältnissen der Reaktanden. Dieses Problem mittels nichtkovalenter chiraler Katalysatoren zu umgehen, scheitert auch an der aussergewöhnlichen Sterik der Reaktanden.

Anhand des Rhodomyrtons (**17**) wurde versucht, eine Methode zur regioselektiven Synthese tricyclischer Acylphloroglucine zu entwickeln, die auch Zugang zu den gewinkelten pentacyclischen Myrtucommulonen geboten hätte. Diese Versuche scheitern auch an der ungünstigen Ladungsverteilung in acylierten Phloroglucinen, die die regioselektive Acylierungen und regioselektive Cyclisierungen mit desaktivierten C- und O-Atomen verhindern.

Die modulare Synthesemethode der Myrtucommulone erlaubte auch die Synthesen von mehr als 25 unnatürlichen Derivaten. Die biologische Prüfung auf Entzündungshemmung und Apoptoseinduktion ergab, dass die Strukturuntereinheiten des Naturstoffs auf räumlich und funktionell weniger komplexere Einheiten reduziert werden können und so die biologische Wirkung erhöht wird.

Letzlich konnte durch die Synthese eines geeigneten Acylphloroglucins ein Myrtucommulon-Derivat hergestellt werden, das an einer Festphase immobilisiert wurde. Diese stationäre Phase wird in zukünftigen Target-Fishing-Experimenten für die Suche und Entdeckung neuer Targets der Myrtucommulone und deren Derivate dienen.

3 Ausblick

3.1 Synthese des Myrtucommulons E (12) und des Rhodomyrtosons C (19)

In Abschnitt 2.8.6 wurde bereits eine Methode untersucht, die geeignet gewesen wäre, um die Regioisomeren des Myrtucommulon B (2) und des Rhodomyrtosons B (18) zu synthetisieren. Aus zeitlichen Gründen wurden die regioselektiven Synthesen der vollständig dehydratisierten cyclischen Acylphloroglucine 12 und 19 nicht mehr durchgeführt.

Wie bereits in Abschnitt 2.8.6 in Abb. 2-69 angedeutet, gelänge eine Synthese dieser Verbindungen, wenn man ein gewinkelt cyclisiertes Deacylphloroglucin 110 (vgl. Abb. 2-69) o. ä. nachträglich mit den entsprechenden Säurechloriden acylieren würde.

Da ungeschütztes Phloroglucin (23) mit bis zu drei Isobutylidensyncarpinsäure-Einheiten reagieren würde, ist es von Vorteil, wenn man ein Mono-geschütztes Phloroglucin 184 in der Michael-Addition zu einer doppelalkylierten Verbindung 185 einsetzen würde. Als Schutzgruppe könnte bequemerweise eine säure- und basenstabile Trialkylsilylgruppe (z. B. TIPS oder TBDMS) verwendet werden, die unter milden Bedingungen, z. B. mit Fluorid abspaltbar wäre. In einem solchen Fall könnte sowohl die Alkylierung problemlos unter basischen Bedingungen erfolgen, als auch die regioselektive Cyclisierung unter stark sauren Bedingungen (s. Abb. 3-1).

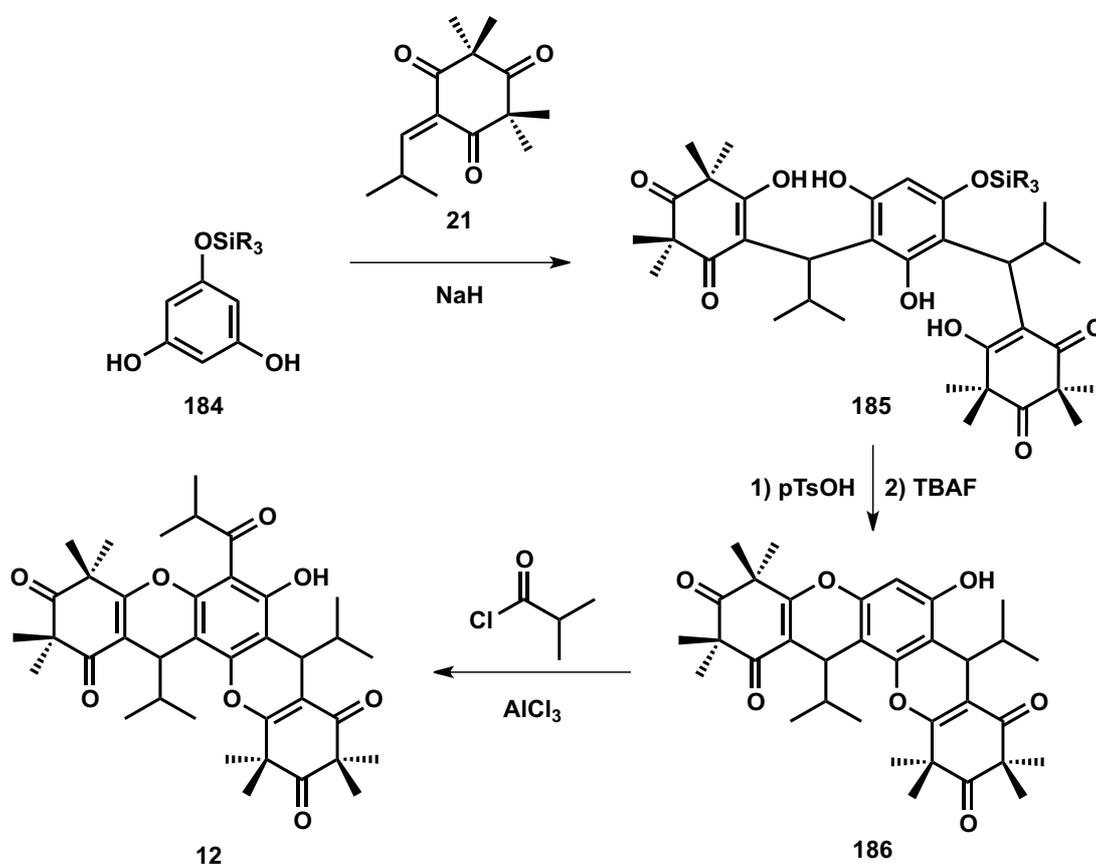


Abb. 3-1. Synthese der pentacyclischen Verbindung 186 und Friedel-Crafts-Acylierung zu MCE (12).

Alternativ wäre für das monogeschützte Phloroglucin **187** die robustere Methylschutzgruppe zu verwenden, die bei der TiCl_4 -katalysierten Acylierung mit Isobutyrylchlorid (IbCl) des cyclischen *O*-Alkyldeacylphloroglucinderivats **188** die besseren Ausbeuten bezüglich der Verbindung **189** liefert als die Acylierung der Verbindung **186** über die Fries-Umlagerung mit AlCl_3 zu Verbindung **12**. Anschließend wäre die Methylgruppe mit BBr_3 oder BCl_3 unter milden Bedingungen abspaltbar und man erhielte MCE (**12**) (s. Abb. 3-2).

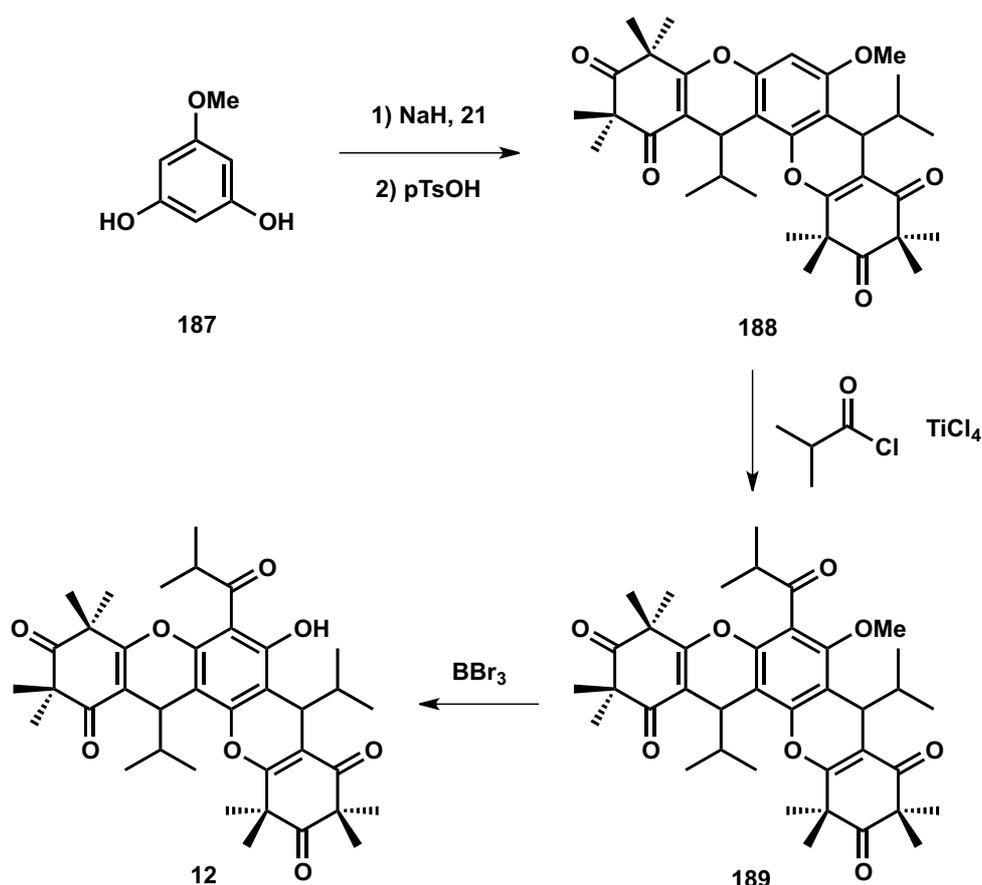


Abb. 3-2. Synthese der Verbindung **188** aus Monomethylphloroglucin (**187**), anschließende Acylierung und Demethylierung zu Myrtucommulon E (**12**).

Ähnlich würde man im Falle des Rhodomyrtons C (**19**) verfahren, mit dem Unterschied, dass die Michael-Addition mit Isovaleridensyncarpinsäure (**106**) und die Acylierung mit Isovalerylchlorid stattfände.

3.2 Optimierung der Syncarpinsäuresynthese

Ausgangsbasis zur Optimierung der Syncarpinsäuresynthese ist die konvergente Synthese, wie sie in Abschnitt 2.2.2 dargestellt wurde. Es wurde erläutert, dass der Knackpunkt dieser Synthese die schlechten Ausbeuten und die Empfindlichkeit des Enolethers **58** ist, die dazu führen, dass die Effenberger-Cyclisierung nur mit Ausbeuten um 30 % durchgeführt werden kann.

Würde man – anhand der retrosynthetischen Analyse in Abb. 1-17 in Abschnitt 1.4.1 – den Syntheseweg nach der Effenberger-Methode begehen, würde diese Synthese mechanismusbedingt versagen (vgl. Abb. 1-36 in Abschnitt 1.4.4). Dennoch ist anzunehmen, dass eine Lewis-Säure-vermittelte Acyliumion-Bildung, 2,2-Dimethylmalonylchlorid (**61**) in eine reaktive Spezies überführt, die eine doppelte Acylierung des Enolethers **62** eingehen könnte (s. Abb. 3-3). Darüberhinaus wäre Enolether **62** – im Vergleich zu Enolether **58** – in Ausbeuten bis 85 % herstellbar [90] und somit für die Gesamtausbeute der Synthese der Syncarpinsäure (**3**) zuträglich.

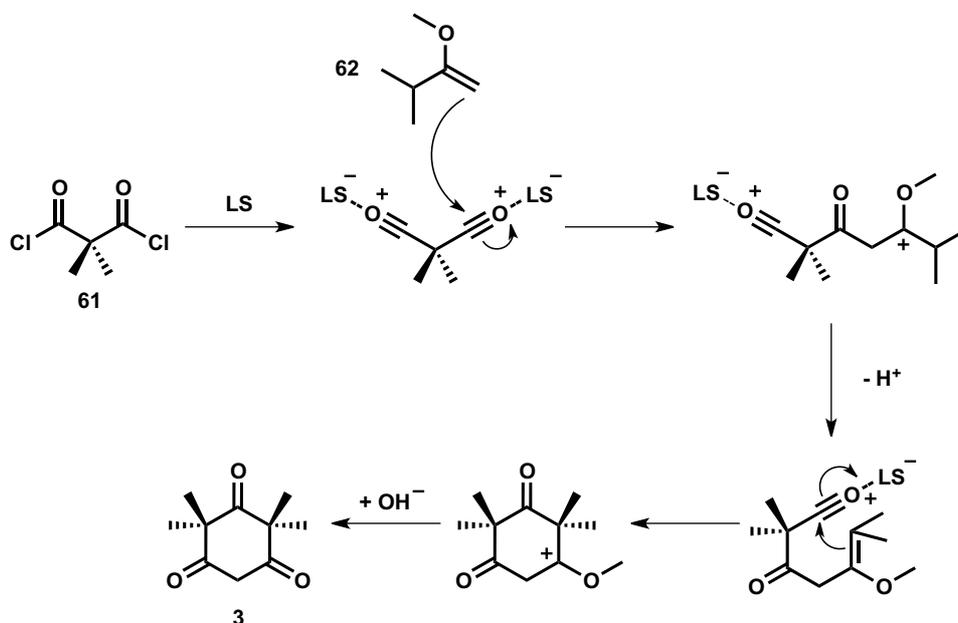


Abb. 3-3. Potentieller Mechanismus der alternativen Syncarpinsäuresynthese aus Enolether **62** und 2,2-Dimethylmalonylchlorid (**61**).

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

Die NMR-Spektren (^1H , ^{13}C , DEPT90, DEPT135, H-H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY) wurden an den Geräten AV II 400 und AV 500 der Firma BRUKER gemessen. Die Auswertung der Spektren erfolgt mit Hilfe der Software MestReC und MestReNova der Firma MESTRELAB RESEARCH S.L.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktmessgerät nach Dr. TOTTOLI der Firma BÜCHI bestimmt und sind unkorrigiert. Die Myrtucommulone und Derivate haben aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften ausgedehnte Schmelzbereiche über ca. 50 °C.

Die Massenspektren wurden mit den Geräten MAT 95S der Firma FINNIGAN (CI) und ZQ4000-ESI-Massenspektrometer (Single-quadrupol) der Firma WATERS (ESI) aufgenommen.

LC-HRMS-Untersuchungen erfolgten mit den Geräten Ultimate 3000 RSLC (Fa. DIONEX) mit einer BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 μm Säule (Fa. WATERS) gekoppelt mit Triversa Nanomate nano-ESI-Gerät (Fa. ADVION) und dem Massendetektor Thermo Fisher Orbitrap (Fa. THERMO-SCIENTIFIC).

Die Bestimmung des Circular dichroismus erfolgte auf einem Spectropolarimeter JASCO-715 der Firma JASCO.

Die Daten für die Strukturanalyse wurden mit einem CCD-Detektor X8 Apex II der Firma Bruker AXS ermittelt. Die Berechnung der Struktur und ihre Vereinfachung wurden mit einem Rechner der Firma DIGITAL EQUIPMENT CORPORATION, Typ Micro Vax II durchgeführt. Dabei wurden folgende Programme verwendet:

- Bestimmung der Raumgruppe: XPREP [91]
- Strukturlösung: SHELXS-97[92]
- Strukturvereinfachung: SHELXL-97[93]

Die graphische Darstellung wurde mit Hilfe der Programme MOLECULAR-Graphics und DIAMOND 2.1c angefertigt [94].

Analytische Dünnschichtchromatographie wurden auf NP-Kieselgel-Platten Si 60 F245 der Firma MERCK VWR (Art.-Nr. 05620) durchgeführt. Die Visualisierung der Reaktionsprodukte wurde durch UV-Licht (254 nm) oder der Färbung mit Iod oder Eckerts Reagenz (Anisaldehyd-Schwefelsäure-Essigsäure 1:2:100 v:v:v) und anschließendem Erwärmen mit der Heißluftfön ermöglicht.

Die Reinigung der Reaktionsprodukte erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel 60 der Korngröße 40-63 μm der Firma MERCK. Die verwendeten Lösungsmittel für die Flash-Chromatographie wurden vor Verwendung destilliert.

Umsetzungen in wasserfreien Lösungsmitteln wurden standardmäßig unter Stickstoff durchgeführt. Lösemittel werden nach gängigen Labormethoden absolutiert.

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

4.2.1 AAV1: Synthese der Acylphloroglucine

Phloroglucin (1 eq.) wird mit wasserfreiem AlCl_3 (2 eq.) in ein Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter vorgelegt und in Dichlormethan (2 mL/mmol) suspendiert. Unter Rühren werden 2 Äquivalente MeNO_2 rasch zugetropft und die Reaktionsmischung auf 40...45 °C erhitzt, dabei gehen Phloroglucin und Aluminiumchlorid in Lösung und HCl entweicht. Anschließend wird 1,1 eq Säurechlorid zur Reaktionslösung zugetropft und weitere 10 Minuten bei Rückfluß gerührt, anschließend abgekühlt. Die kalte Reaktionsmischung wird auf Eis-Salzsäure-Mischung gegossen und mehrere Stunden hydrolysiert. Die organischen Lösemittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Filtrat wird erneut vom organischen Lösemittel befreit und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt.

4.2.2 AAV2: Synthese der Dimedon- und Syncarpinsäurealkylidene

Syncarpinsäure oder Dimedon (1 eq.) wird in Dichlormethan (ca. 3 mL/mmol) suspendiert und 1,5 Äquivalente Aldehyd werden zugegeben. Piperidin (2 eq.) wird zu der Reaktionsmischung zugetropft und die Reaktionsmischung 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Suspension in Lösung geht. Zur Hydrolyse wird im Überschuß wässrige, mit Ammoniumchlorid gesättigte Salzsäure ($c = 1 \text{ mol/L}$) zur Reaktionsmischung gegeben und 10 bis 15 Minuten heftig gerührt. Das zweiphasige Gemisch wird in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die Dichlormethanphase über eine 10 cm Schicht Kieselgel schnellfiltriert. Die wässrige Phase wird erneut mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und sofort für weitere Reaktionen weiterverwendet.

4.2.3 AAV3: Synthese der 1,3-Indandionalkylidene

1,3-Indandion (1 eq.) wird mit dem entsprechendn Aldehyd (1,5 eq.) und 0,2 Äquivalente Ammoniumacetat und 0,5 Äquivalenten Eisessig in 300 mL Chloroform am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Das Chloroform wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Methanol, Ethanol oder Methanol/Wasser bis zur Schmelzpunktkonstanz umkristallisiert.

4.2.4 AAV4: Synthese der Myrtucommulone und deren Derivate

Das Acylphloroglucin (1 eq.) wird mit 2 Äquivalenten Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) in THF (20 mL/mmol Edukt) suspendiert wobei Wasserstoff entweicht. Nach fünfminütigem Rühren wird das Alkyliden aus AAV2 oder AAV3 (2 bis 6 eq.) in 5 mL THF aufgenommen und zur Reaktionsmischung gegeben; dabei geht die Suspension in Lösung. Die Reaktionsmischung

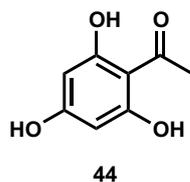
wird bis zum Verbrauch der Acetylphloroglucine (DC-Kontrolle) gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt kann entweder durch wässrige Extraktion oder durch Schnellfiltration über eine Schicht Kieselgel von den polaren oder anorganischen Verunreinigungen befreit werden. Das Reinprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton) erhalten.

4.2.5 AAV5: Synthese der cyclischen Myrtucommulone und deren Derivate

Ein Äquivalent des entsprechenden Myrtucommulons oder Derivats wird mit 3 bis 7 Äquivalenten *para*-Toluolsulfonsäure in Benzol (60 ml/mmol Edukt) suspendiert und eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Dabei löst sich der Niederschlag unter Bildung des cyclisierten Produkts auf. Die Reaktionsmischung lässt man abkühlen und filtriert über eine Schicht Kieselgel, um polare Verunreinigungen abzutrennen. Anschließend entfernt man das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt.

4.3 Synthesen und Charakterisierungen der Verbindungen

4.3.1 Synthese des Acetylphloroglucins (44)

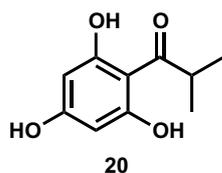


Phloroglucin (**23**) (12,6 g; 100 mmol) wird gemäß **AAV1** mit Acetylchlorid (7,8 mL; 110 mmol) in Gegenwart von AlCl_3 umgesetzt und aufgearbeitet. Die Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 2:1, $R_f = 0,24$) ergab Acetylphloroglucin (**44**) (13,8 g, 82 mmol, 82 % Ausbeute) als blassgelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 218 – 220 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 11.71 (bs, 2H, -OH), 9.27 (s, 1H, -OH), 5.92 (s, 2H, Ar-H), 2.59 (s, 3H, COMe).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = 204.24 (C=O), 166.10 (Ar.COH), 166.07 (Ar.COH), 106.03 (Ar.CC=O), 33.24 (COMe).

4.3.2 Synthese des Isobutyrylphloroglucins (20)



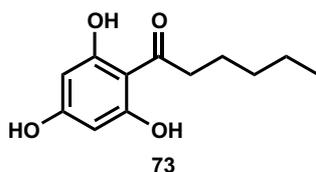
Phloroglucin (**23**) (12,6 g; 100 mmol) wird gemäß **AAV1** mit Isobutyrylchlorid (11,5 mL; 110 mmol) in Gegenwart von AlCl_3 umgesetzt und aufgearbeitet. Die Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:1, $R_f = 0,20$) ergab Isobutyrylphloroglucin (**20**) (19,6 g, 81 mmol, 81 % Ausbeute) als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei

140 – 142 °C.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ [ppm] = 11.72 (s, 2H, -OH), 9.16 (s, 1H, -OH), 5.93 (s, 2H, Ar-H), 3.97 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH(Me)₂), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, CH(Me)₂).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 100 MHz): δ [ppm] = 211.73 (C=O), 166.43 (Ar.COH), 166.19 (Ar.COH), 105.35 (Ar.CC=O), 96.98 (Ar.CH), 40.54 (COCH(Me)₂), 20.57 (COCH(Me)₂).

4.3.3 Synthese des Hexanoylphloroglucins (73)



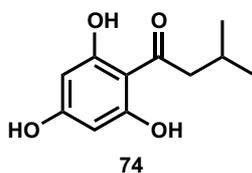
Phloroglucin (**23**) (12,6 g; 100 mmol) wird gemäß **AAV1** mit Hexanoylchlorid (15,4 mL; 110 mmol) in Gegenwart von AlCl₃ umgesetzt und aufgearbeitet. Die Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton

3:1, *R_f* = 0,13) ergab Hexanoylphloroglucin (**73**) (18,4 g, 82 mmol, 82 % Ausbeute) als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 117 – 120 °C.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ [ppm] = 11.73 (bs, 2H, -OH), 9.18 (s, 1H, -OH), 5.92 (s, 2H, Ar-H), 3.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, COCH₂CH₂), 1.70 - 1.63 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.36 - 1.32 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂Me), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₂Me).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 100 MHz): δ [ppm] = 207.73 (C=O), 166.41 (Ar.COH), 166.14 (Ar.COH), 106.15 (Ar.CC=O), 96.79 (Ar.CH), 45.37 (COCH₂CH₂), 33.44 (CH₂CH₂CH₂), 26.23 (CH₂CH₂Me), 24.24 (CH₂CH₂Me), 15.27 (CH₂Me).

4.3.4 Synthese des Isovaleroylphloroglucins (74)

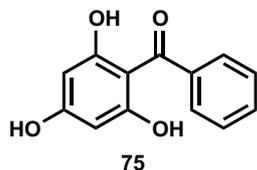


Phloroglucin (**23**) (12,6 g; 100 mmol) wird gemäß **AAV1** mit Isovalerylchlorid (13,5 mL; 110 mmol) in Gegenwart von AlCl₃ umgesetzt und aufgearbeitet. Die Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:1, *R_f* = 0,11) ergibt Isovaleroylphloroglucin (**74**) (16,8 g, 80 mmol, 80 % Ausbeute) als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 143 – 145 °C.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ [ppm] = 11.74 (s, 2H, -OH), 9.18 (s, 1H, -OH), 5.92 (s, 2H, Ar-H), 2.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂CH(Me)₂), 2.24 (dsept, *J*₁ = 6.4 Hz, *J*₂ = 13.2 Hz, 1H, CH₂CH(Me)₂), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH(Me)₂).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = 207.08 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 166.42 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{OH}$), 166.16 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{OH}$), 106.39 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{C}=\text{O}$), 96.98 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{H}$), 54.24 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}(\text{Me})_2$), 26.91 ($\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}(\text{Me})_2$), 24.06 ($\text{C}\underline{\text{H}}(\text{Me})_2$).

4.3.5 Synthese des Benzoylphloroglucins (75)

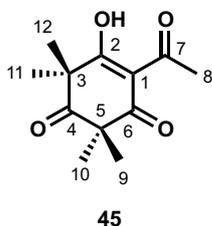


Phloroglucin (**23**) (12,6 g; 100 mmol) wird gemäß **AAV1** mit Benzoylchlorid (12,8 mL; 110 mmol) in Gegenwart von AlCl_3 umgesetzt und aufgearbeitet. Die Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 2:1, $R_f = 0,19$) ergab Benzoylphloroglucin (**75**) (19,1 g, 83 mmol, 83 % Ausbeute) als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 166 – 169 °C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 9.24 (bs, 2H, $-\text{OH}$), 9.27 (s, 1H, $-\text{OH}$), 7.63 - 7.42 (m, 5H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 5.92 (s, 2H, Ar- $\underline{\text{H}}$).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 197.78 ($\text{C}=\text{O}$), 164.56 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{OH}$), 162.87 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{OH}$), 131.79 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{H}$), 128.69 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{H}$), 128.03 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{H}$), 127.87 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{H}$), 96.10 (Ar. $\underline{\text{C}}\text{H}$).

4.3.6 Synthese der Acetylsyncarpinsäure (45)



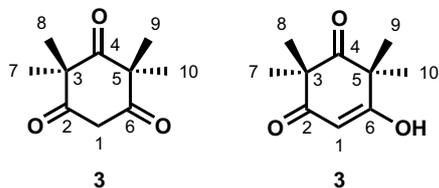
Zu 200 mL absolutem Methanol werden 18,4 g (0,8 mol) Natrium portionsweise zugegeben bis eine homogene Lösung entsteht. Die NaOMe Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und anschließend werden 13,45 g (80 mmol) Acetylphloroglucin (**44**) in Methanol zugetropft. Danach tropft man 150 ml (2,4 mol) Methyljodid zu der Reaktionsmischung, erwärmt bis zum Rückfluß und rührt bei dieser Temperatur 36 Stunden. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und zur Hydrolyse auf wässrige Salzsäure (1 mol/L) gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung gewaschen, bis das ganze entstandene Iod reduziert ist. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 10:1, $R_f = 0,26$). Man erhält Acetylsyncarpinsäure (**45**) (14 g, 62,4 mmol, 78 % Ausbeute) als blaugelben Feststoff, der bei 52 – 54 °C schmilzt.

^1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 2.55 (s, 3H, $\text{CO}\underline{\text{M}}\text{e}$), 1.42 - 1.33 (m, 12 H, 4 x $\underline{\text{M}}\text{e}$).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = 211.31 (C-4), 203.53 (C-2), 200.92 (C-7), 197.85

(C-6), 111.38 (C-1), 58.30 (C-5), 53.53 (C-3), 28.76 (C-8), 25.63 (C-9, C-10), 25.13 (C-11, C12).

4.3.7 Synthese der Syncarpinsäure (**3**)



Acetylsyncarpinsäure (13,5 g, 60 mmol) wird in 50 mL THF gelöst und zu 500 mL halbkonzentrierter Salzsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden refluxiert. Nach dem Abkühlen fallen farblose Kristalle aus, die abfiltriert werden. Trocknen über KOH im Vakuum

ergibt Syncarpinsäure (**3**) in quantitativer Ausbeute (10,93 g) als farblose Kristalle, die bei 188 – 190 °C schmelzen. Zwecks Röntgenstrukturanalyse (s. Abb. 4-1, Tab. 4-1 bis Tab. 4-5) wird Syncarpinsäure (**3**) aus Aceton auskristallisiert.

Enolform:

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 10.36 (bs, 1H, $-\text{OH}$), 5.94 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CO}$), 1.33 (s, 12H, 4 x CCH_3).

Ketoform:

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.80 (s, 2H, CH_2), 1.29 (s, 12H, 4 x CCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = 215.02 (C-4), 207.38 (C-6), 205.82 (C-2), 103.03 (C-1), 60.28 (C-3), 52.71 (C-5), 25.85 (C-7, C-10), 25.53 (C-8, C9).

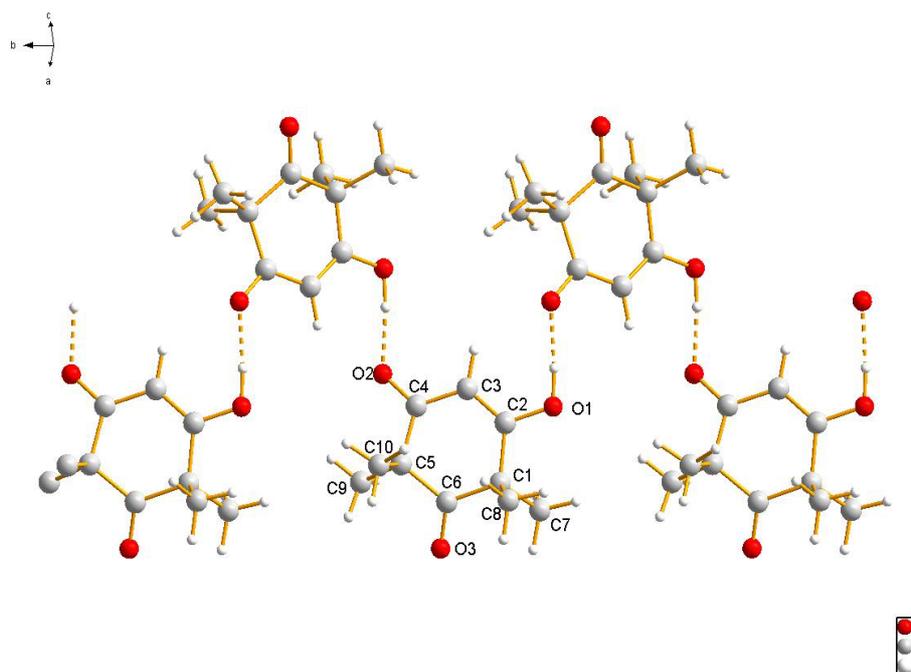


Abb. 4-1. Kristallstruktur der Syncarpinsäure (3).

Tab. 4-1. Röntgenstrukturdaten der Syncarpinsäure (3).

Identifikationscode	sh2876	
Summenformel	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	
Molekulargewicht	182.21	
Temperatur	213(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Gitterkonstanten	a = 5.8570(12) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 8.3232(17) Å	$\beta = 90.64(3)^\circ$
	c = 20.585(4) Å	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	1003.4(4) Å ³	
Z	4	
Dichte ρ (berechnet)	1.206 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.088 mm ³	
F(000)	392	
Kristallabmessung	0.60 x 0.20 x 0.06 mm ³	
θ -Bereich der Datenerfassung	2.64 bis 27.89°	
h,k,l -Grenzen	$-7 \leq h \leq 7, -10 \leq k \leq 10, -26 \leq l \leq 26$	
Gemessene Reflexzahl	8715	
Unabhängige Reflexzahl	2231 [R(int) = 0.0641]	
Vollständigkeit bzgl. $\theta = 30.75^\circ$	93.0 %	

Tab. 4-1. Röntgenstrukturdaten der Syncarpinsäure (**3**).

Absorptionskorrektur	keine
Max. und min. Transmission	0.9947 und 0.9490
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares bzgl. F^2
Werte / Einschränkungen / Parameter	2231 / 0 / 174
Anpassungsgüte bzgl. F^2	0.893
Endgültige R -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0515$, $wR2 = 0.1161$
R -Werte (alle Werte)	$R1 = 0.0883$, $wR2 = 0.1345$
Größtes Differenzdichtemaximum und -minimum	0.255 und -0.246 e.Å ⁻³

Tab. 4-2. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für **3**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	633(3)	5654(1)	1549(1)	49(1)
O(2)	2227(3)	10705(2)	2470(1)	50(1)
O(3)	6341(3)	8973(2)	693(1)	52(1)
C(1)	3225(3)	7278(2)	968(1)	34(1)
C(2)	1648(3)	7088(2)	1541(1)	35(1)
C(3)	1318(3)	8211(2)	2008(1)	36(1)
C(4)	2431(3)	9737(2)	2010(1)	36(1)
C(5)	3802(3)	10271(2)	1418(1)	35(1)
C(6)	4621(3)	8846(2)	1010(1)	34(1)
C(7)	4881(4)	5845(3)	943(1)	51(1)
C(8)	1778(4)	7331(3)	328(1)	49(1)
C(9)	5820(4)	11314(3)	1632(1)	52(1)
C(10)	2133(4)	11269(2)	982(1)	44(1)

Tab. 4-3. Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **3** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [Å]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
O(1)-C(2)	1.333(2)	C(2)-C(1)-C(7)	109.60(15)
O(2)-C(4)	1.251(2)	C(2)-C(1)-C(6)	111.86(13)
O(3)-C(6)	1.211(2)	C(7)-C(1)-C(6)	108.92(16)
C(1)-C(2)	1.515(2)	C(2)-C(1)-C(8)	109.30(16)
C(1)-C(7)	1.538(3)	C(7)-C(1)-C(8)	109.30(17)
C(1)-C(6)	1.542(2)	C(6)-C(1)-C(8)	107.82(15)
C(1)-C(8)	1.560(3)	O(1)-C(2)-C(3)	122.78(16)
C(2)-C(3)	1.356(2)	O(1)-C(2)-C(1)	112.24(14)
C(3)-C(4)	1.428(2)	C(3)-C(2)-C(1)	124.96(15)
C(4)-C(5)	1.532(2)	C(2)-C(3)-C(4)	123.09(16)
C(5)-C(9)	1.527(3)	O(2)-C(4)-C(3)	121.81(16)

Tab. 4-3. Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] für **3** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieeoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [Å]	Atome	Bindungswinkel [°]
C(5)-C(6)	1.533(2)	O(2)-C(4)-C(5)	118.09(15)
C(5)-C(10)	1.560(3)	C(3)-C(4)-C(5)	120.00(14)
		C(9)-C(5)-C(4)	110.34(15)
		C(9)-C(5)-C(6)	110.59(16)
		C(4)-C(5)-C(6)	112.39(13)
		C(9)-C(5)-C(10)	109.91(17)
		C(4)-C(5)-C(10)	106.34(15)
		C(6)-C(5)-C(10)	107.13(14)
		O(3)-C(6)-C(5)	119.64(16)
		O(3)-C(6)-C(1)	119.19(15)
		C(5)-C(6)-C(1)	121.10(15)

Tab. 4-4. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für **3**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	56(1)	43(1)	48(1)	-2(1)	20(1)	-8(1)
O(2)	62(1)	50(1)	40(1)	-9(1)	20(1)	2(1)
O(3)	44(1)	56(1)	58(1)	-8(1)	26(1)	-5(1)
C(1)	31(1)	39(1)	31(1)	-2(1)	7(1)	2(1)
C(2)	34(1)	39(1)	34(1)	5(1)	6(1)	2(1)
C(3)	35(1)	43(1)	32(1)	5(1)	12(1)	4(1)
C(4)	35(1)	42(1)	31(1)	1(1)	7(1)	10(1)
C(5)	34(1)	37(1)	34(1)	-1(1)	8(1)	0(1)
C(6)	26(1)	45(1)	31(1)	2(1)	6(1)	3(1)
C(7)	46(1)	47(1)	62(1)	-3(1)	16(1)	9(1)
C(8)	51(2)	62(1)	33(1)	-2(1)	2(1)	-7(1)
C(9)	47(1)	57(1)	51(1)	-12(1)	9(1)	-10(1)
C(10)	49(1)	41(1)	42(1)	7(1)	7(1)	5(1)

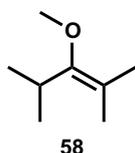
Tab. 4-5. Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) für **3**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	-480(60)	5620(30)	1910(16)	95(9)
H(2)	270(40)	7940(20)	2369(10)	49(5)
H(4)	5620(60)	5750(30)	1355(16)	91(9)
H(5)	6040(50)	6010(30)	596(13)	70(7)
H(6)	4000(50)	4830(30)	873(11)	63(7)
H(7)	2800(40)	7510(30)	-43(12)	62(6)

Tab. 4-5. Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **3**.

	x	y	z	U(eq)
H(8)	1040(40)	6320(30)	261(10)	60(7)
H(9)	670(50)	8170(30)	329(11)	63(7)
H(10)	6850(40)	10650(20)	1904(11)	53(6)
H(11)	5240(40)	12270(30)	1878(11)	54(6)
H(12)	6640(50)	11750(30)	1253(12)	69(7)
H(13)	2920(40)	11570(30)	583(12)	62(6)
H(14)	1650(40)	12280(30)	1210(11)	58(6)
H(15)	740(40)	10650(20)	865(10)	48(6)

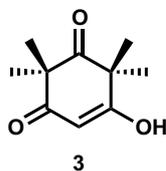
4.3.8 Synthese des Diisopropylmethylenolethers **58**



In einem 250 mL Rundkolben mit Destillationsbrücke werden 32 mL (0,2 mol) Diisopropylketon (**26**), 28 mL (0,25 mol) Trimethylorthoformiat und 200 mg *p*TsOH in 100 ml trockenem Methanol vorgelegt und unter partiellem Rückfluß reagieren lassen, bis kein Methanol mehr überdestilliert. Der Sumpf wird mit NaOMe-Lösung basisch gemacht, wobei die Farbe von tief violett nach gelb umschlägt. Die Reaktionsmischung wird in Diethylether aufgenommen und mit möglichst wenig Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und das Filtrat vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird mehrfach im Vakuum über eine 30 cm Vigreux-Kolonnen destilliert (Siedepunkt 70 °C bei 110 torr). Die Ausbeute beträgt 5,2 g (40 mmol, 20 % der Theorie) in Form eines farblosen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.54 (s, 3H, COMe), 2.77 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.62 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

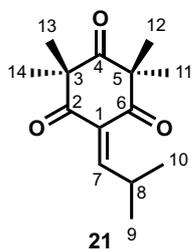
4.3.9 Synthese der Syncarpinsäure (**3**) durch Effenberger-Cyclisierung



In einem trockenen 50 mL Rundkolben wird Enolether **58** (5,2 g, 40 mmol) vorgelegt und unter Stickstoffatmosphäre in 10 mL absolutem Diethylether gelöst und auf -20 °C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise Malonylchlorid (972 μL , 10 mmol) und rührt bei -20 °C über Nacht. Anschließend hydrolysiert man die Reaktionsmischung mit einer wässrigen Lösung aus 2,4 g (40 mmol) KOH und 100 mg (0,4 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und lässt langsam auf Raumtemperatur kommen. Die Reaktionsmischung wird mit wässriger Salzsäure (2 mol/L) angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingedunstet. Der Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert und man erhält Syncarpinsäure (**3**) (640 mg, 3,5 mmol, 35 % Ausbeute) in Form gelblicher Kristalle. Die phy-

sikalischen Eigenschaften entsprechen denen aus Abschnitt 4.3.7.

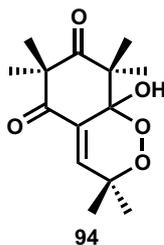
4.3.10 Synthese der Isobutylidensyncarpinsäure (**21**)



Gemäß **AAV2** werden 1,1 g (6 mmol) Syncarpinsäure mit 0,8 mL (9 mmol) Isobutyraldehyd und 1,2 mL (12 mmol) Piperidin in Dichlormethan umgesetzt, aufgearbeitet und aufgereinigt. Man erhält in quantitativer Ausbeute 1,42 g Alkyliden **21** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.17 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, C=CHCH(CH₃)₂), 3.33 - 3.24 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.24 (m, 12H, 4 x CCH₃), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 208.61 (C-4), 199.56 (C-6, C-2), 164.62 (C-7), 130.57 (C-1), 58.40 (C-5, C-3), 28.44 (C-8), 22.20 (C-11, C-12, C-13, C-14), 21.7 (C-9, C10).



Wird das Alkyliden **21** in Lösung an der Luft stehengelassen, kristallisiert das Endoperoxid **G3 (94)** aus. Die Röntgenstrukturdaten sind in der Abb. 4-2 und den Tabelle 4-6 bis Tabelle 4-10 dargestellt.

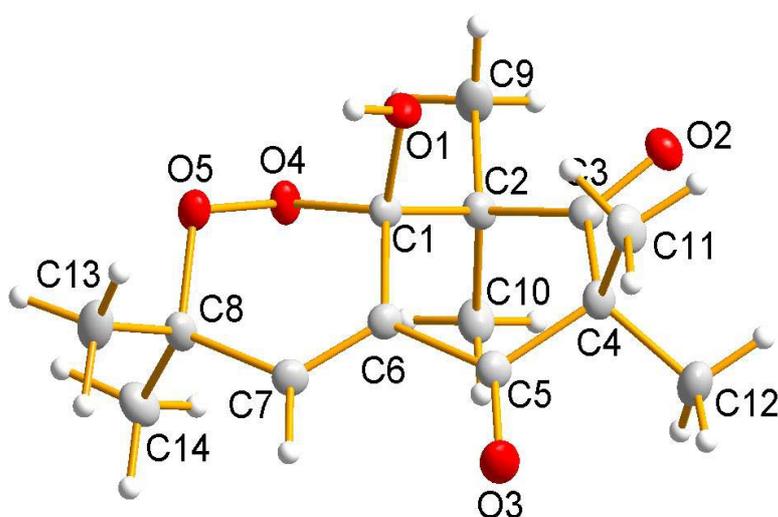


Abb. 4-2. Kristallstruktur des Endoperoxids G3 (**94**).

Tab. 4-6. Röntgenstrukturdaten des Endoperoxids G3 (94).

Identifikationscode	sh2868	
Summenformel	C ₁₄ H ₂₀ O ₅	
Molekulargewicht	268.30	
Temperatur	100(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Gitterkonstanten	a = 8.2644(10) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 15.3171(17) Å	$\beta = 102.560(6)^\circ$
	c = 11.1671(13) Å	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	1379.8(3) Å ³	
Z	4	
Dichte ρ (berechnet)	1.292 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.097 mm ⁻¹	
F(000)	576	
Kristallabmessung	0.30x0.29x0.09 mm ³	
θ -Bereich der Datenerfassung	2.29 bis 28.55°.	
h,k,l -Grenzen	-11 \leq h \leq 10, -20 \leq k \leq 18, 15 \leq l \leq 14	
Gemessene Reflexzahl	13043	
Unabhängige Reflexzahl	3466 R(int) = 0.0637]	
Vollständigkeit bzgl. $\theta = 30.75^\circ$	98.7 %	
Absorptionskorrektur	Multiscan	
Max. und min. Transmission	0.9911 und 0.9717	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares bzgl. F ²	
Werte / Einschränkungen / Parameter	3466 / 0 / 252	
Anpassungsgüte bzgl. F ²	1.056	
Endgültige R-Werte [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0.0562, wR2 = 0.13561	
R-Werte (alle Werte)	R1 = 0.0763, wR2 = 0.1521	
Größtes Differenzdichtemaximum und -minimum	0.692 und -0.315 e.Å ⁻³	

Tab. 4-7. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **94**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	8894(1)	2062(1)	3380(1)	20(1)
O(2)	10147(1)	2926(1)	890(1)	22(1)
O(3)	11286(1)	-38(1)	1864(1)	27(1)
O(4)	6435(1)	1319(1)	2534(1)	19(1)
O(5)	6530(1)	797(1)	3654(1)	20(1)
C(1)	8100(2)	1490(1)	2450(1)	16(1)
C(2)	7976(2)	1984(1)	1232(1)	17(1)
C(3)	9763(2)	2204(1)	1189(1)	17(1)
C(4)	11116(2)	1497(1)	1485(2)	18(1)
C(5)	10529(2)	635(1)	1934(1)	18(1)
C(6)	9034(2)	640(1)	2476(1)	16(1)
C(7)	8472(2)	-89(1)	2898(2)	18(1)
C(8)	6924(2)	-92(1)	3393(2)	18(1)
C(9)	6946(2)	2818(1)	1208(2)	24(1)
C(10)	7238(2)	1405(1)	120(2)	22(1)
C(11)	12506(2)	1843(1)	2535(2)	25(1)
C(12)	11810(2)	1343(1)	332(2)	28(1)
C(13)	7194(2)	-528(1)	4647(2)	26(1)
C(14)	5497(2)	-509(1)	2468(2)	25(1)

Tab. 4-8. Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **94** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieeoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
O(1)-C(1)	1.4073(18)	C(1)-O(4)-O(5)	106.38(10)
O(2)-C(3)	1.2166(18)	C(8)-O(5)-O(4)	108.27(10)
O(3)-C(5)	1.2176(18)	O(1)-C(1)-O(4)	111.66(12)
O(4)-C(1)	1.4231(17)	O(1)-C(1)-C(6)	111.58(12)
O(4)-O(5)	1.4718(15)	O(4)-C(1)-C(6)	109.73(11)
O(5)-C(8)	1.4434(18)	O(1)-C(1)-C(2)	106.04(12)
C(1)-C(6)	1.510(2)	O(4)-C(1)-C(2)	105.61(11)
C(1)-C(2)	1.541(2)	C(6)-C(1)-C(2)	112.04(12)
C(2)-C(3)	1.526(2)	C(3)-C(2)-C(9)	110.69(12)
C(2)-C(9)	1.532(2)	C(3)-C(2)-C(10)	108.53(13)
C(2)-C(10)	1.540(2)	C(9)-C(2)-C(10)	110.18(13)
C(3)-C(4)	1.540(2)	C(3)-C(2)-C(1)	104.94(11)
C(4)-C(5)	1.528(2)	C(9)-C(2)-C(1)	110.78(13)
C(4)-C(12)	1.538(2)	C(10)-C(2)-C(1)	111.59(12)
C(4)-C(11)	1.546(2)	O(2)-C(3)-C(2)	121.41(13)

Tab. 4-8. Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **94** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrioperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
C(5)-C(6)	1.489(2)	O(2)-C(3)-C(4)	118.54(13)
C(6)-C(7)	1.334(2)	C(2)-C(3)-C(4)	120.02(12)
C(7)-C(8)	1.500(2)	C(5)-C(4)-C(12)	110.21(13)
C(8)-C(13)	1.523(2)	C(5)-C(4)-C(3)	114.24(12)
C(8)-C(14)	1.529(2)	C(12)-C(4)-C(3)	108.30(13)
		C(5)-C(4)-C(11)	106.46(13)
		C(12)-C(4)-C(11)	109.67(14)
		C(3)-C(4)-C(11)	107.87(13)
		O(3)-C(5)-C(6)	120.93(13)
		O(3)-C(5)-C(4)	120.40(14)
		C(6)-C(5)-C(4)	118.67(12)
		C(7)-C(6)-C(5)	121.49(13)
		C(7)-C(6)-C(1)	120.81(13)
		C(5)-C(6)-C(1)	117.56(12)
		C(6)-C(7)-C(8)	121.52(13)
		O(5)-C(8)-C(7)	108.63(11)
		O(5)-C(8)-C(13)	102.91(13)
		C(7)-C(8)-C(13)	111.97(13)
		O(5)-C(8)-C(14)	110.83(12)
		C(7)-C(8)-C(14)	110.26(14)
		C(13)-C(8)-C(14)	111.99(14)

Tab. 4-9. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **94**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h2a^*2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	19(1)	20(1)	19(1)	-4(1)	1(1)	-2(1)
O(2)	18(1)	21(1)	24(1)	2(1)	0(1)	-3(1)
O(3)	18(1)	24(1)	41(1)	2(1)	11(1)	5(1)
O(4)	10(1)	22(1)	24(1)	6(1)	3(1)	2(1)
O(5)	17(1)	22(1)	22(1)	4(1)	6(1)	2(1)
C(1)	9(1)	18(1)	20(1)	-2(1)	1(1)	-1(1)
C(2)	11(1)	18(1)	21(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(3)	14(1)	19(1)	15(1)	-2(1)	0(1)	-1(1)
C(4)	10(1)	21(1)	24(1)	1(1)	3(1)	0(1)
C(5)	11(1)	21(1)	21(1)	-1(1)	0(1)	0(1)
C(6)	9(1)	19(1)	18(1)	0(1)	-1(1)	2(1)
C(7)	11(1)	19(1)	22(1)	0(1)	0(1)	2(1)
C(8)	11(1)	18(1)	25(1)	3(1)	3(1)	1(1)
C(9)	18(1)	22(1)	32(1)	8(1)	6(1)	7(1)

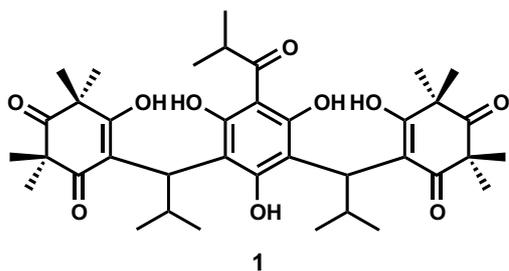
Tab. 4-9. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **94**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(10)	16(1)	28(1)	19(1)	1(1)	-1(1)	-4(1)
C(11)	12(1)	29(1)	32(1)	3(1)	-2(1)	-2(1)
C(12)	26(1)	30(1)	34(1)	1(1)	16(1)	2(1)
C(13)	19(1)	30(1)	29(1)	9(1)	7(1)	5(1)
C(14)	16(1)	23(1)	34(1)	0(1)	0(1)	-4(1)

Tab. 4-10. Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **94**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	9040(30)	1798(15)	4080(20)	42(6)
H(2)	9040(20)	-661(11)	2882(17)	19(4)
H(3)	5820(30)	2656(13)	1310(20)	38(6)
H(4)	7390(20)	3222(13)	1901(19)	29(5)
H(5)	6890(20)	3129(12)	437(19)	25(5)
H(6)	7840(30)	879(14)	60(20)	34(5)
H(7)	6100(30)	1258(13)	166(19)	34(5)
H(8)	7190(20)	1716(13)	-644(19)	26(5)
H(9)	12120(30)	1988(12)	3290(20)	29(5)
H(10)	13330(30)	1387(14)	2740(20)	41(6)
H(11)	12940(20)	2402(12)	2256(18)	27(5)
H(12)	12250(30)	1899(15)	80(20)	45(6)
H(13)	12640(30)	903(16)	450(20)	52(7)
H(14)	10910(30)	1127(14)	-390(20)	42(6)
H(15)	6120(30)	-550(13)	4960(20)	38(6)
H(16)	8050(30)	-226(14)	5260(20)	42(6)
H(17)	7540(20)	-1147(13)	4564(18)	25(5)
H(18)	4420(30)	-495(14)	2850(20)	46(6)
H(19)	5750(30)	-1123(13)	2285(18)	29(5)
H(20)	5350(30)	-208(13)	1670(20)	31(5)

4.3.11 Synthese des Myrtucommulons A (1)



Gemäß **AAV4** werden 196 mg (1 mmol) Isobutyrylphloroglucin (**20**) mit 80 mg (2 mmol) NaH (60% in Mineralöl) und 1,42 g (6 mmol) frisch zubereiteter Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) in 20 mL THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an

Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,13$) erhält man Myrtucommulon A (**1**) in quantitativer Ausbeute (668 mg) als gelben Feststoff der bei 140 – 185 °C schmilzt (Lit: 185 – 186 °C).

HRMS: berechnet: 669.3633 g/mol für $C_{38}H_{53}O_{10}^+$; gefunden: 669.3623 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 15.69 (s, 1H), 15.29 (s, 1H), 12.99 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 1.36 - 1.09 (m, 30H), 0.86 - 0.67 (m, 18H).

^{31}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Derivates **5** (s. Abschnitt 4.3.12). Die röntgenkristallographische Strukturdaten für MCA (**1**) sind in Abb. 4-3 und den Tab. 4-11 bis Tab. 4-14 zu sehen.

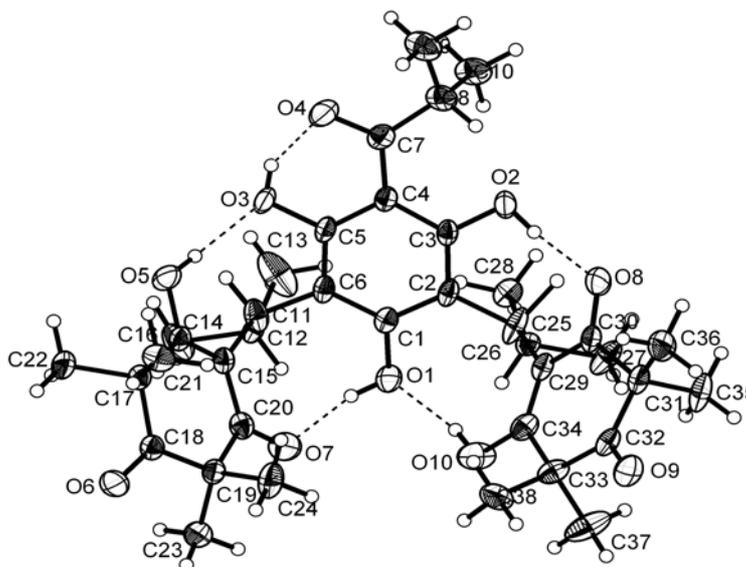


Abb. 4-3. Kristallstruktur des Myrtucommulons A (**1**).

Tab. 4-11. Röntgenstrukturdaten des Myrtucommulons A (1).

Identifikationscode	sh2454	
Summenformel	C ₃₈ H ₅₁ O ₁₀	
Molekulargewicht	667.79	
Temperatur	103(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P-1	
Gitterkonstanten	a = 10.4945(13) Å	$\alpha = 81.755(7)^\circ$
	b = 12.4363(16) Å	$\beta = 89.403(7)^\circ$
	c = 14.3045(18) Å	$\gamma = 75.669(7)^\circ$
Zellvolumen	1789.5(4) Å ³	
Z	2	
Dichte ρ (berechnet)	1.239 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.089 mm ⁻¹	
F(000)	718	
Kristallabmessung	?x?x? mm ³	
θ -Bereich der Datenerfassung	1.44 bis 30.19°.	
h,k,l -Grenzen	$-14 \leq h \leq 14, -17 \leq k \leq 17, -20 \leq l \leq 20$	
Gemessene Reflexzahl	47122	
Unabhängige Reflexzahl	10236[R(int)=0.0368]	
Vollständigkeit bzgl. $\theta = 30.75^\circ$	96.4 %	
Absorptionskorrektur	Keine	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares bzgl. F ²	
Werte / Einschränkungen / Parameter	10236 / 0 / 480	
Anpassungsgüte bzgl. F ²	1.038	
Endgültige R-Werte [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0.0582, wR2 = 0.1524	
R-Werte (alle Werte)	R1 = 0.0851, wR2 = 0.1708	
Größtes Differenzdichtemaximum und -minimum	679 und -0.475 e.Å ⁻³	

Tab. 4-12. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **1**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	2973(1)	4554(1)	2774(1)	24(1)
C(2)	3297(1)	3403(1)	3121(1)	24(1)
C(3)	2915(1)	2685(1)	2575(1)	25(1)
C(4)	2177(2)	3096(1)	1709(1)	25(1)
C(5)	1858(1)	4277(1)	1425(1)	25(1)
C(6)	2224(1)	5024(1)	1940(1)	24(1)
C(7)	1768(2)	2388(2)	1089(1)	30(1)
C(8)	1968(2)	1134(2)	134(1)	34(1)
C(9)	1839(3)	575(2)	480(2)	48(1)
C(10)	966(2)	913(2)	2094(1)	45(1)
C(11)	1742(2)	6279(2)	1598(1)	34(1)
C(12A)	905(2)	6953(2)	2286(1)	20(1)
C(12B)	419(7)	6944(6)	1634(5)	42(2)
C(13)	-217(2)	6400(2)	2617(2)	60(1)
C(14)	218(2)	8144(2)	1774(2)	45(1)
C(15)	2783(2)	6776(1)	1053(1)	24(1)
C(16)	2844(1)	6814(1)	95(1)	25(1)
C(17)	3727(2)	7359(1)	-549(1)	25(1)
C(18)	4631(2)	7882(1)	-28(1)	25(1)
C(19)	4867(2)	7565(1)	1033(1)	26(1)
C(20)	3764(2)	7133(1)	1542(1)	28(1)
C(21)	4610(2)	6462(2)	-1081(1)	35(1)
C(22)	2871(2)	8288(2)	-1277(1)	35(1)
C(23)	5117(2)	8550(2)	1463(1)	40(1)
C(24)	6114(2)	6571(2)	1186(2)	44(1)
C(25)	3994(2)	2952(2)	4084(1)	39(1)
C(26A)	3365(3)	3416(2)	4906(2)	24(1)
C(26B)	3363(3)	2437(3)	4865(2)	41(1)
C(27)	3953(2)	2621(2)	5847(1)	42(1)
C(28A)	1873(3)	3539(3)	4892(2)	32(1)
C(28B)	1870(4)	2930(4)	4835(3)	25(1)
C(29)	5503(2)	2605(1)	4062(1)	25(1)
C(30)	6117(2)	1429(1)	4011(1)	28(1)
C(31)	7553(2)	923(2)	4324(1)	30(1)
C(32)	8386(2)	1765(2)	4163(1)	27(1)
C(33)	7770(2)	3019(2)	4142(1)	31(1)
C(34)	6277(2)	3321(2)	4088(1)	29(1)
C(35)	7531(2)	560(2)	5410(1)	45(1)
C(36)	8160(2)	-102(2)	3838(2)	40(1)

Tab. 4-12. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **1**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(37)	8204(2)	3326(2)	5080(2)	54(1)
C(38)	8308(2)	3670(2)	3302(2)	40(1)
O(1)	3397(1)	5223(1)	3307(1)	30(1)
O(2)	3236(1)	1564(1)	2852(1)	33(1)
O(3)	1173(1)	4725(1)	596(1)	33(1)
O(4)	1181(1)	2839(1)	319(1)	41(1)
O(5)	2099(1)	6369(1)	-413(1)	36(1)
O(6)	5213(1)	8503(1)	-477(1)	37(1)
O(7)	3800(2)	7034(1)	2418(1)	45(1)
O(8)	5481(1)	794(1)	3777(1)	39(1)
O(9)	9566(1)	1446(1)	4086(1)	37(1)
O(10)	5813(1)	4434(1)	4061(1)	47(1)

Tab. 4-13. Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **1** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
C(1)-O(1)	1.358(2)	O(1)-C(1)-C(2)	116.15(13)
C(1)-C(2)	1.403(2)	O(1)-C(1)-C(6)	120.25(14)
C(1)-C(6)	1.405(2)	C(2)-C(1)-C(6)	123.58(15)
C(2)-C(3)	1.397(2)	C(3)-C(2)-C(1)	117.79(13)
C(2)-C(25)	1.531(2)	C(3)-C(2)-C(25)	120.90(15)
C(3)-O(2)	1.351(2)	C(1)-C(2)-C(25)	121.27(16)
C(3)-C(4)	1.428(2)	O(2)-C(3)-C(2)	120.77(13)
C(4)-C(5)	1.422(2)	O(2)-C(3)-C(4)	117.36(15)
C(4)-C(7)	1.471(2)	C(2)-C(3)-C(4)	121.87(14)
C(5)-O(3)	1.3642(18)	C(5)-C(4)-C(3)	116.53(15)
C(5)-C(6)	1.390(2)	C(5)-C(4)-C(7)	118.68(14)
C(6)-C(11)	1.525(2)	C(3)-C(4)-C(7)	124.76(15)
C(7)-O(4)	1.255(2)	O(3)-C(5)-C(6)	116.76(14)
C(7)-C(8)	1.510(3)	O(3)-C(5)-C(4)	119.55(15)
C(8)-C(9)	1.521(3)	C(6)-C(5)-C(4)	123.68(14)
C(8)-C(10)	1.542(2)	C(5)-C(6)-C(1)	116.45(14)
C(11)-C(12B)	1.434(7)	C(5)-C(6)-C(11)	118.80(14)
C(11)-C(12A)	1.516(3)	C(1)-C(6)-C(11)	124.69(16)
C(11)-C(15)	1.537(2)	O(4)-C(7)-C(4)	119.16(16)
C(12A)-C(13)	1.542(3)	O(4)-C(7)-C(8)	117.09(16)
C(12A)-C(14)	1.556(3)	C(4)-C(7)-C(8)	123.71(15)
C(15)-C(16)	1.366(2)	C(7)-C(8)-C(9)	112.14(16)
C(15)-C(20)	1.440(2)	C(7)-C(8)-C(10)	108.28(16)

Tab. 4-13. Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **1** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrioperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
C(16)-O(5)	1.336(2)	C(9)-C(8)-C(10)	111.24(16)
C(16)-C(17)	1.511(2)	C(12B)-C(11)-C(12A)	42.4(3)
C(17)-C(18)	1.529(2)	C(12B)-C(11)-C(6)	126.1(3)
C(17)-C(22)	1.544(2)	C(12A)-C(11)-C(6)	115.28(14)
C(17)-C(21)	1.549(2)	C(12B)-C(11)-C(15)	120.2(3)
C(18)-O(6)	1.2102(19)	C(12A)-C(11)-C(15)	118.26(16)
C(18)-C(19)	1.520(2)	C(6)-C(11)-C(15)	113.11(13)
C(19)-C(23)	1.526(3)	C(11)-C(12A)-C(13)	109.29(18)
C(19)-C(20)	1.528(2)	C(11)-C(12A)-C(14)	109.90(15)
C(19)-C(24)	1.554(2)	C(13)-C(12A)-C(14)	105.68(17)
C(20)-O(7)	1.243(2)	C(16)-C(15)-C(20)	118.85(14)
C(25)-C(26B)	1.445(4)	C(16)-C(15)-C(11)	119.86(15)
C(25)-C(26A)	1.464(3)	C(20)-C(15)-C(11)	121.14(14)
C(25)-C(29)	1.536(2)	O(5)-C(16)-C(15)	123.82(14)
C(26A)-C(28A)	1.536(4)	O(5)-C(16)-C(17)	109.88(13)
C(26A)-C(27)	1.582(3)	C(15)-C(16)-C(17)	126.30(14)
C(26B)-C(28B)	1.534(5)	C(16)-C(17)-C(18)	113.64(13)
C(29)-C(34)	1.350(2)	C(16)-C(17)-C(22)	109.24(13)
C(29)-C(30)	1.456(2)	C(18)-C(17)-C(22)	108.30(14)
C(30)-O(8)	1.235(2)	C(16)-C(17)-C(21)	108.91(14)
C(30)-C(31)	1.527(2)	C(18)-C(17)-C(21)	107.63(13)
C(31)-C(32)	1.514(2)	C(22)-C(17)-C(21)	109.03(14)
C(31)-C(36)	1.535(3)	O(6)-C(18)-C(19)	120.32(15)
C(31)-C(35)	1.555(2)	O(6)-C(18)-C(17)	119.21(14)
C(32)-O(9)	1.2129(19)	C(19)-C(18)-C(17)	120.34(13)
C(32)-C(33)	1.530(2)	C(18)-C(19)-C(23)	110.23(14)
C(33)-C(34)	1.518(2)	C(18)-C(19)-C(20)	113.72(13)
C(33)-C(38)	1.535(3)	C(23)-C(19)-C(20)	110.75(14)
C(33)-C(37)	1.549(3)	C(18)-C(19)-C(24)	106.74(14)
C(34)-O(10)	1.344(2)	C(23)-C(19)-C(24)	109.25(16)
		C(20)-C(19)-C(24)	105.91(14)
		O(7)-C(20)-C(15)	120.73(15)
		O(7)-C(20)-C(19)	116.26(15)
		C(15)-C(20)-C(19)	122.86(14)
		C(26B)-C(25)-C(26A)	49.92(19)
		C(26B)-C(25)-C(2)	122.07(19)
		C(26A)-C(25)-C(2)	117.36(16)
		C(26B)-C(25)-C(29)	117.76(18)
		C(26A)-C(25)-C(29)	118.97(17)
		C(2)-C(25)-C(29)	115.16(13)

Tab. 4-13. Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **1** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
		C(25)-C(26A)-C(28A)	112.3(2)
		C(25)-C(26A)-C(27)	110.2(2)
		C(28A)-C(26A)-C(27)	107.4(2)
		C(25)-C(26B)-C(28B)	111.9(3)
		C(34)-C(29)-C(30)	118.91(14)
		C(34)-C(29)-C(25)	123.89(16)
		C(30)-C(29)-C(25)	117.19(16)
		O(8)-C(30)-C(29)	121.58(14)
		O(8)-C(30)-C(31)	117.76(15)
		C(29)-C(30)-C(31)	120.49(15)
		C(32)-C(31)-C(30)	112.85(14)
		C(32)-C(31)-C(36)	110.07(14)
		C(30)-C(31)-C(36)	111.26(15)
		C(32)-C(31)-C(35)	107.08(15)
		C(30)-C(31)-C(35)	105.53(13)
		C(36)-C(31)-C(35)	109.85(15)
		O(9)-C(32)-C(31)	120.12(16)
		O(9)-C(32)-C(33)	118.90(16)
		C(31)-C(32)-C(33)	120.91(13)
		C(34)-C(33)-C(32)	113.26(14)
		C(34)-C(33)-C(38)	110.20(15)
		C(32)-C(33)-C(38)	108.82(14)
		C(34)-C(33)-C(37)	108.23(14)
		C(32)-C(33)-C(37)	106.32(15)
		C(38)-C(33)-C(37)	109.91(17)
		O(10)-C(34)-C(29)	123.82(15)
		O(10)-C(34)-C(33)	109.63(15)
		C(29)-C(34)-C(33)	126.55(16)

Tab. 4-14. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **1**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	20(1)	31(1)	19(1)	0(1)	4(1)	-4(1)
C(2)	17(1)	32(1)	17(1)	4(1)	1(1)	-2(1)
C(3)	18(1)	28(1)	24(1)	7(1)	1(1)	-4(1)
C(4)	19(1)	32(1)	23(1)	5(1)	-1(1)	-7(1)
C(5)	17(1)	33(1)	22(1)	7(1)	-3(1)	-5(1)
C(6)	18(1)	29(1)	21(1)	5(1)	2(1)	-2(1)
C(7)	24(1)	42(1)	27(1)	1(1)	1(1)	-14(1)

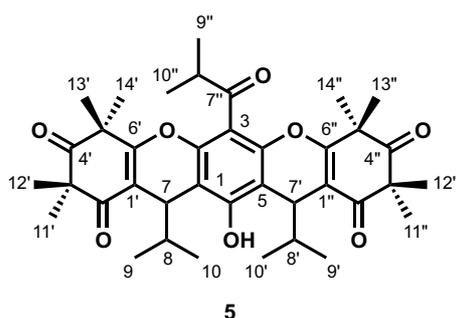
Tab. 4-14. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **1**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(8)	37(1)	42(1)	29(1)	-4(1)	7(1)	-21(1)
C(9)	67(1)	51(1)	35(1)	-8(1)	11(1)	-33(1)
C(10)	46(1)	64(1)	34(1)	-5(1)	9(1)	-34(1)
C(11)	26(1)	30(1)	38(1)	8(1)	11(1)	-1(1)
C(12A)	21(1)	26(1)	13(1)	-2(1)	2(1)	-3(1)
C(12B)	38(3)	40(4)	45(4)	3(3)	9(3)	-11(3)
C(13)	50(1)	37(1)	87(2)	0(1)	47(1)	-4(1)
C(14)	51(1)	27(1)	51(1)	-3(1)	22(1)	-4(1)
C(15)	21(1)	25(1)	22(1)	3(1)	3(1)	-3(1)
C(16)	18(1)	28(1)	25(1)	4(1)	-2(1)	-4(1)
C(17)	24(1)	29(1)	20(1)	2(1)	2(1)	-8(1)
C(18)	23(1)	27(1)	25(1)	0(1)	1(1)	-6(1)
C(19)	25(1)	28(1)	24(1)	2(1)	-2(1)	-6(1)
C(20)	34(1)	28(1)	22(1)	0(1)	3(1)	-8(1)
C(21)	34(1)	39(1)	34(1)	-9(1)	10(1)	-14(1)
C(22)	38(1)	39(1)	25(1)	7(1)	-7(1)	-12(1)
C(23)	53(1)	40(1)	30(1)	1(1)	-7(1)	-22(1)
C(24)	34(1)	44(1)	42(1)	9(1)	-5(1)	4(1)
C(25)	19(1)	68(1)	18(1)	11(1)	0(1)	3(1)
C(26A)	27(1)	28(1)	18(1)	-3(1)	0(1)	-8(1)
C(26B)	40(2)	48(2)	35(2)	2(1)	-3(1)	-13(2)
C(27)	31(1)	73(1)	17(1)	-2(1)	-2(1)	-7(1)
C(28A)	25(1)	45(2)	24(1)	-3(1)	5(1)	-10(1)
C(28B)	22(2)	31(2)	22(2)	2(2)	3(1)	-11(2)
C(29)	20(1)	33(1)	18(1)	3(1)	0(1)	-1(1)
C(30)	23(1)	32(1)	24(1)	9(1)	-3(1)	-5(1)
C(31)	23(1)	33(1)	25(1)	6(1)	-4(1)	0(1)
C(32)	23(1)	38(1)	17(1)	-2(1)	-2(1)	-1(1)
C(33)	22(1)	39(1)	32(1)	-14(1)	-2(1)	-4(1)
C(34)	24(1)	34(1)	28(1)	-8(1)	-2(1)	0(1)
C(35)	30(1)	61(1)	29(1)	19(1)	-3(1)	2(1)
C(36)	33(1)	30(1)	51(1)	1(1)	-5(1)	1(1)
C(37)	31(1)	82(2)	52(1)	-43(1)	-7(1)	-2(1)
C(38)	33(1)	33(1)	57(1)	-6(1)	3(1)	-13(1)
O(1)	35(1)	34(1)	20(1)	-3(1)	2(1)	-8(1)
O(2)	28(1)	29(1)	37(1)	11(1)	-7(1)	-7(1)
O(3)	28(1)	40(1)	27(1)	10(1)	-12(1)	-9(1)
O(4)	41(1)	52(1)	32(1)	2(1)	-11(1)	-19(1)
O(5)	31(1)	55(1)	26(1)	6(1)	-5(1)	-23(1)
O(6)	41(1)	44(1)	31(1)	3(1)	3(1)	-23(1)

Tab. 4-14. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **1**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h2a^*2U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(7)	66(1)	58(1)	20(1)	-3(1)	2(1)	-34(1)
O(8)	30(1)	31(1)	51(1)	8(1)	-11(1)	-6(1)
O(9)	22(1)	45(1)	37(1)	-1(1)	2(1)	-1(1)
O(10)	29(1)	36(1)	76(1)	-23(1)	-6(1)	0(1)

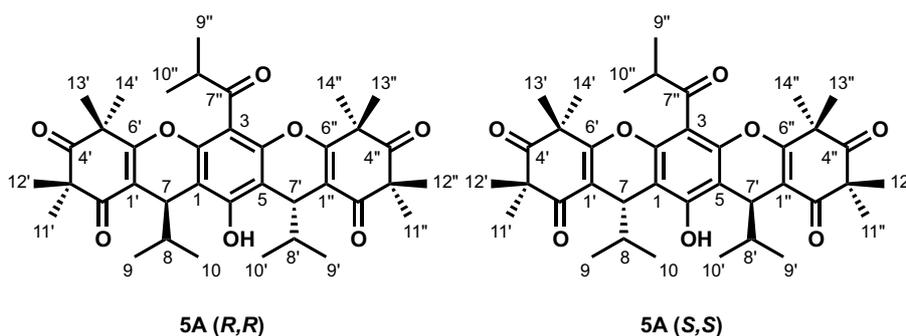
4.3.12 Synthese des cyclischen Myrtucommulons **5**



Gemäß **AAV5** werden 100 mg (0,15 mmol) Myrtucommulon A (**1**) mit 200 mg (1,05 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure in 10 mL Benzol umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 5:1, $R_f = 0,25$) erhält man PMCA (**5**) (78 mg, 0,12 mmol, 82 % Ausbeute) in einer Fraktion als Racemat und *meso*-Verbindung. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 138 – 141 °C.

HRMS: berechnet: 633.3422 g/mol für $C_{38}H_{49}O_8^+$; gefunden: 633.3413 g/mol ($M+H^+$).

Die Trennung der Isomere durch präparative HPLC (Chromatogramm und Trennbedingungen s. Abb. 2-33 in Abschnitt 2.4) ergibt zwei Fraktionen; Fraktion **A** enthält das Racemat **5A** mit den NMR-Daten in Tabelle 4-15 und Fraktion **B** enthält die *meso*-Verbindungen **5B** mit den NMR-Daten in Tabelle 4-16.



Tab. 4-15. NMR-Daten des racemischen PMCA (**5A**).^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1, 5	110.87 (C)	
2, 4	147.56 (C)	

Tab. 4-15. NMR-Daten des racemischen PMCA (**5A**).^a

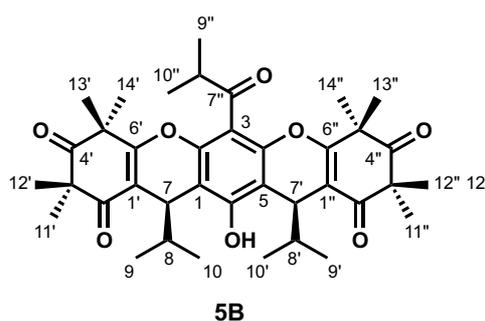
Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
3	110.28 (C)	
6	151.93 (C)	
7, 7'	32.35 (CH)	4.53 (d, 3.6)
8, 8'	35.10 (CH)	1.96 (dq ^b (m) ^c , 3.6, 6.8)
9, 9'	19.21 (CH ₃)	0.78 (t, 7.2) ^d
10, 10'	18.65 (CH ₃)	0.81 (t, 7.2) ^d
1', 1''	108.63 (C)	
2', 2''	198.56 (C)	
3', 3''	55.85 (C)	
4', 4''	211.77 (C)	
5', 5''	47.53 (C)	
6', 6''	168.75 (C)	
11', 11''	24.80 (CH ₃)	1.45 (s)
12', 12''	24.41 (CH ₃)	1.42 (s)
13', 13''	25.19 (CH ₃)	1.55 (s)
14', 14''	24.80 (CH ₃)	1.43 (s)
7''	204.27 (C)	
8''	42.68 (CH)	3.18 (qq ^b (sept) ^c , 6.8)
9''	17.98 (CH ₃)	1.24 (t) ^d
10''	17.98 (CH ₃)	1.26 (t) ^d

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

^b) Theoretische Aufspaltung

^c) Beobachtetes Multiplett

^d) Überlappung zweier Dubletts zu einem virtuellen Triplet

**Tab. 4-16.** NMR-Daten des *meso*-PMCA (**5B**).^a

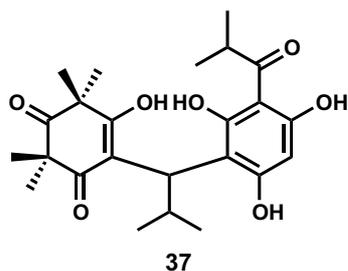
Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1, 5	111.25 (C)	
2, 4	147.50 (C)	
3	110.56 (C)	
6	152.23 (C)	
7, 7'	32.51 (CH)	4.54 (d, 3.6)
8, 8'	35.11 (CH)	1.98 (dq ^b (m) ^c , 3.6, 6.8)
9, 9'	19.15 (CH ₃)	0.87 (d, 6.8)
10, 10'	18.76 (CH ₃)	0.78 (d, 6.8)
1', 1''	108.44 (CH ₃)	
2', 2''	198.52 (CH ₃)	
3', 3''	55.98 (CH ₃)	
4', 4''	211.90 (CH ₃)	
5', 5''	47.52 (CH ₃)	
6', 6''	169.06 (CH ₃)	
11', 11''	24.26 (CH ₃)	1.44 (s)
12', 12''	24.79 (CH ₃)	1.36 (s)
13', 13''	24.90 (CH ₃)	1.52 (s)
14', 14''	24.76 (CH ₃)	1.38 (s)
7''	205.46 (C)	
8''	43.27 (CH)	3.19 (qq ^b (sept) ^c , 6.8)
9'', 10''	17.72 (CH ₃)	1.29 (d, 7.2)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

^b) Theoretische Aufspaltung

^c) Beobachtetes Multiplett

4.3.13 Synthese des Norsemimyrtycommulons (**37**)



Isobutyrylphloroglucin (**20**) 981 mg (5 mmol) werden mit 200 mg (5 mmol) NaH (60% in Mineralöl) in 10 mL THF suspendiert und 2,36 g (5 mmol) frisch zubereitete Isobutyridensyncarpinsäure (**21**) in 10 mL THF bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Nach beendeter Zugabe, befreit man die Reaktionsmischung im Vakuum vom Lösemittel und filtriert sie

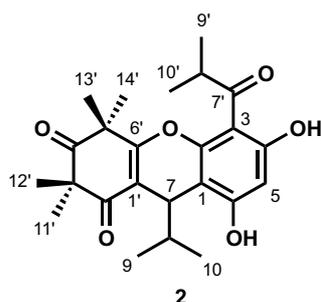
durch Kieselgel und befreit das Filtrat vom Lösemittel. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,25$). Norsemimyrtycommulon A (**37**) (1,9 g, 4,4 mmol, 88 % Ausbeute) erhält man als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 160 – 205 °C.

HRMS: berechnet: 433.2220 g/mol für $C_{24}H_{33}O_7^+$; gefunden: 433.2216 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 14.34 - 14.38 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.33 - 3.18 (m, 1H), 1.25 (bs, 12H), 1.15 - 1.08 (m, 6H), 0.84 - 0.82 (m, 3H), 0.73 - 0.86 (m, 3H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = 212.18, 196.18, 113.35, 101.69, 98.48, 97.56, 67.10, 43.27, 40.28, 40.21, 27.60, 26.76, 23.71, 21.39, 21.10, 20.66, 20.36.

4.3.14 Synthese des Myrtucommulons B (**2**)



Norsemimyrtycommulon A (**37**) (865 mg, 2 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (1,14 g, 6 mmol) in Benzol (20 mL) umgesetzt und aufgearbeitet. Die Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 5:1, $R_f = 0,25$) ergibt Myrtucommulon B (**2**) (680 mg, 1,64 mmol, 82 % Ausbeute) als gelblichen Feststoffes, der bei 93 – 95 °C schmilzt und aus Petrolether/Aceton kristallisiert. Die Strukturdaten wurden durch

NMR (s. Tab. 4-17) und Röntgenkristallographie ermittelt (s. Abb. 4-4 und Tab. 4-18 bis Tab. 4-22).

HRMS: berechnet: 415.2115 g/mol für $C_{24}H_{31}O_6^+$; gefunden: 433.2105 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-17. NMR-Daten des Myrtucommulons B (2).^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1	103.77 (C)	
2	159.61 (C)	
3	104.11 (C)	
4	164.87 (C)	
5	100.83 (C)	6.30 (s)
6	153.61 (C)	
7	31.66 (CH)	4.35 (d, 3.6)
8	34.97 (CH)	1.91 (dq ^b (dsept) ^c , 3.6, 6.8)
9	19.00 (CH ₃)	0.79 (d, 6.8)
10	18.86 (CH ₃)	0.83 (d, 6.8)
1'	112.24 (C)	
2'	198.65 (C)	
3'	56.39 (C)	
4'	211.90 (C)	
5'	47.46 (C)	
6'	168.33 (C)	
7'	209.08 (C)	
8'	39.85 (CH)	3.90 (sept, 6.8)
9'	17.84 (CH ₃)	1.13 (d ^b (t) ^c , 6.8)
10'	21.00 (CH ₃)	1.26 (d ^b (t) ^c , 6.8)
11'	24.30 (CH ₃)	1.39 (s)
12'	25.09 (CH ₃)	1.45 (s)
13'	25.29 (CH ₃)	1.62 (s)
14'	25.11 (CH ₃)	1.43 (s)
4-OH		13.35 (s)
6-OH		6.58 (s)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

^b) Theoretische Aufspaltung

^c) Beobachtetes Multiplett

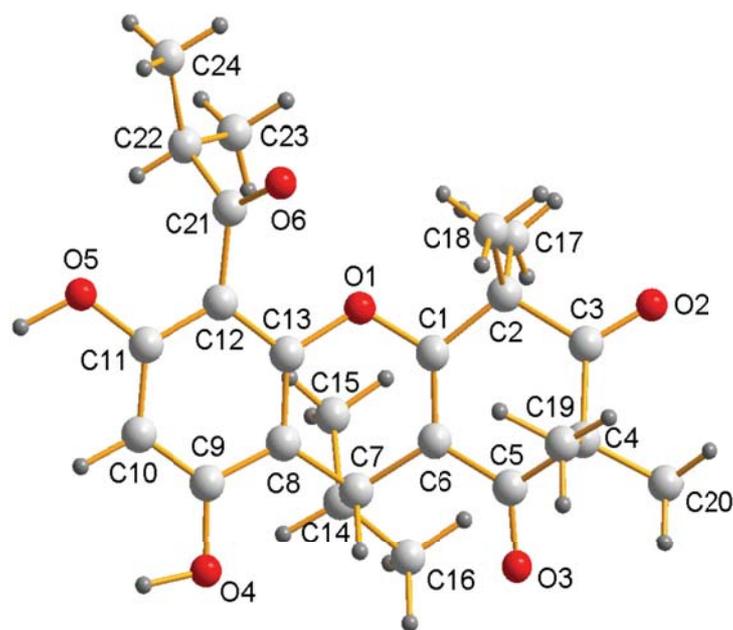


Abb. 4-4. Kristallstruktur des Myrtucommulons B (2).

Tab. 4-18. Röntgenstrukturdaten des Myrtucommulons B (2).

Identifikationscode	sh3004	
Summenformel	C ₂₄ H ₃₀ O ₆	
Molekulargewicht	414.48	
Temperatur	152(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Gitterkonstanten	a = 10.776(2) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 23.552(4) Å	$\beta = 112.938(6)^\circ$
	c = 9.4174(17) Å	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	2201.1(7) Å ³	
Z	4	
Dichte ρ (berechnet)	1.251 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.089 mm ³	
F(000)	888	
Kristallabmessung	0.13 x 0.14 x 0.03 mm ³	
θ -Bereich der Datenerfassung	1.73 bis 26.66°	
h,k,l -Grenzen	-13 \leq h \leq 13, -25 \leq k \leq 19, -11 \leq l \leq 11	
Gemessene Reflexzahl	19531	
Unabhängige Reflexzahl	4544 [R(int)=0.3587]	
Vollständigkeit bzgl. $\theta = 30.75^\circ$	98.0 %	

Tab. 4-18. Röntgenstrukturdaten des Myrtucommulons B (2).

Absorptionskorrektur	Multiscan
Max. und min. Transmission	0.9975 und 0.9721
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares bzgl. F^2
Werte / Einschränkungen / Parameter	4544 / 0 / 346
Anpassungsgüte bzgl. F^2	1.111
Endgültige R -Werte [$>2\sigma(I)$]	$R1 = 0.1594$, $wR2 = 0.1974$
R -Werte (alle Werte)	$R1 = 0.3311$, $wR2 = 0.2428$
Größtes Differenzdichtemaximum und -minimum	0.293 und -0.296 e.Å ⁻³

Tab. 4-19. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å² $\times 10^3$) für 2. $U(eq)$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(eq)$
O(3)	9510(5)	1996(2)	6094(5)	28(1)
O(1)	5324(4)	1189(2)	2988(5)	23(1)
O(2)	9441(5)	359(2)	3409(6)	46(2)
O(4)	5142(5)	3022(2)	5007(5)	26(1)
O(5)	1285(5)	2218(2)	906(5)	28(1)
O(6)	3283(4)	1154(2)	-164(5)	24(1)
C(1)	6700(7)	1196(3)	3629(7)	17(2)
C(2)	7279(7)	712(3)	3072(8)	26(2)
C(3)	8815(8)	767(3)	3565(7)	30(2)
C(4)	9494(7)	1327(3)	4172(8)	25(2)
C(5)	8820(7)	1649(3)	5105(8)	21(2)
C(6)	7387(7)	1587(3)	4701(8)	21(2)
C(7)	6646(7)	2004(3)	5331(7)	21(2)
C(8)	5265(6)	2105(3)	4083(7)	16(2)
C(9)	4501(7)	2593(3)	4017(8)	21(2)
C(10)	3155(7)	2634(3)	2979(8)	20(2)
C(11)	2583(7)	2191(3)	1985(8)	24(2)
C(12)	3325(7)	1710(3)	1945(7)	18(2)
C(13)	4653(7)	1687(3)	3035(7)	16(2)
C(14)	6492(7)	1802(3)	6833(8)	24(2)
C(15)	5717(11)	1251(5)	6629(11)	50(3)
C(16)	7857(9)	1754(5)	8183(10)	45(3)
C(17)	6936(12)	156(4)	3703(13)	46(3)
C(18)	6626(7)	674(3)	1268(7)	44(2)
C(19)	9252(9)	1712(4)	2740(10)	38(2)
C(20)	10987(7)	1244(3)	5084(8)	42(2)
C(21)	2743(7)	1262(3)	757(8)	26(2)
C(22)	1615(8)	911(3)	809(9)	29(2)
C(23)	2213(8)	446(3)	2024(9)	46(2)

Tab. 4-19. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **2**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(24)	723(7)	664(3)	-765(8)	45(2)

Tab. 4-20. Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **2** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
O(3)-C(5)	1.245(7)	C(1)-O(1)-C(13)	117.7(5)
O(1)-C(1)	1.366(7)	C(6)-C(1)-O(1)	121.5(6)
O(1)-C(13)	1.388(7)	C(6)-C(1)-C(2)	126.9(6)
O(2)-C(3)	1.216(8)	O(1)-C(1)-C(2)	111.5(6)
O(4)-C(9)	1.367(7)	C(1)-C(2)-C(17)	108.6(7)
O(5)-C(11)	1.373(8)	C(1)-C(2)-C(3)	112.2(6)
O(6)-C(21)	1.245(8)	C(17)-C(2)-C(3)	110.3(7)
C(1)-C(6)	1.353(9)	C(1)-C(2)-C(18)	110.6(6)
C(1)-C(2)	1.490(9)	C(17)-C(2)-C(18)	107.2(7)
C(2)-C(17)	1.540(11)	C(3)-C(2)-C(18)	107.9(6)
C(2)-C(3)	1.541(10)	O(2)-C(3)-C(4)	121.8(7)
C(2)-C(18)	1.568(9)	O(2)-C(3)-C(2)	118.6(7)
C(3)-C(4)	1.509(9)	C(4)-C(3)-C(2)	119.6(7)
C(4)-C(20)	1.512(9)	C(3)-C(4)-C(20)	110.7(6)
C(4)-C(5)	1.540(9)	C(3)-C(4)-C(5)	112.2(6)
C(4)-C(19)	1.560(10)	C(20)-C(4)-C(5)	111.9(6)
C(5)-C(6)	1.447(9)	C(3)-C(4)-C(19)	106.7(6)
C(6)-C(7)	1.525(9)	C(20)-C(4)-C(19)	110.5(6)
C(7)-C(8)	1.512(9)	C(5)-C(4)-C(19)	104.5(6)
C(7)-C(14)	1.562(9)	O(3)-C(5)-C(6)	121.8(7)
C(8)-C(13)	1.367(8)	O(3)-C(5)-C(4)	118.3(6)
C(8)-C(9)	1.402(9)	C(6)-C(5)-C(4)	119.5(7)
C(9)-C(10)	1.402(9)	C(1)-C(6)-C(5)	118.8(7)
C(10)-C(11)	1.378(9)	C(1)-C(6)-C(7)	120.7(6)
C(11)-C(12)	1.394(9)	C(5)-C(6)-C(7)	120.0(6)
C(12)-C(13)	1.400(9)	C(8)-C(7)-C(6)	107.7(6)
C(12)-C(21)	1.488(9)	C(8)-C(7)-C(14)	109.4(5)
C(14)-C(15)	1.513(11)	C(6)-C(7)-C(14)	114.4(6)
C(14)-C(16)	1.528(10)	C(13)-C(8)-C(9)	116.6(6)
C(21)-C(22)	1.487(9)	C(13)-C(8)-C(7)	120.0(6)
C(22)-C(24)	1.532(10)	C(9)-C(8)-C(7)	123.1(6)
C(22)-C(23)	1.533(10)	O(4)-C(9)-C(10)	122.3(6)
		O(4)-C(9)-C(8)	116.5(6)
		C(10)-C(9)-C(8)	121.3(7)

Tab. 4-20. Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **2** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
		C(11)-C(10)-C(9)	119.2(7)
		O(5)-C(11)-C(10)	121.6(6)
		O(5)-C(11)-C(12)	116.6(7)
		C(10)-C(11)-C(12)	121.6(6)
		C(11)-C(12)-C(13)	116.4(6)
		C(11)-C(12)-C(21)	121.2(6)
		C(13)-C(12)-C(21)	122.3(6)
		C(8)-C(13)-O(1)	121.3(6)
		C(8)-C(13)-C(12)	124.7(6)
		O(1)-C(13)-C(12)	114.0(6)
		C(15)-C(14)-C(16)	110.3(7)
		C(15)-C(14)-C(7)	113.2(6)
		C(16)-C(14)-C(7)	111.7(6)
		O(6)-C(21)-C(22)	121.3(7)
		O(6)-C(21)-C(12)	119.7(6)
		C(22)-C(21)-C(12)	118.7(6)
		C(21)-C(22)-C(24)	113.0(7)
		C(21)-C(22)-C(23)	108.1(6)
		C(24)-C(22)-C(23)	111.9(6)

Tab. 4-21. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **2**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(3)	20(3)	46(3)	16(3)	-7(3)	4(2)	-6(3)
O(1)	26(3)	25(3)	13(3)	-5(2)	3(2)	3(3)
O(2)	39(4)	50(4)	41(4)	-16(3)	7(3)	15(3)
O(4)	23(3)	30(3)	19(3)	-5(3)	1(2)	1(3)
O(5)	14(3)	42(3)	22(3)	-3(3)	2(2)	4(3)
O(6)	22(3)	32(3)	15(3)	-7(2)	5(2)	-4(3)
C(1)	17(4)	21(4)	14(4)	2(4)	5(3)	3(4)
C(2)	36(5)	20(4)	18(4)	-3(4)	6(4)	4(4)
C(3)	42(6)	42(5)	6(4)	0(4)	12(4)	5(5)
C(4)	25(5)	36(5)	16(4)	7(4)	9(4)	8(4)
C(5)	16(4)	35(5)	13(4)	10(4)	6(3)	8(4)
C(6)	26(5)	23(4)	16(4)	6(4)	10(4)	5(4)
C(7)	20(4)	27(4)	18(4)	-2(4)	11(3)	2(4)
C(8)	17(4)	24(4)	7(4)	0(3)	7(3)	-2(4)
C(9)	33(5)	21(4)	11(4)	-1(4)	12(4)	-4(4)
C(10)	16(5)	27(5)	20(5)	-1(4)	9(4)	4(4)

Tab. 4-21. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **2**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(11)	20(5)	34(5)	17(4)	0(4)	7(4)	-2(4)
C(12)	26(5)	21(4)	11(4)	-3(3)	10(3)	-1(4)
C(13)	22(4)	19(4)	7(4)	6(3)	7(3)	0(4)
C(14)	30(5)	30(5)	15(4)	-1(4)	12(4)	1(4)
C(15)	63(8)	69(8)	15(5)	5(5)	13(5)	-16(7)
C(16)	40(6)	74(8)	15(5)	11(5)	4(4)	4(6)
C(17)	47(8)	39(7)	46(7)	1(6)	10(6)	10(6)
C(18)	45(6)	58(6)	18(5)	-16(4)	0(4)	14(5)
C(19)	36(6)	61(7)	27(6)	-3(5)	24(5)	1(6)
C(20)	29(5)	56(6)	39(5)	-17(5)	12(4)	8(4)
C(21)	29(5)	28(5)	16(5)	2(4)	5(4)	0(4)
C(22)	25(5)	35(5)	35(5)	-11(4)	19(4)	-14(4)
C(23)	55(6)	49(5)	37(6)	1(5)	22(5)	-18(5)
C(24)	37(5)	52(5)	32(5)	-11(5)	0(4)	-6(5)

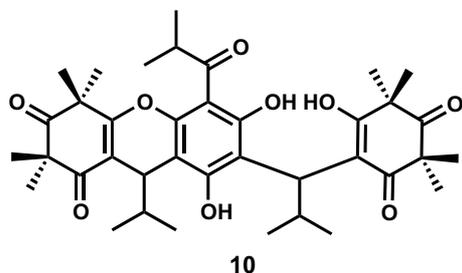
Tab. 4-22. Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **2**.

	x	y	z	U(eq)
H(4)	4370(70)	3340(30)	4700(80)	60(30)
H(5)	680(90)	2560(40)	1100(100)	110(40)
H(18A)	5658	601	930	66
H(18B)	7047	365	920	66
H(18C)	6764	1034	826	66
H(20A)	11123	1026	6021	63
H(20B)	11427	1614	5368	63
H(20C)	11377	1036	4456	63
H(23A)	2700	171	1652	69
H(23B)	1485	252	2210	69
H(23C)	2836	617	2987	69
H(24A)	469	966	-1541	67
H(24B)	-91	499	-707	67
H(24C)	1222	368	-1053	67
H(1)	7170(50)	2410(20)	5450(60)	15
H(2)	2580(60)	3010(20)	2950(60)	24(18)
H(3)	6180(80)	900(30)	6450(90)	70(30)
H(3)	5930(60)	2120(20)	7090(70)	30(20)
H(4)	5420(80)	1130(30)	7430(100)	80(30)
H(5)	4830(70)	1250(30)	5860(80)	30(20)
H(6)	8380(80)	1390(30)	7950(90)	70(30)

Tab. 4-22. Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **2**.

	x	y	z	U(eq)
H(7)	8380(80)	2170(30)	8400(90)	80(30)
H(8)	7630(70)	1650(30)	9120(90)	60(20)
H(9)	7260(70)	-150(30)	3440(80)	50(30)
H(10)	7440(60)	180(20)	4760(80)	20(20)
H(11)	6010(80)	120(30)	3480(90)	70(30)
H(15)	9720(70)	1530(30)	2160(80)	40(20)
H(16)	9730(60)	2070(30)	3090(70)	20(20)
H(17)	8130(80)	1760(30)	2150(80)	60(20)
H(23)	1160(80)	1190(30)	1110(90)	70(30)

4.3.15 Synthese des Myrtucommulons C (**10**)



Myrtucommulon B (**2**) (414 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit NaH (60 %) (40 mg, 1 mmol) in 20 mL THF deprotoniert und mit frisch hergestellter Isobutylyden-syncarpinsäure (**21**) (709 mg, 3 mmol) in 5 mL THF umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton

3:2, $R_f = 0,15$) erhält man Myrtucommulon C (**10**) in quantitativer Ausbeute (650 mg) als gelblichen Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 180 – 230 °C.

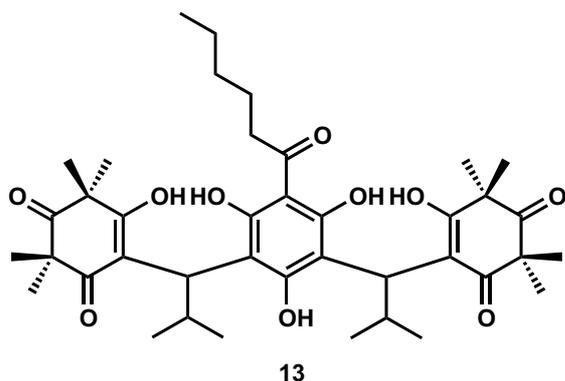
HRMS: berechnet: 651.3527 g/mol für $C_{38}H_{51}O_9^+$; gefunden: 651.3523 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 13.23 - 12.10 (m, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 3H), 1.391 (s, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 12H), 1.21 - 1.10 (m, 12H), 0.86 - 0.83 (m, 3H), 0.82 - 0.79 (m, 3H), 0.76 - 0.66 (m, 6H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = 207.40, 207.00, 198.84, 113.18, 113.15, 112.93, 112.788, 101.89, 57.19, 57.17, 49.12, 49.08, 44.26, 43.67, 43.12, 42.73, 36.83, 36.76, 36.36, 34.31, 34.01, 33.84, 27.45, 27.42, 27.32, 27.24, 27.19, 27.16, 27.10, 27.00, 26.88, 26.81, 26.75, 26.71, 26.64, 26.55, 26.45, 26.39, 26.24, 26.21, 26.17, 26.03, 25.93, 25.88, 23.67, 23.52, 20.65, 20.50, 20.45, 20.27, 20.00, 19.92, 19.87, 19.79, 19.70, 19.34.

Die detaillierte Strukturaufklärung der vollständig cyclisierten Form mittels NMR-Spektroskopie ergibt die gleichen Daten wie im Falle des PMCA (**5**) (vgl. Tab. 4-15).

4.3.16 Synthese des Myrtucommulons F (13)



Hexanoylphloroglucin (**73**) (224 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit NaH (80 mg, 2 mmol) in 20 mL THF deprotoniert und mit frisch hergestellter Isobutylidensyncarpinsäure (**21**) (1,42 g, 6 mmol) in 5 mL THF umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,14$) erhält man Myrtucommulon F (**13**) in quantitativer Ausbeute (678

mg) als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 140 – 190 °C.

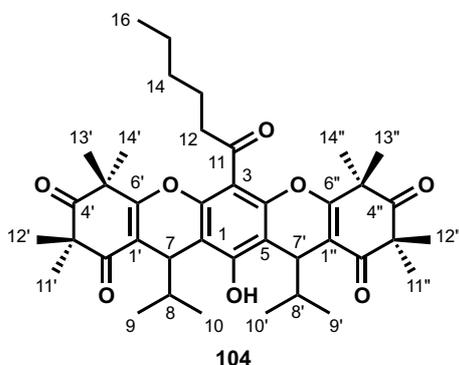
HRMS: berechnet: 679.3946 g/mol für $C_{40}H_{57}O_{10}^+$; gefunden: 679.3937 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 15.73 (s, 1H), 15.34 (s, 1H), 14.22 - 13.68 (m, 1H), 12.99 - 12.91 (m, 2H), 4.23 - 4.20 (m, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 3H), 1.66 - 1.65 (m, 2H), 1.36 - 1.35 (m, 12H), 1.27 - 1.25 (m, 12H), 1.21 - 1.17 (m, 6H), 0.86 - 0.67 (m, 18H), 0.92 - 0.88 (m, 3H), 0.86 - 0.84 (m, 6H), 0.81 - 0.79 (m, 3H), 0.68 - 0.67 (m, 3H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = 207.36, 206.98, 162.85, 115.95, 115.45, 112.32, 112.22, 67.09, 55.52, 55.39, 51.24, 45.61, 41.37, 33.62, 28.30, 28.10, 26.96, 26.91, 26.88, 26.73, 26.45, 26.26, 26.03, 25.96, 25.86, 24.36, 23.63, 23.38, 23.34, 23.15, 16.59, 15.32.

Die detaillierte Strukturaufklärung der vollständig cyclisierten Form mittels NMR-Spektroskopie wird in Abschnitt 4.3.17 dargelegt.

4.3.17 Synthese des cyclischen Myrtucommulons F (104)



Myrtucommulon F (**13**) (697 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (1,3 g, 7 mmol) in 20 mL Benzol umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 6:1, $R_f = 0,19$) erhält man PMCF (**104**) (660 mg, 0,87 mmol, 87 % Ausbeute) als farblosen Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 147 – 150 °C. Die NMR-Daten sind in Tabelle 4-23 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 661.3735 g/mol für $C_{40}H_{53}O_8^+$; gefunden: 661.3729 g/mol ($M+H^+$).

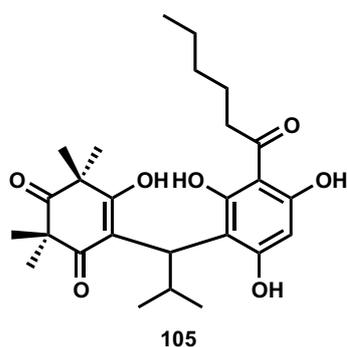
Tab. 4-23. NMR-Daten des PMCF (**104**).^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1, 5	111.46; 111.12 (C)	
2, 4	147.76; 147.68 (C)	
3	111.03; 111.04 (C)	
6	152.65; 152.21 (C)	
7, 7'	32.59; 32.49 (CH)	4.53 (d, 3.6); 4.57 (d, 3.9)
8, 8'	35.27; 35.21 (CH)	1.95 (m)
9, 9'	19.43; 19.29 (CH ₃)	0.88 (m)
10, 10'	19.00; 18.76 (CH ₃)	0.79 (m)
11	201.74; 200.80 (C)	
12	45.92; 45.85 (CH ₂)	2.89 (m)
13	24.21; 24.39 (CH ₂)	1.76 (m)
14	31.75; 31.57 (CH ₂)	1.36 (m) ^b
15	22.67 (CH ₂)	1.34 (m) ^b
16	14.03 (CH ₃)	0.91 (m)
1', 1''	108.89; 108.67 (C)	
2', 2''	198.84; 198.66 (C)	
3', 3''	56.12; 56.07 (C)	
4', 4''	211.93 (C)	
5', 5''	47.70; 47.67 (C)	
6', 6''	169.27; 169.05 (C)	
11', 11''	24.94; 24.89 (CH ₃)	1.46 (s)
12', 12''	25.13; 25.09 (CH ₃)	1.54 (s)
13', 13''	25.41 (CH ₃)	1.57 (s)
14', 14''	24.46; 24.39 (CH ₃)	1.42 (s)
6-OH		7.56 (s); 7.32 (s)

^a) Spektren wurden in $CDCl_3$ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H -COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt. Es handelt sich um ein Gemisch aus Racemat und *meso*-Verbindung der linearen Struktur. Deshalb erscheinen einige Protonen- und Kohlenstoffsignale doppelt.

^b) Überlagert durch die Signale der Protonen an den Positionen 11', 11'' bis 14', 14''

4.3.18 Synthese des Norsemimyrтуcommulons F (105)



Hexanoylphloroglucin (**73**) 1,12 g (5 mmol) wird mit 200 mg (5 mmol) NaH (60% in Mineralöl) in 20 mL THF suspendiert und 2,36 g (5 mmol) frisch zubereitete Isobutylidensyncarpinsäure (**21**) in 10 mL THF bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Nach beendeter Zugabe, befreit man die Reaktionsmischung im Vakuum vom Lösemittel und filtriert sie durch Kieselgel und befreit das Filtrat vom Lösemittel. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 1:1, $R_f = 0,33$).

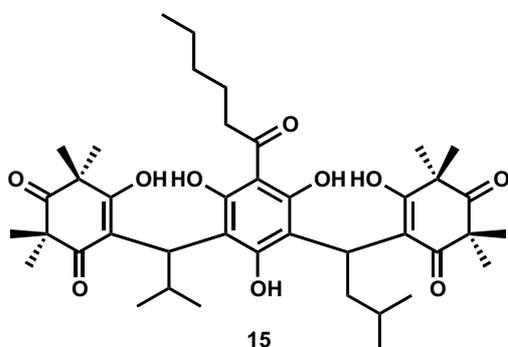
Norsemimyrтуcommulon F (**105**) (2 g, 4,35 mmol, 87 % Ausbeute) erhält man als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 130 – 160 °C.

ESIMS: 459.26 g/mol ($M-H^+$); 461.41 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR ($(CD_3)_2CO$, 400 MHz): δ [ppm] = 14.27 - 13.66 (m, 2H), 5.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.34 - 3.02 (m, 6H), 1.65 (d p, $J = 3.2, 7.2$ Hz, 2H), 1.35 (m, 3H), 1.16 - 1.20 (m, 12H), 0.92 - 0.89 (m, 4H), 0.82 (dd, $J = 2.8, 6.4$ Hz, 4H), 0.69 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 4H).

^{13}C -NMR ($(CD_3)_2CO$, 100 MHz): δ [ppm] = 208.05, 207.70, 207.49, 207.10, 98.26, 97.31, 53.35, 45.71, 45.57, 43.48, 43.31, 33.63, 27.55, 27.19, 26.84, 26.68, 24.36, 23.78, 23.71, 16.58, 15.31.

4.3.19 Synthese des Myrtucommulons H (15)



Norsemimyrтуcommulon F (**105**) (461 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit NaH (60 %) (40 mg, 1 mmol) in 20 mL THF deprotoniert und mit frisch hergestellter Isovaleridensyncarpinsäure (**107**) (751 mg, 3 mmol) in 5 mL THF umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,27$) erhält man Myrtucommulon H (**15**) (682 mg,

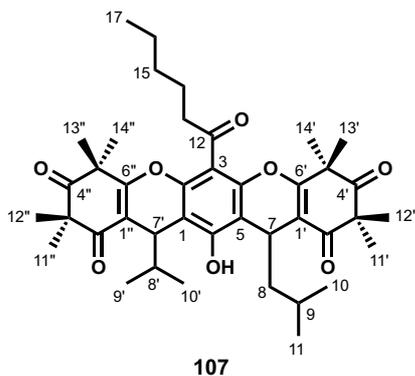
0,96 mmol, 96 % Ausbeute) als gelblichen Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 165 – 210 °C.

HRMS: berechnet: 711.4102 g/mol für $C_{41}H_{59}O_{10}^+$; gefunden: 711.4105 g/mol ($M+H^+$).

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ [ppm] = 15.32 - 13.17 (m, 3H), 4.8 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.77 - 1.42 (m, 3H), 1.36 - 1.19 (m, 30H), 0.90 - 0.69 (m, 16H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 100 MHz): unauswertbar

4.3.20 Synthese des cyclischen Myrtucommulons H (107)



Myrtucommulon H (**15**) (100 mg, 0,14 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (190 mg, 1 mmol) in 10 mL Benzol umgesetzt. Nach Aufreinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) erhält man PMCH (**107**) (75 mg, 0,11 mmol, 80 % Ausbeute) in zwei Fraktionen als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Daten sind in Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 675.3891 g/mol für C₄₁H₅₅O₈⁺; gefunden: 675.3876 g/mol (M+H⁺).

Tab. 4-24. NMR-Daten des PMCH-Stereoisomerengemisches (**107**) aus Fraktion A.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	111.56 (C)	
2	147.71 (C)	
3	108.27 (C)	
4	147.00 (C)	
5	110.10 (C)	
6	151.75 (C)	
7	25.76 (CH)	4.37 (t, 6.0)
7'	35.59 (CH)	4.46 (d, 2.7)
8	47.11 (CH ₂)	1.41 (m) ^b
8'	35.24 (CH)	1.93 (td, 6.9, 3.8)
9	25.16 (CH)	0.84 (m) ^c
9'	18.96 (CH ₃)	0.93 (d, 6.5)
10	23.26 (CH ₃)	0.90 (dd, 7.5, 6.5)
10'	19.18 (CH ₃)	0.78 (d, 6.9)
11	23.26 (CH ₃)	0.90 (dd, 7.5, 6.5)
12	200.92 (C)	
13	45.87 (CH ₂)	2.88 (m)
14	24.03 (CH ₂)	1.73 (m)
15	31.74 (CH ₂)	1.36 (m) ^d
16	22.67 (CH ₂)	1.36 (m) ^d

Tab. 4-24. NMR-Daten des PMCH-Stereoisomerengemisches (**107**) aus Fraktion A.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
17	13.04 (CH ₃)	0.90 (m) ^c
1'	113.64 (C)	
1''	111.05 (C)	
2'	198.07 (C)	
2''	198.68 (C)	
3', 3''	56.06 (C)	
4'	211.79 (C)	
4''	211.88 (C)	
5'	47.48 (C)	
5''	47.67 (C)	
6'	167.68 (C)	
6''	169.11 (C)	
11'	24.98 (CH ₃)	1.45 (s)
11''	24.89 (CH ₃)	1.43 (s)
12'	24.98 (CH ₃)	1.45 (s)
12''	24.54 (CH ₃)	1.40 (s)
13'	25.04 (CH ₃)	1.54 (s)
13''	25.32 (CH ₃)	1.56 (s)
14', 14''	24.68 (CH ₃)	1.42 (s)
6-OH		6.69 (bs)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagert durch die Signale der Protonen an den Positionen 11', 11'' bis 14', 14''.

c) Überlagert durch die Signale der Protonen an den Positionen 9' und 10'.

d) Überlagert durch die Signale der Protonen an den Positionen 11', 11'' bis 14', 14''.

Tab. 4-25. NMR-Daten des PMCH-Stereoisomerengemisches (**107**) aus Fraktion B.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1	111.61 (C)	
2	147.76 (C)	
3	108.27 (C)	
4	147.05 (C)	
5	110.91 (C)	
6	152.20 (C)	
7	26.27 (CH)	4.45 (t, 5.3)
7'	32.64 (CH)	4.55 (d, 3.8)
8	45.80 (CH ₂)	1.48 (m) ^b
8'	35.26 (CH)	1.95 (ddd, 13.8, 10.6, 6.7)

Tab. 4-25. NMR-Daten des PMCH-Stereoisomerengemisches (**107**) aus Fraktion **B**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
9	25.29 (CH)	0.84 (m) ^c
9'	19.18 (CH ₃)	0.85 (d, 4.7)
10	23.53 (CH ₃)	0.82 (d, 5.1)
10'	18.91 (CH ₃)	0.77 (d, 6.7)
11	23.80 (CH ₃)	0.90 (d, 5.4)
12	201.53 (C)	
13	45.94 (CH ₂)	2.93 (m)
14	24.07 (CH ₂)	1.77 (m)
15	31.62 (CH ₂)	1.35 (m) ^d
16	22.67 (CH ₂)	1.36 (m) ^d
17	14.02 (CH ₃)	0.91 (m) ^c
1'	113.21 (C)	
1''	110.91 (C)	
2'	198.17 (C)	
2''	198.84 (C)	
3', 3''	56.14 (C)	
4', 4''	211.85 (C)	
5'	47.74 (C)	
5''	47.56 (C)	
6'	167.06 (C)	
6''	169.37 (C)	
11', 11''	24.89 (CH ₃)	1.41 (s)
12', 12''	24.93 (CH ₃)	1.36 (s)
13', 13''	25.13 (CH ₃)	1.54 (s)
14', 14''	24.80 (CH ₃)	1.38 (s)
6-OH		7.20 (bs)

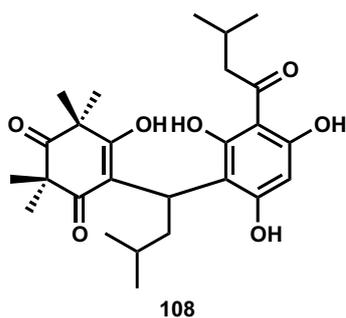
a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagert durch die Signale der Protonen an den Positionen 11', 11'' bis 14', 14''.

c) Überlagert durch die Signale der Protonen an den Positionen 9' und 10'.

d) Überlagert durch die Signale der Protonen an den Positionen 11', 11'' bis 14', 14''.

4.3.21 Synthese der Verbindung 108

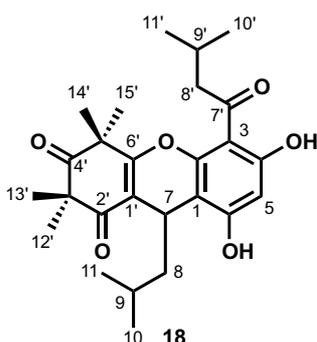


Isovaleroylphloroglucin (**74**) 1,05 g (5 mmol) wird mit 200 mg (5 mmol) NaH (60% in Mineralöl) in 20 mL THF suspendiert und 2,5 g (10 mmol) frisch zubereitete Isovaleridensyncarpinsäure (**106**) in 10 mL THF bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Nach beendeter Zugabe befreit man die Reaktionsmischung im Vakuum vom Lösemittel, filtriert durch Kieselgel und befreit das Filtrat vom Lösemittel. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrol-ether/Aceton 3:2, $R_f = 0,11$). Verbindung **108** (2,05 g, 4,45 mmol, 89 % Ausbeute) erhält man als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 170 – 205 °C.

HRMS: berechnet: 461.2534 g/mol für $C_{26}H_{37}O_7^+$; gefunden: 461.2495 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 14.33 - 13.43 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.24 (dp, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 2H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 3H), 1.48 – 1.04 (m, 12H), 0.95 (dd, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 6H), 0.93 – 0.68 (m, 9H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

4.3.22 Synthese des Rhodomyrtosons B (**18**)

Verbindung **109** (1,8 g, 4 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (3,8 g, 20 mmol) in 50 mL Benzol umgesetzt und aufgearbeitet. Die Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:1, $R_f = 0,19$) ergibt Rhodomyrtoson B (**18**) (1,54 g, 3,48 mmol, 87 % Ausbeute) als leicht rosa-farbenen Feststoff, der bei 88 – 90 °C schmilzt. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-26 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 443.2428 g/mol für $C_{26}H_{35}O_6^+$; gefunden: 443.2408 g/mol ($M+H^+$)

Tab. 4-26. NMR-Daten des Rhodomyrtosons B (**18**).^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	106.20 (C)	
2	160.00 (C)	
3	105.64 (C)	

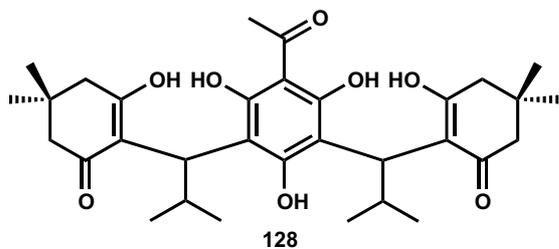
Tab. 4-26. NMR-Daten des Rhodomyrtons B (**18**).^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
4	164.39 (C)	
5	100.36 (C)	6.30 (d, 1.1)
6	153.18 (C)	
7	25.18 (CH)	4.33 (t, 6.0)
8	47.04 (CH ₂)	1.41...1.34 (m) ^b
9	24.63 (CH)	1.41...1.34 (m) ^b
10	23.57 (CH ₃)	0.87 (d, 6.4)
11	22.78 (CH ₃)	1.01 (d, 6.6)
1'	114.80 (C)	
2'	198.98 (C)	
3'	56.26 (C)	
4'	211.94 (C)	
5'	47.43 (C)	
6'	167.73 (C)	
7'	204.09 (C)	
8'	53.54 (CH ₂)	3.09 (dddd, 17.1)
9'	24.92 (CH)	2.37 (tq, 13.4, 7.1)
10', 11'	23.04 (CH ₃)	1.48...1.40 (m) ^b
12'	23.25 (CH ₃)	1.44 (s)
13'	24.71 (CH ₃)	1.40 (s)
14'	24.89 (CH ₃)	1.64 (s)
15'	25.23 (CH ₃)	1.47 (s)
4-OH		13.50 (s)
6-OH		7.64 (s)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 11', 11'' bis 14', 14''

4.3.23 Synthese des Dimedonderivates **128**



Acetylphloroglucin (**44**) (168 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit frisch synthetisiertem Isobutylidendimedon (1,16 g, 6 mmol) (**AAV2**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-

Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Dichlormethan 1:2, $R_f = 0,27$) und ergibt 425 mg (0,76 mmol, 76 % Ausbeute) Dimedonderivat **128** als grünlich gelben Feststoff mit

einem Schmelzpunkt bei 90 – 130 °C.

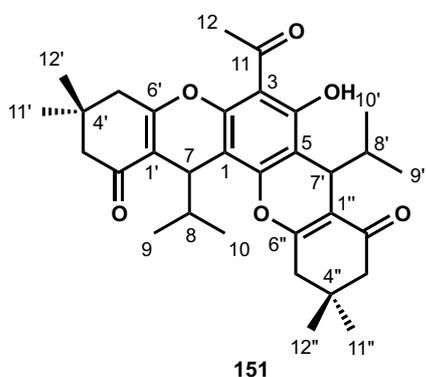
HRMS: berechnet: 557.3109 g/mol für $C_{32}H_{45}O_8^+$; gefunden: 557.3108 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 3.90 – 3.61 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.74 (m, 3H), 2.44 – 2.15 (m, 8H), 1.26 – 1.15 (m, 4H), 1.15 – 1.00 (m, 12H), 0.96 – 0.58 (m, 12H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Dimerderivates **151** (s. Abschnitt 4.3.24).

4.3.24 Synthese des cyclischen Dimerderivates **151**



Dimerderivat **128** (100 mg, 0,18 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 240 mg (1,25 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Dimerderivat **151** in zwei Fraktionen als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28 aufgelistet

HRMS: berechnet: 521.2898 g/mol für $C_{32}H_{41}O_6^+$; gefunden: 521.2896 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-27. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen Dimerderivates **151**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	104.12 (C)	
2	151.74 (C)	
3	107.18 (C)	
4	161.32 (C)	
5	110.58 (C)	
6	153.87 (C)	
7	31.22 (CH)	4.18 (dd, 4.2, 0.8)
7'	31.47 (CH)	4.26 (dd, 3.5, 1.1)
8	35.38 (CH)	1.77 (pd, 6.9, 4.3)
8'	34.72 (CH)	1.95 (pd, 6.9, 3.6)
9	19.51 (CH ₃)	0.77...0.74 (m) ^b
9'	20.05 (CH ₃)	0.77...0.74 (m) ^b
10	19.48 (CH ₃)	0.77...0.74 (m) ^b
10'	18.96 (CH ₃)	0.70 (d, 6.8)

Tab. 4-27. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen Dimedonderivates **151**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
11	202.98 (C)	
12	33.56 (CH ₃)	2.74 (s)
1'	114.13 (C)	
1''	113.52 (C)	
2', 2''	197.13 (C)	
3'	51.06 (CH ₂)	2.37...2.26 (m)
3''	51.12 (CH ₂)	2.37...2.26 (m)
4', 4''	32.13 (C)	
5'	41.34 (CH ₂)	2.48...2.37 (m)
5''	41.47 (CH ₂)	2.63...2.51 (m)
6'	165.87 (C)	
6''	165.90 (C)	
11'	29.89 (CH ₃)	1.13 (s)
11''	30.20 (CH ₃)	1.17 (s)
12'	27.23 (CH ₃)	1.21 (s)
12''	27.28 (CH ₃)	1.18 (s)
4-OH		13.16 (s)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlappung der Protonen an den Positionen 9, 9', 10'

Tab. 4-28. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen Dimedonderivates **151**.^a

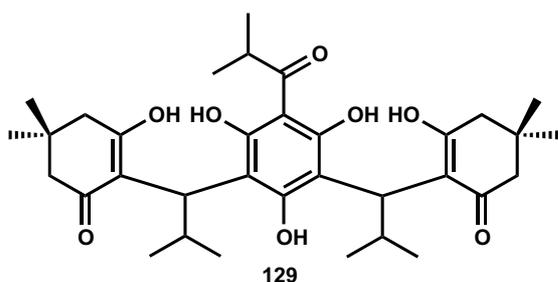
Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1	104.08 (C)	
2	151.40 (C)	
3	107.14 (C)	
4	161.23 (C)	
5	110.20 (C)	
6	154.27 (C)	
7	31.65 (CH)	4.14 (dd, 3.8, 1.1)
7'	31.32 (CH)	4.23 (dd, 3.5, 1.0)
8	35.45 (CH)	1.77 (td, 6.9, 3.8)
8'	34.55 (CH)	2.01 (td, 6.9, 3.5)
9	19.69 (CH ₃)	0.85 (d, 6.9)
9'	20.13 (CH ₃)	0.81 (d, 6.9)
10	19.12 (CH ₃)	0.78 (d, 6.9)
10'	18.87 (CH ₃)	0.76 (d, 6.9)
11	203.04 (C)	

Tab. 4-28. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen Dimedonderivates **151**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
12	33.59 (CH ₃)	2.73 (s)
1'	113.88 (C)	
1''	113.63 (C)	
2'	197.10 (C)	
2''	197.24 (C)	
3'	51.13 (CH ₂)	2.42...2.22 (m)
3''	51.16 (CH ₂)	2.42...2.22 (m)
4'	32.22 (C)	
4''	32.03 (C)	
5'	41.48 (CH ₂)	2.66...2.43 (m)
5''	41.55 (CH ₂)	2.66...2.43 (m)
6'	165.72 (C)	
6''	165.80 (C)	
11'	30.03 (CH ₃)	1.15 (s)
11''	29.75 (CH ₃)	1.12 (s)
12'	27.28 (CH ₃)	1.20 (s)
12''	27.50 (CH ₃)	1.18 (s)
4-OH		13.16 (s)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

4.3.25 Synthese des Dimedonderivates **129**



Isobutyrylphloroglucin (**20**) (196 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit frisch synthetisiertem Isobutyridimedon (1,16 g, 6 mmol) (**AAV2**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 10:1, R_f = 0,16) und ergibt 474 mg (0,81 mmol, 81 % Ausbeute) Dimedonderivat **129** als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 180 – 125 °C.

HRMS: berechnet: 585.3422 g/mol für C₃₄H₄₉O₈⁺; gefunden: 585.3413 g/mol (M+H⁺).

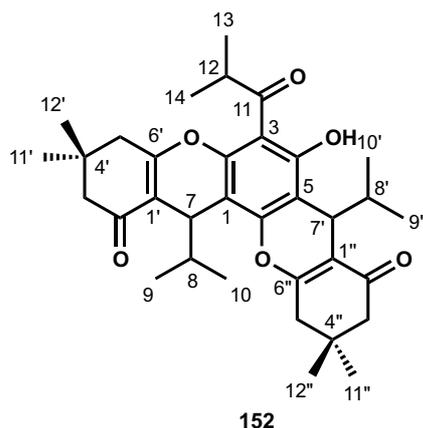
¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ [ppm] = 13.12 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.96 – 3.79 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.39 (m, 9H), 1.25 – 1.01 (m, 21H), 0.95 –

0.85 (m, 6H), 0.80 (m, 3H), 0.72 (m, 3H), 0.63 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Dimedonderivates **152** (s. Abschnitt 4.3.26).

4.3.26 Synthese des cyclischen Dimedonderivates **152**



Dimedonderivat **129** (100 mg, 0,17 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 230 mg (1,2 mmol) pTsoH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Dimedonderivat **152** als in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-29 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 549.3211 g/mol für $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{O}_6^+$; gefunden: 549.3189 g/mol ($\text{M}+\text{H}^+$).

Tab. 4-29. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Dimedonderivates **152**.^a

Position	δ_{C} (m)	δ_{H} (m, <i>J</i>)
1	106.20 (C)	
2	160.00 (C)	
3	105.64 (C)	
4	164.39 (C)	
5	100.36 (C)	6.30 (d, 1.1)
6	153.18 (C)	
7, 7'	25.18 (CH)	4.33 (t, 6.0)
8, 8'	47.04 (CH ₂)	1.38 (m) ^b
9, 9'	24.63 (CH)	1.41 (m) ^b
10, 10'	23.57 (CH ₃)	0.87 (d, 6.4)
11	22.78 (CH ₃)	1.01 (d, 6.6)
12	35.54 (CH)	1.90...2.04 (m)
13	19.20 (CH ₃)	0.76 (t, 6.9)
14	18.58 (CH ₃)	0.80 (t, 6.9)
1', 1''	114.8 (C)	
2', 2''	198.98 (C)	
3', 3''	56.26 (C)	

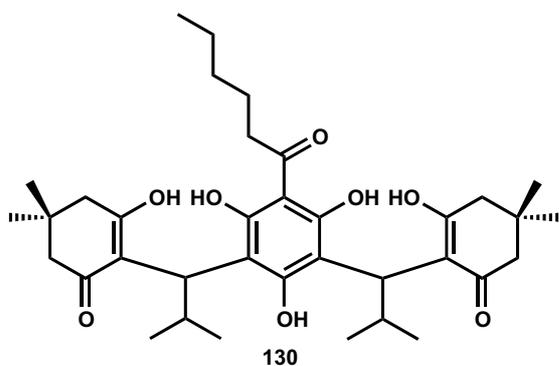
Tab. 4-29. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Dimedonderivates **152**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
4', 4''	211.94 (C)	
5', 5''	47.43 (C)	
6', 6''	167.73 (C)	
11', 11''	23.04 (CH ₃)	1.48 (m) ^b
12', 12''	23.25 (CH ₃)	1.44 (s)
6-OH		7.64 (s)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

^b) Überlagert durch die Signale der Protonen an den Positionen 11', 11'' bis 14', 14''

4.3.27 Synthese des Dimedonderivates **130**



Hexanoylphloroglucin (**73**) (224 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit frisch synthetisiertem Isobutylidendimedon (1,16 g, 6 mmol) (**AAV2**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 10:1, $R_f = 0,23$) und ergibt 490

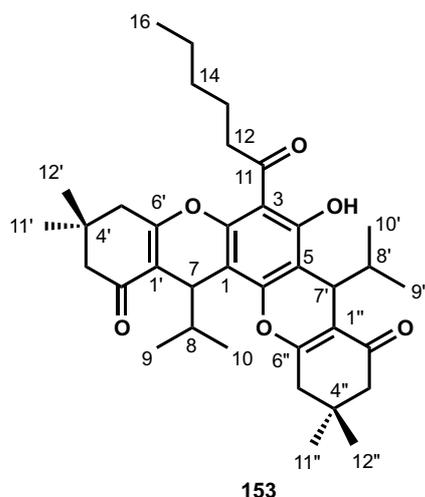
mg (0,80 mmol, 80 % Ausbeute) Dimedonderivat **130** als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 110 – 155 °C.

HRMS: berechnet: 613.3735 g/mol für C₃₆H₅₃O₈⁺; gefunden: 613.3732 g/mol (M+H⁺).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 3.93 – 3.61 (m, 1H), 3.28 – 2.93 (m, 2H), 2.45 – 2.13 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.42 – 1.30 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m, 7H), 0.96 – 0.55 (m, 8H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Dimedonderivates **153** (s. Abschnitt 4.3.28).

4.3.28 Synthese des cyclischen Dimedonderivates **153**

Dimedonderivat **130** (100 mg, 0,16 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 217 mg (1,14 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Dimedonderivat **153** in zwei Fraktionen als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 577.3524 g/mol für $C_{36}H_{49}O_6^+$; gefunden: 577.3525 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-30. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen Dimedonderivates **153**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1	104.01 (C)	
2	151.54 (C)	
3	107.02 (C)	
4	161.34 (C)	
5	110.73 (C)	
6	153.59 (C)	
7	31.21 (CH)	4.19 (d, 4.1)
7'	31.52 (CH)	4.27 (d, 3.6)
8	35.38 (CH)	1.81...1.75 (m) ^b
8'	34.73 (CH)	1.95 (ddq, 10.7, 7.0, 3.5)
9, 9'	18.96 (CH ₃)	0.70 (d, 6.9)
10, 10'	19.48 (CH ₃)	0.79...0.73 (m)
11	205.96 (C)	
12	45.01 (CH ₂)	3.19...2.98 (m)
13	24.64 (CH ₂)	1.75...1.70 (m) ^c
14	31.82 (CH ₂)	1.44...1.33 (m)
15	22.80 (CH ₂)	1.44...1.33 (m)
16	14.14 (CH ₃)	0.94...0.91 (m)
1'	114.16 (C)	
1''	113.15 (C)	
2'	197.08 (C)	
2''	197.10 (C)	
3'	41.46 (CH ₂)	2.65...2.44 (m)

Tab. 4-30. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen Dimedonderivates **153**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
3''	41.37 (CH ₂)	2.65...2.44 (m)
4'	32.15 (C)	
4''	32.13 (C)	
5'	51.14 (CH ₂)	2.43...2.26 (m)
5''	51.06 (CH ₂)	2.43...2.26 (m)
6'	165.80 (C)	
6''	165.93 (C)	
11'	30.18 (CH ₃)	1.17 (s)
11''	27.29 (CH ₃)	1.21 (s)
12'	27.30 (CH ₃)	1.18 (s)
12''	29.89 (CH ₃)	1.13 (s)
4-OH		13.66 (s)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagert durch die Signale der Protonen an der Position 13.

c) Überlagert durch die Signale der Protonen an der Position 8.

Tab. 4-31. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen Dimedonderivates **153**.^a

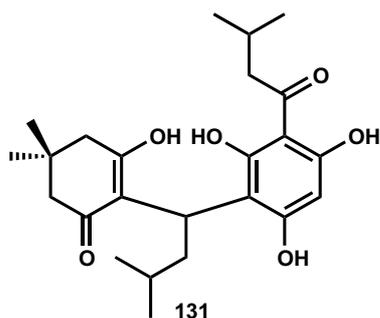
Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1	103.99 (C)	
2	151.20 (C)	
3	106.97 (C)	
4	161.18 (C)	
5	110.36 (C)	
6	153.95 (C)	
7	31.63 (CH)	4.14 (d, 3.8)
7'	31.37 (CH)	4.23 (d, 2.5)
8	35.46 (CH)	1.91 (td, 6.9, 3.8)
8'	34.53 (CH)	2.02 (td, 6.9, 3.5)
9	19.11 (CH ₃)	0.78 (d, 6.9)
9'	18.84 (CH ₃)	0.76 (d, 6.8)
10	19.68 (CH ₃)	0.85 (d, 6.9)
10'	20.19 (CH ₃)	0.81 (d, 7.0)
11	205.99 (C)	1.01 (d, 6.6)
12	45.04 (CH ₂)	3.07 (qt, 16.4, 7.4)
13	24.65 (CH ₂)	1.77...1.68 (m)
14	31.82 (CH ₂)	1.41...1.35 (m)
15	22.81 (CH ₂)	1.41...1.35 (m)

Tab. 4-31. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen Dimedonderivates **153**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
16	14.15 (CH ₃)	0.94...0.91 (m)
1'	113.92 (C)	
1''	113.62 (C)	
2'	197.05 (C)	
2''	197.23 (C)	
3'	41.45 (CH ₂)	2.66...2.43 (m)
3''	41.57 (CH ₂)	2.66...2.43 (m)
4'	32.25 (C)	
4''	32.02 (C)	
5'	51.13 (CH ₂)	2.42...2.20 (m)
5''	51.18 (CH ₂)	2.42...2.20 (m)
6'	165.66 (C)	
6''	165.83 (C)	
11'	30.00 (CH ₃)	1.16 (s)
11''	27.51 (CH ₃)	1.19 (s)
12'	27.33 (CH ₃)	1.21 (s)
12''	29.27 (CH ₃)	1.12 (s)
4-OH		13.62 (s)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

4.3.29 Synthese des Dimedonderivates **131**



Isovaleroylphloroglucin (**74**) (224 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 0,3 ml (2 mmol) DBU in 20 mL THF vorgelegt und mit frisch synthetisiertem Isovaleridendimedon (1,25 g, 6 mmol) (**AAV2**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, R_f = 0,19) und ergibt halbalkyliertes Dimedonderivat **131** in quantitativer Ausbeute als

hellgelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 140 – 185 °C.

HRMS: berechnet: 419.2428 g/mol für C₂₄H₃₅O₆⁺; gefunden: 419.2403 g/mol (M+H⁺).

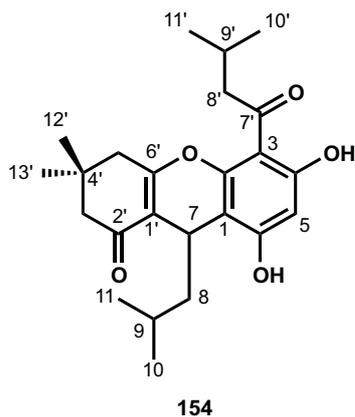
¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ [ppm] = 12.71 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 1.43 (dq, *J*₁ = 13.4 Hz, *J*₂ = 6.6 Hz, 1H), 1.17 – 1.05 (m, 2H), 1.03 (s, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.84 (dd, *J*₁ = 6.6 Hz,

$J_2 = 5.8$ Hz, 6H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Dimedonderivates **154** (s. Abschnitt 4.3.30).

4.3.30 Synthese des cyclischen Dimedonderivates **154**



Dimedonderivat **131** (100 mg, 0,24 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 190 mg (1 mmol) pTsoH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Dimedonderivat **154** in einer Fraktion als Racemat. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-32 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 401.2323 g/mol für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_5^+$; gefunden: 401.2311 g/mol ($\text{M}+\text{H}^+$).

Tab. 4-32. NMR-Daten des cyclischen Dimedonderivates **154**.^a

Position	δ_{C} (m)	δ_{H} (m, J)
1	106.69 (C)	
2	149.61 (C)	
3	105.56 (C)	
4	166.74 (C)	
5	102.44 (CH)	6.40 (s)
6	152.02 (C)	
7	24.90 (CH)	4.17...4.12 (m)
8	43.48 (CH ₂)	1.51...1.34 (m) ^b
9	25.19 (CH)	1.51...1.34 (m) ^b
10	23.53 (CH ₃)	0.91...0.87 (m)
11	22.52 (CH ₃)	0.82...0.75 (m)
1'	115.14 (C)	
2'	198.13 (C)	
3'	41.60 (CH ₂)	2.48...2.40 (m)
4'	32.18 (C)	
5'	50.99 (CH ₂)	2.36...2.18 (m)
6'	171.66 (C)	
7'	206.59 (C)	

Tab. 4-32. NMR-Daten des cyclischen Dimedonderivates **154**.^a

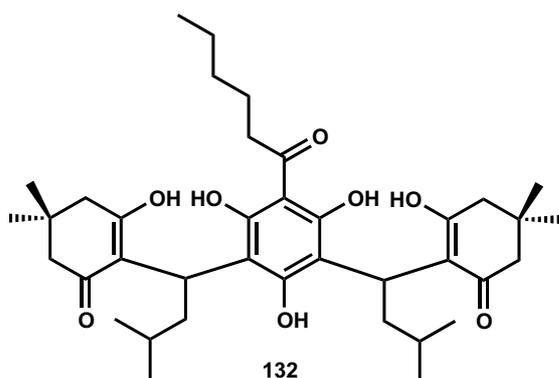
Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
8'	46.48 (CH ₂)	3.03...2.87 (m)
9'	24.90 (CH)	1.41...1.34 (m) ^b
10'	23.32 (CH ₃)	1.06...1.04 (m) ^c
11'	23.42 (CH ₃)	1.17...1.11 (m) ^c
12'	27.26 (CH ₃)	1.17 (s) ^c
13'	29.69 (CH ₃)	1.11 (s) ^c

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 8, 9, 9'.

c) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 10', 11', 12', 13'.

4.3.31 Synthese des Dimedonderivates **132**



Hexanoylphloroglucin (**73**) (224 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit frisch synthetisiertem Isobutylidenedimon (1,25 g, 6 mmol) (**AAV2**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Chloroform 10:1, $R_f = 0,24$) und ergibt 520 mg (0,81 mmol, 81 % Ausbeute) Dimedonderivat **132** als gelbes Harz.

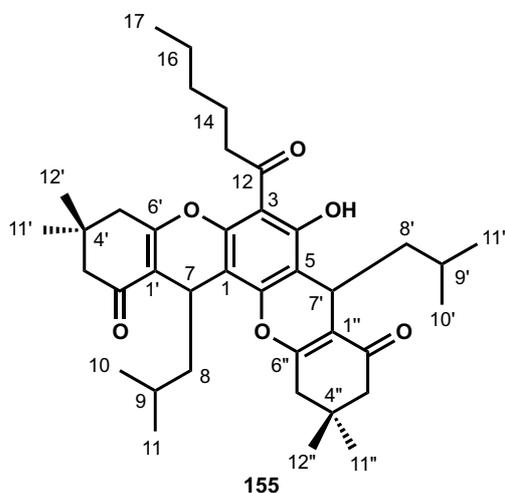
HRMS: berechnet: 641.4048 g/mol für C₃₈H₅₇O₈⁺; gefunden: 641.4039 g/mol (M+H⁺).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 4.44 – 4.23 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.23 – 3.09 (m, 1H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.73 – 2.56 (m, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 4H), 2.16 (s, 8H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 2.10 – 1.80 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.44 – 1.38 (m, 2H), 1.11 – 0.97 (m, 27H), 0.97 – 0.76 (m, 12H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 202.18, 200.73, 197.86, 176.30, 166.19, 117.06, 98.94, 95.71, 55.17, 54.26, 51.09, 50.82, 49.19, 47.60, 42.68, 40.93, 39.85, 38.62, 35.40, 32.09, 32.05, 31.77, 31.34, 31.26, 31.18, 31.06, 30.39, 29.38, 28.83, 28.31, 28.13, 27.65, 27.62, 27.08, 26.84, 26.72, 26.49, 26.27, 25.89, 25.53, 24.83, 24.77, 24.63, 23.99, 22.74, 22.67, 22.63, 22.41, 21.71, 21.58, 21.14, 20.83, 19.58, 14.14.

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Dimerderivates **155** (s. Abschnitt 4.3.32).

4.3.32 Synthese des cyclischen Dimerderivates **155**



Dimerderivat **132** (100 mg, 0,156 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 210 mg (1,1 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrol-ether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Dimerderivat **155** in zwei Fraktionen als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-34 und Tabelle 4-34 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 605.3837 g/mol für $C_{38}H_{53}O_6^+$; gefunden: 605.3831 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-33. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen Dimerderivates **155**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	106.42 (C)	
2	150.73 (C)	
3	107.07 (C)	
4	161.23 (C)	
5	112.09 (C)	
6	152.63 (C)	
7	24.17 (CH)	4.21 (m)
7'	24.75 (CH)	4.21 (m)
8	47.62 (CH ₂)	1.44...1.33 (m) ^b
8'	46.27 (CH ₂)	1.44...1.33 (m) ^b
9	25.25 (CH)	1.30...1.25 (m) ^b
9'	25.30 (CH)	1.30...1.25 (m) ^b
10	23.48 (CH ₃)	0.92 (d, 5.1) ^c
10'	23.21 (CH ₃)	0.87 (d, 6.1)
11	23.35 (CH ₃)	0.78 (d, 5.9)
11'	23.92 (CH ₃)	0.80 (d, 6.4)
12	205.89 (C)	
13	45.00 (CH ₂)	3.15...3.03 (m)
14	24.52 (CH ₂)	1.76...1.70 (m)
15	31.79 (CH ₂)	1.44...1.33 (m)

Tab. 4-33. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen Dimedonderivates **155**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
16	22.81 (CH ₂)	1.44...1.33 (m)
17	14.15 (CH ₃)	0.94...0.92 (m) ^c
1'	115.90 (C)	
1''	116.13 (C)	
2'	197.01 (C)	
2''	197.06 (C)	
3'	41.34 (CH ₂)	2.56...2.42 (m)
3''	41.45 (CH ₂)	2.56...2.42 (m)
4'	32.29 (C)	
4''	32.32 (C)	
5'	51.13 (CH ₂)	2.39...2.28 (m)
5''	51.19 (CH ₂)	2.39...2.28 (m)
6'	165.00 (C)	
6''	164.81 (C)	
11'	27.15 (CH ₃)	1.16 (s)
11''	29.94 (CH ₃)	1.14 (s)
12'	27.26 (CH ₃)	1.17 (s)
12''	29.63 (CH ₃)	1.13 (s)
4-OH		13.63 (s)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 8, 8', 9, 9'.

c) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 10 und 17.

Tab. 4-34. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen Dimedonderivates **155**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	106.31 (C)	
2	150.41 (C)	
3	107.00 (C)	
4	161.14 (C)	
5	111.70 (C)	
6	153.00 (C)	
7	24.61 (CH)	4.16 (t, 5.8)
7'	24.86 (CH)	4.19 (t, 5.3)
8	47.29 (CH ₂)	1.52...1.41 (m) ^b
8'	45.53 (CH ₂)	1.52...1.41 (m) ^b
9	25.26 (CH)	1.52...1.41 (m) ^b
9'	25.36 (CH)	1.52...1.41 (m) ^b

Tab. 4-34. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen Dimedonderivates **155**.^a

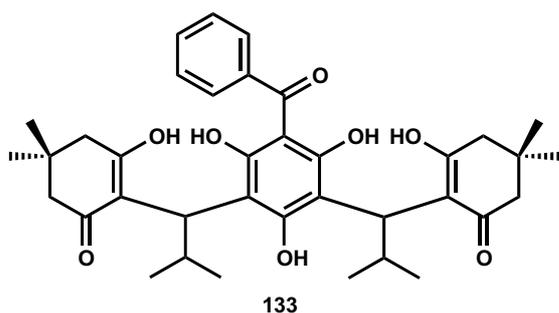
Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
10	23.41 (CH ₃)	0.95...0.90 (m) ^c
10'	23.14 (CH ₃)	0.90...0.87 (m) ^c
11	23.54 (CH ₃)	0.78 (d, 6.0)
11'	23.61 (CH ₃)	0.78 (d, 6.0)
12	205.93 (C)	
13	45.01 (CH ₂)	3.16...2.98 (m)
14	24.54 (CH ₂)	1.77...1.68 (m)
15	31.79 (CH ₂)	1.77...1.68 (m)
16	22.81 (CH ₂)	1.41...1.34 (m)
17	14.15 (CH ₃)	0.95...0.93 (m) ^c
1'	115.70 (C)	
1''	116.03 (C)	
2'	197.05 (C)	
2''	197.24 (C)	
3'	41.41 (CH ₂)	2.60...2.42 (m)
3''	41.42 (CH ₂)	2.60...2.42 (m)
4'	32.25 (C)	
4''	32.40 (C)	
5'	51.11 (CH ₂)	2.40...2.24 (m)
5''	51.19 (CH ₂)	2.40...2.24 (m)
6'	164.94 (C)	
6''	164.96 (C)	
11'	27.68 (CH ₃)	1.15 (s)
11''	29.75 (CH ₃)	1.15 (s)
12'	27.29 (CH ₃)	1.17 (s)
12''	29.36 (CH ₃)	1.11 (s)
4-OH		13.61 (s)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

^b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 8, 8', 9, 9'.

^c) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 10, 10', 17.

4.3.33 Synthese des Dimedonderivates 133



Benzoylphloroglucin (**75**) (230 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit frisch synthetisiertem Isobutylidendimedon (1,25 g, 6 mmol) (**AAV2**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f=0,14$) und ergibt 526 mg (0,85 mmol, 85 % Ausbeute) Dimedonderivat **133** als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 135 – 180 °C.

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Dimedonderivates **156** (s. Abschnitt 4.3.34).

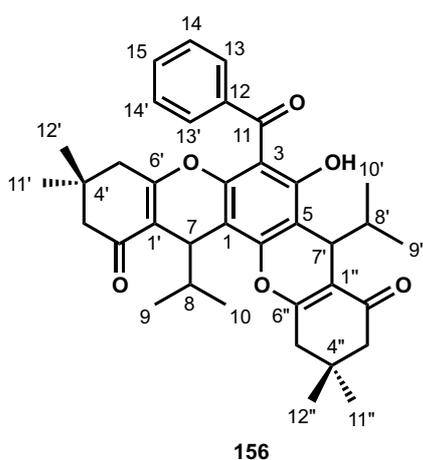
HRMS: berechnet: 619.3265 g/mol für $C_{37}H_{47}O_8^+$; gefunden: 619.3238 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.72 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.25 (m, 3H), 4.02 – 3.78 (m, 2H), 3.28 – 3.14 (m, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 6H), 1.07 – 1.00 (m, 12H), 0.90 – 0.61 (m, 12H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Dimedonderivates **156** (s. Abschnitt 4.3.34).

4.3.34 Synthese des cyclischen Dimedonderivates 156



Dimedonderivat **133** (100 mg, 0,162 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 215 mg (1,13 mmol) pTsoH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Dimedonderivat **156** in zwei Fraktionen als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 583.3054 g/mol für $C_{37}H_{34}O_6^+$; gefunden: 583.3037 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-35. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen Dimedonderivates **156**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1	104.61 (C)	
2	150.47 (C)	
3	107.00 (C)	
4	159.25 (C)	
5	110.72 (C)	
6	153.87 (C)	
7	31.32 (CH)	4.18 (dd, 3.7, 0.9)
7'	31.70 (CH)	4.31 (dd, 3.7, 1.0)
8	35.27 (CH)	1.82...1.74 (m) ^b
8'	34.88 (CH)	2.00 (ddq, 10.6, 6.9, 3.7)
9	20.09 (CH ₃)	0.80 (d, 6.9)
9'	19.48 (CH ₃)	0.76...0.73 (m) ^c
10	19.48 (CH ₃)	0.76...0.73 (m) ^c
10'	19.00 (CH ₃)	0.76...0.73 (m) ^c
11	199.16 (C)	
12	141.64 (C)	
13, 13'	128.01 (CH)	7.62...7.49 (m)
14, 14'	128.15 (CH)	7.47...7.37 (m) ^d
15	131.69 (CH)	7.55...7.33 (m)
1'	113.26 (C)	
1''	113.47 (C)	
2'	197.18 (C)	
2''	197.12 (C)	
3'	41.37 (CH ₂)	2.41...2.27 (m)
3''	51.00 (CH ₂)	2.28...2.17 (m)
4'	31.87 (C)	
4''	31.14 (C)	
5'	40.37 (CH ₂)	1.77...1.55 (m) ^b
5''	41.37 (CH ₂)	2.63...2.45 (m)
6'	165.71 (C)	
6''	166.02 (C)	
11'	27.20 (CH ₃)	0.98 (s)
11''	29.92 (CH ₃)	1.15 (s)
12'	29.69 (CH ₃)	0.97 (s)
12''	27.29 (CH ₃)	1.20 (s)
4-OH		11.52 (s)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

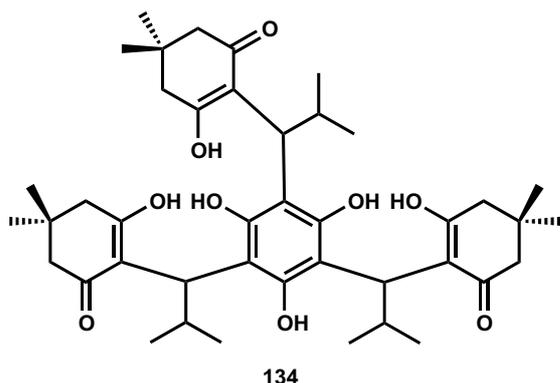
- b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 5', 10.
 c) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 9, 10, 10'.
 d) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 14, 14', 15.

Tab. 4-36. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen Dimedonderivates **156**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1	104.57 (C)	
2	150.13 (C)	
3	107.02 (C)	
4	159.98 (C)	
5	110.20 (C)	
6	154.30 (C)	
7	31.71 (CH)	4.14 (d, 3.2)
7'	31.51 (CH)	4.28 (dd, 3.6, 1.0)
8	35.36 (CH)	1.91 (td, 6.9, 3.4)
8'	34.88 (CH)	2.06 (pd, 6.9, 3.7)
9	19.68 (CH ₃)	0.86...0.79 (m) ^b
9'	20.10 (CH ₃)	0.86...0.79 (m) ^b
10	19.03 (CH ₃)	0.74 (d, 6.9)
10'	18.94 (CH ₃)	0.86...0.79 (m)
11	199.26 (C)	
12	141.68 (C)	
13, 13'	128.20 (CH)	7.44...7.41 (m)
14, 14'	128.00 (CH)	7.56...7.53 (m) ^c
15	131.67 (CH)	7.54...7.52 (m) ^c
1''	113.15 (C)	
1'''	113.57 (C)	
2'	197.21 (C)	
2''	197.19 (C)	
3'	51.08 (CH ₂)	2.26...2.15 (m) ^d
3''	51.16 (CH ₂)	2.40...2.23 (m) ^d
4'	31.98 (C)	
4''	31.06 (C)	
5'	40.23 (CH ₂)	1.61(bs)
5''	41.58 (CH ₂)	2.64...2.44 (m)
6'	165.57 (C)	
6''	165.90 (C)	
11'	27.34 (CH ₃)	0.97 (s)
11''	29.27 (CH ₃)	1.13 (s)
12'	29.42 (CH ₃)	0.95 (s)
12''	27.51 (CH ₃)	1.20 (s)
4-OH		11.41 (s)

- Spektren wurden in CDCl_3 bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY , HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.
- Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 9, 9', 10'.
- Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 14, 14', 15.
- Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 3', 3''.

4.3.35 Synthese des Dimedonderivates 134



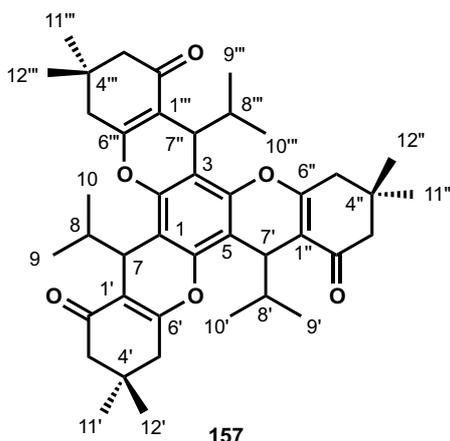
Phloroglucin (**23**) (126 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 120 mg (3 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit frisch synthetisiertem Isobutylidenedimedon (1,75 g, 9 mmol) (**AAV2**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Dichlormethan 1:1, $R_f = 0,28$) und ergibt 610 mg (0,86 mmol, 88 % Ausbeute) Dimedonderivat **134** als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 110 – 150 °C.

HRMS: berechnet: 709.4310 g/mol für $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_9^+$; gefunden: 709.4310 g/mol ($\text{M}+\text{H}^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 12.18 – 11.60 (m, 3H), 10.81 (s, 3H), 3.87 – 3.64 (m, 3H), 3.17 – 2.95 (m, 3H), 2.40 – 2.24 (m, 8H), 2.24 – 2.10 (m, 3H), 1.13 – 1.07 (m, 9H), 1.07 – 0.98 (m, 9H), 0.92 – 0.88 (m, 4H), 0.88 – 0.83 (m, 4H), 0.78 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 2H), 0.75 – 0.70 (m, 3H), 0.69 – 0.55 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 151.52, 151.26, 151.18, 151.15, 150.69, 117.54, 116.50, 116.45, 116.37, 116.33, 111.54, 111.49, 111.09, 111.00, 110.72, 110.51, 64.69, 47.92, 45.75, 40.14, 39.72, 31.40, 31.18, 31.07, 31.05, 31.00, 30.98, 30.96, 30.71, 30.68, 30.60, 30.35, 30.26, 27.44, 27.13, 26.87, 26.79, 26.69, 26.66, 26.57, 26.51, 26.48, 26.42, 22.75, 22.62, 22.61, 22.58, 22.23, 22.12, 22.01, 21.98, 21.95, 21.81, 21.75, 21.68, 21.53, 15.43.

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Dimedonderivates **157** (s. Abschnitt 4.3.36).

4.3.36 Synthese des cyclischen Dimedonderivates **157**

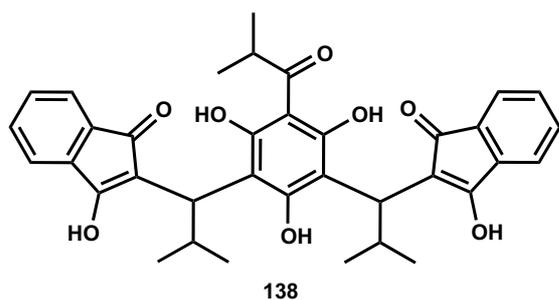
Dimedonderivat **134** (100 mg, 0,141 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 320 mg (1,7 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Diethylether) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Dimedonderivat **157** in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch in Form eines farblosen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt über 300 °C. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-37 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 655.3993 g/mol für $C_{42}H_{55}O_6^+$; gefunden: 655.3992 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-37. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Dimedonderivates **157**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1, 3, 5	108.81 (C)	
2, 6, 6	147.72 (C)	
7, 7', 7''	32.15 (CH)	4.18 (d, 3.4)
8, 8', 8''	35.49 (CH)	1.94 (hd, 7.0, 3.6)
9, 9', 9''	19.90 (CH ₃)	0.76 (d, 6.9)
10, 10', 10''	18.96 (CH ₃)	0.87 (d, 6.9)
1', 1'', 1'''	113.11 (C)	
2', 2'', 2'''	197.42 (C)	
3', 3'', 3'''	51.23 (CH ₂)	2.53 (d, 3.1)
4', 4'', 4'''	32.11 (C)	
5', 5'', 5'''	41.70 (CH ₂)	2.30 (q, 16.2)
6', 6'', 6'''	166.74 (C)	
11', 11'', 11'''	29.78 (CH ₃)	1.17 (s)
12', 12'', 12'''	27.42 (CH ₃)	1.11 (s)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

4.3.37 Synthese des Indandionderivates **138**

Isobutyrylphloroglucin (**20**) (196 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit Isobutylylidenindandion (**136**) (0,8 g, 4 mmol) (**AAV3**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2,

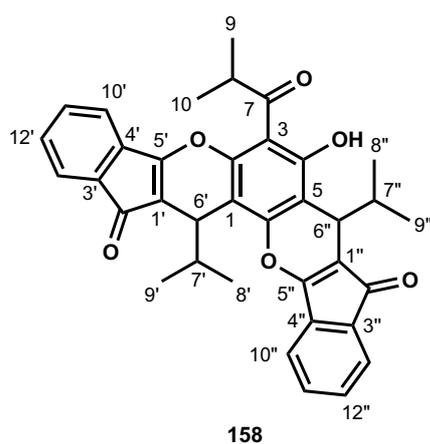
$R_f = 0,27$) und ergibt 507 mg (0,85 mmol, 85 % Ausbeute) Indandionderivat **138** als karminroten Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 100 – 140 °C.

HRMS: berechnet: 597.2482 g/mol für $C_{36}H_{37}O_8^+$; gefunden: 597.2474 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 13.47 (s, 1H), 8.03 – 7.24 (m, 10H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Indandionderivates **158** (s. Abschnitt 4.3.24).

4.3.38 Synthese des cyclischen Indandionderivates **158**

Indandionderivat **138** (100 mg, 0,168 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 225 mg (1,17 mmol) pTsoH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Indandionderivat **158** in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-38 aufgelistet.

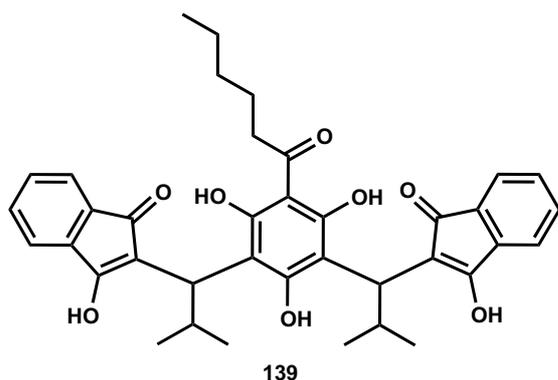
HRMS: berechnet: 561.2272 g/mol für $C_{36}H_{33}O_6^+$; gefunden: 561.2269 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-38. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **158**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1	112.19 (C)	
2	151.40 (C)	
3	107.25 (C)	
4	162.09 (C)	
5	110.19 (C)	
6	153.89 (C)	
7	210.40 (C)	
8	41.00 (CH)	4.06...3.91 (m)
9	19.65 (CH ₃)	1.36 (d, 6.8)
10	19.78 (CH ₃)	1.36 (d, 6.8)
1'	110.19 (C)	
1''	110.43 (C)	
2'	192.71 (C)	
2''	192.63 (C)	
3'	136.59 (C)	
3''	136.61 (C)	
4'	132.28 (C)	
4''	132.24 (C)	
5'	170.23 (C)	
5''	170.09 (C)	
6'	33.77 (CH)	4.19 (d, 3.0)
6''	33.39 (CH)	4.29 (d, 3.0)
7'	33.92 (CH)	2.21 (td, 6.9, 3.1)
7''	34.91 (CH)	2.06 (td, 6.9, 3.1)
8'	21.33 (CH ₃)	1.07 (d, 7.0)
8''	22.04 (CH ₃)	1.14 (d, 6.9)
9'	17.66 (CH ₃)	0.65 (d, 6.9)
10'	117.68 (CH)	7.28...7.23 (m)
10''	117.82 (CH)	7.20...7.13 (m)
11'	130.38 (CH)	7.40...7.32 (m)
11''	130.57 (CH)	7.40...7.32 (m)
12'	132.71 (CH)	7.46...7.41 (m)
12''	132.73 (CH)	7.46...7.41 (m)
13'	122.43 (CH)	7.56...7.47 (m)
13''	122.22 (CH)	7.56...7.47 (m)
4-OH		13.73 (s)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

4.3.39 Synthese des Indandionderivates **139**



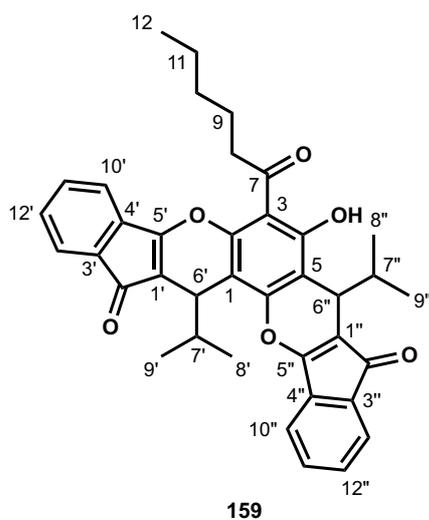
Hexanoylphloroglucin (**73**) (224 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit Isobutylidenindandion (**136**) (0,8 g, 4 mmol) (**AAV3**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f=0,21$) und ergibt 487 mg (0,78 mmol, 78 % Ausbeute) Indandionderivat **139** als karminroten Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 100 – 145 °C.

HRMS: berechnet: 625.2796 g/mol für $C_{38}H_{41}O_8^+$; gefunden: 625.2779 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 14.00 (s, 1H), 13.88 (s, 1H), 13.76 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.87 (td, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 2H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.62 – 7.43 (m, 2H), 7.18 – 6.99 (m, 2H), 4.04 – 3.83 (m, 2H), 3.57 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 2H), 3.44 – 3.29 (m, 2H), 3.20 – 2.87 (m, 26H), 1.73 – 1.48 (m, 3H), 1.40 – 1.24 (m, 3H), 1.16 (dd, $J_1 = 19.5$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 – 0.83 (m, 3H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Indandionderivates **159** (s. Abschnitt 4.3.40).

4.3.40 Synthese des cyclischen Indandionderivates **159**

Indandionderivat **139** (100 mg, 0,168 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 213 mg (1,21 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Indandionderivat **159** in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-39 aufgelistet. Ein geeigneter Kristall konnte durch Kristallisation aus Aceton erhalten werden. Die Röntgenstrukturdaten sind in Abb. 4-5 und Tab. 4-40 bis Tab. 4-44 dargestellt.

HRMS: berechnet: 589.2585 g/mol für $C_{38}H_{37}O_6^+$; gefunden: 589.2593 g/mol ($M+H^+$).

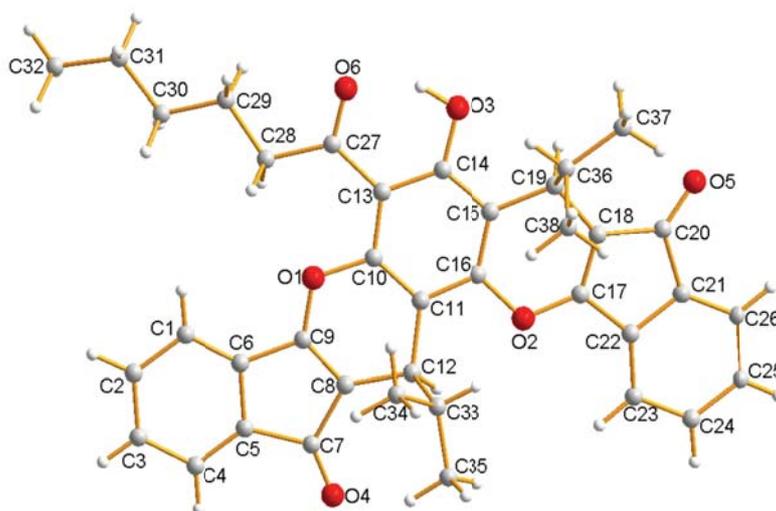
Tab. 4-39. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **159**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	112.28 (C)	
2	150.68 (C)	
3	107.52 (C)	
4	161.76 (C)	
5	109.99 (C)	
6	153.72 (C)	
7	202.33 (C)	
8	41.87 (CH ₂)	3.46...3.32 (m)
9	25.03 (CH ₂)	1.72...1.74 (m)
10	32.21 (CH ₂)	1.44...1.33 (m)
11	23.03 (CH ₂)	1.44...1.33 (m)
12	14.17 (CH ₃)	1.36 (t, 7.1)
1'	110.88 (C)	
1''	111.08 (C)	
2'	192.66 (C)	
2''	192.51 (C)	
3'	136.40 (C)	
3''	136.62 (C)	
4'	132.40 (C)	
4''	132.32 (C)	
5'	170.30 (C)	
5''	170.12 (C)	
6'	33.80 (CH)	3.92 (d, 2.8)

Tab. 4-39. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **159**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
6''	33.28 (CH)	4.15 (d, 3.0)
7'	34.12 (CH)	1.72...1.70 (m)
7''	35.20 (CH)	2.09...2.06 (m)
8'	22.07 (CH ₃)	0.72...0.69 (m)
8''	21.52 (CH ₃)	0.76...0.74 (m)
9'	18.09 (CH ₃)	0.60 (d, 6.8)
9''	17.83 (CH ₃)	0.54 (d, 6.9)
10'	116.95 (CH)	7.12...7.08 (m)
10''	117.47 (CH)	7.12...7.08 (m)
11'	131.02 (CH)	7.31...7.28 (m)
11''	132.35 (CH)	7.31...7.28 (m)
12'	131.89 (CH)	7.41...7.32 (m)
12''	132.21 (CH)	7.41...7.32 (m)
13'	122.66 (CH)	7.47...7.42 (m)
13''	122.71 (CH)	7.47...7.42 (m)
4-OH		13.93 (s)

^a) Spektren wurden in (CD₃)₂CO bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

**Abb. 4-5.** Kristallstruktur der Verbindung **159**.

Tab. 4-40. Röntgenstrukturdaten der Verbindung **159**.

Identifikationscode	sh2933	
Summenformel	C38 H36 O6	
Molekulargewicht	588.67	
Temperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	P-1	
Gitterkonstanten	a = 10.7980(8) Å	$\alpha = 69.965(2)^\circ$
	b = 11.4465(8) Å	$\beta = 77.898(2)^\circ$
	c = 14.5669(8) Å	$\gamma = 62.190(2)^\circ$
Zellvolumen	1493.44(17) Å ³	
Z	2	
Dichte ρ (berechnet)	1.309 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient μ	0.088 mm ³	
F(000)	1.309	
Kristallabmessung	0.37 x 0.29 x 0.09 mm ³	
θ -Bereich der Datenerfassung	1.49 bis 27.15°	
h,k,l -Grenzen	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -18 ≤ l ≤ 16	
Gemessene Reflexzahl	24769	
Unabhängige Reflexzahl	6587 [R(int) = 0.0467]	
Vollständigkeit bzgl. $\theta = 30.75^\circ$	99.6 %	
Absorptionskorrektur	Multiscan	
Max. und min. Transmission	0.9920 und 0.9685	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares bzgl. F ²	
Werte / Einschränkungen / Parameter	6587 / 0 / 541	
Anpassungsgüte bzgl. F ²	1.027	
Endgültige R-Werte [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0.0425, wR2 = 0.0999	
R-Werte (alle Werte)	R1 = 0.0599, wR2 = 0.1092	
Größtes Differenzdichtemaximum und -minimum	0.294 und -0.281 e.Å ⁻³	

Tab. 4-41. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å² $\times 10^3$) für **159**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	6586(1)	-225(1)	5805(1)	20(1)
O(2)	7927(1)	694(1)	2395(1)	20(1)
O(3)	6985(1)	3972(1)	4040(1)	23(1)
O(4)	6820(1)	-3838(1)	4788(1)	26(1)
O(5)	8166(1)	4651(1)	43(1)	38(1)
O(6)	6316(1)	3437(1)	5839(1)	31(1)

Tab. 4-41. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **159**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	5740(2)	-2170(2)	7591(1)	22(1)
C(2)	5445(2)	-3238(2)	8270(1)	24(1)
C(3)	5530(2)	-4313(2)	7991(1)	24(1)
C(4)	5927(2)	-4383(2)	7022(1)	22(1)
C(5)	6232(1)	-3348(1)	6366(1)	19(1)
C(6)	6144(1)	-2254(1)	6644(1)	19(1)
C(7)	6697(2)	-3130(1)	5289(1)	19(1)
C(8)	6938(1)	-1866(1)	4982(1)	18(1)
C(9)	6573(1)	-1381(1)	5762(1)	18(1)
C(10)	6896(1)	608(1)	4927(1)	17(1)
C(11)	7317(1)	183(1)	4084(1)	17(1)
C(12)	7567(2)	-1228(1)	4043(1)	18(1)
C(13)	6746(1)	1878(1)	4978(1)	18(1)
C(14)	7099(1)	2728(1)	4108(1)	18(1)
C(15)	7566(1)	2339(1)	3233(1)	18(1)
C(16)	7602(1)	1114(1)	3245(1)	17(1)
C(17)	8084(1)	1620(1)	1557(1)	19(1)
C(18)	8139(2)	2794(1)	1484(1)	20(1)
C(19)	8063(2)	3240(1)	2356(1)	19(1)
C(20)	8205(2)	3510(2)	423(1)	24(1)
C(21)	8269(2)	2560(2)	-102(1)	23(1)
C(22)	8160(1)	1410(1)	595(1)	20(1)
C(23)	8156(2)	377(2)	324(1)	26(1)
C(24)	8290(2)	510(2)	-683(1)	31(1)
C(25)	8416(2)	1635(2)	-1374(1)	31(1)
C(26)	8400(2)	2690(2)	-1091(1)	27(1)
C(27)	6248(1)	2382(1)	5863(1)	19(1)
C(28)	5624(2)	1692(2)	6787(1)	20(1)
C(29)	5021(2)	2528(2)	7521(1)	23(1)
C(30)	4258(2)	1913(2)	8408(1)	27(1)
C(31)	3943(2)	2558(2)	9236(1)	31(1)
C(32)	3011(2)	2112(2)	10071(1)	37(1)
C(33)	9169(2)	-2127(2)	3878(1)	23(1)
C(34)	9958(2)	-2610(2)	4786(1)	42(1)
C(35)	9448(2)	-3330(2)	3514(2)	40(1)
C(36)	9480(2)	3134(2)	2556(1)	24(1)
C(37)	9848(2)	4263(2)	1831(2)	45(1)
C(38)	10674(2)	1719(2)	2599(2)	37(1)

Tab. 4-42. Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **159** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrieoperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
O(1)-C(9)	1.3524(16)	C(9)-O(1)-C(10)	116.46(10)
O(1)-C(10)	1.3935(15)	C(17)-O(2)-C(16)	115.49(10)
O(2)-C(17)	1.3551(16)	C(6)-C(1)-C(2)	117.38(13)
O(2)-C(16)	1.3980(15)	C(3)-C(2)-C(1)	121.13(13)
O(3)-C(14)	1.3399(16)	C(2)-C(3)-C(4)	121.11(13)
O(4)-C(7)	1.2138(17)	C(5)-C(4)-C(3)	117.49(13)
O(5)-C(20)	1.2152(18)	C(4)-C(5)-C(6)	121.60(13)
O(6)-C(27)	1.2318(17)	C(4)-C(5)-C(7)	130.45(13)
C(1)-C(6)	1.3799(19)	C(6)-C(5)-C(7)	107.95(12)
C(1)-C(2)	1.405(2)	C(1)-C(6)-C(5)	121.27(13)
C(2)-C(3)	1.382(2)	C(1)-C(6)-C(9)	132.76(13)
C(3)-C(4)	1.405(2)	C(5)-C(6)-C(9)	105.96(12)
C(4)-C(5)	1.3726(19)	O(4)-C(7)-C(8)	127.86(13)
C(5)-C(6)	1.3991(19)	O(4)-C(7)-C(5)	126.33(13)
C(5)-C(7)	1.5140(19)	C(8)-C(7)-C(5)	105.79(11)
C(6)-C(9)	1.4718(19)	C(9)-C(8)-C(7)	106.58(12)
C(7)-C(8)	1.4901(19)	C(9)-C(8)-C(12)	122.35(12)
C(8)-C(9)	1.3402(19)	C(7)-C(8)-C(12)	130.89(12)
C(8)-C(12)	1.5014(18)	C(8)-C(9)-O(1)	126.80(12)
C(10)-C(11)	1.3845(18)	C(8)-C(9)-C(6)	113.60(12)
C(10)-C(13)	1.4131(18)	O(1)-C(9)-C(6)	119.59(11)
C(11)-C(16)	1.4068(19)	C(11)-C(10)-O(1)	120.88(12)
C(11)-C(12)	1.5295(18)	C(11)-C(10)-C(13)	124.29(12)
C(12)-C(33)	1.563(2)	O(1)-C(10)-C(13)	114.83(11)
C(13)-C(14)	1.4137(18)	C(10)-C(11)-C(16)	115.50(12)
C(13)-C(27)	1.4871(18)	C(10)-C(11)-C(12)	124.24(12)
C(14)-C(15)	1.4092(18)	C(16)-C(11)-C(12)	120.14(11)
C(15)-C(16)	1.3784(18)	C(8)-C(12)-C(11)	107.16(11)
C(15)-C(19)	1.5207(18)	C(8)-C(12)-C(33)	112.75(11)
C(17)-C(18)	1.3394(19)	C(11)-C(12)-C(33)	110.31(11)
C(17)-C(22)	1.4814(19)	C(10)-C(13)-C(14)	116.32(11)
C(18)-C(20)	1.4853(19)	C(10)-C(13)-C(27)	125.46(12)
C(18)-C(19)	1.4977(19)	C(14)-C(13)-C(27)	118.21(12)
C(19)-C(36)	1.558(2)	O(3)-C(14)-C(15)	114.86(12)
C(20)-C(21)	1.500(2)	O(3)-C(14)-C(13)	123.11(12)
C(21)-C(26)	1.379(2)	C(15)-C(14)-C(13)	122.01(12)
C(21)-C(22)	1.399(2)	C(16)-C(15)-C(14)	117.14(12)
C(22)-C(23)	1.371(2)	C(16)-C(15)-C(19)	123.88(12)
C(23)-C(24)	1.404(2)	C(14)-C(15)-C(19)	118.91(12)

Tab. 4-42. Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] für **159** (zum Generieren der äquivalenten Atome wurden Symmetrioperationen benutzt).

Atome	Bindungslänge [\AA]	Atome	Bindungswinkel [$^\circ$]
C(24)-C(25)	1.381(2)	C(15)-C(16)-O(2)	121.62(11)
C(25)-C(26)	1.396(2)	C(15)-C(16)-C(11)	124.55(12)
C(27)-C(28)	1.5100(19)	O(2)-C(16)-C(11)	113.83(11)
C(28)-C(29)	1.5198(19)	C(18)-C(17)-O(2)	126.50(12)
C(29)-C(30)	1.522(2)	C(18)-C(17)-C(22)	113.13(12)
C(30)-C(31)	1.524(2)	O(2)-C(17)-C(22)	120.33(12)
C(31)-C(32)	1.515(2)	C(17)-C(18)-C(20)	106.84(12)
C(33)-C(34)	1.521(2)	C(17)-C(18)-C(19)	123.01(12)
C(33)-C(35)	1.521(2)	C(20)-C(18)-C(19)	130.08(12)
C(36)-C(38)	1.519(2)	C(18)-C(19)-C(15)	106.88(11)
C(36)-C(37)	1.520(2)	C(18)-C(19)-C(36)	114.08(12)
		C(15)-C(19)-C(36)	109.97(11)
		O(5)-C(20)-C(18)	127.93(14)
		O(5)-C(20)-C(21)	126.05(13)
		C(18)-C(20)-C(21)	105.97(12)
		C(26)-C(21)-C(22)	121.32(14)
		C(26)-C(21)-C(20)	130.23(14)
		C(22)-C(21)-C(20)	108.44(12)
		C(23)-C(22)-C(21)	121.44(13)
		C(23)-C(22)-C(17)	133.07(13)
		C(21)-C(22)-C(17)	105.49(12)
		C(22)-C(23)-C(24)	117.16(14)
		C(25)-C(24)-C(23)	121.66(15)
		C(24)-C(25)-C(26)	120.71(14)
		C(21)-C(26)-C(25)	117.70(14)
		O(6)-C(27)-C(13)	118.67(12)
		O(6)-C(27)-C(28)	117.73(12)
		C(13)-C(27)-C(28)	123.58(12)
		C(27)-C(28)-C(29)	112.48(12)
		C(28)-C(29)-C(30)	112.70(12)
		C(29)-C(30)-C(31)	112.33(13)
		C(32)-C(31)-C(30)	113.56(14)
		C(34)-C(33)-C(35)	111.39(15)
		C(34)-C(33)-C(12)	111.86(12)
		C(35)-C(33)-C(12)	112.30(13)
		C(38)-C(36)-C(37)	111.24(15)
		C(38)-C(36)-C(19)	112.18(13)
		C(37)-C(36)-C(19)	112.39(14)

Tab. 4-43. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **159**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2$ $[\text{h}2\text{a}^*2\text{U}^{11} + \dots + 2\text{hka}^*\text{b}^*\text{U}^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	31(1)	18(1)	14(1)	-6(1)	3(1)	-15(1)
O(2)	30(1)	20(1)	13(1)	-6(1)	3(1)	-13(1)
O(3)	33(1)	18(1)	20(1)	-8(1)	4(1)	-13(1)
O(4)	38(1)	26(1)	24(1)	-13(1)	4(1)	-18(1)
O(5)	63(1)	26(1)	22(1)	-4(1)	6(1)	-22(1)
O(6)	47(1)	32(1)	25(1)	-16(1)	13(1)	-27(1)
C(1)	26(1)	24(1)	19(1)	-7(1)	0(1)	-12(1)
C(2)	26(1)	29(1)	16(1)	-5(1)	1(1)	-13(1)
C(3)	26(1)	23(1)	23(1)	-1(1)	0(1)	-14(1)
C(4)	26(1)	19(1)	23(1)	-5(1)	-1(1)	-12(1)
C(5)	19(1)	19(1)	19(1)	-6(1)	-1(1)	-8(1)
C(6)	19(1)	18(1)	19(1)	-4(1)	-1(1)	-9(1)
C(7)	20(1)	18(1)	20(1)	-5(1)	0(1)	-8(1)
C(8)	21(1)	18(1)	17(1)	-5(1)	0(1)	-9(1)
C(9)	21(1)	18(1)	18(1)	-5(1)	0(1)	-10(1)
C(10)	18(1)	18(1)	15(1)	-3(1)	0(1)	-9(1)
C(11)	18(1)	16(1)	17(1)	-5(1)	0(1)	-7(1)
C(12)	23(1)	18(1)	15(1)	-6(1)	1(1)	-10(1)
C(13)	19(1)	19(1)	16(1)	-7(1)	1(1)	-9(1)
C(14)	18(1)	16(1)	20(1)	-8(1)	1(1)	-8(1)
C(15)	19(1)	18(1)	16(1)	-5(1)	1(1)	-8(1)
C(16)	18(1)	18(1)	15(1)	-7(1)	1(1)	-7(1)
C(17)	19(1)	20(1)	14(1)	-4(1)	1(1)	-8(1)
C(18)	21(1)	20(1)	17(1)	-5(1)	1(1)	-8(1)
C(19)	25(1)	16(1)	17(1)	-5(1)	3(1)	-10(1)
C(20)	27(1)	22(1)	19(1)	-5(1)	2(1)	-9(1)
C(21)	23(1)	24(1)	19(1)	-6(1)	1(1)	-7(1)
C(22)	18(1)	24(1)	16(1)	-6(1)	1(1)	-7(1)
C(23)	29(1)	31(1)	22(1)	-12(1)	4(1)	-16(1)
C(24)	34(1)	42(1)	27(1)	-19(1)	4(1)	-20(1)
C(25)	30(1)	46(1)	18(1)	-14(1)	3(1)	-15(1)
C(26)	28(1)	30(1)	17(1)	-5(1)	2(1)	-9(1)
C(27)	21(1)	19(1)	19(1)	-8(1)	1(1)	-9(1)
C(28)	26(1)	20(1)	17(1)	-8(1)	3(1)	-10(1)
C(29)	30(1)	21(1)	19(1)	-8(1)	4(1)	-11(1)
C(30)	37(1)	24(1)	19(1)	-8(1)	6(1)	-14(1)
C(31)	41(1)	31(1)	22(1)	-11(1)	8(1)	-18(1)
C(32)	51(1)	37(1)	22(1)	-11(1)	10(1)	-21(1)
C(33)	25(1)	19(1)	20(1)	-6(1)	5(1)	-9(1)

Tab. 4-43. Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **159**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor lautet: $-2\pi^2$ [$h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}$].

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(34)	26(1)	48(1)	39(1)	-13(1)	-5(1)	-4(1)
C(35)	39(1)	32(1)	50(1)	-26(1)	16(1)	-13(1)
C(36)	30(1)	30(1)	20(1)	-11(1)	4(1)	-18(1)
C(37)	49(1)	50(1)	46(1)	-5(1)	3(1)	-38(1)
C(38)	26(1)	39(1)	49(1)	-20(1)	-3(1)	-11(1)

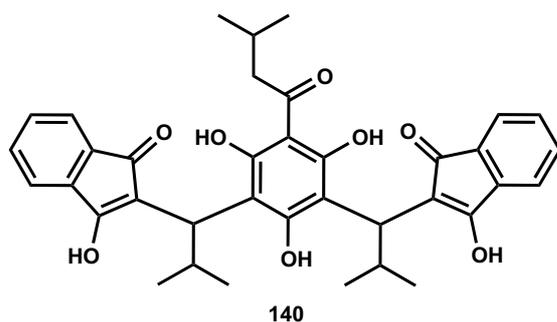
Tab. 4-44. Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **159**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	5675(17)	-1428(17)	7794(12)	29(4)
H(2)	5162(17)	-3223(16)	8962(12)	27(4)
H(3)	5332(16)	-5021(16)	8456(12)	23(4)
H(4)	5980(17)	-5115(17)	6829(12)	26(4)
H(5)	7085(16)	-1077(15)	3461(11)	21(4)
H(6)	7369(16)	4207(16)	2261(11)	22(4)
H(7)	8088(18)	-434(18)	786(13)	33(5)
H(8)	8313(18)	-204(18)	-888(13)	36(5)
H(9)	8512(18)	1699(17)	-2056(13)	34(5)
H(10)	8470(17)	3493(17)	-1565(12)	30(4)
H(11)	4889(19)	1511(17)	6610(12)	33(5)
H(12)	6354(17)	754(17)	7089(11)	26(4)
H(13)	4363(18)	3472(18)	7196(12)	32(4)
H(14)	5795(18)	2596(17)	7745(12)	30(4)
H(15)	3337(19)	2051(17)	8202(12)	31(4)
H(16)	4817(19)	903(19)	8670(13)	38(5)
H(17)	3470(20)	3580(20)	8962(13)	42(5)
H(18)	4870(20)	2322(19)	9499(14)	42(5)
H(19)	3420(20)	1090(20)	10356(14)	46(5)
H(20)	2830(20)	2550(20)	10580(15)	53(6)
H(21)	2050(20)	2390(20)	9807(15)	58(6)
H(22)	9511(16)	-1506(16)	3347(11)	23(4)
H(23)	9670(20)	-3280(20)	5327(17)	63(7)
H(24)	10950(20)	-3090(20)	4641(14)	52(6)
H(25)	9800(20)	-1820(20)	5005(16)	62(7)
H(26)	8960(20)	-2950(20)	2861(17)	64(7)
H(27)	10450(20)	-3840(20)	3386(14)	47(5)
H(28)	9110(20)	-3990(20)	3996(16)	59(6)
H(29)	9332(16)	3271(15)	3197(12)	23(4)
H(30)	9060(20)	5200(20)	1843(16)	63(7)

Tab. 4-44. Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **159**.

	x	y	z	U(eq)
H(31)	10020(20)	4170(20)	1167(18)	68(7)
H(32)	10730(20)	4220(20)	2014(15)	55(6)
H(33)	10480(20)	950(20)	3072(15)	56(6)
H(34)	11530(20)	1674(19)	2787(13)	43(5)
H(35)	10870(20)	1550(20)	1966(16)	56(6)
H(36)	6740(20)	4050(20)	4676(17)	67(7)

4.3.41 Synthese des Indandionderivates **140**



Isovalerylphloroglucin (**74**) (210 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit Isobutylidenindandion (**136**) (0,8 g, 4 mmol) (**AAV3**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2,

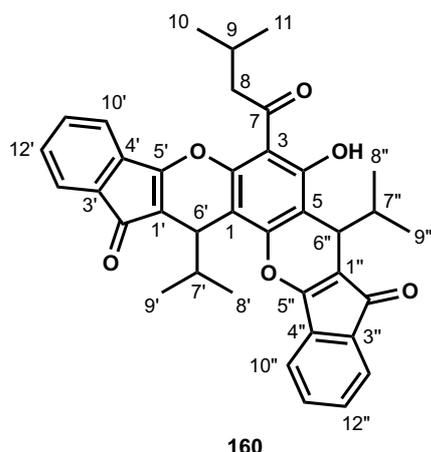
$R_f = 0,25$) und ergibt 470 mg (0,77 mmol, 77 % Ausbeute) Indandionderivat **140** als karminroten Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 100 – 145 °C.

HRMS: berechnet: 611.2639 g/mol für $C_{37}H_{39}O_8^+$; gefunden: 611.2636 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 13.55 (s, 1H), 8.05 – 7.82 (m, 2H), 7.65 (ddd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.2$ Hz, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 3.49 – 3.34 (m, 2H), 2.79 (dt, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 – 2.11 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.14 – 1.06 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 6H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Indandionderivates **159** (s. Abschnitt 4.3.42).

4.3.42 Synthese des cyclischen Indandionderivates **160**

Indandionderivat **140** (100 mg, 0,164 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 218 mg (1,15 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Indandionderivat **160** in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-45 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 575.2428 g/mol für $C_{37}H_{35}O_6^+$; gefunden: 575.2425 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-45. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **160**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	105.46 (C)	
2	151.40 (C)	
3	107.98 (C)	
4	161.68 (C)	
5	111.74 (C)	
6	153.99 (C)	
7	205.52 (C)	
8	54.43 (CH ₂)	3.21 (dd, 17.2, 6.7)
9	24.78 (CH)	2.39 (sept, 6.7)
10	23.03 (CH ₃)	1.09 (d, 6.6)
11	23.07 (CH ₃)	1.07 (d, 6.6) ^b
1'	110.06 (C)	
1''	110.43 (C)	
2'	192.64 (C)	
2''	192.77 (C)	
3'	136.53 (C)	
3''	136.51 (C)	
4'	132.24 (C)	
4''	132.15 (C)	
5'	169.99 (C)	
5''	169.94 (C)	
6'	33.83 (CH)	4.20 (d, 3.0)
6''	33.74 (CH)	4.08 (d, 3.0)
7'	35.43 (CH)	2.16 (pd, 6.9, 3.0)
7''	33.23 (CH)	2.24 (pd, 7.0, 3.0)

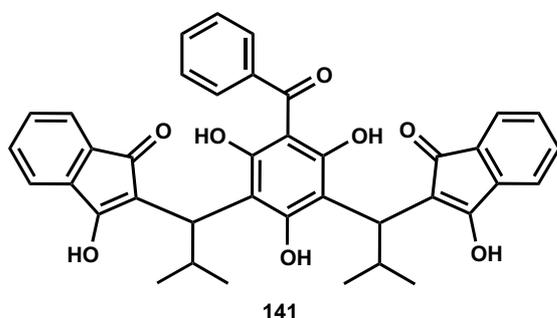
Tab. 4-45. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **160**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
8'	17.54 (CH ₃)	0.68 (d, 6.8)
8''	18.04 (CH ₃)	0.81 (d, 6.9)
9'	21.13 (CH ₃)	1.13 (d, 6.9)
9''	21.41 (CH ₃)	1.07 (d, 6.9) ^b
10'	117.97 (CH)	7.22...7.17 (m)
10''	117.88 (CH)	7.32...7.26 (m)
11'	132.61 (CH)	7.47...7.39 (m)
11''	132.24 (CH)	7.47...7.39 (m)
12'	130.56 (CH)	7.40...7.30 (m)
12''	130.39 (CH)	7.40...7.30 (m)
13'	122.41 (CH)	7.55...7.49 (m)
13''	122.12 (CH)	7.50...7.45 (m)
4-OH		13.81 (s)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 11 und 9''.

4.3.43 Synthese des Indandionderivates **141**



Benzoylphloroglucin (**75**) (230 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit Isobutylidenindandion (**136**) (0,8 g, 4 mmol) (**AAV3**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2,

$R_f = 0,15$) und ergibt 486 mg (0,77 mmol, 77 % Ausbeute) Indandionderivat **144** als karminroten Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 100 – 150 °C.

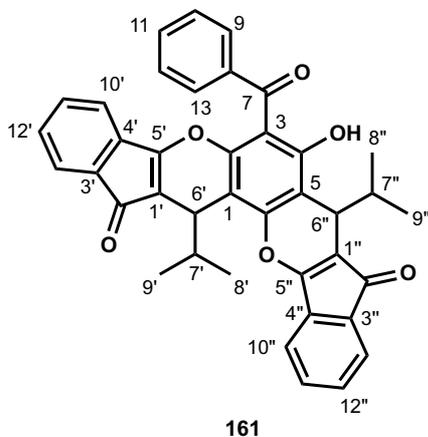
HRMS: berechnet: 631.2326 g/mol für C₃₉H₃₅O₈⁺; gefunden: 631.2319 g/mol (M+H⁺).

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ [ppm] = 8.01 – 7.87 (m, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 6.97 (m, 2H), 3.50 – 3.22 (m, 3H), 2.31 – 2.12 (m, 1H), 1.22 – 1.06 (m, 6H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Indandionderivates **156** (s. Abschnitt 4.3.44).

4.3.44 Synthese des cyclischen Indandionderivates **161**



Indandionderivat **141** (100 mg, 0,162 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 211 mg (1,11 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Indandionderivat **161** in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-46 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 595.2115 g/mol für $C_{39}H_{31}O_6^+$; gefunden: 595.2111 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-46. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **161**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	106.20 (C)	
2	150.34 (C)	
3	107.80 (C)	
4	159.69 (C)	
5	111.75 (C)	
6	154.32 (C)	
7	198.94 (C)	
8	141.37 (C)	
9, 13	128.39 (CH)	7.74...7.65 (m)
10, 12	128.55 (CH)	7.53...7.41 (m) ^b
11	132.18 (CH)	7.61...7.54 (m)
1'	109.26 (C)	
1''	110.34 (C)	
2'	192.61 (C)	
2''	192.74 (C)	
3'	136.52 (C)	
3''	135.89 (C)	
4'	131.98 (C)	
4''	132.18 (C)	
5'	169.57 (C)	
5''	170.02 (C)	

Tab. 4-46. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **161**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
6'	33.90 (CH)	4.21 (d, 3.0)
6''	33.90 (CH)	4.16 (d, 3.1)
7'	35.29 (CH)	2.21 (pd, 6.9, 3.0)
7''	33.51 (CH)	2.30 (pd, 6.9, 3.1)
8'	18.08 (CH ₃)	0.82 (d, 6.9)
8''	17.60 (CH ₃)	0.75 (d, 6.8)
9'	21.04 (CH ₃)	1.11 (d, 6.9) ^c
9''	21.59 (CH ₃)	1.11 (d, 6.9) ^c
10'	117.69 (CH)	5.75 (dt, 7.1, 0.9)
10''	117.93 (CH)	7.31 (dt, 7.0, 0.9)
11'	132.33 (CH)	7.10 (ddd, 8.0, 7.1, 1.0)
11''	132.65 (CH)	7.53...7.41 (m) ^b
12'	130.26 (CH)	7.21 (ddd, 8.0, 7.1, 1.0)
12''	130.44 (CH)	7.41...7.32 (m) ^d
13'	121.88 (CH)	7.41...7.32 (m) ^d
13''	122.18 (CH)	7.53...7.41 (m) ^b
4-OH		13.81 (s)

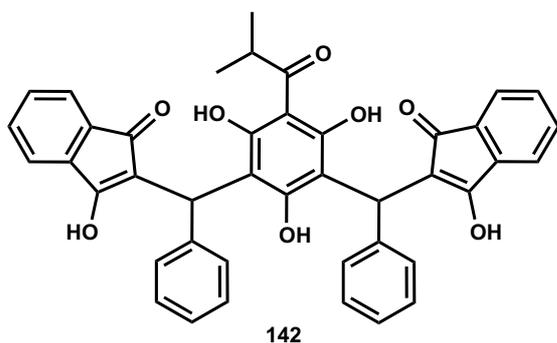
a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 10, 12, 12', 11'', 13''.

c) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 9', 9''.

d) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 13', 12''.

4.3.45 Synthese des Indandionderivates **142**



Isobutyrylphloroglucin (**20**) (196 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit Benzylidenindandion (**137**) (0,7 g, 3 mmol) (**AAV3**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 1:1, $R_f = 0,19$) und ergibt 592 mg (0,89 mmol,

89 % Ausbeute) Indandionderivat **142** als rotorangen Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 120 – 165 °C.

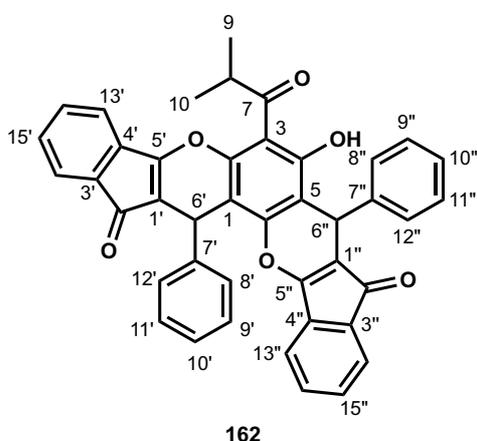
HRMS: berechnet: 665.2170 g/mol für C₄₂H₃₃O₈⁺; gefunden: 665.2167 g/mol (M+H⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.11 – 7.92 (m, 1H), 7.93 – 7.74 (m, 1H), 7.73 – 7.28 (m, 5H), 7.26 – 7.10 (m, 5H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 6.94 – 6.77 (m, 1H), 5.19 – 4.97 (m, 1H), 4.21 – 3.83 (m, 1H), 1.46 – 1.23 (m, 1H), 1.23 – 0.96 (m, 4H), 0.96 – 0.81 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Indandionderivates **162** (s. Abschnitt 4.3.46).

4.3.46 Synthese des cyclischen Indandionderivates **162**



Indandionderivat **142** (100 mg, 0,150 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 200 mg (1,05 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrol-ether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte In-dandionderivat **162** in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-47 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 629.1959 g/mol für $\text{C}_{42}\text{H}_{29}\text{O}_6^+$; gefunden: 629.1952 g/mol ($\text{M}+\text{H}^+$).

Tab. 4-47. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **162**.^a

Position	δ_{C} (m)	δ_{H} (m, J)
1	104.90 (C)	
2	150.76 (C)	
3	107.40 (C)	
4	163.49 (C)	
5	111.60 (C)	
6	153.32 (C)	
7	210.13 (C)	
8	40.86 (CH)	4.06...3.94 (m)
9	19.64 (CH_3)	1.35...1.31 (m)
10	19.50 (CH_3)	1.45...1.36 (m)
1'	110.94 (C)	
1''	109.33 (C)	
2'	191.56 (C)	
2''	191.61 (C)	

Tab. 4-47. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **162**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
3'	136.36 (C)	
3''	136.51 (C)	
4'	132.55 (C)	
4''	132.80 (C)	
5'	166.17 (C)	
5''	166.71 (C)	
6'	34.16 (CH)	5.44 (s)
6''	33.58 (CH)	5.10 (s)
7'	143.75 (C)	
7''	143.02 (C)	
8', 12'	128.21 (CH)	7.30 (td, 7.8, 6.0) ^b
8'', 12''	127.97 (CH)	7.20 (d, 7.8)
9', 11'	130.46 (CH)	7.53...7.37 (m) ^c
9'', 11''	130.68 (CH)	7.53...7.37 (m) ^c
10'	118.07 (CH)	7.20 (d, 17.8) ^d
10''	117.82 (CH)	7.20 (d, 17.8) ^d
13'	118.22 (CH)	7.08...6.96 (m)
13''	118.31 (CH)	7.30 (td, 7.8, 6.0) ^b
14'	132.33 (CH)	7.53...7.37 (m) ^c
14''	132.43 (CH)	7.53...7.37 (m) ^c
15'	130.28 (CH)	7.30 (td, 7.8, 6.0) ^b
15''	130.24 (CH)	7.30 (td, 7.8, 6.0) ^b
16'	121.85 (CH)	7.53...7.37 (m) ^c
16''	122.85 (CH)	7.53...7.37 (m) ^c
4-OH		13.78 (s)

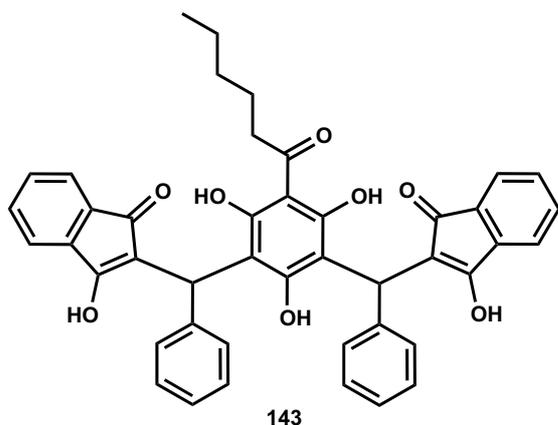
a) Spektren wurden in $CDCl_3$ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H -COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 8'', 12'', 15', 15''.

c) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 9', 11', 9'', 11'', 14', 16', 14'', 16''.

d) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 10', 10''.

4.3.47 Synthese des Indandionderivates **143**



Hexanoylphloroglucin (**73**) (224 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit Benzylidenindandion (**137**) (0,7 g, 3 mmol) (**AAV3**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 1:1, $R_f = 0,15$) und ergibt 623 mg (0,90 mmol, 90 % Ausbeute) Indandionderivat **143** als karminroten Feststoff mit einem Schmelzpunkt

bei 80 – 125 °C.

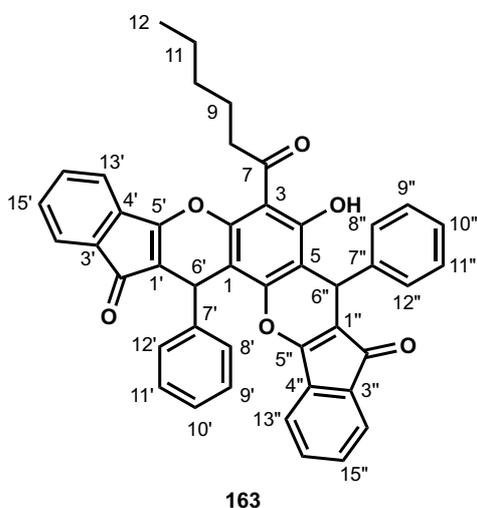
HRMS: berechnet: 693.2483 g/mol für $C_{44}H_{37}O_8^+$; gefunden: 693.2437 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.64 – 8.51 (m, 2H), 8.08 – 7.94 (m, 4H), 7.71 – 7.53 (m, 6H), 7.17 (dt, $J_1 = 17.3$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 4H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 2H), 1.41 – 1.16 (m, 4H), 0.99 – 0.69 (m, 3H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Indandionderivates **163** (s. Abschnitt 4.3.48).

4.3.48 Synthese des cyclischen Indandionderivates **163**



Indandionderivat **143** (100 mg, 0,144 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 192 mg (1,01 mmol) pTsoH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Indandionderivat **163** in einer Fraktion als Stereoisomerenmisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-48 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 657.2272 g/mol für $C_{44}H_{33}O_6^+$; gefunden: 657.2257 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-48. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **163**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1	104.84 (C)	
2	151.25 (C)	
3	108.02 (C)	
4	163.16 (C)	
5	111.33 (C)	
6	153.37 (C)	
7	206.76 (C)	
8	45.69 (CH ₂)	3.49...3.22 (m)
9	24.04 (CH ₂)	1.90...1.75 (m)
10	31.73 (CH ₂)	1.53...1.39 (m) ^b
11	22.81 (CH ₂)	1.53...1.39 (m) ^b
12	14.14 (CH ₃)	1.02...0.93 (m)
1'	111.43 (C)	
1''	111.69 (C)	
2'	191.55 (C)	
2''	191.59 (C)	
3'	131.88 (C)	
3''	132.03 (C)	
4'	136.38 (C)	
4''	136.55 (C)	
5'	166.21 (C)	
5''	166.80 (C)	
6'	34.19 (CH)	5.44 (s)
6''	33.52 (CH)	5.10 (s)
7'	143.47 (C)	
7''	143.08 (C)	
8', 12'	127.83 (CH)	7.48...7.39 (m) ^c
8'', 12''	128.27 (CH)	7.18...7.09 (m)
9', 11'	130.44 (CH)	7.37...7.27 (m) ^d
9'', 11''	130.30 (CH)	7.37...7.27 (m) ^d
10'	127.25 (CH)	7.37...7.27 (m) ^d
10''	128.41 (CH)	7.37...7.27 (m) ^d
13'	118.26 (CH)	7.25...7.19 (m) ^e
13''	118.31 (CH)	7.08...6.97 (m)
14'	132.74 (CH)	7.48...7.39 (m) ^c
14''	132.54 (CH)	7.37...7.27 (m) ^d
15'	130.74 (CH)	7.25...7.19 (m)
15''	130.24 (CH)	7.37...7.27 (m) ^d

Tab. 4-48. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **163**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
16'	122.08 (CH)	7.37...7.27 (m) ^d
16'	122.50 (CH)	7.48...7.39 (m) ^c
4-OH		13.85 (s)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

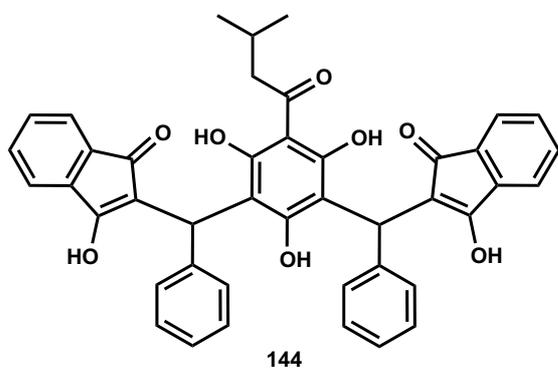
b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 10 und 11.

c) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 8', 12', 14', 16''.

d) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 9', 10', 11', 9'', 10'', 11'', 14'', 15'', 16'.

e) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 13' und 15'.

4.3.49 Synthese des Indandionderivates **144**



Isovalerylphloroglucin (**74**) (210 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit Benzylidenindandion (**137**) (0,7 g, 3 mmol) (**AAV3**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 1:1, $R_f = 0,24$) und ergibt 638 mg (0,94 mmol, 94 %

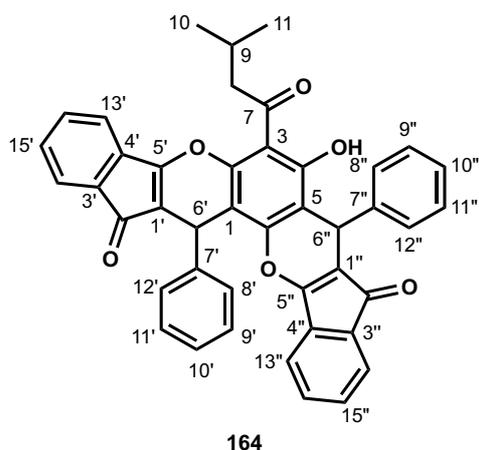
Ausbeute) Indandionderivat **143** als karminroten Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 90 – 130 °C.

HRMS: berechnet: 679.2326 g/mol für C₄₃H₃₅O₈⁺; gefunden: 679.2317 g/mol (M+H⁺).

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ [ppm] = 8.65 – 8.42 (m, 1H), 8.14 – 7.92 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 3H), 7.56 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 6H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 7.01 – 6.91 (m, 1H), 6.91 – 6.73 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.26 – 5.69 (m, 1H), 5.29 – 4.82 (m, 1H), 3.63 – 3.20 (m, 1H), 3.19 – 2.67 (m, 8H), 2.31 – 2.12 (m, 6H), 1.16 – 0.68 (m, 6H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Indandionderivates **164** (s. Abschnitt 4.3.50).

4.3.50 Synthese des cyclischen Indandionderivates **164**

Indandionderivat **144** (100 mg, 0,147 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 196 mg (1,03 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrol-ether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Indandionderivat **164** in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-49 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 643.2115 g/mol für $C_{43}H_{31}O_6^+$; gefunden: 643.2117 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-49. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **164**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	104.52 (C)	
2	151.20 (C)	
3	108.21 (C)	
4	163.17 (C)	
5	111.42 (C)	
6	153.38 (C)	
7	205.22 (C)	
8	54.52 (CH ₂)	3.39...3.09 (m)
9	24.69 (CH)	2.40 (dt, 13.3, 6.7)
10	23.16 (CH ₃)	1.10 (d, 6.7)
11	23.01 (CH ₃)	1.06 (d, 6.7)
1'	111.24 (C)	
1''	111.69 (C)	
2'	191.59 (C)	
2''	191.56 (C)	
3'	131.87 (C)	
3''	132.04 (C)	
4'	136.37 (C)	
4''	136.56 (C)	
5'	166.21 (C)	
5''	166.78 (C)	
6'	33.52 (CH)	5.10 (s)
6''	34.19 (CH)	5.43 (s)
7'	143.46 (C)	
7''	143.08 (C)	

Tab. 4-49. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **164**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
8', 12'	128.13 (CH)	7.05 (d, 1.8)
8'', 12''	128.25 (CH)	7.28 (d, 1.6)
9', 11'	130.73 (CH)	7.40...7.33 (m)
9'', 11''	130.30 (CH)	7.21...7.18 (m)
10'	127.14 (CH)	7.15 (dddd, 7.5, 3.7, 2.3, 1.2) ^b
10''	126.96 (CH)	7.15 (dddd, 7.5, 3.7, 2.3, 1.2) ^b
13'	118.30 (CH)	7.23 (t, 1.6)
13''	118.54 (CH)	7.00 (dd, 7.5, 1.0)
14'	132.77 (CH)	7.40 (dd, 2.0, 1.6) ^c
14''	132.54 (CH)	7.34...7.28 (m) ^d
15'	127.83 (CH)	7.40 (dd, 2.0, 1.6) ^c
15''	130.73 (CH)	7.40...7.33 (m)
16'	122.08 (CH)	7.34...7.28 (m) ^d
16''	122.51 (CH)	7.46 (dt, 7.0, 0.8)
4-OH		13.86 (s)

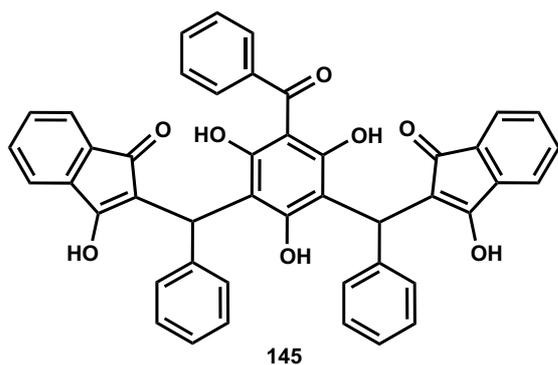
a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 10' und 10''.

c) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 14' und 15''.

d) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 14'' und 16'.

4.3.51 Synthese des Indandionderivates **145**



Benzoylphloroglucin (**75**) (230 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit 80 mg (2 mmol) NaH (60 %) in 20 mL THF suspendiert und mit Benzylidenindandion (**137**) (0,7 g, 3 mmol) (**AAV3**) in 5 mL umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 1:1, $R_f = 0,16$) und ergibt 643 mg (0,92 mmol, 92 %

Ausbeute) Indandionderivat **145** als karminroten Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 110 – 150 °C.

HRMS: berechnet: 699.2013 g/mol für C₄₅H₃₁O₈⁺; gefunden: 699.2004 g/mol (M+H⁺).

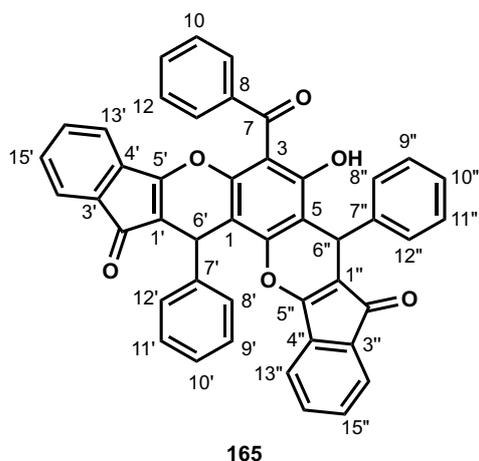
¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ [ppm] = 8.62 – 8.48 (m, 3H), 8.08 – 7.93 (m, 3H), 7.71 –

7.54 (m, 6H), 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.23 – 6.95 (m, 6H), 5.13 – 5.06 (m, 2H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): **unauswertbar!!!**

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Indandionderivates **165** (s. Abschnitt 4.3.52).

4.3.52 Synthese des cyclischen Indandionderivates **165**



Indandionderivat **145** (100 mg, 0,143 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 192 mg (1 mmol) pTsOH in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Indandionderivat **165** in einer Fraktion als Stereoisomerenmischung. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-50 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 663.1802 g/mol für $\text{C}_{45}\text{H}_{27}\text{O}_6^+$; gefunden: 663.1806 g/mol ($\text{M}+\text{H}^+$).

Tab. 4-50. NMR-Daten des Stereoisomerenmischung des cyclischen Indandionderivates **165**.^a

Position	δ_{C} (m)	δ_{H} (m, J)
1	105.58 (C)	
2	149.79 (C)	
3	107.64 (C)	
4	161.24 (C)	
5	111.19 (C)	
6	153.51 (C)	
7	198.92 (C)	
8	141.28 (C)	
9, 13	128.42 (CH)	7.77...7.74 (m)
10, 12	128.63 (CH)	7.55...7.47 (m) ^b
11	131.97 (CH)	7.65...7.57 (m)
1'	110.19 (C)	
1''	111.30 (C)	
2'	192.58 (C)	
2''	192.73 (C)	
3'	131.96 (C)	

Tab. 4-50. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen Indandionderivates **165**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
3''	132.22 (C)	
4'	136.61 (C)	
4''	132.22 (C)	
5'	165.65 (C)	
5''	166.29 (C)	
6'	33.49 (CH)	5.35 (s)
6''	34.12 (CH)	5.15 (s)
7'	143.53 (C)	
7''	142.84 (C)	
8', 12'	128.20 (CH)	7.25...7.19 (m) ^c
8'', 12''	128.33 (CH)	7.25...7.19 (m) ^c
9', 11'	130.70 (CH)	7.38...7.27 (m) ^d
9'', 11''	130.68 (CH)	7.38...7.27 (m) ^d
10'	127.17 (CH)	7.19...7.13 (m) ^e
10''	127.08 (CH)	7.19...7.13 (m) ^e
13'	118.02 (CH)	5.80...5.73 (m)
13''	118.53 (CH)	7.04...6.91 (m)
14'	132.42 (CH)	7.08 (td, 7.6, 1.1)
14''	132.60 (CH)	7.55...7.47 (m) ^b
15'	130.32 (CH)	7.25...7.19 (m) ^c
15''	130.48 (CH)	7.46...7.38 (m) ^f
16'	122.07 (CH)	7.46...7.38 (m) ^f
16''	122.32 (CH)	7.55...7.47 (m) ^b
4-OH		11.77 (s)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 10, 12, 14'', 16''.

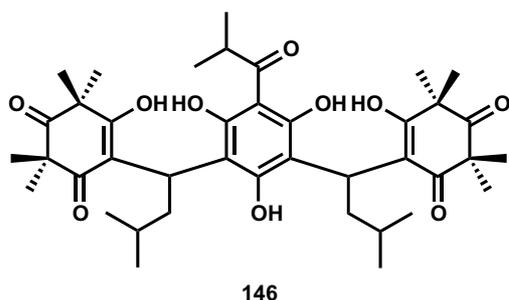
c) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 8', 12', 8'', 12'', 15'.

d) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 8', 11', 9'', 11''.

e) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 10', 10''.

f) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 15'', 16'.

4.3.53 Synthese des Derivates 146



Isobutyrylphloroglucin (**20**) 196 mg (1 mmol) wird mit 80 mg (2 mmol) NaH (60% in Mineralöl) in 20 mL THF suspendiert und 1,5 g (6 mmol) frisch zubereitete Isovaleridensyncarpinsäure (**107**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgel filtriert und vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,16$). Man erhält das Derivat **146** in quantitativer Ausbeute als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 140 – 180 °C.

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Derivates **166** (s. Abschnitt 4.3.54).

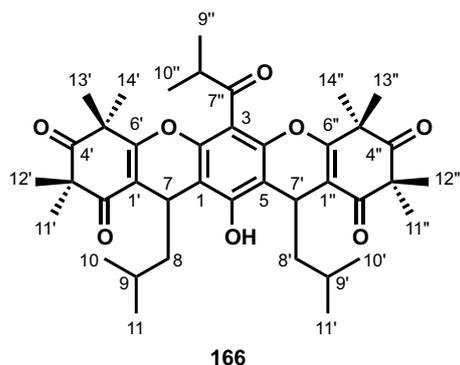
HRMS: berechnet: 697.3946 g/mol für $C_{40}H_{57}O_{10}^+$; gefunden: 697.3938 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.20 – 4.06 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 4H), 1.73 – 1.57 (m, 4H), 1.48 – 1.35 (m, 6H), 1.34 – 1.29 (m, 6H), 1.29 – 1.17 (m, 18H), 1.15 – 1.07 (m, 6H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.89 – 0.75 (m, 12H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Derivates **166** (s. Abschnitt 4.3.54).

4.3.54 Synthese des cyclischen MC-Derivates 166



Verbindung **146** (100 mg, 0,143 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (191 mg, 1 mmol) in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte MC-Derivat **166** in zwei Fraktionen als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 661.3735 g/mol für $C_{40}H_{53}O_8^+$; gefunden: 661.3727 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-51. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen MC-Derivates **166**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1, 5	110.41 (C)	
2, 4	147.00 (C)	
3	110.21 (C)	
6	151.37 (C)	
7, 7'	25.79 (CH)	4.33 (t, 5.7)
8, 8'	46.74 (CH ₂)	1.48...1.38 (m) ^b
9, 9'	25.16 (CH)	1.48...1.38 (m) ^b
10, 10'	23.42 (CH ₃)	0.89 (d, 5.8)
11, 11'	23.42 (CH ₃)	0.84 (d, 5.9)
1', 1''	113.35 (C)	
2', 2''	198.11 (C)	
3', 3''	56.02 (C)	
4', 4''	211.77 (C)	
5', 5''	47.50 (C)	
6', 6''	167.31 (C)	
7''	204.68 (C)	
8''	42.83 (CH)	3.17 (sept, 6.9)
9''	18.07 (CH ₃)	1.27 (d, 6.9)
10''	18.19 (CH ₃)	1.24 (d, 6.9)
11', 11''	24.65 (CH ₃)	1.40 (s)
12', 12''	24.57 (CH ₃)	1.42 (s) ^b
13', 13''	24.94 (CH ₃)	1.51 (s)
14', 14''	24.58 (CH ₃)	1.41 (s)
4-OH		6.09 (bs)

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

^b) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 8, 8', 9, 9', 12', 12''.

Tab. 4-52. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen MC-Derivates **166**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
1, 5	110.52 (C)	
2, 4	152.07 (C)	
3	111.23 (C)	
6	152.07 (C)	
7, 7'	26.19 (CH)	4.47 (t, 5.1)
8, 8'	45.55 (CH ₂)	1.48...1.38 (m) ^b

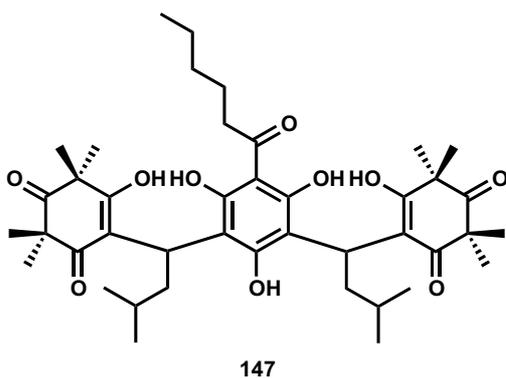
Tab. 4-52. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen MC-Derivates **166**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
9, 9'	25.24 (CH)	1.48...1.38 (m) ^b
10, 10'	23.83 (CH ₃)	0.88 (d, 5.6)
11, 11'	23.46 (CH ₃)	0.81 (d, 5.5)
1', 1''	113.05 (C)	
2', 2''	198.56 (C)	
3', 3''	56.08 (C)	
4', 4''	211.75 (C)	
5', 5''	47.53 (C)	
6', 6''	168.32 (C)	
7''	205.31 (C)	
8''	43.22 (CH)	3.21 (sept, 7.0)
9'', 10''	17.91 (CH ₃)	1.29 (d, 6.9)
11', 11''	24.82 (CH ₃)	1.37 (s)
12', 12''	24.30 (CH ₃)	1.40 (s)
13', 13''	24.73 (CH ₃)	1.50 (s) ^b
14', 14''	24.93 (CH ₃)	1.39 (s)
4-OH		7.00 (bs)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 8, 8', 9, 9', 13', 13''.

4.3.55 Synthese des Derivates **147**



Hexanoylphloroglucin (**73**) 224 mg (1 mmol) wird mit 80 mg (2 mmol) NaH (60% in Mineralöl) in 20 mL THF suspendiert und 1,5 g (6 mmol) frisch zubereitete Isovaleridensyncarpinsäure (**107**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgel filtriert und vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel

(Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,14$). Man erhält das Derivat **147** in quantitativer Ausbeute als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 190 – 215 °C.

HRMS: berechnet: 725.4259 g/mol für C₄₂H₆₁O₁₀⁺; gefunden: 725.4252 g/mol (M+H⁺).

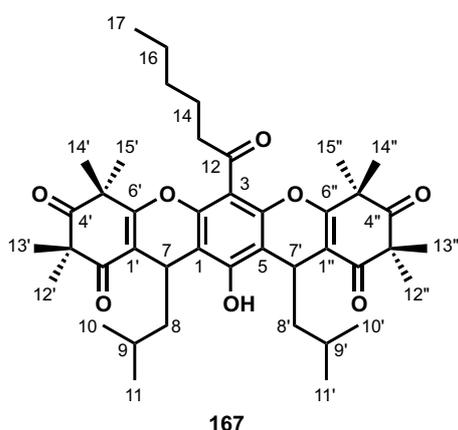
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 13.41 (s, 1H), 12.18 – 11.27 (m, 1H), 11.05 – 10.21

(m, 1H), 4.69 – 4.23 (m, 2H), 3.36 – 3.05 (m, 1H), 2.37 – 2.01 (m, 4H), 1.96 – 1.75 (m, 4H), 1.75 – 1.61 (m, 24H), 1.58 – 1.10 (m, 18H), 1.04 – 0.70 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Derivates **167** (s. Abschnitt 4.3.56).

4.3.56 Synthese des cyclischen Derivates **167**



Verbindung **147** (100 mg, 0,138 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (184 mg, 0,97 mmol) in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte Derivat **167** in zwei Fraktionen als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 689.4048 g/mol für $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{O}_8^+$; gefunden: 689.4036 g/mol ($\text{M}+\text{H}^+$).

Tab. 4-53. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen MC-Derivates **167**.^a

Position	δ_{C} (m)	δ_{H} (m, J)
1, 5	110.55 (C)	
2, 4	146.98 (C)	
3	112.04 (C)	
6	151.25 (C)	
7, 7'	25.74 (CH)	4.34...4.26 (m)
8, 8'	46.97 (CH_2)	1.57...1.32 (m) ^b
9, 9'	25.17 (CH)	1.57...1.32 (m) ^b
10, 10'	23.37 (CH_3)	0.91...0.89 (m) ^c
11, 11'	23.32 (CH_3)	0.88...0.85 (m)
12	200.98 (C)	
13	45.89 (CH_2)	2.99...2.75 (m)
14	23.92 (CH_2)	1.80...1.70 (m)
15	31.72 (CH_2)	1.57...1.32 (m) ^b
16	22.67 (CH_2)	1.57...1.32 (m) ^b
17	14.04 (CH_3)	0.93...0.90 (m) ^c

Tab. 4-53. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **A**) des cyclischen MC-Derivates **167**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1', 1''	113.43 (C)	
2', 2''	198.97 (C)	
3', 3''	56.06 (C)	
4', 4''	211.76 (C)	
5', 5''	47.49 (C)	
6', 6''	167.77 (C)	
12', 12''	24.91 (CH ₃)	1.41 (s) ^b
13', 13''	24.55 (CH ₃)	1.39 (s) ^b
14', 14''	24.89 (CH ₃)	1.52 (s) ^b
15', 15''	24.65 (CH ₃)	1.42 (s) ^b

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 8, 8', 9, 9', 11, 11', 12', 12'', 13', 13'', 14', 14'', 15', 15'', 15, 16.

c) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 10, 10', 17

Tab. 4-54. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen MC-Derivates **167**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1, 5	110.43 (C)	
2, 4	146.79 (C)	
3	111.70 (C)	
6	151.95 (C)	
7, 7'	25.97 (CH)	4.49 (t, 5.3)
8, 8'	45.65 (CH ₂)	1.55...1.35 (m) ^b
9, 9'	25.08 (CH)	1.55...1.35 (m) ^b
10, 10'	23.61 (CH ₃)	0.87 (d, 6.2)
11, 11'	23.31 (CH ₃)	0.82 (d, 5.6)
12	201.38 (C)	
13	45.79 (CH ₂)	2.93 (t, 7.3)
14	23.81 (CH ₂)	1.77 (p, 7.4)
15	31.47 (CH ₂)	1.55...1.35 (m) ^b
16	22.52 (CH ₂)	1.55...1.35 (m) ^b
17	13.89 (CH ₃)	0.91 (t, 6.9)
1', 1''	113.02 (C)	
2', 2''	198.36 (C)	
3', 3''	55.91 (C)	
4', 4''	211.58 (C)	
5', 5''	47.40 (C)	

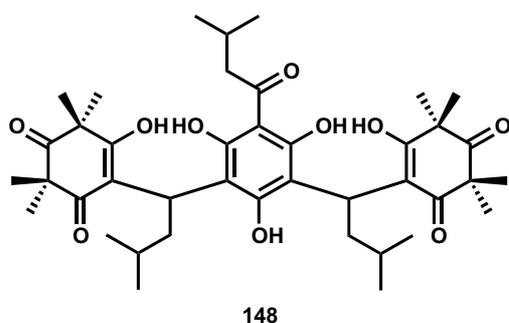
Tab. 4-54. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches (Fraktion **B**) des cyclischen MC-Derivates **167**.^a

Position	δ_{C} (m)	δ_{H} (m, J)
6', 6''	168.16 (C)	
12', 12''	24.17 (CH ₃)	1.41 (s) ^b
13', 13''	24.66 (CH ₃)	1.37 (s) ^b
14', 14''	24.80 (CH ₃)	1.51 (s) ^b
15', 15''	24.63 (CH ₃)	1.42 (s) ^b

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

^b) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 8, 8', 9, 9', 12', 12'', 13', 13'', 14', 14'', 15', 15'', 15, 16.

4.3.57 Synthese des Derivates **148**



Isovalerylphloroglucin (**74**) 210 mg (1 mmol) wird mit 80 mg (2 mmol) NaH (60% in Mineralöl) in 20 mL THF suspendiert und 1,5 g (6 mmol) frisch zubereitete Isovaleridensyncarpinsäure (**107**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgel filtriert und vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung des

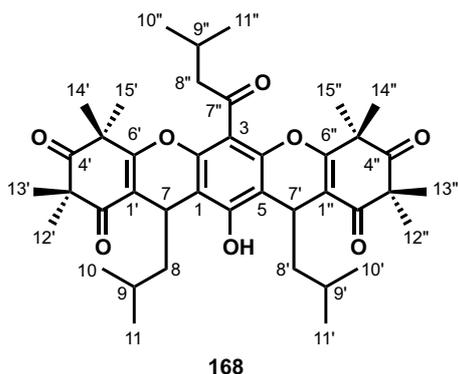
Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 2:1, $R_f = 0,12$). Man erhält das Derivat **148** in quantitativer Ausbeute als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 160 – 200 °C.

HRMS: berechnet: 711.4102 g/mol für C₄₁H₅₉O₁₀⁺; gefunden: 711.4108 g/mol (M+H⁺).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 11.98 – 11.71 (m, 1H), 10.87 – 10.45 (m, 2H), 4.58 – 4.30 (m, 2H), 3.18 – 3.14 (m, 1H), 3.12 – 2.96 (m, 1H), 2.34 – 2.15 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 1H), 1.56 – 1.23 (m, 24H), 1.05 – 0.93 (m, 6H), 0.91 – 0.71 (m, 12H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Derivates **168** (s. Abschnitt 4.3.58).

4.3.58 Synthese des cyclischen MC-Derivates **168** (lineares Rhodomirtoson C)

Verbindung **148** (100 mg, 0,141 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (187 mg, 0,98 mmol) in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte MC-Derivat **168** in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-55 aufgelistet.

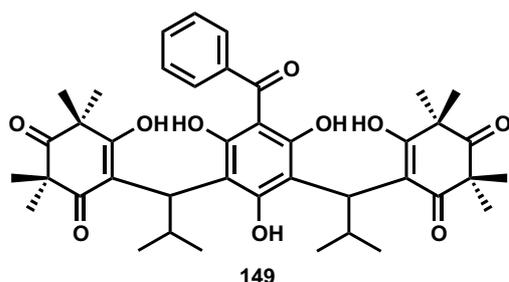
HRMS: berechnet: 675.3891 g/mol für $C_{41}H_{55}O_8^+$; gefunden: 675.3878 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-55. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen MC-Derivates **168**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1, 5	110.59 (C)	
2, 4	147.00 (C)	
3	112.59 (C)	
6	152.25 (C)	
7, 7'	25.77 (CH)	4.38 (t, 8.6)
8, 8'	46.79 (CH ₂)	1.60...1.35 (m) ^b
9, 9'	25.16 (CH)	1.60...1.35 (m) ^b
10, 10'	23.06 (CH ₃)	0.91...0.86 (m)
11, 11'	23.39 (CH ₃)	0.86...0.80 (m)
1', 1''	113.44 (C)	
2', 2''	198.31 (C)	
3', 3''	56.02 (C)	
4', 4''	211.74 (C)	
5', 5''	47.53 (C)	
6', 6''	167.94 (C)	
7''	200.26 (C)	
8''	54.87 (CH ₂)	2.93...2.71 (m)
9''	23.92 (CH ₃)	2.30 (dh, 13.4, 6.8)
10''	23.00 (CH ₃)	1.06 (d, 5.7)
11''	23.00 (CH ₃)	1.04 (d, 5.7)
12', 12''	24.60 (CH ₃)	1.40 (s) ^b
13', 13''	23.45 (CH ₃)	1.42 (s) ^b
14', 14''	24.97 (CH ₃)	1.53 (s) ^b
15', 15''	24.87 (CH ₃)	1.44 (s) ^b

- a) Spektren wurden in CDCl_3 bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY , HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.
- b) Überlappung der Signale der Protonen an den Positionen 8, 8', 9, 9', 12', 12'', 13', 13'', 14', 14'', 15', 15''.

4.3.59 Synthese des Derivates **149**



Benzoylphloroglucin (**75**) 230 mg (1 mmol) wird mit 80 mg (2 mmol) NaH (60% in Mineralöl) in 20 mL THF suspendiert und 1,42 g (6 mmol) frisch zubereitete Isobutylidensyncarpinsäure (**21**) in 5 mL THF umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgel filtriert und vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,19$). Man erhält das Derivat **149** in quantitativer Ausbeute als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 140 – 185 °C.

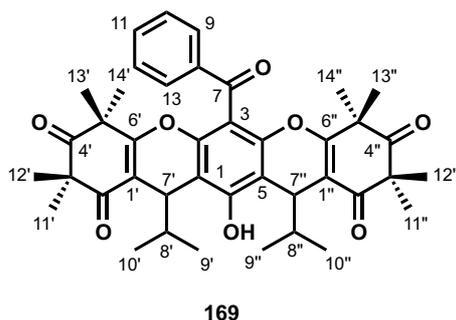
folgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,19$). Man erhält das Derivat **149** in quantitativer Ausbeute als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 140 – 185 °C.

HRMS: berechnet: 703.3476 g/mol für $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{O}_{10}^+$; gefunden: 703.3475 g/mol ($\text{M}+\text{H}^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 11.31 – 10.47 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 4.15 – 3.87 (m, 2H), 3.34 – 3.17 (m, 1H), 3.16 – 2.99 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.32 – 1.23 (m, 12H), 1.22 – 1.16 (m, 6H), 0.90 – 0.78 (m, 9H), 0.77 – 0.64 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Derivates **169** (s. Abschnitt 4.3.60).

4.3.60 Synthese des cyclischen MC-Derivates **169**

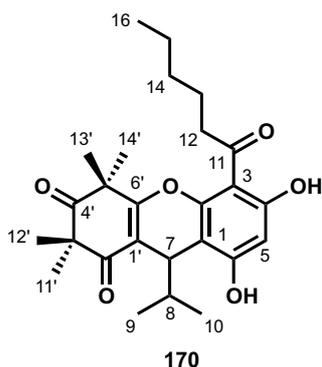
Verbindung **149** (100 mg, 0,142 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (190 mg, 1 mmol) in 10 mL Benzol umgesetzt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält das cyclisierte MC-Derivat **169** in einer Fraktion als Stereoisomerengemisch. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-56 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 667.3265 g/mol für $C_{41}H_{47}O_8^+$; gefunden: 667.3243 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-56. NMR-Daten des Stereoisomerengemisches des cyclischen MC-Derivates **169**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1, 5	111.24 (C)	
2, 4	148.77 (C)	
3	110.94 (C)	
6	153.30 (C)	
7	191.80 (C)	
8	138.66 (C)	
9, 13	129.37 (CH)	7.93...7.81 (m)
10, 12	128.94 (CH)	7.48 (qd, 8.0, 7.5, 1.0)
11	133.90 (CH)	7.60 (tdd, 7.2, 6.4, 1.3)
7', 7''	32.62 (CH)	4.68...4.53 (m)
8', 8''	35.34 (CH)	2.06...1.94 (m)
9', 9''	19.06 (CH ₃)	0.86...0.77 (m)
10', 10''	19.37 (CH ₃)	0.90 (d, 6.8)
1', 1''	108.68 (C)	
2', 2''	198.87 (C)	
3', 3''	56.08 (C)	
4', 4''	211.94 (C)	
5', 5''	47.60 (C)	
6', 6''	169.32 (C)	
11', 11''	24.40 (CH ₃)	1.38 (s)
12', 12''	25.18 (CH ₃)	1.25 (s)
13', 13''	24.72 (CH ₃)	1.41 (s) ^b
14', 14''	24.94 (CH ₃)	1.35 (s) ^b

^a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

4.3.61 Synthese des cyclischen halbalkylierten Derivates **170**

Norsemyrtucommulon F (**106**) (s. Abschnitt 4.3.18) (1,38 g, 3 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (2,85 g, 15 mmol) in 50 mL Benzol umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 5:1, $R_f = 0,17$) erhält man das cyclische Produkt **170** (1,1 g, 2,5 mmol, 83 % Ausbeute) als farblosen Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 68 – 70 °C. Die NMR-Daten sind in Tabelle 4-57 aufgelistet.

HRMS: berechnet: 443.2428 g/mol für $C_{26}H_{35}O_6^+$; gefunden: 443.2417 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-57. NMR-Daten des cyclischen halbalkylierten Derivates **170**.^a

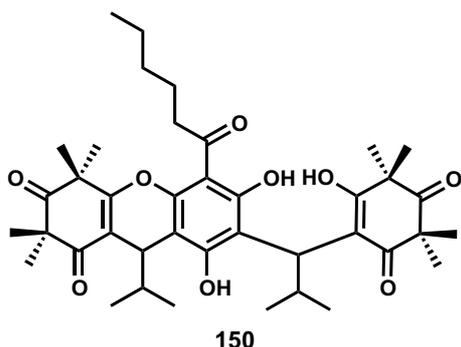
Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	103.19 (C)	
2	159.73 (C)	
3	105.87 (C)	
4	164.53 (C)	
5	100.64 (CH)	6.30 (s)
6	153.91 (C)	
7	31.62 (CH)	4.37 (d, 3.8)
8	35.03 (CH)	1.91 (ddq, 9.9, 6.7, 3.6, 3.1)
9	18.83 (CH ₃)	0.82 (d, 6.8)
10	19.04 (CH ₃)	0.78 (d, 6.8)
11	204.64 (C)	
12	44.82 (CH ₂)	3.15 (ddd, 17.1, 8.9, 6.0)
13	24.16 (CH ₂)	1.84...1.69 (m)
14	31.60 (CH ₂)	1.39...1.32 (m) ^b
15	22.80 (CH ₂)	1.39...1.32 (m) ^b
16	14.08 (CH ₃)	0.95...0.88 (m)
1'	112.32 (C)	
2'	199.06 (C)	
3'	56.26 (C)	
4'	211.89 (C)	
5'	47.53 (C)	
6'	168.40 (C)	
11'	25.19 (CH ₃)	1.46 (s)
12'	24.29 (CH ₃)	1.44 (s)
13'	25.24 (CH ₃)	1.66 (s)
14'	25.49 (CH ₃)	1.45 (s)
4-OH		13.45 (s)

Tab. 4-57. NMR-Daten des cyclischen halbalkylierten Derivates **170**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
6-OH		6.99 (s)

- a) Spektren wurden in $CDCl_3$ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.
- b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 14 und 15.

4.3.62 Synthese des halbcyclisierten Derivates **150**



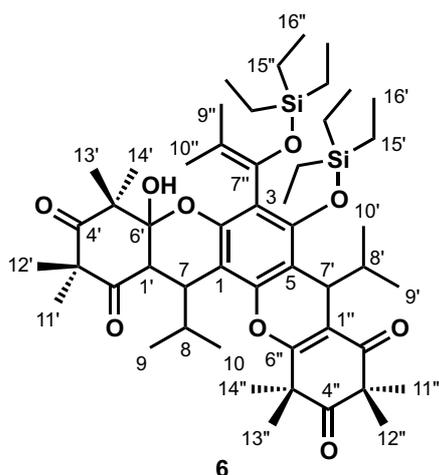
Verbindung **170** (443 mg, 1 mmol) wird gemäß **AAV4** mit NaH (60 %) (40 mg, 1 mmol) in 20 mL THF deprotoniert und mit frisch hergestellter Isobutyridensyn-carpinsäure (**21**) (709 mg, 3 mmol) in 5 mL THF umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,25$) erhält man das halbcyclisierte Derivat **150** (652 mg, 0,96 mmol, 96 % Ausbeute) als fahlgelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 100 – 140 °C.

HRMS: berechnet: 679.3840 g/mol für $C_{40}H_{55}O_9^+$; gefunden: 679.3834 g/mol ($M+H^+$).

1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.44 – 4.29 (m, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 1H), 3.34 – 3.21 (m, 2H), 3.20 – 3.06 (m, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45 – 1.22 (m, 12H), 1.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (dt, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz, 6H), 0.85 – 0.69 (m, 6H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis durch 2D-NMR-Spektroskopie erfolgt wie im Falle des Myrtucommulons F (**13**) (s. Abschnitt 4.3.17).

4.3.63 Synthese des silylierten cyclischen MC-Derivates **6**

Synthetisches Myrtucommulon A (**1**) (200 mg, 0,3 mmol) wird mit Imidazol (410 mg, 6mmol) in absolutem DCM (10 mL) suspendiert, 1,01 mL (6mmol) TE-SCl zugegeben und 96 Stunden unter Stickstoff gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgel filtriert und mit Aceton nachgespült. Das Filtrat wird eingeeengt und das unverbrauchte MCA (**1**) durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2, $R_f = 0,13$) zurückgewonnen (ca. 100 mg). Der Vorlauf wird erneut eingeeengt und durch Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton) aufgereinigt. Man erhält 20 mg (7,5 % Ausbeute) des silylierten cyclischen Derivats **6** als hellbeiges Harz. Die NMR-Daten sind in Tabelle 4-58 aufgelistet.

Man erhält 20 mg (7,5 % Ausbeute) des silylierten cyclischen Derivats **6** als hellbeiges Harz. Die NMR-Daten sind in Tabelle 4-58 aufgelistet.

Tab. 4-58. NMR-Daten des silylierten cyclischen MC-Derivates **6** als Stereoisomerengemisch.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1	108.81 (C)	
2	147.01 (C)	
3	117.89 (C)	
4	151.70 (C)	
5	109.55 (C)	
6	149.22 (C)	
7	29.70 (CH)	4.16 (dd, 6.1, 1.7)
7'	32.88 (CH)	4.26 (d, 3.4)
8	31.56 (CH)	2.56 (ddq, 10.5, 7.1, 3.8)
8'	34.05 (CH)	2.01 (ddp, 10.0, 6.9, 3.8, 3.2)
9	20.24 (CH ₃)	0.98...0.91 (m) ^b
9'	20.38 (CH ₃)	0.81 (d, 7.0)
10	15.81 (CH ₃)	0.66 (d, 6.8)
10'	16.40 (CH ₃)	0.60 (d, 7.0)
7''	135.91 (C)	
8''	112.41 (C)	
9''	16.91 (CH ₃)	1.73 (s)
10''	20.93 (CH ₃)	1.36 (s)
1'	44.57 (CH)	3.68 (dd, 6.1, 1.7)
1''	112.29 (C)	
2'	205.34 (C)	
2''	197.74 (C)	

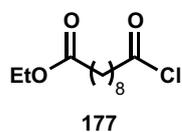
Tab. 4-58. NMR-Daten des silylierten cyclischen MC-Derivates **6** als Stereoisomerengemisch.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
3'	58.15 (C)	
3''	56.09 (C)	
4'	214.24 (C)	
4''	212.38 (C)	
5'	54.78 (C)	
5''	47.60 (C)	
6'	98.91 (C)	
6''	168.53 (C)	
11'	21.69 (CH ₃)	1.31 (s)
11''	24.72 (CH ₃)	1.44 (s)
12'	27.31 (CH ₃)	1.42 (s)
12''	24.60 (CH ₃)	1.37 (s)
13'	17.55 (CH ₃)	1.34 (s)
13''	25.73 (CH ₃)	1.63 (s)
14'	23.89 (CH ₃)	1.56 (s)
14''	25.44 (CH ₃)	1.60 (s)
15'	6.79 (CH ₂)	0.72 (q, 7.8)
15''	6.75 (CH ₂)	0.51...0.43 (m)
16'	5.43 (CH ₃)	0.98...0.91 (m) ^b
16''	5.05 (CH ₃)	0.88 (t, 7.9)
6'-OH		2.71 (s)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 500 bzw. 125 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlagerung der Signale der Protonen an den Positionen 9 und 16'.

4.3.64 Synthese des Sebacinsäurechloridmonoethylesters **177**



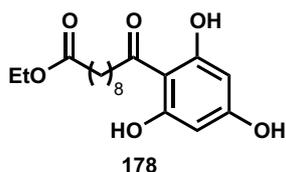
Sebacinsäure (**175**) (6,7 g, 30 mmol) wird in einem Gemisch aus 100 mL Ethanol und 120 mL Wasser suspendiert und in einen Kutscher-Stuedel-Perforator zusammen mit 1 mL konzentrierte Schwefelsäure vier Tage lang mit 400 mL Cyclohexan erschöpfend extrahiert. Nach beendeter Reaktion wird die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert, diese neutralisiert und mit Diethylether extrahiert. Der Extrakt wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat vom Lösemittel befreit. Man erhält 4,1 g (17,4 mmol, 58 % Ausbeute) eines farblosen Öls, welches langsam auskristallisiert. Das Produkt wird in 200 mL Chloroform aufgenommen und mit 5 mL (68 mmol) Thionylchlorid versetzt und über Nacht bei Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum von den flüchtigen Bestandteilen befreit und man erhält das Säurechlorid **177** als gelbliches Öl in quantitativer Ausbeute (4,3 g) (Gesamtausbeute 58 %). Das Rohprodukt ist rein ge-

nug um ohne Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt zu werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.31 (dt, $J_1 = 24.2$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 4H), 1.62 (h, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.36 – 1.27 (m, 8H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 179.83, 174.10, 60.35, 34.51, 34.12, 29.19, 29.17, 29.11, 25.07, 24.78, 14.40.

4.3.65 Synthese des Acylphloroglucins 178



Phloroglucin (**23**) (1,26 g; 10 mmol) wird gemäß **AAV1** mit Säurechlorid **177** (2,74 g; 11 mmol) in Gegenwart von AlCl_3 umgesetzt und aufgearbeitet. Die Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 2:1, $R_f = 0,22$) ergibt

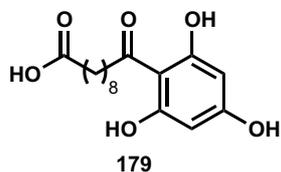
Acylphloroglucin **178** (1,96 g, 5,8 mmol, 58 % Ausbeute) als gelblichen Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 85 – 87 °C.

ESIMS: 337.39 g/mol (M-H^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 10.69 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.22 – 4.10 (m, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 8H), 1.30 – 1.25 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 207.28, 175.85, 163.53, 104.74, 95.80, 61.08, 43.90, 34.53, 29.37, 29.08, 29.05, 29.03, 29.00, 28.94, 25.06, 24.98, 24.96, 14.20.

4.3.66 Synthese des Sebacylphloroglucins 179



Ethylester **179** (340 mg, 1 mmol) wird in 10 mL 2-Propanol gelöst, mit 5 mL 50 % NaOH versetzt und drei Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen mit Salzsäure (2 mol L^{-1}) angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Die organi-

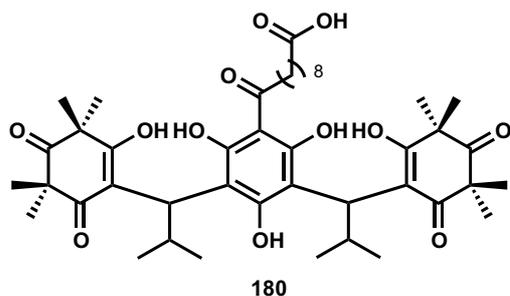
sche Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat vom Lösemittel befreit. Die Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 1:1 + 1 % AcOH, $R_f = 0,22$) ergibt Sebacylphloroglucin **179** (155 mg, 0,5 mmol, 50 % Ausbeute) als gelblichen Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 170 – 173 °C.

ESIMS: 309.19 g/mol (M-H^+); 311.12 g/mol (M+H^+).

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 11.19 (s, 3H), 5.92 (s, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ [ppm] = 206.55, 174.77, 165.40, 165.11, 105.19, 95.82, 44.44, 34.22, 25.67, 25.57.

4.3.67 Synthese des Sebacyl-Myrtucommulon-Derivates **180**



Gemäß **AAV4** werden 310 mg (1 mmol) Sebacyl-phloroglucin (**179**) mit 80 mg (3 mmol) NaH (60% in Mineralöl) in 20 mL THF und 1,42 g (6 mmol) frisch zubereiteter Isobutylidensyncarpinsäure (**21**) in 5 mL THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 2:1, $R_f =$

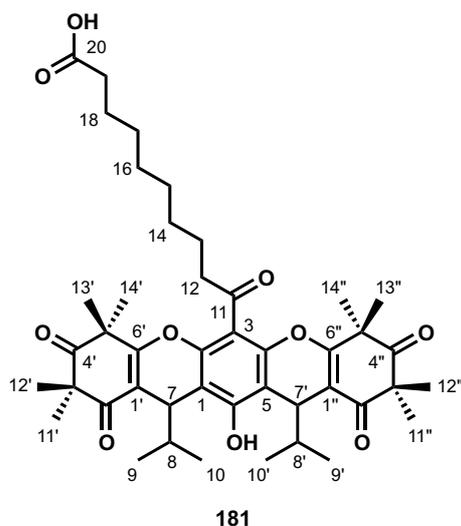
0,18) erhält man 626 mg (0,8 mmol, 80 %) Sebacyl-Myrtucommulon-Derivat **180** als gelben Feststoff der bei 140 – 170 °C schmilzt.

HRMS: berechnet: 783.4314 g/mol für $\text{C}_{44}\text{H}_{63}\text{O}_{12}^+$; gefunden: 783.4313 g/mol ($\text{M}+\text{H}^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 13.92 – 13.18 (m, 1H), 12.25 – 10.26 (m, 3H), 4.04 (dq, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz, 2H), 3.87 – 3.66 (m, 2H), 3.42 – 3.12 (m, 2H), 3.12 – 2.86 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 6H), 1.53 – 1.46 (m, 7H), 1.46 – 1.25 (m, 27H), 1.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 12H), 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.89 – 0.80 (m, 5H), 0.79 – 0.73 (m, 3H), 0.69 (dt, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, 2H), 0.62 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).

$^{31}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Sebacyl-Derivates **181** (s. Abschnitt 4.3.68).

4.3.68 Synthese des cyclischen Sebacyl-Derivates **181**

Verbindung **180** (200 mg, 0,25 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (340 mg, 1,8 mmol) in 20 mL Benzol umgesetzt und mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton 5:1, $R_f = 0,24$) aufgereinigt. Man erhält 170 mg (0,22 mmol, 89 % Ausbeute) des cyclisierten Sebacyl-Derivates **181** als farblosen Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 150 – 155 °C. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-59 aufgelistet.

ESIMS: 745.68 g/mol ($M-H^+$); 747.92 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-59. NMR-Daten des cyclischen Sebacyl-Derivates **181**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1, 5	111.44 (C)	
2, 4	147.80 (C)	
3	111.24 (C)	
6	153.07 (C)	
7, 7'	32.71 (CH)	4.50 (d, 3.8)
8, 8'	35.27 (CH)	1.95 (ddt, 10.9, 6.8, 3.9)
9, 9'	19.34 (CH ₃)	0.86 (d, 6.8)
10, 10'	19.03 (CH ₃)	0.79 (d, 6.9)
1', 1''	108.70 (C)	
2', 2''	198.56 (C)	
3', 3''	56.13 (C)	
4', 4''	211.92 (C)	
5', 5''	47.71 (C)	
6', 6''	169.12 (C)	
11', 11''	24.94 (CH ₃)	1.36 (s) ^b
12', 12''	24.44 (CH ₃)	1.44 (s) ^b
13', 13''	25.10 (CH ₃)	1.54 (s)
14', 14''	24.90 (CH ₃)	1.41 (s) ^b
11	201.55 (C)	
12	45.92 (CH ₂)	2.93 (t, 7.3)
13	29.45 (CH ₂)	1.68...1.58 (m)
14	29.41 (CH ₂)	1.57...1.26 (m) ^b
15	29.15 (CH ₂)	1.57...1.26 (m) ^b

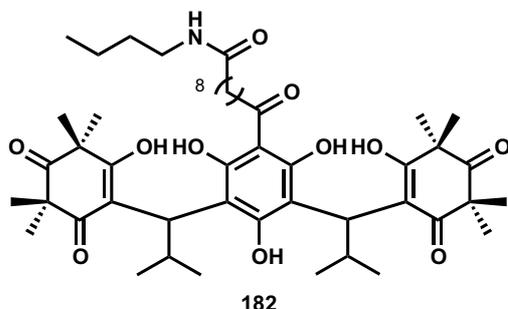
Tab. 4-59. NMR-Daten des cyclischen Sebacyl-Derivates **181**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
16	29.25 (CH ₂)	1.57...1.26 (m) ^b
17	29.45 (CH ₂)	1.57...1.26 (m) ^b
18	24.80 (CH ₂)	1.68...1.58 (m)
19	33.84 (CH ₂)	2.34 (t, 7.4)
20	177.74 (C)	
6-OH		7.16 (bs)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (J) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlappung der Protonen an den Positionen 14, 15, 16, 17, 11', 12', 14'.

4.3.69 Synthese des Sebacylamid-Derivates **182**



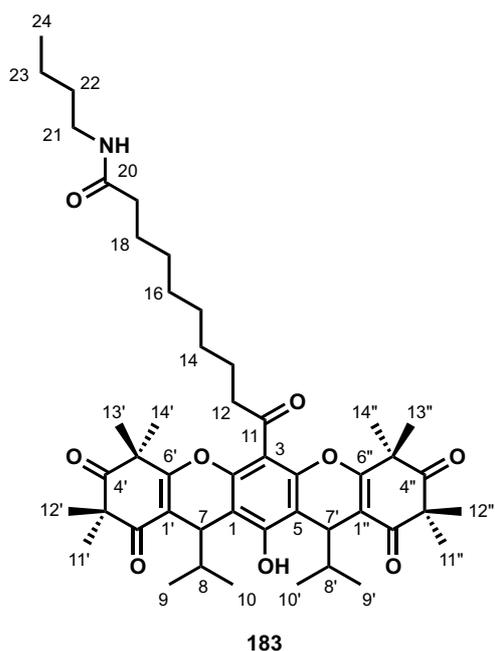
Sebacyl-Derivat **180** (235 mg, 0,3 mmol) wird zusammen mit 75 μ L (0,45 mmol) *n*-Butylamin, 61 mg (0,45 mmol) HOBt und 93 mg (0,45 mmol) DCC in 10 mL THF 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vom Lösemittel befreit. Das Sebacyl-Amid-Derivat **182** erhält man in quantitativer Ausbeute nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Aceton 2:1, R_f = 0,13) als gelben Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 100 – 150 °C.

ESIMS: 837.14 g/mol ($M-H^+$); 834.75 g/mol ($M+H^+$).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 5.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.17 (d, J = 15.9 Hz, 4H), 2.20 – 2.11 (m, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 3H), 1.50 – 1.38 (m, 5H), 1.39 – 1.17 (m, 20H), 0.93 – 0.79 (m, 6H), 0.78 – 0.70 (m, 1H), 0.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): unauswertbar

Der Strukturbeweis erfolgt durch die NMR-spektroskopische Analyse des cyclisierten Sebacylamid-Derivates **183** (s. Abschnitt 4.3.70).

4.3.70 Synthese des cyclischen Sebacylamid-Derivates **183**

Verbindung **182** (126 mg, 0,15 mmol) wird gemäß **AAV5** mit pTsOH (200 mg, 1,01 mmol) in 20 mL Benzol umgesetzt und mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Petrolether/Aceton 4:1, $R_f = 0,15$) aufgereinigt. Man erhält 115 mg (0,143 mmol, 95 % Ausbeute) des cyclisierten Sebacylamid-Derivates **183** als farblosen Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 125 – 130 °C. Die NMR-Strukturdaten sind in Tabelle 4-60 aufgelistet.

ESIMS: 800.34 g/mol ($M-H^+$); 802.55 g/mol ($M+H^+$).

Tab. 4-60. NMR-Daten des cyclischen Sebacyl-Derivates **183**.^a

Position	δ_C (m)	δ_H (m, J)
1, 5	111.28 (C)	
2, 4	147.63 (C)	
3	110.96 (C)	
6	158.26 (C)	
7, 7'	32.58 (CH)	4.50 (d, 3.9)
8, 8'	35.11 (CH)	1.96 (dddd, 12.3, 10.5, 5.6, 2.7)
9, 9'	18.88 (CH ₃)	0.87 (d, 6.8)
10, 10'	19.26 (CH ₃)	0.83...0.75 (m)
1', 1''	108.79 (C)	
2', 2''	198.28 (C)	
3', 3''	55.97 (C)	
4', 4''	211.76 (C)	
5', 5''	47.54 (C)	
6', 6''	168.87 (C)	
11', 11''	24.97 (CH ₃)	1.36 (s) ^b
12', 12''	24.80 (CH ₃)	1.45 (s) ^b
13', 13''	25.09 (CH ₃)	1.56 (s)
14', 14''	24.76 (CH ₃)	1.41 (s) ^b
11	202.08 (C)	

Tab. 4-60. NMR-Daten des cyclischen Sebacoyl-Derivates **183**.^a

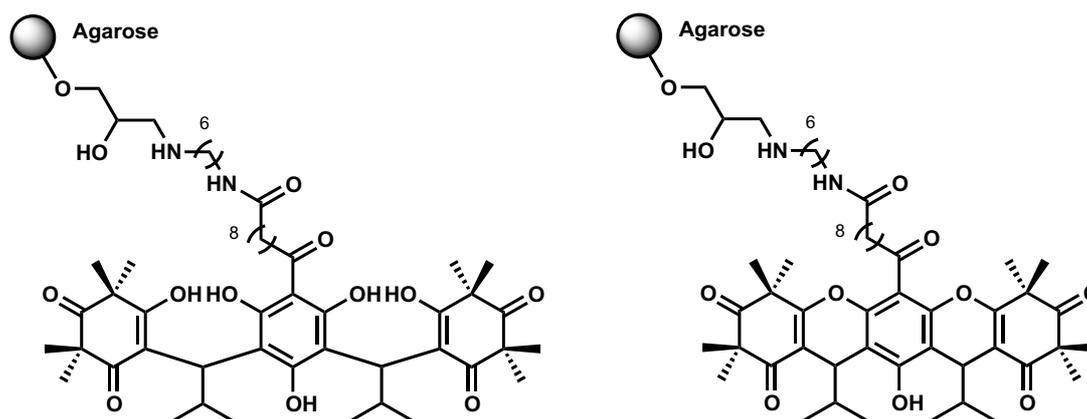
Position	δ_C (m)	δ_H (m, <i>J</i>)
12	45.88 (CH ₂)	2.93 (t, 7.3)
13	29.37 (CH ₂)	1.64...1.58 (m)
14	29.37 (CH ₂)	1.52...1.47 (m) ^b
15	29.22 (CH ₂)	1.35...1.23 (m) ^c
16	29.25 (CH ₂)	1.35...1.23 (m) ^b
17	31.73 (CH ₂)	1.52...1.47 (m) ^b
18	24.80 (CH ₂)	1.64...1.58 (m)
19	36.80 (CH ₂)	2.14 (td, 7.6, 5.1)
20	177.39 (C)	
21	39.27 (CH ₂)	3.24 (td, 7.1, 5.6)
22	24.33 (CH ₂)	1.52...1.47 (m) ^b
23	20.06 (CH ₂)	1.35...1.23 (m) ^b
24	13.74 (CH ₃)	0.92 (d, 7.3)
NH		5.42 (bs)
6-OH		7.16 (bs)

a) Spektren wurden in CDCl₃ bei 400 bzw. 100 MHz aufgenommen, chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben, Kopplungskonstanten (*J*) in Hz. Die Multipletts der Kohlenstoffatome wurden durch DEPT-Messungen bestimmt. Die Positionen der Protonen, Kohlenstoffatome und Gerüstkonstitution wurden durch H,H-COSY, HSQC, HMBC und NOESY bestimmt.

b) Überlappung der Protonen an den Positionen 14, 17, 22, 11', 12', 14'.

c) Überlappung der Protonen an den Positionen 15, 16, 23.

4.3.71 Immobilisierung der Sebacoyl-Derivate an EAH Sephadrose 4B[®]



EAH Sephadrose 4B[®] (10 ml Suspension) wird in einer Glasfritte mit ca. 800 mL NaCl-Lösung (0,5 mol L⁻¹) gewaschen und trockengesaugt. Parallel werden 200 μ mol Sebacoyl-Myrtucomulon-Derivate (**180**, **181**) in 10 mL 1,4-Dioxan gelöst und 10 mL Wasser, mit HCl auf pH = 4 eingestellt, zugegeben. Die trockene Sephadrose wird behutsam zu dieser Lösung gegeben und 10 Äquivalente EDCI – gelöst in Wasser/Dioxan (pH = 4) – zugetropft. Die Reaktionsmischung wird unter schütteln (VXR basic IKA-Vibrax[®]) 48 bis 72 Stunden reagieren lassen. Die Reak-

tionsmischung wird durch eine Glasfritte filtriert und je drei mal mit ca. 80 mL Wasser/Dioxan (pH = 4), destilliertem Wasser und einem Gemisch aus NaCl-Lösung ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$) mit 20 % Ethanol (v/v) nachgespült. Die Waschlösungen werden zur Rückgewinnung der unverbrauchten Sebacyl-Derivate aufbewahrt. Die Festphase wird in der oben erwähnten NaCl-Lösung aufgenommen und kühl aufbewahrt. Die Waschlösungen werden mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat vom Lösemittel befreit. Man erhält jeweils ca $100 \text{ } \mu\text{mol}$ des Derivates zurück. Die EAH Sepahrose 4B[®] enthält pro Milliliter etwa 7 bis $10 \text{ } \mu\text{mol}$ NH_2 -Gruppen, so dass man daraus schließen kann, dass die Immobilisierungsreaktionen nahezu quantitativ ablaufen.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Y. W. Chin, M. J. Balunas, H. B. Chai, A. D. Kinghorn, *AAPS J* **2006**, *8*, E239-253.
- [2] P. A. Gadek, P. G. Wilson, C. J. Quinn, *Am. J. Bot.* **2001**, *88*, 2013–2025.
- [3] Papyrus Ebers, Onlineausgabe, URL: <http://www.medizinische-papyri.de/PapyrusEbers/1280/index.html> Abrufdatum: 04.04.2011.
- [4] A. Vögtli, J. Berendes' Übersetzung der Materia Medica Onlineausgabe, URL: <http://www.pharmawiki.ch/materiamedica/> Abrufdatum: 04.04.2011.
- [5] E. V. Lassak, T. McCarthy, *Australian medicinal plants*, Methuen Australia, North Ryde, **1983**.
- [6] R. M. Gutierrez, S. Mitchell, R. V. Solis, *J. Ethnopharmacol.* **2008**, *117*, 1-27.
- [7] M. E. Stefanello, A. C. Pascoal, M. J. Salvador, *Chem. Biodivers.* **2011**, *8*, 73-94.
- [8] A. G. Winter, L. Willeke, *Naturwissenschaften* **1951**, *38*, 262-264.
- [9] a) V. Y. Pochinok A. P. Degtyareva, *Farm. Zh.* **1960**, *16*, 47 - 52. b) I. V. Aplyak, T. N. Samich, G. I. Kagan, *Tr. Ukr. Nauchn. Issled. Inst. Konservn. Prom.* **1962**, 150-153. c) A. P. Degtyareva, *Tr. Gos. Nikitsk. Botan. Sada.* **1962**, *36*, 173 - 186.
- [10] Y. Kashman, A. Rotstein, A. Lifshitz, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 991-997.
- [11] Widen, C.; Vida, G.; Von Euw, J.; Reichstein, T. *Hel. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2824.
- [12] A. Penttila, J. Sundman, *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 191-198.
- [13] A. Rotstein, A. Lifshitz, Y. Kashman, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *6*, 539-542.
- [14] G. Appendino, F. Bianchi, A. Minassi, O. Sterner, M. Ballero, S. Gibbons, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 334-338.
- [15] A. Rosa, M. Deiana, V. Casu, G. Corona, G. Appendino, F. Bianchi, M. Ballero, M. A. Dessi, *Free Radic. Res.* **2003**, *37*, 1013-1019.
- [16] A. Rosa, M. P. Melis, M. Deiana, A. Atzeri, G. Appendino, G. Corona, A. Incani, D. Loru, M. A. Dessi, *Chem. Phys. Lipids* **2008**, *155*, 16-23.
- [17] C. Feisst, L. Franke, G. Appendino, O. Werz, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 389-396.
- [18] A. Koeberle, F. Pollastro, H. Northoff, O. Werz, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *156*, 952-961.
- [19] M. K. Al-Hindawi, I. H. Al-Deen, M. H. Nabi, M. A. Ismail, *J. Ethnopharmacol.* **1989**, *26*, 163-168.

- [20] A. Rossi, R. Di Paola, E. Mazzon, T. Genovese, R. Caminiti, P. Bramanti, C. Pergola, A. Koeberle, O. Werz, L. Sautebin, S. Cuzzocrea, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *329*, 76-86.
- [21] I. Tretiakova, D. Blaesus, L. Maxia, S. Wesselborg, K. Schulze-Osthoff, J. Cinatl, Jr., M. Michaelis, O. Werz, *Apoptosis* **2008**, *13*, 119-131.
- [22] L. P. Davidyuk, A. P. Degtyareva, L. B. Dmitriev, V. N. Drozd, I. I. Grandberg, *Izv. Timiryazevsk. S-kh. Akad.* **1989**, 164-169.
- [23] F. Shaheen, M. Ahmad, S. N. Khan, S. S. Hussain, S. Anjum, B. Tashkhodjaev, K. Turgunov, M. N. Sultankhodzhaev, M. I. Choudhary, R. Atta ur, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2371-2377.
- [24] W. Knop, *Liebigs Ann. Chem.* **1844**, *49*, 103-124.
- [25] M. S. Elfellah, M. H. Akhter, M. T. Khan, *J. Ethnopharmacol.* **1984**, *11*, 275-281.
- [26] S. Onal, S. Timur, B. Okutucu, F. Zihnioglu, *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2005**, *35*, 29-36.
- [27] A. R. Carroll, J. Lamb, R. Moni, G. P. Guymmer, P. I. Forster, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1564-1568.
- [28] D. Salni, M. V. Sargent, B. W. Skelton, I. Soediro, M. Sutisna, A. H. White, E. Yulinah, *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 229-232.
- [29] S. Limsuwan, E. N. Trip, T. R. Kouwen, S. Piersma, A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, S. P. Voravuthikunchai, J. M. van Dijn, O. Kayser, *Phytomedicine* **2009**, *16*, 645-651.
- [30] W. Sianglum, P. Srimanote, W. Wonglumsom, K. Kittiniyom, S. P. Voravuthikunchai, *PLoS One* **2011**, *6*, e16628.
- [31] S. Limsuwan, A. Hesselting-Meinders, S. P. Voravuthikunchai, J. M. van Dijn, O. Kayser, *Phytomedicine* **2011**, *18*, 934-940.
- [32] A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11193-11197.
- [33] L. Larsen, M. H. Benn, M. Parvez, N. B. Perry, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3236-3241.
- [34] A. Birch, J. Willis, R. Hellyer, M. Salahud-Din, *J. Chem. Soc.* **1966**, 1337-1337.
- [35] P. Adam, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4786-4793.
- [36] L. Crombie, R. C. F. Jones, C. J. Palmer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 317-331.
- [37] W. Reininger, A. Hartl, Patentanmeldung, DE 1975 2519990.
- [38] K. Hoesch, *Chem Ber* **1915**, *48*, 1122-1133.
- [39] F. M. Dean, A. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1241-1249.
- [40] H. Kawamoto, F. Nakatsubo, K. Murakami, *J. Wood Chem. Tech.* **1989**, *9*, 35-52.

- [41] J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289-2292.
- [42] a) A. Spitzer, *Monatsh Chem* **1890**, *11*, 104-119. b) A. Spitzer, *Monatsh. Chem.* **1890**, *11*, 287-290.
- [43] A. C. Jain, T. R. Seshadri, *Proc. Ind. Acad. Sci. Sect. A* **1955**, *42A*, 279-284.
- [44] G. Mitchell, Patentanmeldung, EP 1988 0301673.
- [45] M. Benbakkar, M. Baltas, L. Gorrichon, J. P. Gorrichon, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3241-3247.
- [46] R. Goetz, N. Goetz, Patentanmeldung, WO 2001 EP 01238.
- [47] a) F. Effenberger, K. H. Schoenwaelder, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270-3279. b) K. H. Schoenwaelder, P. Kollat, J. J. Stezowski, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3280-3296. c) F. Effenberger, T. Ziegler, K. H. Schoenwaelder, T. Kesmarszky, B. Bauer, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3394-3404.
- [48] a) S. J. Spessard, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1943-1946. b) P. Nuhant, M. David, T. Pouplin, B. Delpech, C. Marazano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 287-289. c) G. Mehta, T. Dhanbal, M. K. Bera, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5302-5305.
- [49] D. P. G. Hamon, V. C. Trenerry, *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 809-821.
- [50] a) W. D. Crow, T. Osawa, K. M. Platz, D. S. Sutherland, *Austr. J. Chem.* **1976**, *29*, 2525-2531. b) M. L. Bolte, W. D. Crow, S. Yoshida, *Austr. J. Chem.* **1982**, *35*, 1421-1429. c) M. L. Bolte, W. D. Crow, S. Yoshida, *Austr. J. Chem.* **1982**, *35*, 1411-1419. d) P. S. Kalsi, J. Singh, W. D. Crow, B. R. Chhabra, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3367-3369.
- [51] a) M. Gavrilan, C. Andre-Barres, M. Baltas, T. Tzedakis, L. Gorrichon, *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 2465-2468. b) F. Najjar, M. Baltas, L. Gorrichon, Y. Moreno, T. Tzedakis, H. Vial, C. Andre-Barres, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3335-3343. c) V. Bernat, C. Andre-Barres, M. Baltas, N. Saffon, H. Vial, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9216-9224.
- [52] E. M. Afsah, W. S. Hamama, H. A. Etman, A. F. S. Ahmed, *Boll. Chim. Farm.* **1995**, *134*, 380-383.
- [53] M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 560-566.
- [54] T. B. Poulsen, K. A. Joergensen, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903-2915.
- [55] D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. W. Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780-10781.
- [56] S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716.
- [57] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.
- [58] D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Peptide Science* **2006**, *84*, 74-89.

- [59] a) L. Burdine, T. Kodadek, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 593-597. b) H. Fretz, M. W. Albers, A. Galat, R. F. Standaert, W. S. Lane, S. J. Burakoff, B. E. Bierer, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1409-1411. c) T. Tamura, T. Terada, A. Tanaka, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 1222-1230. d) T. Shiyama, M. Furuya, A. Yamazaki, T. Terada, A. Tanaka, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2831-2841.
- [60] Affinity Chromatography, Broschüre von Amersham Bioscience, erhältlich von Amersham Bioscience, Freiburg.
- [61] S. B. Bharate, A. Rodge, R. K. Joshi, J. Kaur, S. Srinivasan, S. Senthil Kumar, A. Kulkarni-Almeida, S. Balachandran, A. Balakrishnan, R. A. Vishwakarma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6357-6361.
- [62] N. N. Mateeva, R. N. Kode, K. K. Redda, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 1251-1258.
- [63] K. Gulati, S. Seth, K. Venkataraman, *Org. Synth.* **1935**, *15*, 70-71.
- [64] M. W. Rathke, J. Deitch, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2953-2956.
- [65] K. Schank, A. Frisch, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4580-4582.
- [66] M. T. Reetz, W. F. Maier, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1471-1473.
- [67] J. Fauvarque, J. F. Fauvarque, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 160-171.
- [68] a) S. Adamopoulos, A. J. Boulton, R. Tadayoni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2073-2077. b) A. O. Terent'ev, I. B. Krylov, Y. N. Ogibin, G. I. Nikishin, *Synthesis* **2006**, 3819-3824.
- [69] a) S. Hünig, W. Lendle, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 909-913. b) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222. c) S. Hünig, H. Hoch, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2197-2215.
- [70] P. W. Hickmott, G. J. Miles, G. Sheppard, R. Urbani, C. T. Yoxall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 1514-1519.
- [71] R. Carlson, A. Nilsson, M. Strömqvist, *Acta Chem. Scand.* **1983**, *37*, 7-13.
- [72] M. Ahmad, Dissertation, Universität Karachi, Pakistan, **2006**.
- [73] A. L. Thompson, D. J. Watkin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 712-717.
- [74] G. S. Hassan, G. H. Hegazy, H. M. Safwat, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, *339*, 448-455.
- [75] M. Charpentier, Diplomarbeit, Universität des Saarlandes, Deutschland, **2011**.
- [76] M. J. Martin, M. L. Trudell, H. Diaz Arauzo, M. S. Allen, A. J. LaLoggia, L. Deng, C. A. Schultz, Y. C. Tan, Y. Bi, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4105-4117.
- [77] a) A. R. Katritzky, P. Molina-Buendia, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1957-1960.

- b) R. Carlson, A. Nilsson, *Acta Chem. Scand., Series B: Organic Chemistry and Biochemistry* **1984**, B38, 49-53.
- [78] R. Katakai, Y. Iizuka, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 715-716.
- [79] A. Gerlach, T. Geller, *Adv. Synth. Cat.* **2004**, 346, 1247-1249.
- [80] S. Julia, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1317-1324.
- [81] K. Tsujihara, M. Hongu, K. Saito, H. Kawanishi, K. Kuriyama, M. Matsumoto, A. Oku, K. Ueta, M. Tsuda, A. Saito, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5311-5324.
- [82] P. M. Tadross, C. D. Gilmore, P. Bugga, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1224-1227.
- [83] W. M. Czaplik, S. Grupe, M. Mayer, A. J. von Wangelin, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6350-6352.
- [84] M. Takahashi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 3125-3130.
- [85] J. Bitter, J. Leitich, H. Partale, O. E. Polansky, W. Riemer, U. Ritter Thomas, B. Schlammann, B. Stilkerieg, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 1020-1032.
- [86] H. Oda, T. Kobayashi, M. Kosugi, T. Migita, *Tetrahedron* **1995**, 51, 695-702.
- [87] J. H. Babler, R. K. Moy, *Synth. Commun.* **1979**, 9, 669-675.
- [88] H. Gilman, P. R. Ess, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 1258-1261.
- [89] L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2534-2537.
- [90] S. Lachhein, Patentanmeldung, DE 1991 3933247.
- [91] Program XPREP in SHELX-TL PLUS, Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc. **1989**.
- [92] G. Sheldrick, *Program for Crystal Structure Solution*, Version SHELXS86, Göttingen **1997**.
- [93] G. Sheldrick, *Program for Crystal Structure Determination*, Version SHELXL93, Göttingen **1997**.
- [94] D. D. Grove, J. R. Corte, R. P. Spencer, M. E. Pauly, N. P. Rath, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 49.