

Department Chemie
der
Technischen Universität München

Synthese
der *anti*-HIV-aktiven Pilzmetaboliten
Kuehneromycin B, Panudial und Anhydromarasmon

Carsten Werner Wallner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. F. H. Köhler

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. Jauch, Universität des Saarlandes - Saarbrücken
2. Univ.-Prof. Dr. W. Hiller

Die Dissertation wurde am 17.03.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 23.04.2004 angenommen.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Dezember 2000 bis April 2003 unter der Anleitung von Herrn Priv. Doz. Dr. Johann Jauch am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität München.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Johann Jauch für die interessante Aufgabenstellung, die hervorragende wissenschaftliche Betreuung, die ständige Diskussionsbereitschaft und das große mir entgegengebrachte Vertrauen und Wohlwollen.

für Felix

für Peter

für meine Eltern

**„Wer das Ziel nicht kennt,
wird den Weg nicht finden!“**

Christian Morgenstern

Danksagung

- Ich danke Herrn Prof. **Dr. Johann Jauch** besonders herzlich für die interessante Themenstellung, für die hervorragende Betreuung und für die gute und anregende Zusammenarbeit im Labor und die vielen fruchtbaren Diskussionen, die weit über den Laboralltag hinausgingen.
- Mein besonderer Dank gilt meinen Arbeitskreiskollegen **Dr. Ulrich Reiser** und **Jochen Bergmann** für ihre stetige und fruchtbare Diskussionsbereitschaft von fachlichen sowie privaten Belangen und die gute und kreative Laboratmosphäre.
- Herrn Prof. **Dr. Thorsten Bach** danke ich besonders für die Bereitstellung des Laborplatzes und die Benutzung der Großgeräte des Lehrstuhls OC 1.
- Frau **E. Kaldyk** danke ich recht herzlich für die gute Kooperation bei dem erhöhten Messzeitbedarf für die ^{13}C -NMR-Messungen.
- Herrn **H. Krause** danke ich sehr für die unkomplizierte Aufnahme von zahlreichen Massenspektren, sowie auch Hochaufgelösten, auch in Zeiten übermäßigen Probenanfalls und für die fruchtbaren Diskussionen.
- Frau **C. Schwarz** danke ich für die 2D-NMR-Messungen, die sich nicht immer ganz einfach gestalteten.
- Herrn **H. Ziegldrum** gilt mein Dank für zahlreiche Reparaturen und „glasbläserische“ Sonderwünsche.
- Herrn **H. Ebert** danke ich sehr für zahlreiche elektrische sowie elektronische Bastelarbeiten an unserem „Gerätepark“, sowie Herrn **R. Hübner** für die tatkräftige Hilfe bei technischen Problemen.
- Überdies danke ich Frau **Leiber**, Frau **Franz**, Frau **Zöller**, Herrn **Rauscher**, Herrn **Novak** und Herrn **Birk** von der Materialverwaltung, die uns logistisch versorgten.
- Herrn **Dr. E. Herdtweck**, Anorganisch-Chemisches Institut der TU München, danke ich für den „Röntgenblick“ auf meine Kristalle bei den Röntgenstruktur-Analysen.
- Schließlich danke ich noch besonders Frau **G. Weidner** und Frau **K. Voigt** für ihre Bemühungen, dass die Bürokratie „erträglicher“ und „entschärft“ wurde.
- Meinen Laborkollegen **Sebastian Brandes** und **Dr. Jens Pesch** aus dem Arbeitskreis von Herrn Prof. **Dr. Thorsten Bach** danke ich für die Benutzung des Polarimeters.
- Frau **Dr. Thusnelda Stromer** aus dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Johannes Buchner danke ich für die Hilfsbereitschaft bei der Messung der CD-Spektren.
- Herrn Prof. **Dr. Wolfgang Steglich**, Ludwig-Maximilians-Universität München, danke ich für die Kopien der NMR-Spektren von natürlichem Kuehneromycin B und natürlichem Panudial sowie für die Messung der 600-MHz- ^1H -NMR-Spektren von meinem synthetisiertem Kuehneromycin B und Panudial.
- Herrn Prof. **Dr. Frank H. Köhler** möchte ich besonders für die Bereitstellung eines ruhigen Arbeitsplatzes zum Zusammenschreiben danken.
- Ganz besonders danken möchte ich **Ulli Herrmann** für ihre Hilfe bei diversen Fernleihe-Aktionen.
- Ganz besonderer Dank gilt Herrn **Dr. Haijun Jiao**, Leibniz-Institut für Organische Katalyse (IFOK) der Universität Rostock für die Berechnungen, die unsere Beobachtungen stützen.
- Für die medizinischen Fragestellungen und Diskussionen danke ich besonders **Dr. Anja Stuppy**.
- **Dr. Eike Bauer**, aus dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. John A. Gladysz, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die FTIR-Spektren von zurückgewonnenem *trans*-(PPh_3) $_2\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}$.
- Besonderen Dank und Verbundenheit schulde ich meinem Laborkollegen **Dr. Rüdiger Mölle** aus dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Frank H. Köhler, der immer verständnisvoll ein offenes Ohr für private sowie chemische Probleme hatte und meine *Allium sativum*-Philie ertrug. Gerade klassische Konzerte des Garchingener Sinfonieorchesters halfen uns sehr wirksam gegen geistige und psychische Erschöpfungs- und Ermattungszustände.
- Nicht vergessen werden sollen **Dr. Anja Frisch**, **Dr. Harald Kratz**, **Lisa Lorenz**, **Oliver Hofmann**, **Dr. Martin Hofmann**, **Max Hilbinger**, **Delf Woischnig**, **Alexa Samson**, **Saskia Ammon**, **Nico Stascheit**, **Olaf Preuß**, **Christoph Dick**, **Gottfried Schrag**, **Gunnar Schneider**, **Guido Helas**, die mich einen Teil des „Weges“ begleiteten.
- Besonders herzlich möchte bei **Dr. Sabine Amslinger**, **Dr. Marc Wende**, **Dr. Klemens Kromm** und **Dr. Axel Jacobi von Wangelin** bedanken, die stets Zeit für interessante und spannende Diskussionen und Korrekturen opferten.
- Für alle gute Erinnerungen, die ich mit München in dieser schwierigen Zeit verbinde, möchte ich besonders **Ruth Stallmann**, **Tanja Reicheneder** und **Constanze Lerzer** danken.
- Nicht zuletzt danke ich **Elisabeth Zirnsack-Liehr** mit **Felix** und **Dr. Thomas Liehr** sowie meinen Eltern, für die Unterstützung, die sie mir in verschiedensten Situationen entgegenbrachten.

Inhaltsverzeichnis

1	AIDS und HIV	1
1.1	Die Virologie von HIV	3
1.2	Der Vermehrungszyklus von HIV	4
1.3	Therapeutische Ansätze	6
1.4	Reverse Transkriptase Inhibitoren (RTI)	7
1.4.1	Nucleosidanaloge Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und Nucleotidanaloge Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NtRTIs)	8
1.4.2	Non-Nucleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)	9
1.4.3	Naturstoffe als Reverse Transkriptase-Inhibitoren	10
2	Aktueller Stand der AIDS-Forschung	12
2.1	Heutiger Stand der verfügbaren antiretroviral wirksamen Medikamente	12
2.2	Neueste Ergebnisse anhand eines aktuellen Beispiels	13
3	Sesquiterpene/ Norsesquiterpene mit anti-HIV-Aktivität	13
3.1	Mniopetale	14
3.1.1	Biologische und pharmakologische Eigenschaften der Mniopetale	16
3.2	Kuehneromycine	17
3.2.1	Biologische Eigenschaften der Kuehneromycine	18
3.2.2	Panudial	19
3.3	Marasmone	20
3.3.1	Physiologische Wirkungen der Marasmone	22
4	Aufgabenstellung	24
5	Ergebnisse und Diskussion	25
5.1	Synthese von Anhydromarasmon 49	25
5.1.1	Retrosynthetische Analyse von Anhydromarasmon 49	25
5.1.2	Syntheseplanung	27
5.1.2.1	Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion, DIBALH-Reduktion, Hydroborierung-Oxidation	28
5.1.2.2	Lithiumphenylselenid-induzierte Variante der Baylis-Hillman-Reaktion	31
5.1.2.3	Domino-Oxidation-Intramolekulare-Diels-Alder-Cyclisierung	33
5.1.2.4	Desilylierung-Intramolekulare-Umacetalisierung	35
5.1.2.5	Doppelbindungsisomerisierung	37
5.1.2.5.1	Doppelbindungs-Isomerisierungs-Versuche	38
5.1.2.5.2	Doppelbindungs-Isomerisierungen von Homo-Allylether 46 zu Allylether 47 und Enolether 48	40
5.1.2.5.3	Doppelbindungs-Retro-Isomerisierungsversuche von Enolether 48	43
5.1.2.5.4	Doppelbindungs-Isomerisierung von Homo-Allylether 46 mit $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}$ zum Allylether 47	44
5.1.2.5.5	Strukturaufklärung des Enolethers 48 – Vergleiche mit dem Homo-Allylether 46 und dem Allylether 47	45
5.1.2.6	Synthese von Anhydromarasmon 49 durch eine α -Selenisierung/ Oxidation des Ketons 47	47
5.2	Synthese von Kuehneromycin B 54 und Panudial 55	49
5.2.1	Retrosynthetische Analyse von Kuehneromycin B 54 und Panudial 55	49

5.2.2 Versuche zur Synthese von Kuehneromycin B 54	52
5.2.2.1 Basische Lacton-Hydrolyse und Decarboxylierung	52
5.2.2.2 Basische Hydrolyse-Experimente am Lacton 46	53
5.2.2.3 Strukturaufklärung der Säure 52 und des Ethylesters 53	54
5.2.2.4 Mechanismus der C-1-C-10-Ringöffnung	56
5.2.2.5 Ergebnisse der theoretischen Studien über die diastereoselektive Protonierung der Enol-Form 30	57
5.2.2.6 Versuche zur sauren Hydrolyse des Lactons 46	60
5.2.2.7 Versuche zur Spaltung des TBDPS-geschützten Lactons 45 durch basische Hydrolyse	60
5.2.3 Alternative Retrosynthese von Kuehneromycin B 54 und Panudial 55	62
5.2.4 Synthese von Kuehneromycin B 54 und Panudial 55	63
5.2.4.1 Saure Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A 50	64
5.2.4.2 Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A 50 unter neutralen und gepufferten Bedingungen	67
5.2.4.3 Massenspektrometrische Untersuchungen der neutralen Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A 50	70
5.2.4.4 Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A 50 bei pH 8	71
5.2.4.5 Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A 50 bei pH 7- Synthese und Isolierung von Kuehneromycin B 54 und Panudial 55	72
6 Zusammenfassung	76
7 Experimenteller Teil	80
7.1 Hinweise zum Experimentellen Teil	80
7.2 Synthese von Anhydromarasmon 49	83
7.2.1 (E,E)-6,6-Dimethyl-nona-2,4,8-triensäuremethylester 36	83
7.2.2 (E,E)-6,6-Dimethyl-nona-2,4,8-trien-1-ol 39	84
7.2.3 (E,E)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-6,6-dimethyl-nona-2,4,8-trien 40	85
7.2.4 (E,E)-9-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-4,4-dimethyl-nona-5,7-dien-1-ol 41	85
7.2.5 (E,E)-9-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-4,4-dimethyl-nona-5,7-dien-1-al 42	86
7.2.6 (1R)-(E,E)-3-[9-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4-dimethyl-nona-5,7- dienyl]-5-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyloxy)-[5H]-furan-2-on 43	87
7.2.7 (Z)-(1R, 4S, 5S, 6S, 9S)-6-(tert.-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-10,10-dimethyl- 2,13-dioxo-4-(+)-menthyloxy)-3-oxa-tricyclo[7.4.0.0 ^{1,5}]-tridec-7-en 45	89
7.2.8 (1R, 6S, 9S, 12R, 15S, 7Z)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa- tetracyclo[7.5.1.0 ^{1,6} .0 ^{12,15}]-tetradec-7-en 46	90
7.2.9 (1R, 6S, 12R, 15S, 8E)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa- tetracyclo[7.5.1.0 ^{1,6} .0 ^{12,15}]-tetradec-8-en 47	91
7.2.10 (1R, 6S, 12R, 15S, 3Z, 8E)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa- tetracyclo[7.5.1.0 ^{1,6} .0 ^{12,15}]-tetradec-3,8-dien 49 (Anhydromarasmon)	93
7.3 Synthese von Kuehneromycin B 54 und Panudial 55	95
7.3.1 (3S,3aS,6aS,10aR)-3-Hydroxy-7,7-dimethyl-1,10-dioxo-3,3a,6,6a,7,8,9,10- oktahydronaphtho[1,8a-c]furan-4-carbaldehyd 50 (Kuehneromycin A)	95
7.3.2 4-Methyl-4-[(2aR,3R,5aS,7aR,7bS)-2-oxo-2a,3,5a,6,7a,7b-hexahydro-2H- furo[2,3,4-cd][2]benzofuran-3-yl]pentansäure 52	96
7.3.3 Ethyl-4-methyl-4-[(2aR,3R,5aS,7aR,7bS)-2-oxo-2a,3,5a,6,7a,7b-hexahydro-2H- furo[2,3,4-cd][2]benzofuran-3-yl]pentanoat 53	97
7.3.4 (1R,4aR,8aS)-5,5-dimethyl-8-oxo-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahydronaphthalin-1,2- dicarbaldehyd 54 (Kuehneromycin B)	98

7.3.5 (1R,4aS,8aR)-5,5-Dimethyl-8-oxo-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahydronaphthalin-1,2-dicarbaldehyd 55 (Panudial).....	100
8 Appendix A	102
8.1 Daten zu den Röntgenstrukturanalysen	102
8.1.1 Röntgenstrukturanalyse von 46	102
8.1.2 Röntgenstrukturanalyse von 47	105
9 Appendix B	109
9.1 ¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektren der isolierten und neuen Nebenprodukte Vinyl-Ether 48 , Säure 52 und Ethylester 53	109
9.1.1 ¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektren von dem Vinyl-Ether 48	109
9.1.2 ¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektren von der Säure 52	110
9.1.3 ¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektren von dem Ethylester 53	111
10 Literaturverzeichnis.....	113

Abkürzungen und Akronyme

3TC	2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidin
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
a	α (NMR-Signale)
Å	Ångström (10^{-10} m)
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMV	Avian Myeloblastosis Virus
ax	axial (NMR-Signale)
AZT	3'-Azido-3'-deoxythymidin
b	β (NMR-Signale)
ber.	berechnet
br	breit (IR-Banden, NMR-Signale)
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl-
CD	Circulardichroismus
COD	Cyclooctadienyl-
d	Dublett (NMR-Signale), Zeiteinheit Tag(e)
δ	Chemische Verschiebung
d4T	2',3'-Didehydro-3'-deoxythymidin
Da	Dalton
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie bzw. Dünnschichtchromatogramm
DCM	Dichlormethan
ddI	2',3'-Dideoxyinosin
dest.	destilliert
DFT	Dichte-Funktional-Theorie
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	desoxyribonucleic acid
EC ₅₀	effektive Konzentration, die die Virusproduktion zu 50% hemmt
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisierung
eq	equatorial (NMR-Signale)
eq.	Äquivalent(e)
Et	Ethyl-
FC	Flash-Chromatographie
GC-MS	Massenspektrometrie gekoppelt mit Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HAART	HochAktive AntiRetrovirale Therapie
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HRMS	Höchauflösende Massenspektrometrie
IC ₅₀	inhibitorsche Konzentration, die die Lebensfähigkeit von nicht infizierten Zellen zu 50% hemmt
IR	Infrarot-Spektroskopie
i. v.	intravenös
λ	Wellenlänge
LDA	Lithium-diisopropylamid
LiHMDS	Lithium-1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazid
LM	Lösungsmittel
m	mittel (IR-Banden), Multiplett (NMR-Signale)
M ⁺	Molekülionen-Peak
MD	Moleküldynamik

Me	Methyl-
min	Minute(n)
MM	Molekülmechanik
MMuLV	Moloney Murine Leukemia Virus
M_r	relative Molmasse [g mol^{-1}]
MS	Massenspektrometrie
NMR	nuclear magnetic resonance (magnetische Kernresonanzspektroskopie)
NNRTIs	Non-Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NRTIs	Nucleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NtRTIs	Nucleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PG	protecting group (Schutzgruppe)
PhSe	Phenylselenyl-
PIs	Protease-Inhibitoren
ppm	parts per million
<i>i</i> -Pr	2-Propyl-
q	Quartett (NMR-Signale)
quant.	quantitativ
quin	Quintett (NMR-Signale)
ρ	Dichte
rel.	relativ
R_f	ratio of frontiers (Retentionswert bei der Dünnschichtchromatographie)
RNA	ribonucleic acid
RP	Reverse Phase (Verteilungs-Chromatographie)
RT	Raumtemperatur oder Reverse Transkriptase
RTIs	Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
s	stark (IR-Banden), Singulett (NMR-Signale)
Smp	Schmelzpunkt
t	Triplett (NMR-Signale)
T	Temperatur
Θ	Beugungswinkel
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBC	Tuberkulose
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl-
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin- <i>N</i> -oxyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TI	Therapeutischer Index = IC_{50}/EC_{50}
TMS	Tetramethylsilan
UNAIDS	The Joint United Nations Programme on HIV/ AIDS
VSV	Vesicular Stomatitis Virus
w	schwach (IR-Banden)
WHO	World Health Organization

1 AIDS und HIV

Die ersten Erkrankungsfälle des Krankheitsbildes AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) wurden 1980 in New York, Los Angeles und San Francisco zunächst nur bei homosexuellen Männern beobachtet, die unter Parasitenbefall litten, am Karposi-Sarkom oder einer speziellen Form der Lungenentzündung (Pneumocystitis-Carinii-Pneumonie) erkrankten (Die Krankheit wurde in dieser Zeit auch als Schwulen-Krebs/ Pneumonie bezeichnet). Später wurde sie auch bei i. v.-Drogenabhängigen, Hämophilie-Patienten und Haitianern beobachtet. Durch den Fortschritt der Technik ließ sich 1998 nachträglich nachweisen, dass die ersten AIDS-Fälle in den 60er Jahren in Kongo und Zaire auftraten.¹ Danach breitete sich diese Krankheit von Zentralafrika in die Karibik, Haiti und die USA rapide aus. Später erfolgte dann die Ausbreitung nach Süd- sowie Ostasien, Europa und in andere Regionen.

Infektiologisch stellt AIDS die wichtigste globale Herausforderung der Gegenwart dar.² AIDS gehört zu den fünf häufigsten infektiösen Todesursachen weltweit (infektiöse Diarrhoen, Pneumonien, TBC, AIDS, Malaria). Aufgrund unterschiedlichen Risikoverhaltens sowie unterschiedlicher Schutz- und Aufklärungsmaßnahmen sind die regionalen Unterschiede groß und nehmen weiterhin stark zu. Die Ansteckung erfolgt bei etwa der Hälfte aller Infizierten vor dem 25. Lebensjahr und führt in der Regel zehn Jahre später zum Tode infolge von AIDS, das medizinisch als das letzte der drei Stadien der HIV-Erkrankung definiert ist (Anzahl der Helferzellen/ $\mu\text{l} < 200$, Anzahl der Lymphozyten/ $\mu\text{l} < 1000$).³

Barre-Sinoussi, Chermann, Montagnier und Mitarbeiter⁴ isolierten 1983 erstmals das für die HIV-Erkrankung verantwortliche Retrovirus, das der Familie der *Lentiviridae* angehört und seit 1986 als HIV (Human Immunodeficiency Virus) bezeichnet wird.⁵ Ebenfalls 1986 wurde von Montagnier und Mitarbeitern zu diesem Virus HIV-1 (überwiegend in Europa, Nordamerika und Australien verbreitet) ein zweiter Typus HIV-2 identifiziert,⁶ (überwiegend in Zentral- und Ostafrika verbreitet), der weniger infektiös und pathogen ist.^{2, 3, 7}

Es wurde von UNAIDS/ WHO geschätzt, dass bis Ende Dezember 2002 weltweit 42 Millionen AIDS-Kranke oder HIV-Infizierte lebten (38.6 Millionen Erwachsene, davon 19.2 Millionen Frauen, und 3.2 Millionen Kinder).⁸

Tabelle 1 verdeutlicht die regionalen Unterschiede der Ausbreitung der AIDS-Epidemie.

Die Erreger HIV-1 und HIV-2 werden durch direkten Kontakt mit Blut, Sperma und anderen Körperflüssigkeiten von HIV-Trägern verbreitet. Darüber hinaus besteht ein nicht zu vernachlässigendes Übertragungsrisiko des HI-Virus bei schwangeren HIV-positiven Frauen, sowohl bei der Geburt als auch beim Stillen des Säuglings.²

Region	Geschätzte Anzahl: Menschen mit HIV/ AIDS in 2002 Erwachsene u. Kinder	Geschätzte Anzahl: Neuinfizierte mit HIV in 2002 Erwachsene u. Kinder	Geschätzte Anzahl: AIDS-Tote in 2002 Erwachsene u. Kinder
Afrika südlich der Sahara	29 400 000	3 500 000	2 400 000
Ostasien & Pazifischer Raum	1 200 000	270 000	45 000
Australien & Neuseeland	15 000	500	< 100
Süd- & Südostasien	6 000 000	700 000	440 000
Osteuropa & Zentralasien	1 200 000	250 000	25 000
Westeuropa	570 000	30 000	8 000
Nordafrika & Naher Osten	550 000	83 000	37 000
Nordamerika	980 000	45 000	15 000
Karibik	440 000	60 000	42 000
Lateinamerika	1 500 000	150 000	60 000
Gesamt	42 000 000	5 000 000	3 100 000

Tabelle 1. Regionale Abschätzung der AIDS-Epidemie, Ende Dezember 2002; Quelle: UNAIDS/ WHO⁸

In ihrem Verlauf führt die HIV-Erkrankung zu einem Immundefekt mit einer Verminderung der zellulären Immunabwehr (drastische Verringerung der T-Helferzellen [CD4⁺-T-Lymphozyten] und einem Anstieg an Suppressorzellen [CD8⁺-T-Lymphozyten, zytotoxische T-Zellen]). Die Konsequenzen dieser erworbenen Immunschwäche sind das gehäufte Auftreten von Infektionen mit opportunistischen Erregern (Candidosen der Schleimhäute, der Geschlechts- und inneren Organe, verschiedene Formen der Tuberkulose, Septikämie, Pneumonie) und Parasiten (Toxoplasmen-Enzephalitis, Pneumocystis-Carinii-Pneumonie und Kryptosporidiosen) sowie spezifischer maligner Lymphome (Karposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphom, ZNS-Lymphome und invasives Zervix-Karzinom), die schließlich zum Tod des Patienten führen.³

Diese Symptomatik führt sukzessive zu einem allgemeinen Versagen des menschlichen Immunsystems, das in verschiedenen Stadien verläuft und sich Monate bis ca. 10 Jahre, im Extremfall bis Jahrzehnte hinziehen kann, so dass AIDS schließlich das Endstadium dieser HIV-Infektion darstellt (klinisches Vollbild von AIDS).⁹⁻¹¹

1.1 Die Virologie von HIV

Das rasante Wachstum der Weltbevölkerung, schnelle Verkehrsmittel und ein dichtgedrängtes Zusammenleben verschieben das etablierte Gleichgewicht zwischen den Menschen und den sie befallenden Viren, Bakterien und Parasiten.¹² Das stellt das menschliche Immunsystem auf eine beispiellose Bewährungsprobe, der sich nur ein leistungsfähiges Immunsystem erfolgreich stellen kann. Fatal wird die Situation jedoch, wenn Krankheitserreger gezielt Zellen der Immunabwehr angreifen, diese ausschalten, das Immunsystem außer Kraft setzen und sich durch Resistenzentwicklung einer effektiven medikamentösen Behandlung entziehen. Ein derart destruktives und pathogenes Potenzial besitzt das Humane-Immunschwäche-Virus (HIV).

Viren besitzen eine supramolekulare Struktur, gewöhnlich aus Nukleinsäuren und Proteinen, wobei sie in seltenen Fällen noch Lipide und Kohlenhydrate enthalten.^{13, 14} Im Gegensatz zu Bakterien haben Viren keinen eigenen Stoffwechsel, sondern sie benutzen die vorhandenen Stoffwechselsysteme der Wirtszelle. Die Nukleinsäuren tragen die genetische Information für den Bauplan des Virus. Die Protein- und/ oder Lipidhülle des Virus, das sog. Capsid, umschließt die Nukleinsäuren und Enzyme, die das Virus zum Befallen des Wirtes und zu seiner Vermehrung benötigt und die in der Wirtszelle nicht vorhanden sind.

Nach ihrem genomischen Aufbau werden Viren in RNA-Viren und DNA-Viren unterschieden.¹⁴ Da HIV-1 und HIV-2 die Erbinformation als doppelsträngige RNA-Matrize enthalten, gehören sie zu den RNA-Viren (vgl. Abb. 1). Weil sich darüber hinaus HIV verglichen mit anderen Viren langsam vermehrt, ist es speziell der Gruppe der Lentiviren (*lenti* = langsam) zuzuordnen.

RNA-Viren können ihr genetisches Material durch den Besitz des viruscodierten Enzyms Reverse Transkriptase (RT), von (+)RNA über eine (+)RNA-(-)DNA-Hybridhelix nach Hydrolyse der (+)RNA-Matrize in doppelsträngige (-)DNA-(+)DNA umschreiben. Aufgrund dieser Fähigkeit wird das HI-Virus daher zur Gruppe der Retroviren gezählt.¹³⁻¹⁵

Einen Querschnitt durch HIV-1 zeigt Abb. 1.¹⁴ Das Virus ist von einer ikosaedrischen Hülle (hier nicht gezeigt) aus Lipiden umgeben, die aus der Wirtszellmembran stammen. Auf dieser Hülle sitzen spike-artige Komplexe aus einem externen Hüll-Glycoprotein mit einer Molmasse von 120 000 Da (gp120) und einem Transmembran-Glycoprotein mit einer Molmasse von 41 kDa (gp41). An die Innenseite der Virushülle schließt sich eine Membran aus dem Matrix-Protein (MA) mit einer Molmasse von 16 000 Da (p16) an, welches an einigen Stellen mit dem Nucleocapsid verknüpft ist. Das Nucleocapsid ist aus dem Capsid-Protein (CA) mit einer Molmasse von 24 kDa (p24) aufgebaut, das ein Nucleocapsid-Protein (NC) mit einer Molmasse von 9 000 Da (p9), sowie zwei identische (+)RNA-Stränge

umschließt. Weiterhin enthält das Nucleocapsid die Protease (p10), die Integrase (p32) und die Reverse Transkriptase (p66/ 51), welche auf dem Ribonukleoprotein, das jeweils beide RNA-Stränge umhüllt, lokalisiert sind.^{11, 14, 15}

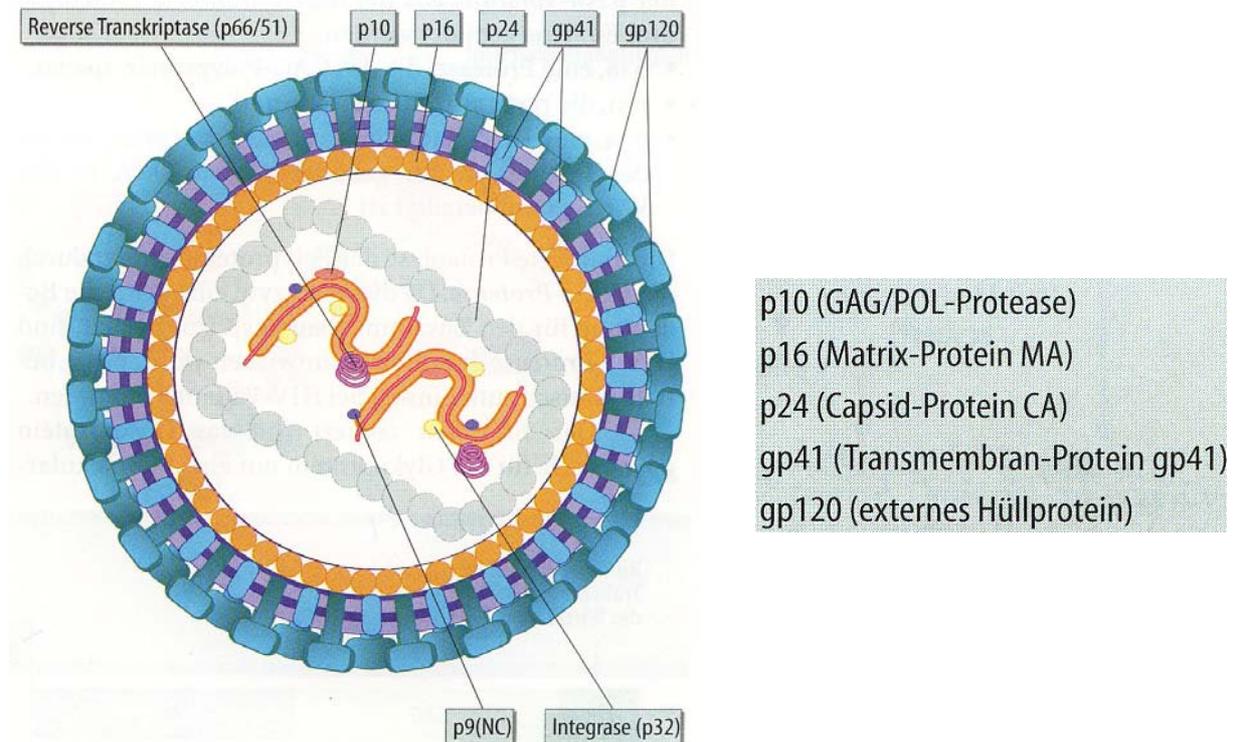


Abb. 1. Querschnitt durch HIV-1, das eine ikosaedrische Form besitzt (hier nicht gezeigt); p66/ 51 (Reverse Transkriptase), p9 (Nucleocapsid-Protein NC), p32 (Integrase).¹⁴

1.2 Der Vermehrungszyklus von HIV^{14, 15}

Im menschlichen Körper befällt das HI-Virus bestimmte Formen von Immunzellen (T-Helferzellen, Makrophagen, Monozyten, Langerhans'-Zellen, u. a.) und schädigt dadurch massiv das Immunsystem. Die kugelförmigen Oberflächenproteine des Virus (gp120/ gp41) wechselwirken dabei mit bestimmten Rezeptoren der Humanzelle. Eine besondere Rolle spielt hierbei der sogenannte CD4-Rezeptor.³ HIV-1 und HIV-2 nutzen dabei ganz gezielt das Oberflächenglycoprotein gp120. Weiterhin ist der Eintritt des Virus in die menschliche Zelle an das Vorhandensein weiterer Co-Rezeptoren (sog. Fusions-Rezeptoren) auf der menschlichen Zellmembran gekoppelt (sog. Chemokin-Rezeptoren: CCR-5 (auf Makrophagen) und CXCR-4 (auf T-Helferzellen)).^{16, 17} Für die Bindung an diese Co-Rezep-

toren benutzt das HI-Virus auch die Glycoproteine gp120 und/ oder gp41. Unterschiedliche Virusstämme benötigen für die Endozytose unterschiedliche Chemokin-Rezeptoren.

Der Vermehrungszyklus von HIV beginnt mit der Bindung von gp120 an CD4-Rezeptoren (Membranfusion; Abb. 2, **A**).¹⁷ Nach einer Bindung von gp120/ gp41 an einen Co-Rezeptor verschmilzt das Virus mit der Humanzelle und führt dabei das Nucleocapsid unter teilweisem Abbau seiner Proteinhülle (p24) in die Zelle ein. In diese ergießen sich nun die Virus-RNA, die Protease (p10), die Integrase (p32) und die Reverse Transkriptase (p66/ 51) (Freisetzung des Virusinhalts; Abb. 2, **B**). Anschließend wird mit Hilfe der Reversen Transkriptase die Virus-RNA in sog. Provirus-DNA umgeschrieben. Die Reverse Transkriptase besitzt die Eigenschaften eines multifunktionellen Enzym-Komplexes^{13, 18} und wirkt als RNA-abhängige DNA-Polymerase [(+)RNA→(-)DNA], als Ribonuclease H (Hydrolyse von (+)RNA) und als DNA-abhängige DNA-Polymerase [(-)DNA→(+)-DNA] (Erzeugung einer (+)RNA-(-)DNA-Hybridhelix; Abb. 2, **C**). Die Reverse Transkriptase erzeugt aus der (+)RNA-(-)DNA-Hybridhelix virale doppelsträngige DNA; Abb. 2, **D**).

Die RT besitzt keine „Korrektur-Lese-Funktion“, so dass die Reverse Transkriptase extrem fehleranfällig ist und dadurch „Kopien minderer Qualität“ produziert (ca. 1 von 10 000 Basen wird falsch abgelesen, woraus eine Punkt-Mutation folgt).¹³ Daher vermehrt sich HIV mit sehr hohen Mutationsraten, das bei HIV-Infizierten zu einem breiten HIV-Spektrum an Subtypen führt, das nachteiligerweise eine Behandlung extrem erschwert.

Nach der Provirus-DNA-Bildung erfolgt deren Einbau an beliebiger Stelle der zellulären DNA mittels der viralen Integrase (Abb. 2, **E**). Erst durch die Transkriptionsfaktoren wird das Signal zur Produktion von mehreren Kopien neuer Virus-RNA gegeben.

Die Maschinerie der Wirtszelle produziert daraufhin virale RNA und durch Transkription und Translation virale Proteine, wie die Protease und die Vorläuferproteine der Integrase und der Reversen Transkriptase (Produktion von viraler RNA, Proteinen, Protease und integralen Membranproteinen gp120/ gp41; Abb. 2, **F**). Aus diesen Bestandteilen werden die Virionen an der Plasmamembran zusammengesetzt. Die Viruskerne stülpen sich aus der Wirtszellmembran und neue Viruspartikel knospen sich ab (Abb. 2, **G**). Während oder kurz nach dem Abknospungsprozess von der Wirtszelle durchlaufen diese Viruspartikel einen Reifungsprozess, bevor sie in der Lage sind, weitere Zellen zu infizieren (Abb. 2, **H**). Das mit eingeschlossene Enzym Protease spaltet dazu die Vorläuferproteine der Integrase und der Reversen Transkriptase an bestimmten Stellen in die entsprechenden aktivierten Enzyme. Weiterhin erfolgt ein Abbau der CD4-Rezeptoren der Wirtszelle, damit keine neu freigesetzten Viruspartikel an die alte Wirtszelle binden können. Diese beiden letzten Schritte beenden den Reifungsprozess, aus dem neue infektiöse Viruspartikel mit endgültiger Gestalt resultieren und der Vermehrungszyklus wieder von neuem durchlaufen werden kann („gereiftes“ und damit infektiöses Viruspartikel mit endgültiger Gestalt; Abb. 2, **I**).

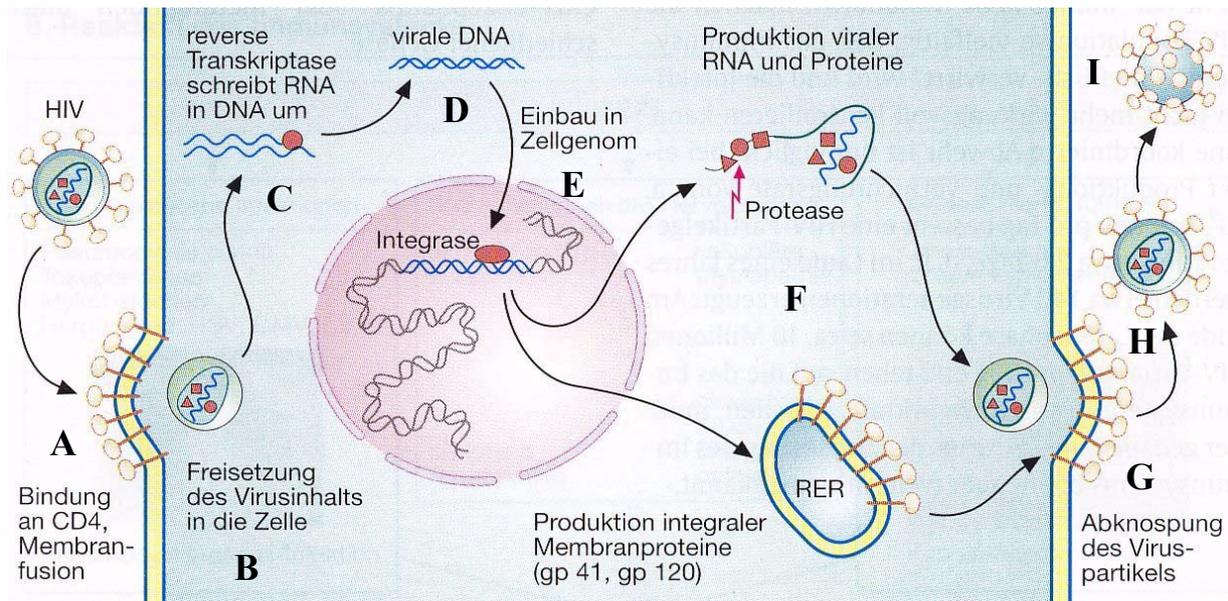


Abb. 2. Vermehrungszyklus von HIV in der Wirtszelle.¹⁵

1.3 Therapeutische Ansätze

Die HIV-Infektion und AIDS sind bisher nicht heilbar. Da jedoch die „asymptomatische Phase“, d. h. der Zeitraum zwischen Infektion und dem dritten Stadium der Krankheit seit 1996 durch Medikamente hinausgezögert werden kann, muss eine Diagnose „HIV-positiv“ nicht mehr das sichere Todesurteil bedeuten.¹⁹ Es wird geschätzt, dass eine infizierte Zelle etwa 200 Viren, d. h. ein HIV-Infizierter ca. 10^{10} bis 10^{11} Viruspartikel an einem Tag produziert.²⁰ Durch diese hohen Vermehrungsraten und durch die „Korrektur-Lese-Schwäche“ der Reversen Transkriptase entstehen unzählige Mutationen und Subtypen (Einteilung in drei Gruppen: M = „major“, hauptsächlich vorkommend, N = „new“, neu und O = „outlier“, Außenseiter; in der hauptsächlich vorkommenden Gruppe M existieren mindestens elf Subtypen derzeit), die für die Ausbildung von Resistenzen gegen bestimmte Medikamente verantwortlich sind. Je deutlicher es gelingt, die Viruslast zu senken desto geringer ist das Entwicklungspotenzial für Resistenzen. Aus diesem Grunde muss die Virusvermehrung einerseits so effektiv wie möglich, andererseits so lange wie möglich unterdrückt werden. Als Maxime gilt derzeit: „Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze durch eine optimierte Mehrfach-Therapie (Parallel-Behandlung mit mehreren Medikamenten) = keine Virusreplikation = keine Mutationen = keine Resistenzen = kein Ausbruch der AIDS-Erkrankung = verbesserte Lebensqualität des ein Leben lang HIV-Infizierten“.^{1, 19-21}

Daher versucht man bei einer Behandlung der HIV-Infektion gezielt in den oben beschriebenen Vermehrungszyklus (vgl. Kap. 1.2, Abb. 2) an vier strategischen Stellen einzugreifen:

a) Blockade der Bindungsstellen (gp120/ gp41) und der Co-Rezeptoren (vgl. Kap. 1.2), so dass die Verschmelzung (Fusion), also das „Andocken“ der Virusmembran an die Membran der Zielzelle, verhindert wird (Hemmung der Membranfusion, Fusionshemmer = Entry-Inhibitoren; Abb. 2, **A**). Die Virusvermehrung wird im frühesten Stadium schon außerhalb der Zelle blockiert.²²⁻²⁴

b) Blockade der viralen Reversen Transkriptase; sie führt dazu, dass das RNA-DNA-Übersetzungsprogramm gestört wird oder „fehlerhaftes Erbmaterial“ in die Provirus-DNA eingebaut wird. Ausführlicher wird im folgenden Kapitel darauf eingegangen. (Reverse-Transkriptase-Hemmer = RTIs; Abb. 2, **C** und **D**).

c) Blockade der viralen Integrase; sie verhindert den Einbau der Provirus-DNA ins Wirtszellgenom (Integrase-Hemmer; Abb. 2, **E**).

d) Blockade der viralen Protease; sie führt dazu, dass neu gebildete, unvollständige Viruspartikel zusammengebaut werden, die nicht mehr funktionsfähig und daher nicht infektiös sind. (Protease-Inhibitoren = PIs; Abb. 2, **F**).

Aufgrund der sehr hohen Mutationsrate von HIV-1 bilden sich für die zugelassenen Inhibitor-Klassen b) bis d) mehr oder weniger schnell Resistenzen aus, die am wirkungsvollsten in einer optimierten Kombinationstherapie (auch als HAART = HochAktive AntiRetrovirale Therapie¹⁹ bezeichnet) aus allen vier Inhibitor-Typen a) bis d) bekämpft werden können.^{7, 17, 20, 22, 23, 25}

1.4 Reverse Transkriptase Inhibitoren (RTI)

Die Reverse Transkription ist einer der vier strategischen Schlüsselschritte im Replikationszyklus von HIV und daher einer der meistverfolgten Therapieansätze, um den Vermehrungszyklus zu unterbrechen (vgl. Kap. 1.2, Abb. 2, **C** und **D** und Kap. 1.3), zudem die RT das am intensivsten untersuchte Enzym im Zusammenhang mit der Replikation von HIV ist. Die Reverse-Transkriptase-Inhibitoren lassen sich weiter in „Nucleosidanalogue Rreverse-Transkriptase-Inhibitoren“ (NRTIs), „Nucleotidanalogue Rreverse-Transkriptase-Inhibitoren“ (NtRTIs) sowie in „Non-Nucleosidische Rreverse-Transkriptase-Inhibitoren“ (NNRTIs) einteilen. Die Unterschiede werden im Folgenden erläutert.

1.4.1 Nucleosidanaloge Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und Nucleotidanaloge Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NtRTIs)

1987 wurde »Zidovudin« als erster Nucleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Inhibitor AZT[®] bzw. Retrovir[®], der ein Nucleosid-Antimetabolit mit „falschem“ Zucker ist, eingeführt.^{23, 26}

Sowohl die Nucleosidanalogen (NRTIs), als auch die Nucleotidanalogen (NtRTIs) RTIs sehen den echten DNA-Bausteinen sehr ähnlich. Sie sind aber am Zucker-Gerüst oder auch an der Base synthetisch modifiziert und imitieren somit „falsche“ Bausteine. In der infizierten Zelle werden diese Verbindungen durch zelleigene Kinasen sukzessive vom 5'-Monophosphat in das 5'-Triphosphat, die „aktive Form“ überführt, bevor sie durch die Reverse Transkriptase in die neugebildete Provirus-DNA eingebaut werden.²⁷

Da in diesem „falschen Zucker“ die OH-Gruppe in der 3'-Position als Anschlussstück fehlt, kommt es nach dem Einbau der NRTIs zum Kettenabbruch. Die Folge ist eine kompetitive Hemmung der Reversen Transkriptase.^{22, 26} Nicht-infizierte Zellen werden nicht vor einer Infektion geschützt, infizierte jedoch an der Produktion neuer Viren gehindert. Die Strukturen einiger in Deutschland zugelassener NRTIs veranschaulicht Abb. 3.

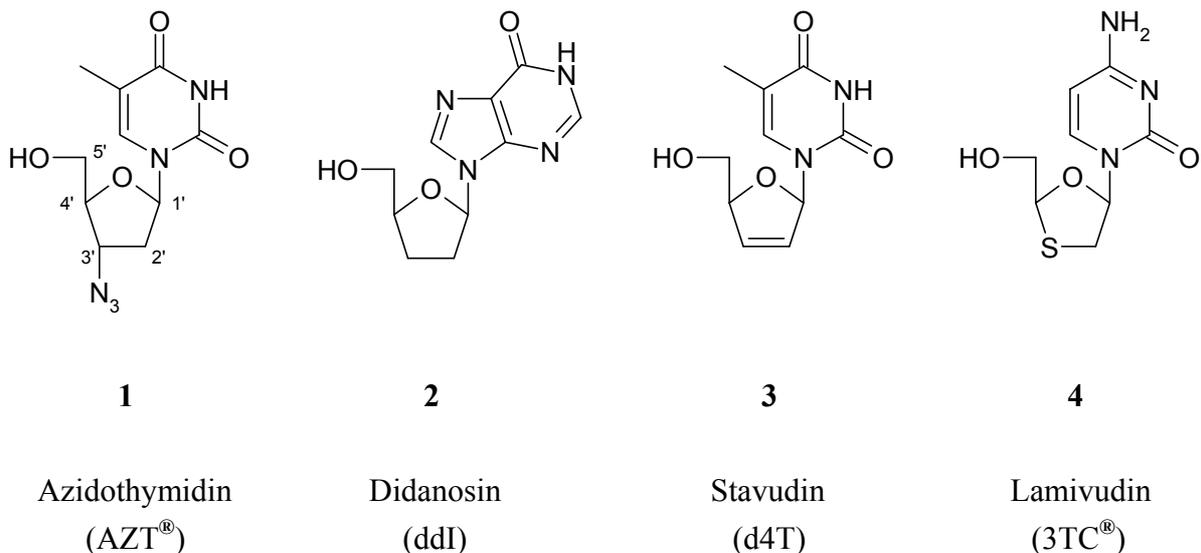


Abb. 3. In Deutschland zugelassene Nucleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs).

Die Nucleotidanaloga sind eine Weiterentwicklung der Nucleosidanaloga, da erstere schon in der 5'-Position des „falschen Zuckers“ monophosphoryliert sind und somit den ersten von drei Aktivierungsschritten schon durchlaufen haben.

Der Nachteil dieser Medikamente sind die leider oft schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Anämien (AZT[®] **1**), Neuropathien (d4T **3**, 3TC[®] **4**) oder sogar akute Pankreatitis (ddI **2**).

Ein weiterer Nachteil ist die schnelle Entwicklung von Resistenzen gegen einen Wirkstoff infolge der hohen Mutationsrate von HIV. Daher ist eine bessere Therapie die Parallel-Behandlung mit verschiedenen Wirkstoff-Kombinationen wie z. B. AZT[®] + ddI, AZT[®] + 3TC[®] oder AZT[®] + ddC, die in Studien bei HIV-Positiven das Fortschreiten der Immunschwäche verzögerten, das Auftreten von AIDS-definierten Infektionen verminderten und die Lebenserwartung erhöhten.²⁴

1.4.2 Non-Nucleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Anders als die Nucleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wirken die Non-Nucleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs),²⁸ welche die Reverse Transkriptase von HIV-1 nicht-kompetitiv an einem allosterischen Zentrum hemmen, indem sie eine Konformationsänderung im aktiven Zentrum der Reversen Transkriptase bewirken. Durch diesen Mechanismus der NNRTIs und ihre Spezifität auf die Reverse-Transkriptase von HIV-1 (jedoch nicht HIV-2) sollten die Nebenwirkungen geringer sein als bei Nucleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. Jedoch stellen sich in Monotherapie bei hoch HIV-1 spezifischen NNRTIs schneller Resistenzen ein als bei den NRTIs.^{7, 25}

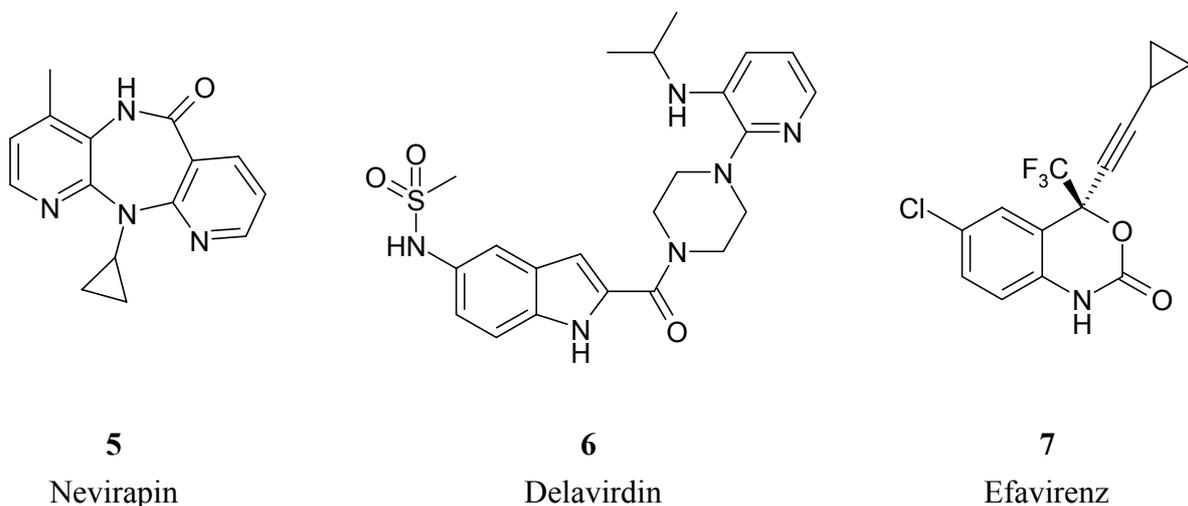


Abb. 4. In Deutschland zugelassene Non-Nucleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs).

1996 wurde »Nevirapin« als erster Nicht-Nucleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Inhibitor Viramun[®] eingeführt.²³

Abb. 4 zeigt in Deutschland zugelassene Non-Nucleosidanalogue Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs).

Um die Wirksamkeit bestimmter RTIs zu vergleichen, wurden *in vitro* zwei Kenngrößen ermittelt.²⁹

IC_{50} kennzeichnet diejenige inhibitorische Konzentration, die die Lebensfähigkeit von nicht infizierten Zellen zu 50% hemmt. EC_{50} bezeichnet die effektive Konzentration, die die Virusproduktion zu 50% hemmt. Aus diesen beiden Werten lässt sich der sog. „Therapeutische Index“ TI als Quotient aus IC_{50} und EC_{50} berechnen.

	AZI®	ddI	d4T	3TC®	5	6	7
$IC_{50}/\mu\text{M}$	> 50	1 000	70	> 363	320	10	80 [#]
$EC_{50}/\mu\text{M}$	0.05	8	0.009	0.18	0.04	0.0001	0.0015*
TI	> 1 000	125	78 000	> 2 016	8 000	100 000	80 000

Tabelle 2. EC_{50} , IC_{50} und TI der in Deutschland zugelassenen Reverse-Transkriptase-Hemmer. * EC_{95} ; # Zytotoxische Anzeichen.²⁹

Aus Röntgen-Strukturen diverser RT-Ligand-Komplexe geht hervor, dass sich die Bindungstasche für NNRTIs sehr flexibel an diese Substrate anpasst,³⁰ so dass eine Vorhersage von neuen Non-Nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren mit den Methoden des strukturbasierten Wirkstoffdesigns dadurch nahezu unmöglich ist.

1.4.3 Naturstoffe als Reverse Transkriptase-Inhibitoren

Die Natur stellt einen fast unerschöpflichen Schatz für neue Leitstrukturen und davon inspirierte Wirkstoffe dar, aus denen wiederum oft neue Medikamente gegen die verschiedensten Krankheiten gewonnen werden. Dieser Grund berechtigt zu der Hoffnung, dass auf diesem Wege auch in Zukunft aus dem großen „Pool“ an Naturstoffen neue Wirkstoffe gegen HIV gefunden werden können. So wird gezielt nach neuen RTIs gesucht, die bessere, wirksamere und oft mit weniger Nebenwirkungen behaftete Alternativen darstellen.

Ein interessantes Beispiel sind die aus *Calophyllum lanigerum* (Baum im tropischen Regenwald Malaysias) isolierten Naturstoffe Calanolid A **8** und B **9**, die die Reverse Transkriptase hemmen.^{29, 31} Diese beiden Calanolide inhibieren selektiv sowohl die RNA-abhängige DNA-Polymerase, als auch die DNA-abhängige DNA-Polymerase (vgl. Kap. 1.2, Abb. 2, C und D) und stellen somit natürliche NNRTIs mit einem neuen Wirkmechanismus dar.³²

Sehr interessant ist unter diesem Gesichtspunkt, dass mittels der kombinatorischen Chemie eine Vielzahl von Calanolid-Analoga erzeugt wurden, wobei keines eine größere *anti*-HIV-Aktivität als der reine Naturstoff selbst besitzt.^{33, 34}

Ebenso interessant ist die Tatsache, dass nur (+)-Calanolid A **8** und (-)-Calanolid B **9** (Abb. 5), nicht aber die enantiomeren Verbindungen wirksam gegen HIV-1 sind.³⁵

Eine strukturelle Verwandtschaft von Calanolid A und B besteht zu den Inophyllinen, die statt der Propylgruppe eine Phenylgruppe besitzen (Calanolid A **8** und B **9** sowie Inophyllin B **10** und P (hier nicht gezeigt) sind Diastereomere bezüglich der sekundären Alkoholfunktion).³⁶

Abb. 5 vergleicht die Strukturen der Cumarin-Derivate (+)-Calanolid A **8** und (-)-Calanolid B **9** mit dem Phenyl-Analogon Inophyllin B **10**.

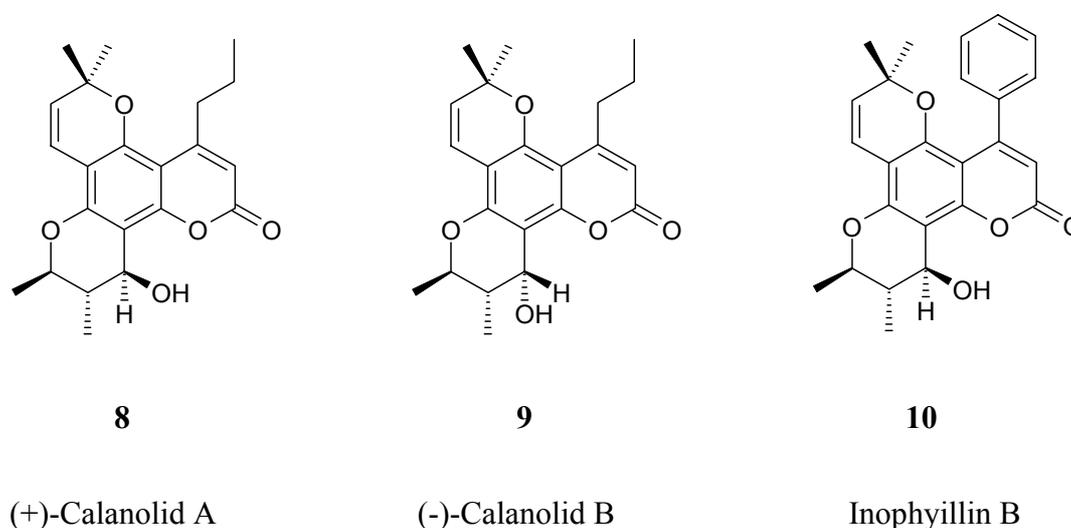


Abb. 5. Die Naturstoffe Calanolid A **8** und B **9** wirken wie Inophyllin B **10** als potente Non-Nucleosidanalogue Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs).^{31, 36}

	8	9	10	Inophyllin P
IC ₅₀ / μM	20	15	55	25
EC ₅₀ / μM	0.1	0.4	1.4	1.6
TI	200	37	39	16

Tabelle 3. EC₅₀, IC₅₀ und TI von nativen NNRTIs, die sich in verschiedenen Stadien der klinischen Phase befinden.^{24, 29}

Aus diesem Grund können neue NNRTIs entweder durch Modifikation von schon bekannten *anti*-HIV-aktiven Wirkstoffen mit Hilfe der kombinatorischen Chemie oder durch *trial and error*, also Tests neuer Naturstoffe gefunden werden. In die letzte Kategorie gehören Naturstoffe wie die Mniopetale oder die Kuehneromycine, auf die nach dem kurzen Überblick über den aktuellen Stand der AIDS-Forschung genauer eingegangen wird.

2 Aktueller Stand der AIDS-Forschung

2.1 Heutiger Stand der verfügbaren antiretroviral wirksamen Medikamente^{22, 23}

Einen sehr effizienten Ansatz die Virusvermehrung zu unterbinden, eröffnet die Gruppe der Fusionshemmer, die 2003 neu hinzugekommen ist. Anders als die bisherigen *Anti-HIV-Medikamente* verhindert der Fusionshemmer »Enfuvirtide« den Eintritt des Viruscapsids in die gesunde Immunzelle, indem sie die Verschmelzung der Membranen von Virus und Zielzelle durch Besetzung der Bindungsstellen verhindert (Fusionshemmung siehe Kap. 1.3).²²⁻²⁴ Die Wirkmechanismen dieser antiretroviralen Medikamente werden in Tabelle 4 nochmals verdeutlicht.

Wirkstoffgruppe	Vertreter und Marken	Wirkmechanismus
Nucleosidische/nucleotidische reverse Transkriptase-Inhibitoren	»Zidovudin« (Retrovir [®]) »Didanosin« (Videx [®]) »Zalcitabin« (Hivid [®]) »Stavudin« (Zerit [®]) »Lamivudin« (Epivir [®]) »Abacavir« (Ziagen [®]) »Tenovofir« (Viread [®])	Nucleosidanaloge (wie z.B. »Azidothymidin«) werden statt des Originals in die DNA eingebaut und bewirken Kettenabbruch → kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase
Protease-Inhibitoren	»Ritonavir« (Norvir [®]) »Indinavir« (Crixivan [®]) »Saquinavir« (Fortquase [®] , Invirase [®]) »Nelfinavir« (Viracept [®]) »Amprenavir« (Agenerase [®]) »Lopinavir«/»Ritonavir« (Kaletra [®])	Ohne Protease können die großen Vorproteine nicht zum Endvirus zusammgebaut werden. Es entstehen nicht-funktionierende, nicht-infektiöse Virionen.
Nicht-Nucleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren	»Nevirapin« (Viramun [®]) »Efavirenz« (Stocrin [®])	Sie hemmen die reverse Transkriptase nicht-kompetitiv und werden nicht in die DNA-Kette eingebaut.
Fusionshemmer	»Enfuvirtide« (Fuzeon [®])	Sie verhindern die Fusion der HI-Viren mit der Oberfläche der Helferzellen. Sie blockieren damit die Virusvermehrung im frühesten Stadium.

Tabelle 4. Heutiger Stand der verfügbaren antiretroviral wirksamen Medikamenten(gruppen)

2.2 Neueste Ergebnisse anhand eines aktuellen Beispiels²²

Im Jahre 2003 wurde in der Schweiz als erstes europäisches Land der Fusionshemmer »Enfuvirtide« als Fuzeon[®] zugelassen.

»Enfuvirtide« ist der erste antiretrovirale Wirkstoff, der den Eintritt des HI-Virus in die CD4⁺-T-Lymphozyten (T-Helferzellen) verhindert bzw. blockiert (vgl. Kap. 1.2, Abb. 2, A). Diese Blockade wird durch ein kleines Peptid bewirkt, das die Fusion des Virus mit der CD4-Zellmembran unterbindet, in dem es an das Glycoprotein gp41 der HIV-Hülle bindet. Dadurch werden konformative Änderungen verhindert, die das HIV benötigt, um in die Wirtszelle einzudringen.²³

Chemie und Wirkungsweise: »Enfuvirtide«, ein Peptid mit 36 Aminosäuren, wird vollsynthetisch in einem 106-stufigen Verfahren hergestellt. Bei den bisherigen antiretroviralen Wirkstoffen reichen 8 bis 12 Stufen aus. Während der aufwändigsten Peptidsynthese in der Geschichte der industriellen Peptidchemie werden aus 45 000 kg Ausgangsmaterial in mehreren Monaten nur 1 000 kg »Enfuvirtide« gewonnen. Das Ausmaß an apparativem Aufwand lässt sich an Hand der chromatographischen Reinigungssäule mit 80 cm Durchmesser ablesen. Derzeit erlaubt die Herstellkapazität bis Ende 2003 nur die Behandlung von 12 000 bis 15 000 Patienten, davon 8 000 bis 10 000 in den USA. Die für 2005 geplante Jahreskapazität beträgt 3 200 kg, welche die jährliche Behandlung von ca. 40 000 HIV-Patienten sichern wird.

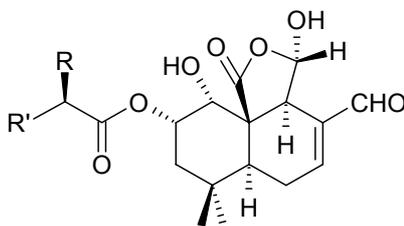
3 Sesquiterpene/ Norsesquiterpene mit *anti*-HIV-Aktivität

Am Beispiel von »Enfuvirtide«, lässt sich der synthetische und finanzielle Aufwand erahnen, der sich hinter der Entwicklung eines neuen derartig „designten“ Medikaments verbirgt, den sich nur große Pharma-Konzerne leisten können. Aus diesem Grunde erscheint als alternativer Ansatz dazu der Aufwand gerechtfertigt und ökonomisch sinnvoll, nach neuen bzw. natürlichen antiretroviralen Wirkstoffen mit weniger Synthesestufen zu suchen, um geeignete Kandidaten zu finden. Diesen Sachverhalt nahmen verschiedene Arbeitsgruppen zum Anlass, um aus natürlichen Quellen (Mikroorganismen, Pilzen, Pflanzen, Tieren, u. a.) neue Substanzen zu isolieren und zu charakterisieren, welche die Vermehrung von HIV inhibieren sollen. Einige Sesquiterpene/ Norsesquiterpene mit *anti*-HIV-Aktivität werden im Folgenden kurz vorgestellt.

3.1 Mniopetale

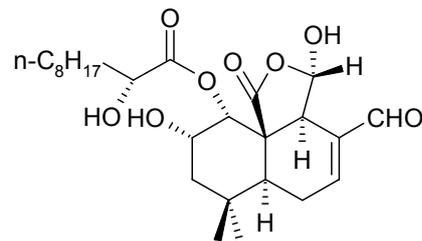
1993 wurde von Anke, Steglich und Mitarbeitern³⁷⁻³⁹ aus dem Kulturfiltrat des Pilzes *Mniopetalum* sp. 87256 im Rahmen ihrer Suche nach neuen Reverse-Transkriptase-Hemmern aus Basidiomyceten über die Isolierung und Strukturaufklärung sechs neuer Substanzen berichtet. Die in Abb. 6 dargestellten Sesquiterpene erhielten die Namen Mniopetal A-F.

Aus 17 l Kulturfiltrat dieses Pilzes aus Canada ließen sich durch mehrmalige Chromatographie 23.4 mg Mniopetal A **11**, 19.3 mg Mniopetal B **12**, 4.0 mg Mniopetal C **13**, 2.7 mg Mniopetal D **14**, 5.6 mg Mniopetal E **15** und 5.2 mg Mniopetal F **16** isolieren.



11/ 12/ 13

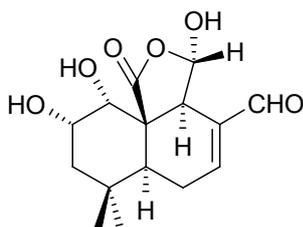
Mniopetal A/ B/ C



14

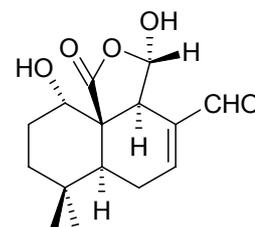
Mniopetal D

	R' =	R =
Mniopetal A 11	n-C ₈ H ₁₇	OAc
Mniopetal B 12	n-C ₈ H ₁₇	OH
Mniopetal C 13	n-C ₆ H ₁₃	OH



15

Mniopetal E

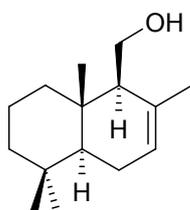


16

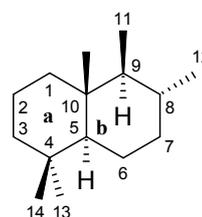
Mniopetal F

Abb. 6. Strukturen der Mniopetale A-F **11-16**.

In ihrer strukturellen Verwandtschaft leiten sich die Mniopetale von dem Skelett des bicyclischen Sesquiterpens (-)-7-Drimen-11-ol **17** ab, welches ein Driman-Gerüst **18** aufweist und sich vom Stammkohlenwasserstoff $5\alpha,8\alpha,9\beta,10\beta$ -Driman ableitet (das in Petroleum zu finden ist), das ein *trans*-Decalin-Derivat ist (Abb. 7).

**17**

Drimenol

**18**

Driman

Abb. 7. Strukturen von Drimenol **17** und Driman **18**.

Im Jahr 1948 isolierte Appel aus den Rinden des südamerikanischen Strauchs *Drimys winteri* das Drimenol, welches wachstumsregulatorische Eigenschaften besitzt.⁴⁰ Drimane zeigen vielfältige biologische und pharmakologische Eigenschaften und wurden in Pflanzen, Schimmelpilzen und maritimen Organismen gefunden.^{41, 42}

Die Biosynthese des Driman-Gerüsts dürfte über eine konzertierte Cyclisierung einer Farnesyl-Vorstufe wie Farnesyl-Pyrophosphat **19** verlaufen, wie in Abb. 8 dargestellt, und wird durch einen elektrophilen Angriff initiiert.⁴³

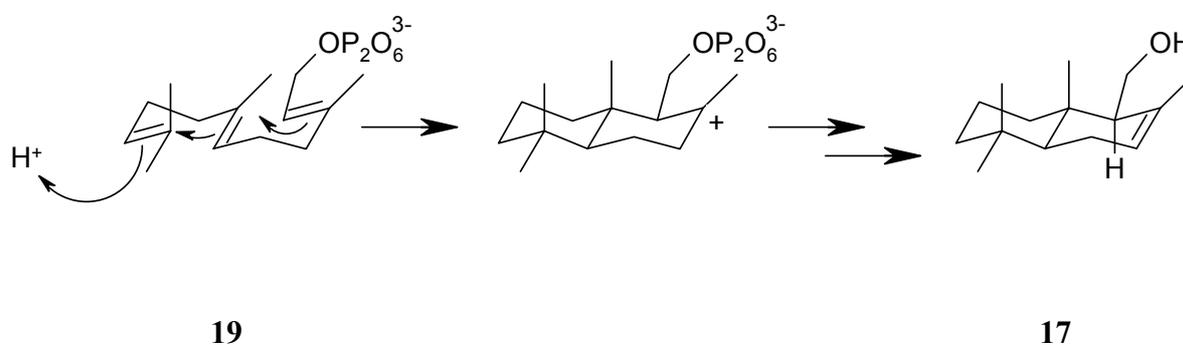
**19****17**

Abb. 8. Biosynthese von Drimenol **17**.

Vergleicht man die Mniopetale mit den anderen bisher bekannten Driman-Sesquiterpenen, so fällt auf, dass erstere ein neuartiges Substitutionsmuster besitzen und auf engem Raum eine hohe Dichte an funktionellen Gruppen aufweisen (Ester, Lacton, Halbacetal, α,β -ungesättigter Aldehyd, Alkohol, 2 quartäre Zentren sowie 5-7 Chiralitätszentren bei insgesamt nur 15 Kohlenstoff-Atomen).

3.1.1 Biologische und pharmakologische Eigenschaften der Mniopetale

Die auffälligste und interessanteste biologische Eigenschaft der Mniopetale A-F **11-16** ist die Hemmung der Vermehrung von HIV durch Inhibierung der Reversen Transkriptase. Neben der Reversen Transkriptase von HIV-1 blockieren diese Naturstoffe auch die Reverse Transkriptase von AMV (Avian Myeloblastosis Virus) und von MMuLV (Moloney Murin Leukemia Virus), sowie die RNA-abhängige RNA-Polymerase von VSV (Vesicular Stomatitis Virus).⁴⁴ Bei der Hemmung der Reversen Transkriptase von HIV-1 fällt auf, dass eine deutliche Wirkung nur dann beobachtet wird, wenn die Tests mit dem natürlichen heteropolymeren Templat durchgeführt werden. Die ermittelten EC_{50} -Werte sind in Tabelle 5 aufgelistet.⁴⁵

Substanz	EC_{50} (AMV)	EC_{50} (MMuLV)	EC_{50} (HIV-1)	EC_{50} (VSV)
Mniopetal A 11	41	4	> 197	61
Mniopetal B 12	42	1.7	91	51
Mniopetal C 13	93	7	190	50
Mniopetal D 14	77	6	54	48
Mniopetal E 15	> 338	59	140	> 338
Mniopetal F 16	> 320	30	30	63

Tabelle 5. EC_{50} -Werte (μ M) der Mniopetale A-F **11-16** für die Hemmung der verschiedenen Reversen Transkriptasen von AMV, MMuLV, HIV-1 sowie der RNA-abhängigen RNA-Polymerase von VSV.

Nach den positiven Befunden einer mehr oder weniger starken Hemmwirkung der Mniopetale auf die Reverse Transkriptase von HIV-1, wurden auch Testreihen durchgeführt, um die inhibitorischen Eigenschaften an der Reversen Transkriptase von HIV-2 zu bestimmen. Die entsprechenden EC_{50} -Werte liegen zwischen 111 μ M und 321 μ M.³⁷ Außerdem wurden Tests an Zellkulturen mit HIV-1 infizierten Zellen (T-Lymphozyten) durchgeführt, die jedoch keine *anti*-HIV-Wirkung erkennen ließen.

Weiterhin war es interessant zu klären, ob die Mniopetale die zellulären DNA-Polymerasen, also auch die DNA-Synthese inhibieren, da die Reverse Transkriptase zu den DNA-Polymerasen zählt.^{13, 37} So zeigen die Mniopetale A-D **11-14** eine Inhibition der DNA-, RNA-

und der Proteinsynthese, wobei die IC_{50} -Werte zwischen $20 \mu\text{M}$ und $29 \mu\text{M}$ liegen. Bei Mniopetal E **15** liegt der IC_{50} -Wert für die Hemmung der DNA- und RNA-Synthese bei $68\text{--}84 \mu\text{M}$ und der IC_{50} -Wert für die Inhibierung der Proteinsynthese beträgt ca. $34 \mu\text{M}$.⁴⁵

Die Ergebnisse belegen, dass die Mniopetale keine Selektivität bezüglich der Hemmung der Reversen Transkriptase aufweisen, was den Schluss nahe legt, dass diese Naturstoffe auch die zellulären DNA-Polymerasen hemmen.

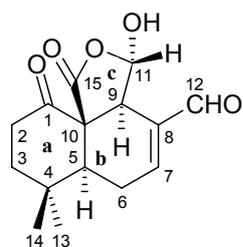
Außer den inhibitorischen Eigenschaften zeigen die Mniopetale auch noch cytotoxische, hämolytische, sowie antimikrobielle Aktivität. Die IC_{50} -Werte liegen auffallend höher als die der anderen Wirkungen, mit Ausnahme eines *Streptomyces*-Stammes, bei dem die Mniopetale A-D **11-14** das Wachstum dieser Spezies schon bei Konzentrationen zwischen $0.22 \mu\text{M}$ und $2.4 \mu\text{M}$ hemmen. Bei Mniopetal E **15** wird dieser IC_{50} -Wert erst bei $169 \mu\text{M}$ erreicht und bei Mniopetal F **16** erst bei $71 \mu\text{M}$.

Der Ames-Test⁴⁶ mit *Salmonella typhimurium* wird sehr häufig benutzt, um mutagene, bzw. carcinogene Risiken von Chemikalien, bzw. Wirkstoffen abzuschätzen. Dieser Bakterien-Test auf Mutagenität ist schnell und billig durchzuführen und ergänzt epidemiologische Untersuchungen, sowie Tierversuche, die zeitraubender, mühsamer und viel teurer sind.⁴⁷ In diesem Test erschienen die Mniopetale im Bereich von $35 \mu\text{M}$ bis $197 \mu\text{M}$ negativ. Das bedeutet, dass sie keine mutagenen Eigenschaften besitzen.⁴⁵

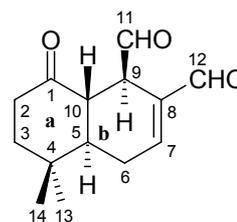
Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Hemmwirkung auf die Reverse Transkriptase von HIV-1 die Mniopetale zu interessanten Kandidaten für eine Totalsynthese werden lässt. Auf Sequenzen der sowohl variablen als auch eleganten Synthesestrategie, mit der Mniopetal E⁴⁸ bzw. F⁴⁹ erfolgreich synthetisiert wurden, wird später eingegangen.

3.2 Kuehneromycine

1995 wurde von Anke, Steglich und Mitarbeitern⁵⁰ aus dem Kulturfiltrat des tasmanischen Basidiomyceten *Kuehneromyces* sp. 8758 die Isolierung und Strukturaufklärung zweier neuer Substanzen berichtet, bei denen es sich um ein neues Sesquiterpen, sowie ein neuartiges Norsesquiterpen handelt. Die Verbindungen, die im Rahmen des Projekts auf der Suche nach neuen natürlichen Hemmstoffen der Reversen Transkriptase verschiedener Retroviren gefunden wurden, werden als Kuehneromycin A **50** und Kuehneromycin B **54** bezeichnet, wie in Abb. 9 dargestellt.

**50**

Kuehneromycin A

**54**

Kuehneromycin B

Abb. 9. Strukturen der Kuehneromycine A **50** und B **54**.

Bei Kuehneromycin A **50** handelt es sich um ein Driman-Sesquiterpen, welches strukturell eng mit Mniopetal F **16** verwandt ist. In **50** ist die sekundäre Alkohol-Funktion des Mniopetals F **16** zum Keton oxidiert. Wird formal der Ring **c** des Kuehneromycins A an der Halbacetal-Funktionalität geöffnet und CO₂ abgespalten, so gelangt man formal zu Kuehneromycin B **54**, das ein Decarboxylierungsprodukt von Kuehneromycin A **50** ist und daher ein Norsesquiterpen.

3.2.1 Biologische Eigenschaften der Kuehneromycine

Ähnlich den Mniopetalen hemmen auch die Kuehneromycine die Reverse Transkriptase von AMV, MMuLV und HIV-1. Bei der Hemmung der Reversen Transkriptase von HIV-1 fällt auf, dass eine deutliche Wirkung nur dann beobachtet wird, wenn die Tests mit dem natürlichen heteropolymeren Templat durchgeführt werden. Die ermittelten IC₅₀-Werte sind in Tabelle 6 aufgelistet.^{45, 50}

Substanz	IC ₅₀ (AMV)	IC ₅₀ (MMuLV)	IC ₅₀ (HIV-1)
Kuehneromycin A 50	125	18	54
Kuehneromycin B 54	43	22	65

Tabelle 6. IC₅₀-Werte (μM) der Kuehneromycine A **50** und B **54** für die Hemmung der verschiedenen Reversen Transkriptasen von AMV, MMuLV sowie HIV-1.

Die Kuehneromycine beeinflussen im Gegensatz zu den Mniopetalen die zellulären DNA- und RNA-Polymerasen praktisch nicht. Eine schwache Hemmung wird nur bei 360 μM gefunden.

Außer den inhibitorischen Eigenschaften der Reversen Transkriptase zeigen die Kuehneromycine auch eine ausgeprägte cytotoxische Eigenschaft, jedoch nur ein geringe antimikrobielle und antifungale Aktivität.

Eine andere interessante Eigenschaft des Kuehneromycins B **54** ist die Hemmung der Blutplättchenaggregation, die durch verschiedene Substanzen induziert wird. So liegen die IC₃₀-Werte (Humane Blutplättchen) bei 43 µM (ADP, Arachidonsäure und Ristocetin), bei 21 µM (Kollagen) und bei 3 µM (Thrombin). Daraus folgt, dass Kuehneromycin B bevorzugt den Thrombin-Rezeptor inhibiert.⁵⁰

Besondere Eigenschaften hinsichtlich der Hemmung der Reverse Transkriptase zeigten neben den Zielmoleküle Mniopetal F **16** und Kuehneromycin A **50** deren fünf Vorstufen. Dabei erstaunt, dass alle getesteten Substanzen eine höhere Wirksamkeit (Faktor 30 bis 200) als die isolierten Naturstoffe **16** und **50** aufweisen.⁴⁵

Während mittels der kombinatorischen Chemie eine Vielzahl von Calanolid-Analoga erzeugt wurden, wobei keines eine größere *anti*-HIV-Aktivität als der reine Naturstoff besitzt (Kapitel 1.4.3),^{33, 34} zeigt sich hier, dass die mit einer lipophilen Schutzgruppe modifizierten Vorstufen deutlich wirksamer als der Naturstoff selbst waren.^{45, 51}

3.2.2 Panudial

Panudial **55** ist, wie in Abb. 10 gezeigt, ein Diastereomer (C-9, C-10) von Kuehneromycin B **54**, welches sich im Gegensatz zu diesem vom bicyclischen *cis*-Decalin-Skelett ableitet. Im Jahr 1994 wurde dieses Norsesquiterpen, welches ebenfalls die Blutplättchenaggregation hemmt, aus dem Kulturfiltrat des australischen Basidiomyceten *Panus* sp. 9096 von Anke, Hansske und Mitarbeitern isoliert.⁵² Die IC₃₀-Werte (Humane Blutplättchen) liegen bei 25.5 µM (ADP, Arachidonsäure), bei 128 µM (Ristocetin), bei 21 µM (Kollagen) und bei 64 µM (Thrombin).

Im Gegensatz zu Kuehneromycin B **54** ist Panudial **55** nur ein schwacher Inhibitor der Reversen Transkriptase. Die antimikrobiellen und antifungalen Eigenschaften sind ebenfalls nur schwach ausgeprägt.⁵³

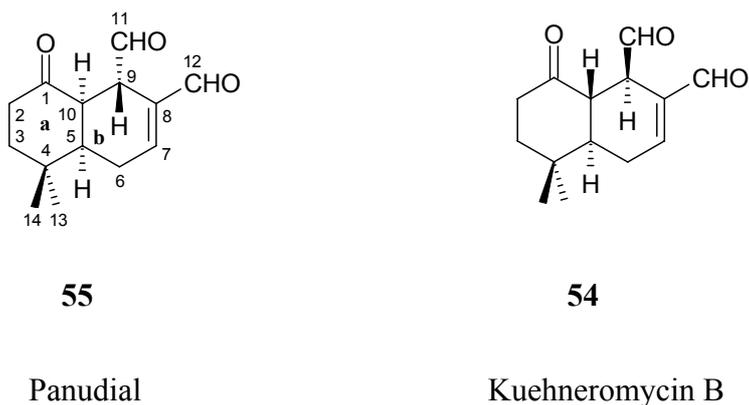


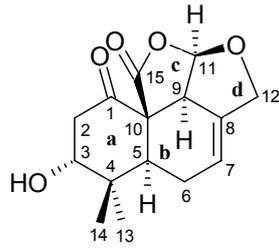
Abb. 10. Struktur von Panudial **55** im Vergleich zu Kuehneromycin B **54**.

3.3 Marasmone

Im Jahr 1989 wurde erstmalig von Ayer und Mitarbeitern^{54, 55} die Isolierung und Struktur- aufklärung von mehr als 20 neuartigen Inhaltsstoffen aus dem Kulturfiltrat des kanadischen Pilzes *Marasmius oreades* berichtet, bei denen es sich hauptsächlich um Sesquiterpene mit Driman-Skelett handelt. Diese neuen Pilzmetaboliten sind strukturell nahe verwandt mit den Mniopetalen und auch den Kuehneromycinen. Abb. 11 stellt die Hauptkomponenten Marasmon **20**, Anhydromarasmon **49**, Isomarasmon **21** und Dihydromarasmon **22** dar.

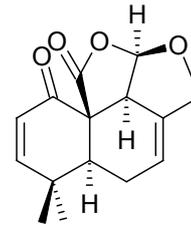
Im Gegensatz zu den Mniopetalen und Kuehneromycinen ist das Substitutionsmuster jedoch in Ring **a** dahingehend verändert, dass einerseits ein α,β -ungesättigtes Keton resultiert, andererseits in 1- bzw. 3-Position sekundäre Alkohol-Gruppen und Keton-Funktionalitäten sich gegenseitig abwechseln.

Weiterhin fällt der zusätzliche Ring **d** auf, der durch intramolekularen Ringschluss zustande kommt, indem C-12 der Mniopetale und Kuehneromycine zum primären Alkohol reduziert wurde, der mit Halbacetal-C-11 ein Acetal mit invertierter Konfiguration bildet. Diese formale Verwandtschaft zwischen den Mniopetalen und Marasmonen ist in Abb. 12 veranschaulicht.



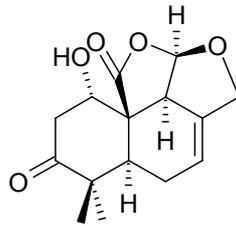
20

Marasmon



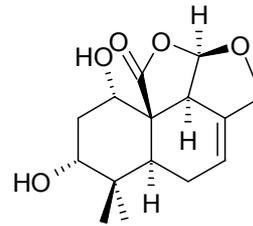
49

Anhydromarasmon



21

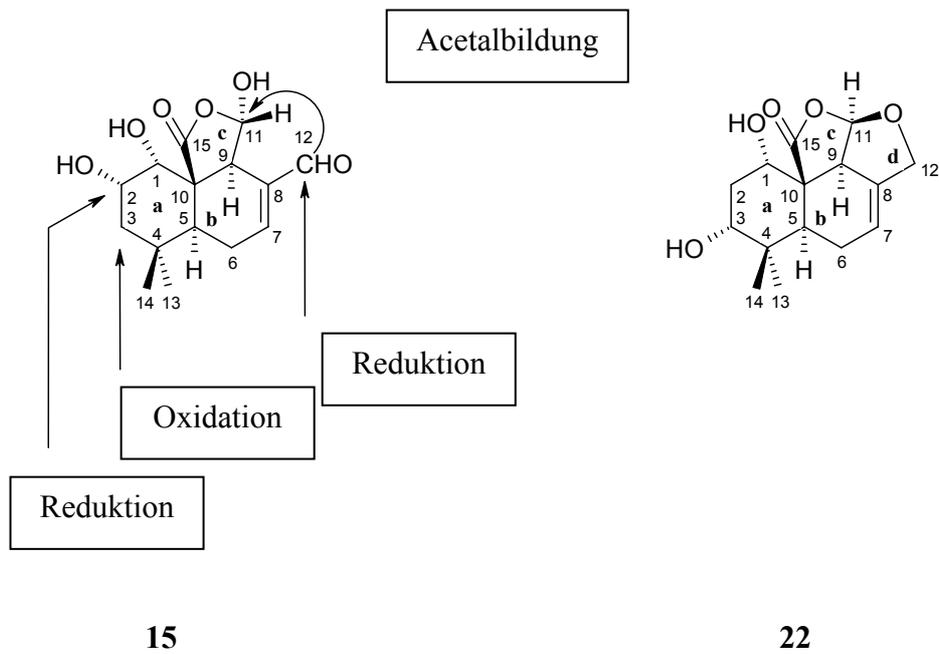
Isomarasmon



22

Dihydromarasmon

Abb. 11. Strukturen der Marasmone 20, 49, 21 und 22, isoliert aus *Marasmius oreades*.^{54, 55}



15

22

Abb. 12. Struktureller Vergleich von Mniopetalen und Marasmonen.

Interessant ist aus stereochemischer Sicht, dass die Mniopetale und Marasmone alle dieselbe Absolutkonfiguration aufweisen, so dass wahrscheinlich auch auf eine biosynthetische Verwandtschaft geschlossen werden kann.^{41, 56}

3.3.1 Physiologische Wirkungen der Marasmone

Ayer und Mitarbeitern^{54, 55} stachen die sogenannten „Hexen-“ oder „Feen-Ringe“⁴¹ ins Auge (siehe Abb. 13), die durch *Marasmius oreades* (deutsch: „Nelkenschwindling“⁵⁷, „hartstieliges Dürrebein“^{58, 59}) verursacht werden.⁶⁰ Dieser Pilz (siehe Abb. 14) zählt zu den Hut- bzw. Ständerpilzen und wächst vornehmlich auf Rasenflächen und Golfplätzen in Canada, USA, Nord-, Osteuropa sowie Australien.^{II, 61}



Abb. 13. „Hexen-“ oder „Feen-Ring“ aus kreisförmig gewachsenen Mycel von *Marasmius oreades* (Durchmesser ca. 1 m).⁶²

^I Die Bezeichnung „Hexenring“ geht auf Erklärungsversuche aus dem Mittelalter zurück, die in den ringförmig angeordneten Fruchtkörpern einen nächtlichen Versammlungsplatz von Hexen und anderen „Schwammgeistern“ vermutet haben. Im angelsächsischen Sprachgebrauch wird von „witches' ring“ bzw. „fairy ring“ gesprochen, wobei hier bei Vollmond im Kreis tanzende Elfen das Auftreten dieser „Feen-Ringe“ verursachen sollen. Das Betreten solcher Flächen galt als besonders gefährlich, da geglaubt wurde, dass von dort eine Übertragung ansteckender Krankheiten erfolgen sollte.

^{II} *Marasmius oreades* breitet sich ausgehend von einzelnen Sporen strahlig in konzentrischen Kreisen (30 cm bis 10 m Durchmesser) aus und hinterlässt ein ringförmiges Muster, das aus verschiedenen Zonen besteht. Oft lässt sich beobachten, dass das kreisförmige Grasband in der Mitte abgestorben ist, sich nach außen bzw. innen hin in Zonen mit normalem und vermehrtem Graswachstum (dunkelgrüne Randzonen) abwechselnd unterteilt.



Abb. 14. Fruchtkörper von *Marasmius oreades*.⁶³

Aus diesen Beobachtungen heraus testeten Ayer et al. ihre isolierten Substanzen auf ihre Wirkung als Wachstumshemmer für Gräser. Tests, die eine *anti*-HIV-Aktivität dieser Substanzen zeigen, wurden damals nicht durchgeführt.

Aufgrund der stereochemischen Verwandtschaft der Marasmone zu den Mniopetalen und Kuehneromycinen besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Marasmone ebenfalls die Reverse Transkriptase von HIV-1 inhibieren.

Aus dieser Perspektive erscheinen die Marasmone als reizvolles Synthesziel mit Ausblick auf wichtige globale medizinische Herausforderungen unserer Zeit.

4 Aufgabenstellung

Im Hinblick auf eine effizientere und kostensparendere Behandlung der HIV-Infektion auf globaler Ebene (v. a. in Schwarz-Afrika südlich der Sahara, siehe Kap. 1) ist die Suche nach neuen bzw. mit weniger Nebenwirkungen behafteten Inhibitoren der Reversen Transkriptase von HIV-1 von großem Interesse. Da die konformativ flexible Bindungstasche der Reversen Transkriptase von HIV-1 eine gezielte Vorhersage neuer nicht-kompetitiver Inhibitoren verhindert, existieren nur zwei Ansätze zur Lösung dieses Problems:

- 1.) Entweder werden schon bekannte Hemmstoffe der Reversen Transkriptase, die sich im sogenannten unendlichen „Strukturraum“⁶⁴ etabliert haben, weiterentwickelt, d.h. weiteroptimiert oder modifiziert.
- 2.) Oder man ist durch Zufall darauf angewiesen, neue Inhibitoren der Reversen Transkriptase zu finden.

Da die Mniopetale und Kuehneromycine schon *anti*-HIV-Aktivität zeigen, existieren damit zwei potentielle Leitstrukturen, die sich strukturell z. T. wesentlich unterscheiden. Mit Hilfe der kombinatorischen Chemie sind damit „Mniopetal“- bzw. „Kuehneromycin-Bibliotheken“ realisierbar, die einen Zugang zu verbesserten Leitstrukturen bzw. potenteren Reverse Transkriptase-Inhibitoren ermöglichen könnten.

Ziele dieser Arbeit waren neben der Synthese von Kuehneromycin B **54**, die Isolierung und Charakterisierung noch nicht identifizierter Verbindungen, die bei den Decarboxylierungsreaktionen entstehen. Des Weiteren war eine effiziente Synthese von Panudial **55** auszuarbeiten. Überdies galt es, einen Zugang zu den Marasmonen analog den Synthesen der Mniopetale E **15** und F **16**, sowie des Kuehneromycins A **50** zu entwickeln. Der Syntheseweg sollte so variabel sein, dass einerseits Abwandlungen möglich werden sowie andererseits Anhydromarasmon **49** als Zielmolekül in enantiomerenreiner Form zugänglich wird. Damit sollten die spektroskopisch analysierten Absolutkonfigurationen dieser Zielmoleküle infolge ihrer Synthesen bestätigt werden.

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Synthese von Anhydromarasmon 49

Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu den Mniopetalen und Kuehneromycinen, die nachgewiesene *anti*-HIV-Wirkung aufweisen, erschien Anhydromarasmon **49** aus der Gruppe der Marasmonen als lohnenswertes Syntheseziel (vgl. Kap. 3.3). Die bei der Synthese von Anhydromarasmon **49** entstehenden neuen Zwischenstufen könnten, soweit unbekannt, dann in biologischen Tests wie beispielsweise der Pilzmetabolit **49** auf *anti*-HIV-Aktivität überprüft werden.

5.1.1 Retrosynthetische Analyse von Anhydromarasmon 49

Anhydromarasmon **49** unterscheidet sich von den anderen Marasmonen, wie in Abb. 11 besprochen wurde, durch ein α,β -ungesättigtes Keton in Ring **a**. Entfernt man formal die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Ketons **49** in 2,3-Position des Rings **a** (Mniopetal-Numerierung vgl. Abb. 12) so resultiert der Allylether **47**, wie in Abb. 15 gezeigt.

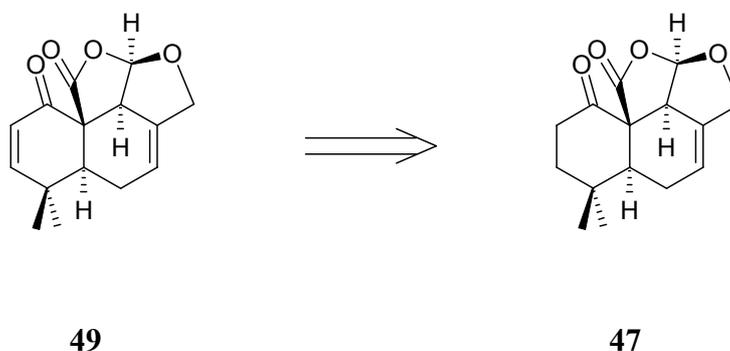


Abb. 15. Retrosynthese von Anhydromarasmon **49** (Teil 1).

Dieser ist ein Schlüssel-Intermediat und lässt sich auf zwei unterschiedlichen Retrosynthesewegen erzeugen: Retrosynthese-Weg 1 geht vom Allylether **47** aus, der aus dem Allylkohol **23** durch intramolekulare Umacetalisierung erhalten werden kann. Allylkohol **23** kann durch Luche-Reduktion mit $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ aus dem α,β -ungesättigten Aldehyd **24** generiert werden.

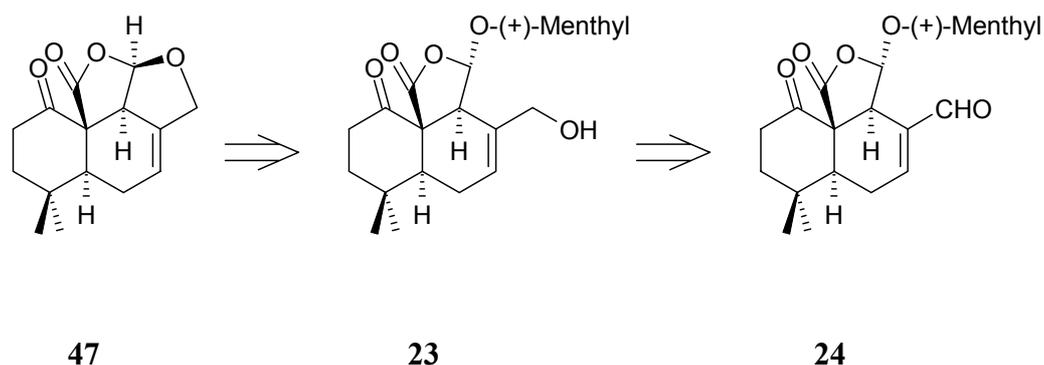


Abb. 16. Retrosynthese von Anhydromarasmon **49** (Teil 2), Weg 1a.

Dieser α,β -ungesättigte Aldehyd **24** lässt sich durch eine Parikh-Doering-Oxidation mit Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex/ NEt_3 / DMSO aus dem Homo-Allylalkohol **25** gewinnen, wobei die Triebkraft der Isomerisierung die Ausbildung des konjugierten π -Elektronensystems im α,β -ungesättigten Aldehyd ist. Homo-Allylalkohol **25** wiederum geht durch Entschützen der Silylether-Funktion aus dem geschützten Keton **45** hervor. Für dieses Schlüssel-Intermediat wird hier die *tert.*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe (Protecting-Group = PG) verwendet, die gegen Säuren und Basen relativ unempfindlich ist und sich selektiv mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) abspalten lässt (Abb. 17).

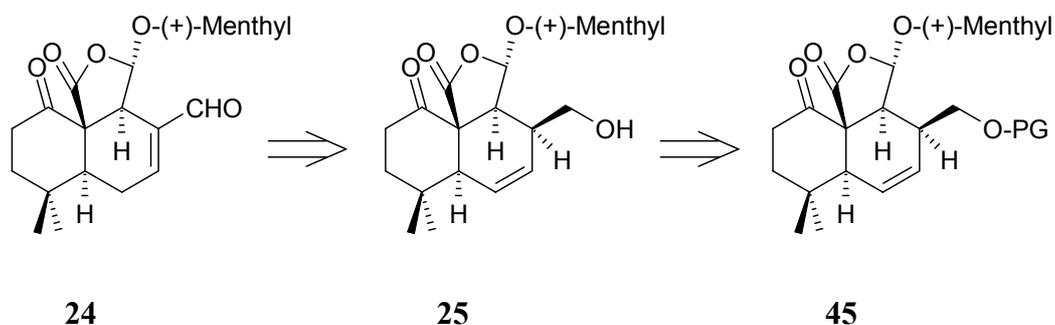


Abb. 17. Retrosynthese von Anhydromarasmon **49** (Teil 3), Weg 1b.

Synthese-Weg 2 geht vom Allylether **47** aus, der durch eine Doppelbindungs-Isomerisierung aus dem Homo-Allylether **46** zugänglich ist, wobei hier keine thermodynamische Senke als treibende Kraft im Vergleich zum Syntheseweg 1 existiert. Der Homo-Allylether **46** lässt sich wiederum durch eine intramolekulare Umacetalisierung aus den Homo-Allylalkohol **25** erzeugen, der aus dem geschützten Keton **45** zugänglich ist, wie in Abb. 17 schon dargestellt wurde.

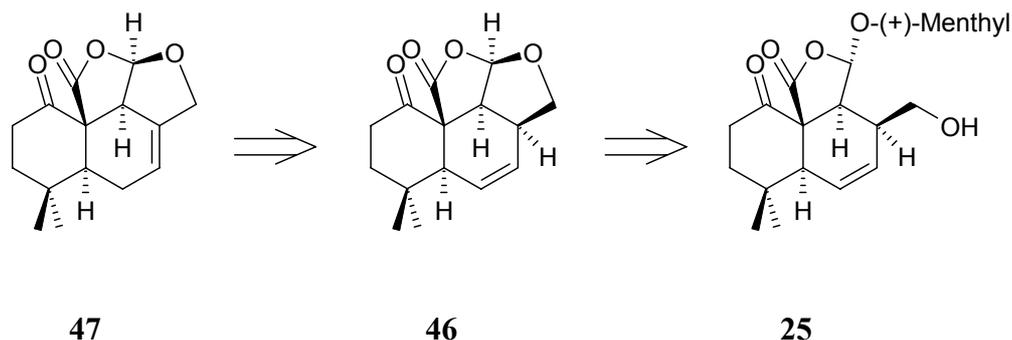


Abb. 18. Retrosynthese von Anhydromarasmon **49** (Teil 4), Weg 2.

Werden beide Synthese-Wege miteinander verglichen, so fällt auf, dass Weg 2 eine Synthesestufe weniger enthält. Einerseits ist als Nachteil bei derartigen Doppelbindungs-Isomerisierungen anzuführen, dass diese Reaktionen als Gleichgewichts-Reaktionen oft nur unvollständig ablaufen und ein Isomeren-Gemisch die Folge ist. Andererseits schien die Frage interessant, inwieweit sich eine derartige und „milde“ Isomerisierungs-Strategie auch auf die Synthesen der anderen Marasme anwenden lässt.

Sowohl der geschützte Alkohol **45** als auch der ungeschützte Alkohol **25** sind bereits bekannt und als Intermediate bzw. modifizierte Zwischenprodukte in der Synthese von Kuehneromycin A **50**⁶⁵ bzw. bei den Synthesen von Mniopetal E **15**⁴⁸ und F **16**⁴⁹ eingesetzt worden.

5.1.2 Syntheseplanung

Basierend auf der retrosynthetischen Analyse von Anhydromarasmon **49**, wie in Kapitel 5.1.1 dargelegt, wurde ein konkreter Synthesepan entworfen. Dazu sind zu den ausgewählten Transformationen bestimmte, zuverlässige Reaktionen zuzuordnen, die mittels geeigneter Reagenzien den Zugang zur Synthese geplanter Zwischenstufen in möglichst hoher Ausbeute und Reinheit ermöglichen sollen. Unbeteiligte reaktive Funktionalitäten sind mittels einer passenden Schutzgruppenstrategie zu blockieren, müssen jedoch zum richtigen Zeitpunkt wieder „entschützt“, also deblockiert werden.^{66, 67} Stereozentren sind möglichst „früh“ und möglichst selektiv einzuführen, so dass diese die endgültige Konfiguration besitzen und nicht mehr invertiert werden müssen.

Als nächster Schritt erfolgt die Reduktion der Esterfunktion des Trienesters **36** zu dem primären Alkohol **39** mit kommerziell erhältlichem Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH).⁷⁶ Nach 40 min bei 0°C ist die Reaktion beendet und das Produkt quantitativ isolierbar.

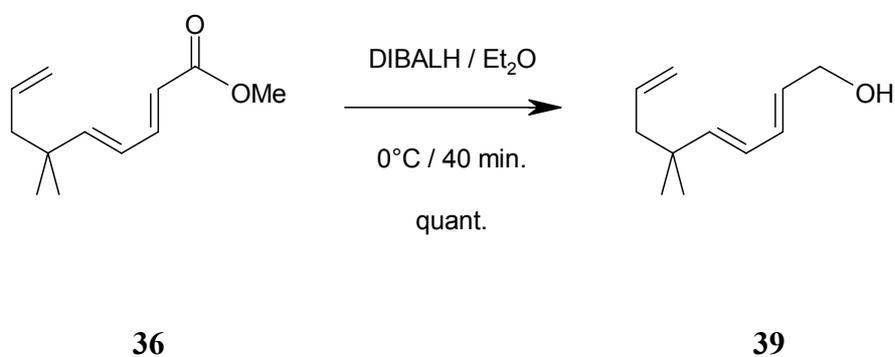


Abb. 20. DIBALH Reduktion des Trienesters **36** zum primären Alkohol **39**.

Dieser entstandene primäre Alkohol **39** wird anschließend mit *tert.*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCI) und Imidazol als Hilfsbase in DMF als TBDPS-Ether **40** geschützt.⁷⁷ Die Reaktion verläuft glatt und nach 30 min lässt sich der entstandene Silyl-Ether mit einer Ausbeute von 88.4% isolieren.

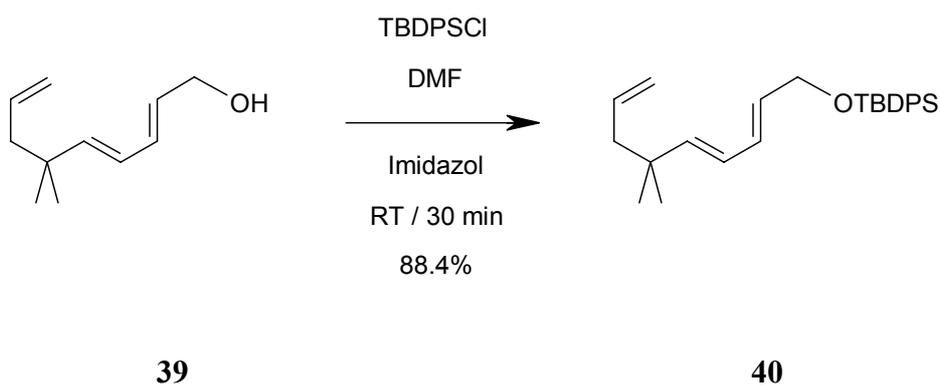


Abb. 21. Schützen des primären Alkohols **39** als TBDPS-Ether **40**.

Der nächste Schritt besteht darin, die terminale Doppelbindung des TBDPS-Ethers **40** hoch regioselektiv zu funktionalisieren, indem eine Hydroborierung mit dem sterisch anspruchsvollen 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) in THF erfolgt.^{78, 79}

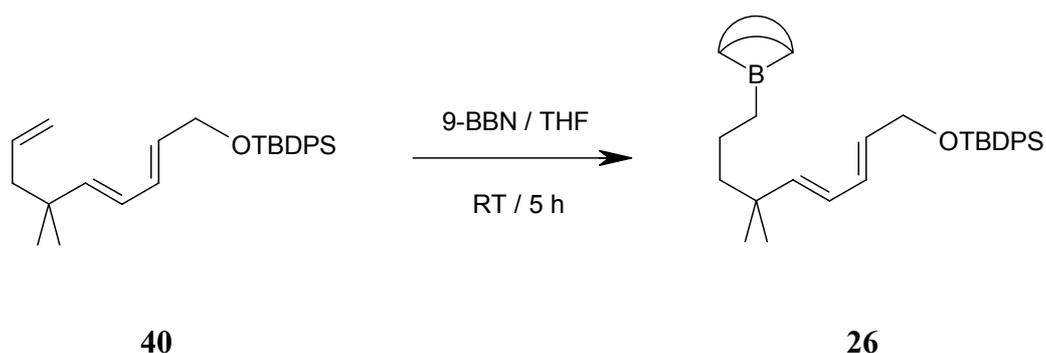


Abb. 22. *In situ* Erzeugung des Borans **26**.

Das entstehende Boran **26** wird nicht isoliert, sondern *in situ* durch eine $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ -Oxidation bei 0°C und anschließendem Erwärmen auf RT innerhalb von vier Stunden zu dem primären Alkohol **41** transformiert. Dieser wird nach Aufarbeitung und Flash-Chromatographie quantitativ erhalten.

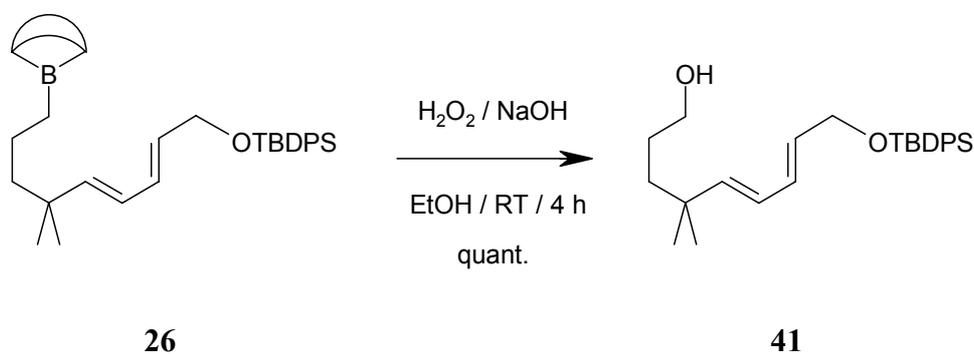


Abb. 23. Synthese des primären Alkohols **41**.

Daraufhin wird der primäre Alkohol **41** mit 86%iger Ausbeute zum entsprechenden Aldehyd **42** oxidiert, wobei sich hier die Reagenzkombination aus dem stabilen, kommerziell erhältlichen Radikal 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (TEMPO) und Diacetoxyjodbenzol bewährt hat.⁸⁰

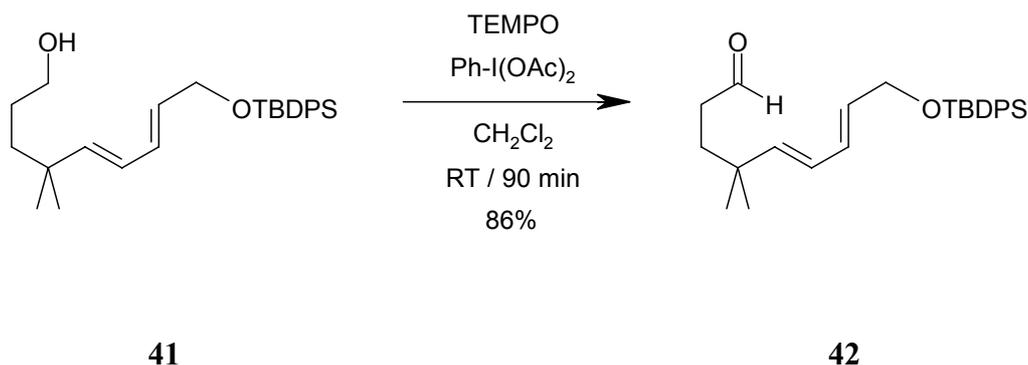


Abb. 24. Synthese des Aldehyds **42**.

Mit dieser Synthesesequenz lässt sich der Aldehyd **42** in fünf Stufen, ausgehend von Phosphonat **37** und Aldehyd **38**, mit einer Ausbeute von 58% erzeugen.

Der Aldehyd **42** ist die Ausgangsverbindung, welche in einer asymmetrischen Baylis-Hillman-Reaktion mit Feringa-Butenolid **44**⁸¹⁻⁸⁵ umgesetzt werden soll. Da der Michael-Akzeptor **44** ein acides γ -Proton enthält, lässt sich die basenkatalysierte Baylis-Hillman-Reaktion⁸⁶⁻⁹² (ursprünglich mit DABCO) nicht anwenden. Die Acetal-Struktur von dem **44** ist zugleich empfindlich gegenüber Lewis-Säuren, so dass die Chalkogen-Variante⁹³⁻⁹⁵ (Lewis-Säure-katalysiert mit TiCl_4) ebenfalls ausscheidet, um das Feringa-Butenolid **44** mit dem empfindlichen Aldehyd **42** zu verknüpfen.

5.1.2.2 Lithiumphenylselenid-induzierte Variante der Baylis-Hillman-Reaktion^{45, 96, 97}

Einen Ausweg bietet eine sogenannte Lithiumphenylselenid-induzierte Baylis-Hillman-Reaktion, die von Jauch für die Synthesen von Kuehneromycin A⁶⁵ bzw. von Mniopetal E⁴⁸ und F⁴⁹ entwickelt wurde und die sich als äußerst effizient erwiesen hat.⁴⁵

Bei dieser neuartigen, hoch diastereoselektiven Variante der Baylis-Hillman-Reaktion^{96, 97} wird das weiche und damit sehr gute Nukleophil Lithiumphenylselenid (LiSePh) eingesetzt, welches idealerweise nur eine sehr schwache Base ist. Lithiumphenylselenid wird nach der Methode von Reich⁹⁸ *in situ* aus dem kommerziell erhältlichen und gut handhabbaren Diphenyldiselenid hergestellt, bei welchem die Se-Se-Bindung nukleophil durch *n*-BuLi gespalten wird. Lithiumphenylselenid addiert sich als sehr gutes Nukleophil an das Feringa-Butenolid **44**, wobei das Enolat entsteht. Dieses Nukleophil addiert sich an den Aldehyd, so dass ein Aldol-Addukt entsteht, welches unter LiSePh -Eliminierung zum Baylis-Hillman-Produkt weiterreagiert (Abb. 25).

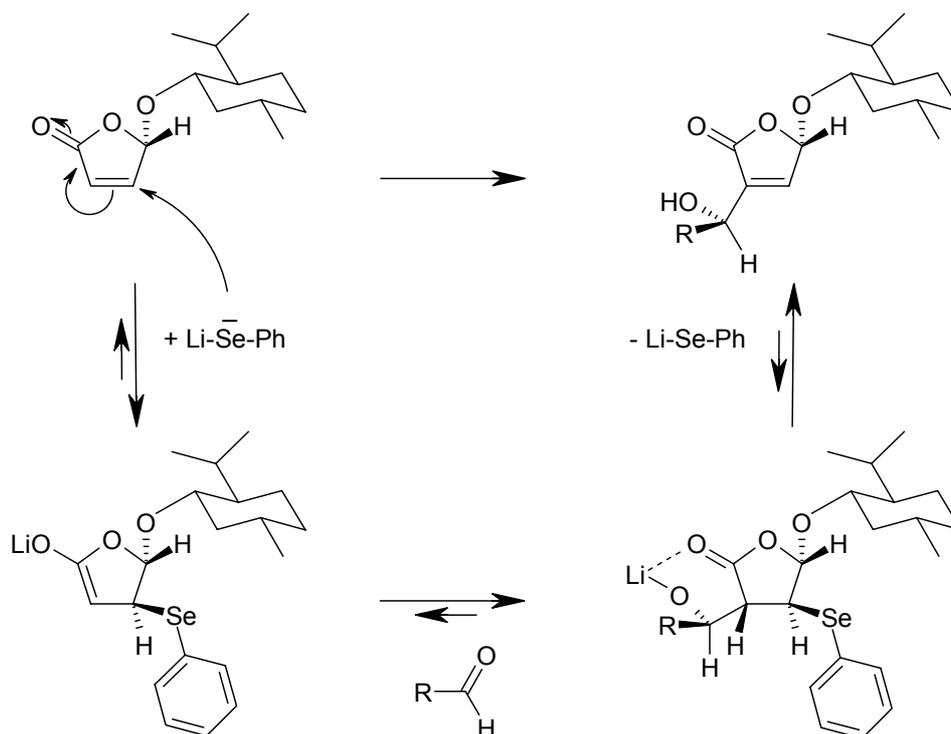


Abb. 25. Mechanismus der LiSePh-induzierten Baylis-Hillman-Reaktion mit dem Feringa-Butenolid **44** als Michael-Akzeptor nach Jauch.^{45, 96, 97}

Das Acetal des Feringa-Butenolids schirmt durch den sterisch anspruchsvollen, nicht-natürlichen (+)-Menthylrest den hinteren Halbraum ab (siehe Abb. 25; Betrachtungsebene = Papier-Ebene) und steuert so den Chiralitätstransfer, dass der in β -Position nukleophil angreifende Phenylselenidrest nur von vorne (bzgl. des Michael-Akzeptor-Systems) eintreten kann. Als Folge dieser Blockade wird der Aldehyd durch das Enolat in der α -Position von der Rückseite addiert (Zimmermann-Traxler-Übergangszustand⁹⁹), wobei hoch diastereoselektiv das Aldol-Addukt resultiert.^{45, 96, 97}

Dazu legt man eine Diphenyldiselenid-Lösung in THF bei -10°C vor, die mit einer *n*-BuLi-Lösung titriert wird, so dass die gelbe Farbe der Diphenyldiselenid-Lösung gerade verschwindet. Nach Abkühlen auf -60°C wird eine Mischung aus Dienal **42** und Feringa-Butenolid **44** zugetropft und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Flash-Chromatographie lässt sich Trienolid **43** mit 80% Ausbeute diastereomerenrein isolieren, wie Abb. 26 demonstriert.^{III}

^{III} Ein zweites Diastereomer wurde nicht beobachtet, so dass diese Reaktion hoch diastereoselektiv verläuft.

Diels-Alder-Reaktionen zeigen eine höhere Reaktivität, wenn das Dienophil elektronenarm ist. Dieser Effekt wird in der Lewis-Säure-Katalyse^{105, 106} ausgenutzt, indem die Lewis-Säure Elektronendichte vom Dienophil aufnimmt. Die Reaktionsgeschwindigkeit der IMDA-Cyclisierung hängt im Besonderen von der Anzahl der Akzeptorsubstituenten (Z_1, Z_2) ab. Im Fall einer Monosubstitution (Abb. 27) läuft die [4+2]-Cycloaddition deutlich langsamer ab, als bei der zweifach akzeptorsubstituierten Spezies (Abb. 28).

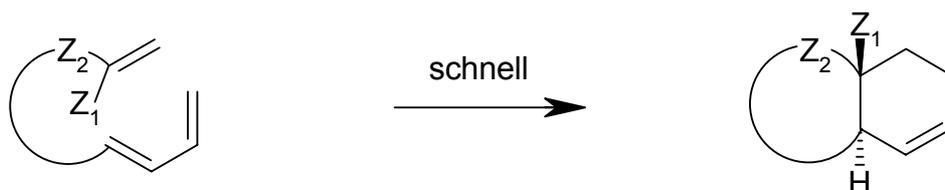


Abb. 28. Beschleunigte IMDA-Reaktion vom Typ 1 aufgrund zweier Akzeptor-Funktionalitäten Z_1 und Z_2 .

Die Elektronendichte der Doppelbindung des Butenolidteils im Trienolid **43** wird bereits durch die konjugierte Carboxyl-Funktion gesenkt. Oxidiert man den in Allylstellung zur Doppelbindung befindlichen sekundären Alkohol des Trienolids **43** zum Keton, so wird daraus eine zweite konjugierte Carbonyl-Funktion erzeugt, welche die Doppelbindung des Dienophils noch elektronenärmer und damit noch reaktiver macht.

Dazu wird zuerst mittels einer Dess-Martin-Oxidation der sekundäre Alkohol des Trienolids **43** mit dem kommerziell erhältlichen Dess-Martin-Reagenz in Gegenwart von 2,6-Lutidin zur Neutralisation der freiwerdenden Essigsäure¹⁰⁷ bei 0°C versetzt. Nach Aufwärmen auf RT erfolgt innerhalb von 12 h die Oxidation zur Keto-Funktion.

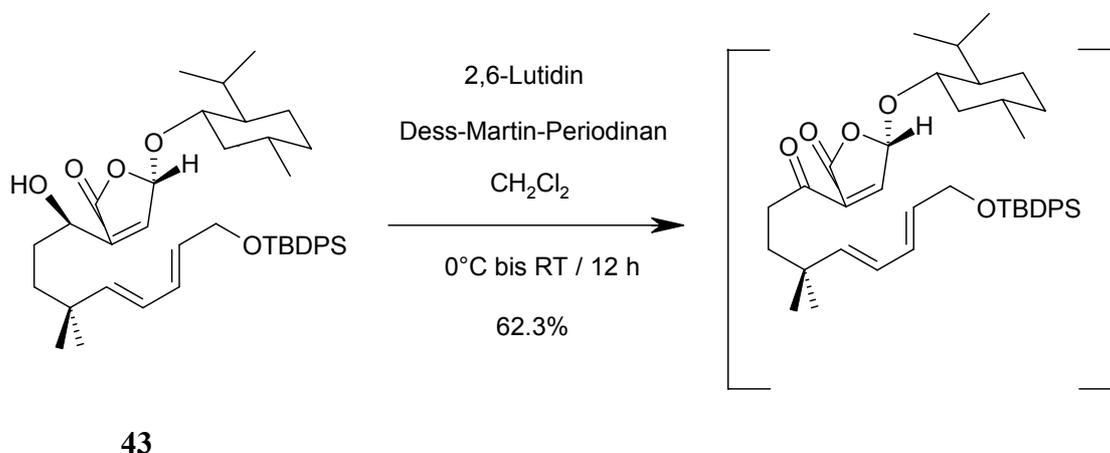


Abb. 29. Domino-Oxidation-intramolekulare-Diels-Alder-Typ 1-Reaktion.

Mit dieser Oxidation erreicht man, dass die Reaktivität der elektronenärmeren Dienophil-Teilstruktur durch diese zusätzliche konjugierte Akzeptor-Funktion drastisch erhöht wird, so dass sich das intermediär entstehende Keton nicht isolieren lässt, sondern spontan das tricyclische Keton **45** bildet (Abb. 29 bzw. Abb. 30).^{100, 101}

Man erhält einerseits das kinetisch kontrollierte *endo*-Produkt **45** in 62.3%iger Ausbeute, andererseits das thermodynamisch stabilere *exo*-Produkt einer Ausbeute von ca. 15%. Das Gemisch, welches ein *endo:exo*-Verhältnis von 5.5:1 aufweist,^{45, 100, 101} wird nach Aufarbeiten mittels Flash-Chromatographie getrennt, wobei **45** in Form eines farblosen Schaumes erhalten wird.

Durch diese elegante Verkürzung der ursprünglich entwickelten Reaktionssequenz von Jauch⁶⁵ um einen Reaktionsschritt, analog zu Reiser,^{100, 101} lässt sich die Isolierung und Oxidation des cyclisierten sekundären Alkohols umgehen, so dass direkt das tricyclische Keton **45** erhalten wird.

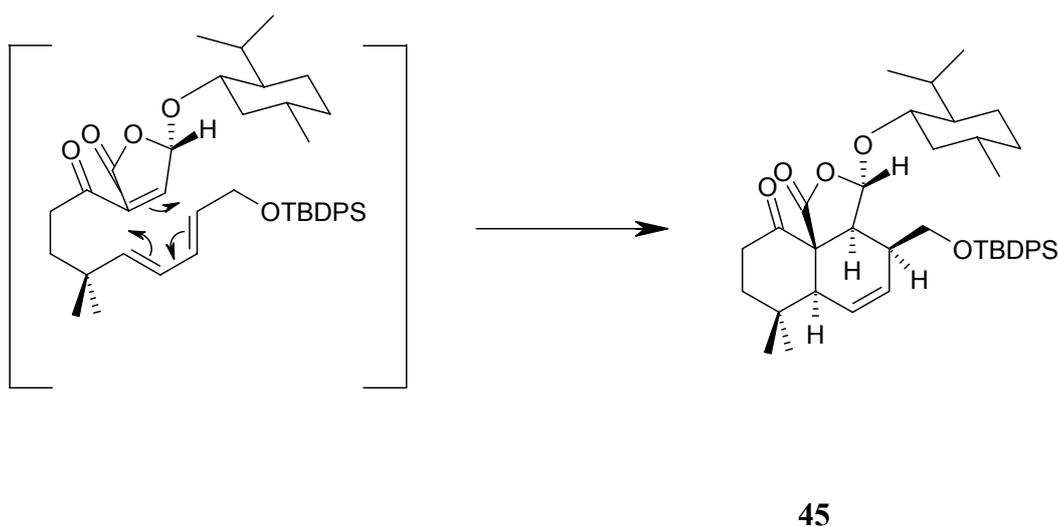


Abb. 30. Erzeugung des tricyclischen Ketons **45** via Cycloaddition des IMDA-Typs 1.^{100, 101}

5.1.2.4 Desilylierung-Intramolekulare-Umacetalisierung¹⁰⁸

Im nächsten Schritt wird entsprechend dem Retro-Synthesplan die TBDPS-Schutzgruppe entfernt (siehe Kap. 5.1.1). Dies geschieht bei dem geschützten Homo-Allylalkohol **45** glatt nach Zugabe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) unter Eiskühlung und 1.5 h Rühren bei RT (Farbänderung von farblos nach gelb).⁷⁷

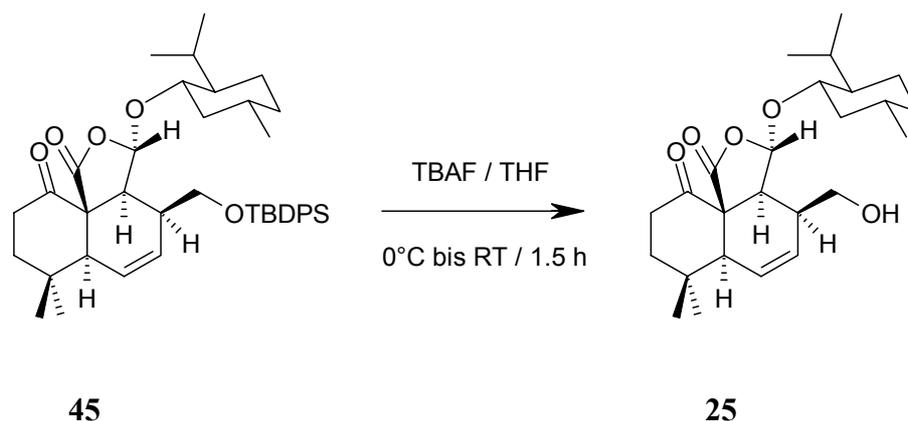


Abb. 31. Desilylierung des TBDPS-Ethers mit TBAF zum Homo-Allylalkohol **25**.

Dieser Homo-Allylalkohol **25** (gelbes Öl) wird nicht isoliert, sondern anschließend im selben Reaktionsgefäß weiter durch eine intramolekulare Umacetalisierung^{109, 110} mit TFA zum Tetracyclus **46** cyclisiert, wobei das chirale Auxiliar (+)-Menthol abgespalten wird. Dazu wird das Lösungsmittel entfernt, die gelbe Reaktionsmischung bei 0°C mit DCM und TFA versetzt, 1 h bei RT gerührt, und nach Aufarbeitung und Flash-Chromatographie lässt sich schließlich der Homo-Allylether **46** mit 91.7% Ausbeute gewinnen, wie in Abb. 32 illustriert.

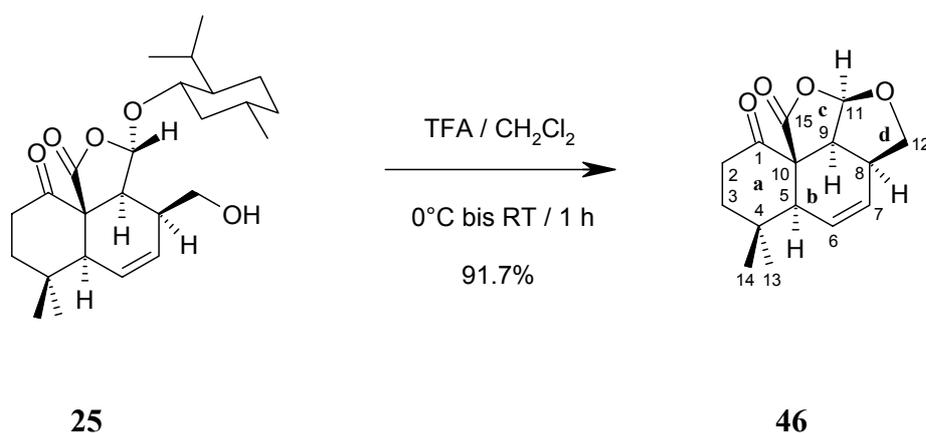


Abb. 32. Intramolekulare Umacetalisierung des Homo-Allylalkohols **25** mit TFA.¹⁰⁸

Die Struktur dieses Homo-Allylethers **46** wurde von Reiser mit ^1H , ^1H -COSY, NOESY, HMQC, HMBC, IR, MS und HRMS untersucht und aufgeklärt.¹⁰¹ Durch langsames Abdampfen eines Pentan:Ether-Gemisches wurden röntgenfähige Einkristalle in Form farbloser Prismen (Raumgruppe: orthorhombisch $P 2_12_12_1$) erhalten. Die Röntgenstrukturanalyse bestätigte die von Reiser postulierte Relativkonfiguration.¹⁰⁸

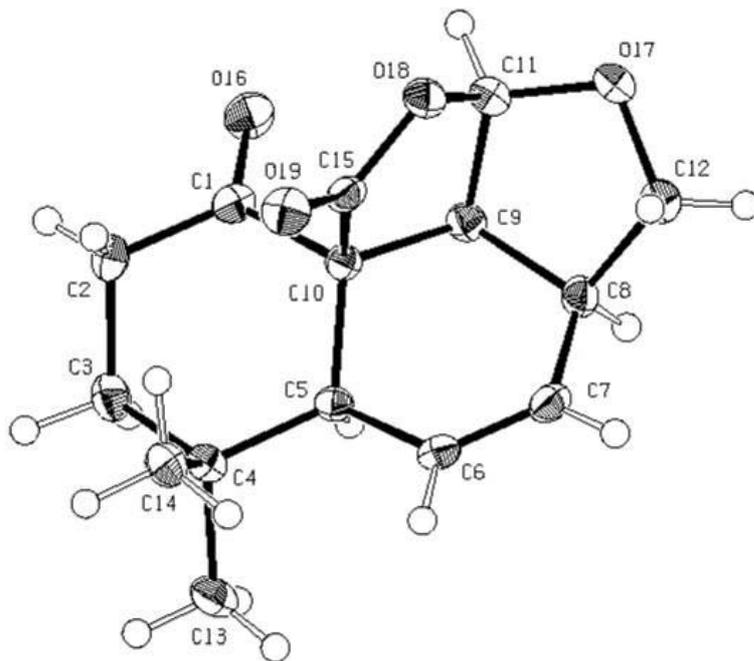


Abb. 33. Kristallstruktur des Homo-Allylethers **46**.¹⁰⁸

Aus Abb. 33 lässt sich entnehmen, dass die fünf asymmetrischen C-Atome die Konfigurationen $5S$, $8S$, $9S$, $10R$ und $11R$ besitzen.

Gut zu erkennen ist, dass der Ring **a** eine Sessel-Konformation, der Ring **b** dagegen eine gespannte Wannen-Konformation und die Ringe **c** und **d** eine Briefumschlag-Konformation aufweisen.

5.1.2.5 Doppelbindungs-Isomerisierung¹⁰⁸

Im nächsten Schritt soll, entsprechend dem Retro-Syntheseplan (siehe Kapitel 5.1.1), die Doppelbindung des Homo-Allylethers **46** aus der 6,7-Position in die 7,8-Position isomertisiert werden (Abb. 34). Für diesen Fall existiert keine treibende Kraft in Form einer

thermodynamischen Senke, wie etwa bei der Ausbildung eines Michael-Akzeptor-Systems beim α,β -ungesättigten Aldehyd **24**.

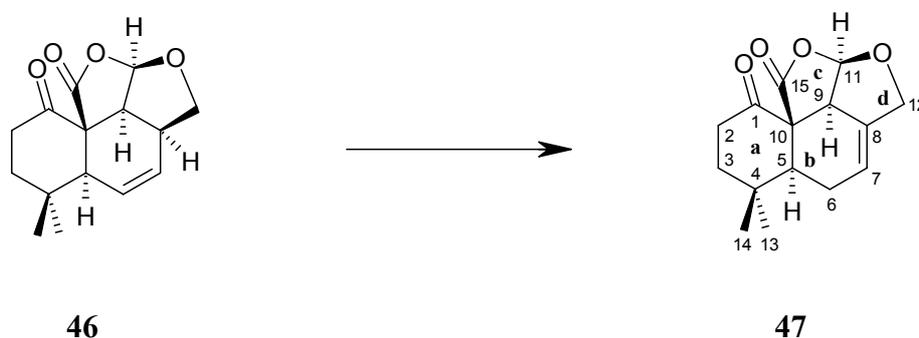


Abb. 34. Geplante Doppelbindungs-Isomerisierung von **46** (6,7-Position) zu **47** (7,8-Position).

Aufgrund der Tatsache, dass der Homo-Allylether **46** eine säureempfindliche Acetal-Funktion, sowie eine basenempfindliche Lacton/ Keton-Funktionalität besitzt, welche auch gegenüber Nukleophilen empfindlich reagieren könnten (vgl. Kap. 5.1.2.1), sind die Möglichkeiten, eine Doppelbindungs-Isomerisierung unter „milden Bedingungen“ durchzuführen, drastisch eingeschränkt. Aus diesem Blickwinkel heraus erscheinen zwei Strategien aussichtsreich: Einerseits sollte die Doppelbindungs-Isomerisierung mittels Iod, andererseits durch Übergangsmetalle/ Übergangsmetall-Komplexe der 8. Gruppe induziert werden. Die Ergebnisse dieses Katalysator-Screenings werden im Folgenden vorgestellt.

5.1.2.5.1 Doppelbindungs-Isomerisierungs-Versuche

Rosenstein und Mitarbeiter verwenden für eine Doppelbindungs-Isomerisierung bei der Synthese von 25-Dehydrocholesteryl-Acetat (zweifach-substituierte Doppelbindung der Seitenkette) zu Desmosteryl-Acetat (dreifach-substituierte Doppelbindung) Iod in C_6H_6 (12 h Rückfluss-Sieden bei $80^\circ C$, 83%ige Ausbeute).¹¹¹

Analog dazu wurde der Homo-Allylether **46** (1.0 Äquivalente) mit elementarem Iod (0.26 Äquivalente) in C_6H_6 4 d bei $90^\circ C$ gerührt. Die Reaktions-Kontrollen (DC) zeigten während dieser Zeit keinen Umsatz. Trotz Zusatz von Eisessig und weiteren 2 d Rühren unter gleichen Reaktionsbedingungen wurde ebenfalls keine Reaktion beobachtet. Im Folgenden werden verschiedene Versuchsansätze mit unterschiedlichen Übergangsmetallen (mit bzw. ohne Liganden) beschrieben.

a) Doppelbindungs-Isomerisierungs-Versuche mit Palladium auf Aktivkohle (10% Pd)

Snider und Mitarbeiter verwenden bei der Chrysanthenon-Synthese den aktivierten Hydrierkatalysator Pd/ CaCO₃ (5%) und H₂ (RT, Hexan, 75 min), um in einem 6-Ring eine exocyclische in eine endocyclische Doppelbindung zu isomerisieren und dadurch quantitativ das thermodynamisch stabilere Isomer zu erhalten.¹¹²

Analog dazu wurde der Homo-Allylether **46** mit dem Hydrierkatalysator Pd/ C (10%, 0.23 Äquivalente) in abs. EtOH 16 h bei 80°C behandelt. Per DC wurde kein Umsatz beobachtet. Ein Versuch mit aktiviertem Hydrierkatalysator Pd/ C (10%, 0.65 Äquivalente) und H₂ zeigte nach 2 h 15 min bei 100°C ebenfalls keine Reaktion.

b) Doppelbindungs-Isomerisierungs-Versuche mit ML₂Cl₂ (M = Pd, Pt; L = PhCN), Ruthenium(III)-chlorid-Hydrat

Bei der Totalsynthese von (+)-Verrucosidin verwenden Cha und Mitarbeiter (PhCN)₂PdCl₂ in C₆H₆ für einen Doppelbindungs-Isomerisierungs-Schritt, wobei sie eine terminale Doppelbindung der Seitenkette in eine *trans*-Doppelbindung umwandeln (Rückfluss-Sieden bei 80°C, Ausbeute des Isomeren-Gemisches: 90%, Edukt:isomerisiertes Produkt etwa 8:1).^{113, 114}

Eine analoge Seitenketten-Isomerisierung bei der Totalsynthese von Vineomycinon B2-methylester gelingt Danishefsky und Mitarbeitern mit (PhCN)₂PdCl₂ (0.02 Äquivalente) in DCM (Rückfluss, 12 h) ohne Isomerenmischung in 95%iger Ausbeute.¹¹⁵

Analog dazu wurde Homo-Allylether **46** mit (PhCN)₂PdCl₂ (0.23 Äquivalente) in C₆H₆ 48 h bei 80°C gerührt. Es wurde wiederum keine Umsetzung festgestellt, ebenso wie die Versuche mit (PhCN)₂PtCl₂ (0.66 Äquivalente) in C₆H₆ bzw. C₆H₆:*i*-PrOH (2:1, v/v) nach 18 h bei 80°C.

Auch die Verwendung von Ruthenium(III)-chlorid-Hydrat¹¹⁶ (0.5 Äquivalente) in abs. EtOH führte nach 16 h bei 80°C nicht zum Erfolg.

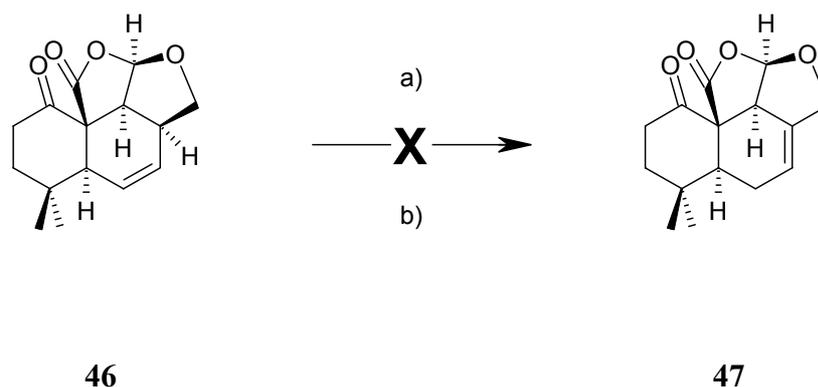


Abb. 35. Doppelbindungs-Isomerisierungs-Versuche ohne Umsatz mit Iod, mit Übergangsmetallen/ Übergangsmetall-Komplexen:

a) Pd/ C (10%), Pd/ C (10%) mit H₂

b) ML₂Cl₂ (M = Pd, Pt; L = PhCN), RuCl₃ × 3 H₂O

Nachdem die gezeigten Reaktionen erfolglos verliefen (siehe Abb. 35), sollten Rh(I) und (III)- bzw. Ir(I) und (III)-Komplexe alternativ getestet werden.

5.1.2.5.2 Doppelbindungs-Isomerisierungen von Homo-Allylether 46 zu Allylether 47 und Enolether 48

Für Naturstoff-Synthesen, bei denen Doppelbindungen in Konjugation zu der Carbonyl-Funktion isomerisiert wurden, erwies sich das milde RhCl₃ × 3 H₂O (in EtOH oder abs. EtOH/ C₆H₆) als erfolgreiches Reagenz. Schwieriger gestalten sich jedoch Alken-Isomerisierungen, bei welchen kein Michael-Akzeptor entsteht.¹¹⁷⁻¹²⁴

Derartige Alken-Isomerisierungen mit RhCl₃ × 3 H₂O, welche von Rinehart und Mitarbeitern 1964 für die Isomerisierung von 1,3-COD zu 1,5-COD etabliert wurden, führen oft zu Gleichgewichten und Isomeren-Gemischen.¹²⁵ Gleiche Ergebnisse beschreiben Paquette und Mitarbeiter bei der stereospezifischen Totalsynthese von (±)-Precapnelladien (marines Sesquiterpen) für den Doppelbindungs-Isomerisierungsschritt zum Target.¹²⁶ Dazu verwenden sie RhCl₃ × 3 H₂O (3.97 Äquivalente) in abs. EtOH bei 80°C für 5 d (Gesamtlaufzeit) und erhalten in 45%iger Ausbeute (±)-Precapnelladien aus dem Isomeren-Gemisch *epi*-(±)-Precapnelladien:(±)-Precapnelladien 1:10 (Gesamtausbeute 20% über 11 Stufen).

Molander und Mitarbeiter verwenden bei der Totalsynthese von (+)-Dactyol für einen Isomerisierungsschritt RhCl₃ × 3 H₂O (0.03 Äquivalente, EtOH, 70°C, 3 h), bei dem sie ein nicht trennbares Isomeren-Gemisch (5:1) des 2-Oxa-11-methyltricyclo[6.3.1.0^{1,6}]dodecens in 88%iger Ausbeute erhalten (siehe Abb. 36).¹²⁷

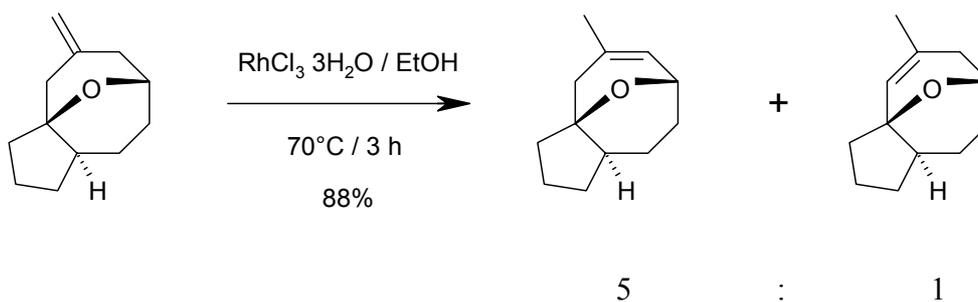


Abb. 36. Doppelbindungs-Isomerisierung mit $\text{RhCl}_3 \times 3 \text{H}_2\text{O}$ nach Molander.¹²⁷

Diese Erkenntnisse von Molander und Paquette dienen als Grundlage, um die in Tabelle 7 aufgeführten Rh(I) und (III)- bzw. Ir(I) und (III)-Verbindungen für den angestrebten Doppelbindungs-Isomerisierungsschritt (von Homo-Allylether **46** zu dem Allylether **47**, siehe Abb. 37) zu testen.

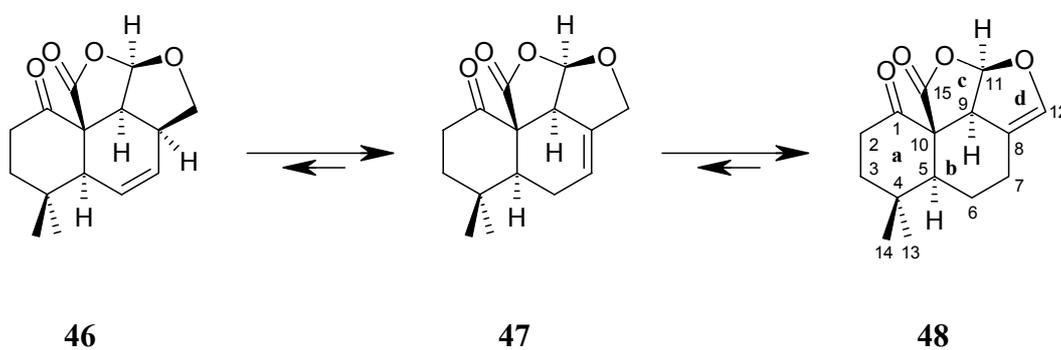


Abb. 37. Gleichgewichte zwischen **46**, **47** und **48** bei der untersuchten Doppelbindungs-Isomerisierung mit Rh(I) und (III)- bzw. Ir(I) und (III)-Komplexen (siehe Tabelle 7).

Experiment Kat./ Base	Solvens	Laufzeit	Temperatur	Äquivalente Kat./ Base	Isomeren- Verhältnis ^{IV} 46:47:48	Literatur
A RhCl ₃ × 3 H ₂ O/ NEt ₃	<i>i</i> -PrOH	5 h 30 min	100°C	0.36 eq./ 0.18 eq.	2:1:2	125-128
B RhCl ₃ × 3 H ₂ O/ CaCO ₃	EtOH:Tol 1:3.8	7 h 30 min	70°C	0.24 eq./ 10.3 eq.	61:25:14	129-132
C (PhP ₃) ₃ RhCl	<i>i</i> -PrOH:Tol 1:8	35 min	75°C	0.34 eq.	2:3:1	116, 133- 138
D (PhP ₃) ₃ Rh(CO)(H)	<i>i</i> -PrOH:Tol 2:1	2 h	60°C	0.21 eq.	1:1:3	139-143
E IrCl ₃ × n H ₂ O	EtOH abs.	15 min	100°C	0.6 eq.	4:5:1	116
F <i>trans</i> -(PPh ₃) ₂ Ir- (CO)Cl (eq.)	EtOH:THF 1:2	7 h	70°C	0.52 eq.	4:5:1	140, 144- 148

Tabelle 7. Ergebnisse des Katalysator/Promotor-Screenings für die Doppelbindungs-Isomerisierung (**46** → **47**) mit Rh(I) und (III)- bzw. Ir(I) und (III)-Komplexen

Aus diesen Experimenten (ohne Inertgasatmosphäre) bei verschiedenen Reaktionsbedingungen¹³³⁻¹³⁶ lassen sich folgende Erkenntnisse gewinnen:

Die Experimente **A** (Zugabe von NEt₃ führt zu gleichem Ergebnis wie ohne) und **D** führen in einer Folgereaktion (Abb. 37) zum Allylether **47**, der rasch unter starker Nebenproduktbildung des Enolethers **48** abreagiert (> 80%). **46** und **48** entstehen stets in höherem Mengenanteil als **47**.

Bei Experiment **B** ist nach dieser Zeit der Reaktionsfortschritt zu gering und die Nebenproduktbildung (**48**) zu stark ausgeprägt.

In Experiment **C** erreicht der Allylether **47** eine Maximalkonzentration, wobei sich nach weiteren 35 min ein Isomeren-Verhältnis **46:47:48** von 1:1:1 eingestellt hat.

Bei Experiment **E** beträgt die Laufzeit nur 15 min. Die relativ hohe Ausbeute an **47** mit wenig Nebenprodukt **48** lässt diese Versuchsbedingungen nahezu optimal erscheinen. Nach weiteren 15 min beträgt das Isomeren-Verhältnis **46:47:48** auch 1:1:1, nach weiteren 15 min 1:1:2. Danach nimmt die Nebenproduktbildung stark zu. Wiederholt man Experiment **F** bei einer Temperatur von 65°C (abs. EtOH:dest. Toluol 4:1, *trans*-(PPh₃)₂Ir(CO)Cl, 0.52 eq.), so ist das

^{IV} Die Verhältnisse wurden mit präp. DC verglichen und sind abgeschätzt.

Isomeren-Verhältnis **46:47:48** interessanterweise auch nach 22 h 30 min annähernd konstant 4:5:1. Die Isolierung der Isomere mittels präp. DC ergibt eine Ausbeute für **46:47:48** von 50.3%:42.8%:4.1% ($R_f = 0.30, 0.31$ bzw. 0.39 für **46, 47** bzw. **48**, Kieselgel, Pentan:Ether 3:2, siehe Kap. 7.2.9). Verwendet man die gleiche Solvens-Kombination, so lässt sich zeigen, dass nach 6 h Reaktionszeit die Nebenproduktbildung von **48** einzusetzen beginnt (Bestimmung des Isomeren-Verhältnisses **46:47:48** per GC: 46%:50%:4%).

5.1.2.5.3 Doppelbindungs-*Retro*-Isomerisierungsversuche von Enolether **48**

Nach der Isolierung des bei der Doppelbindungs-Isomerisierung (mit $\text{RhCl}_3 \times 3 \text{H}_2\text{O}$, $\text{RhCl}_3 \times 3 \text{H}_2\text{O}/ \text{CaCO}_3$, $(\text{PhP}_3)_3\text{RhCl}$, $(\text{PhP}_3)_3\text{Rh}(\text{CO})(\text{H})$, Iridium(III)-chlorid Hydrat und *trans*- $(\text{PPh}_3)_2\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}$, Reaktionsdauer > 6 h) entstandenen Enolethers **48** wurde eine Doppelbindungs-*Retro*-Isomerisierung von **48** angestrebt. Dabei war von Interesse, ob das Gleichgewicht auf die Seite des Homo-Allylethers **46** bzw. Allylethers **47** verschoben werden kann.

Dafür wird Vinylether **48** mit $\text{RhCl}_3 \times 3 \text{H}_2\text{O}$ (0.42 Äquivalente) in abs. CHCl_3 :*i*-PrOH (1:1) bei 80°C während 48 h behandelt. Die DC-Kontrolle zeigt jedoch keinen Umsatz. Selbst eine Temperaturerhöhung auf 100°C und eine Laufzeit von 8 h führen zu keiner Reaktion.

Auch die Versuche, **48** mit $(\text{PhP}_3)_3\text{RhCl}$ (0.48 Äquivalente) nach 36 h (80°C) bzw. 8 h (100°C) zu den gewünschten Verbindungen (**46** bzw. **47**) zu isomerisieren, scheitern.

Tabelle 8 fasst die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse zusammen.

Experiment	Solvens	Laufzeit	Temperatur	Äquivalente	Isomeren-Verhältnis ^V 46:47:48	Literatur
A $\text{RhCl}_3 \times 3 \text{H}_2\text{O}$	CF: <i>i</i> -PrOH 1:1	48 h	80°C	0.42 eq.	0:0:1	116, 126
B $\text{RhCl}_3 \times 3 \text{H}_2\text{O}$	wie A	8 h	100°C	wie A	0:0:1	wie A
C $(\text{PhP}_3)_3\text{RhCl}$	<i>i</i> -PrOH:Tol. 2:1	36 h	80°C	0.48 eq.	0:0:1	116, 137
D $(\text{PhP}_3)_3\text{RhCl}$	wie C	8 h	100°C	wie C	0:0:1	wie C

Tabelle 8. Ergebnisse der Doppelbindungs-*Retro*-Isomerisierung-Versuche von **48** → **46** bzw. **47** (CF = CHCl_3).

Zusammenfassend belegen diese Experimente, dass der Vinylether **48** das stabilste Doppelbindungsisomer ist.

^V Die Verhältnisse wurden mit präp. DC verglichen und sind abgeschätzt.

5.1.2.5.4 Doppelbindungs-Isomerisierung des Homo-Allylethers **46** mit $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}$ zum Allylether **47**¹⁰⁸

DC-Screening-Testansätze (Tabelle 7, Abb. 37) mit unterschiedlichen Reaktionszeiten zeigten, dass sich nach einer Laufzeit von 6 h der unerwünschte Enolether **48** zu bilden beginnt, so dass davor nur ein Gleichgewicht zwischen Homo-Allylether **46** bzw. Allylether **47** besteht. Das zweite Problem war die säulenchromatographische Trennung der beiden Doppelbindungsisomere **46** bzw. **47**. Trennversuche mit AgNO_3 -imprägnierten DC-Platten brachten kein Ergebnis.¹⁴⁹⁻¹⁵³ Die Auftrennung wurde durch Flash-Chromatographie bei erhöhtem Druck (1.8 bar) und feinerem Kieselgel (15-40 μm) erreicht.

Dazu suspendiert man Homo-Allylether **46** und *trans*- $(\text{PPh}_3)_2\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}$ (0.5 Äquivalente) in dest. Toluol/ abs. EtOH (4:1, keine Inertgasatmosphäre) und erhitzt das Gemisch 6 h bei 65°C unter Rückfluss ($R_f = 0.30$ bzw. 0.31 für **46** bzw. **47**, Kieselgel, Pentan:Ether 3:2). Nach Aufarbeitung und Filtration des Reaktionsgemisches werden 91% von Vaska's Komplex zurückgewonnen.¹⁴⁴ Das FTIR des wiedereinsatzbaren Vaska-Komplexes ist identisch mit einer kommerziell erhältlichen Probe. Flash-Chromatographie mit Kieselgel (15-40 μm) ergibt ein Isomeren-Gemisch aus 43% Allylether **47** und ca. 35% des zurückgewonnenen Edukts **46**.

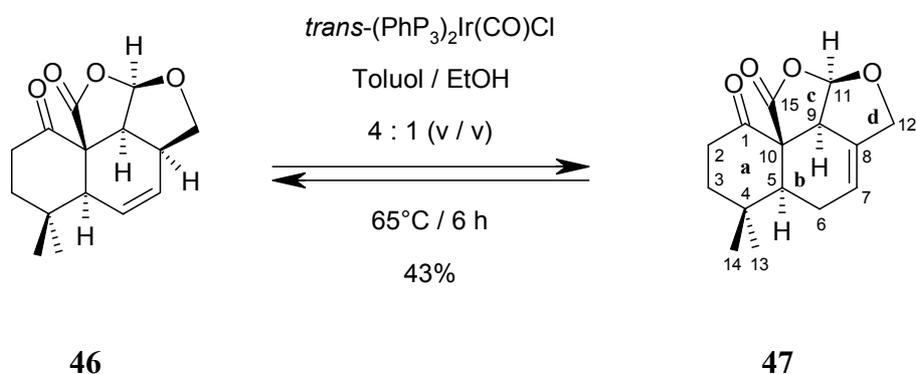


Abb. 38. Doppelbindungs-Isomerisierung zu **47** mit *trans*- $(\text{PPh}_3)_2\text{Ir}(\text{CO})\text{Cl}$ (65°C, Laufzeit 6 h; ca. 35% des Edukts **46** und ca. 91% Vaska-Komplex werden recycled).¹⁰⁸

Die Struktur dieses Allylethers **47** wurde von Ayer und Mitarbeitern^{54, 55} mit 2-D-NMR-Techniken, IR, MS und HRMS aufgeklärt. Durch langsames Abdampfen eines Pentan:Ether-Gemisches wurden röntgenfähige Einkristalle in Form von farblosen Prismen (Raumgruppe: orthorhombisch $P 2_12_12_1$) erhalten. Die Röntgenstrukturanalyse bestätigte die von Ayer postulierte Relativkonfiguration.¹⁰⁸

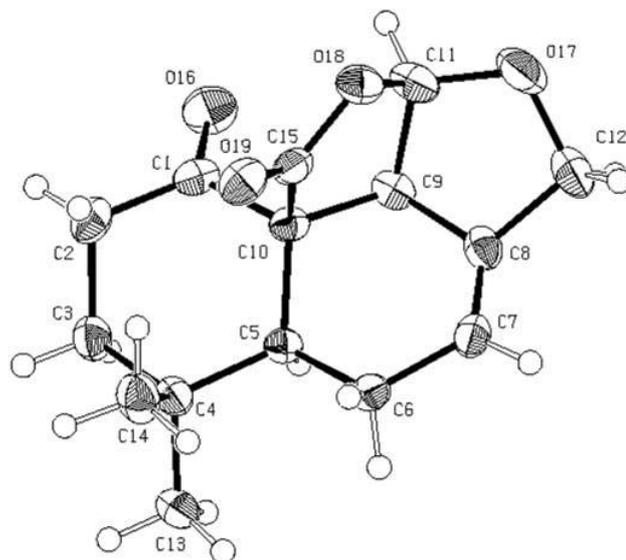


Abb. 39. Kristallstruktur des Allylethers **47**.¹⁰⁸

Aus Abb. 39 lässt sich entnehmen, dass die vier asymmetrischen C-Atome folgende Konfigurationen besitzen: *5S*, *9S*, *10R*, *11R*.

Dabei kann man gut erkennen, dass der Ring **a** eine Sessel-Konformation, der Ring **b** hingegen eine gespannte Wannen-Konformation und die Ringe **c** und **d** eine gespannte Twist-Konformation aufweist. Strukturell nahe verwandt zu dem Allylether **47** ist der neu entdeckte bioaktive Pilzmetabolit Agrocybolacton, der 2002 von Gräfe und Mitarbeitern aus *Agrocybe* sp. HKI 0259 isoliert wurde.¹⁵⁴

5.1.2.5.5 Strukturaufklärung des Enolethers **48** – Vergleiche mit dem Homo-Allylether **46** und dem Allylether **47**

a) Vergleich der ¹H-NMR-Daten von **46**, **47** und **48**

Ein Vergleich der ¹H-NMR-Daten der Doppelbindungsisomere **46**, **47** und **48** ist in Tabelle 9 gezeigt. Die Strukturaufklärung erfolgte mit 2D-NMR-Techniken, wie HMQC, HMBC und NOESY.

H-Atom	$\delta(46)$	$\delta(47)$	$\delta(48)$
1	–	–	–
2- α , β	2.00, 1.69	2.38, 2.91	2.40, 2.77
3- α , β	2.95, 2.39	1.95, 1.74	2.10, 1.70-1.62
4	–	–	–
5	2.36	2.04	1.70-1.62
6- α , β	5.74	2.48-2.28	2.62-2.58, 1.89-1.84
7- α , β	5.98	5.95	1.98-1.90, 1.37
8	3.01-2.88	–	–
9	3.41	3.37	3.37-3.35
10	–	–	–
11	6.11	6.14	6.27
12	4.41, 3.76	4.53, 4.45	6.17
13	1.08	1.06	1.08
14	1.48	1.45	1.33
15	–	–	–

Tabelle 9. ^1H -NMR-Daten der Doppelbindungsisomere **46**, **47** und **48** in CDCl_3 .

b) Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten von **46**, **47** und **48** (Tabelle 10)

C-Atom	$\delta(46)$	$\delta(47)$	$\delta(48)$
1	205.1	205.5	205.8
2	39.8	36.4	35.6
3	36.0	41.4	38.0
4	32.1	32.7	32.4
5	48.9	47.9	49.9
6	129.1	25.3	23.6
7	128.3	125.9	25.7
8	34.7	131.2	114.2
9	49.0	48.7	51.0
10	64.8	64.7	65.5
11	106.7	105.3	104.9
12	73.3	72.2	136.6
13	31.8	31.4	31.4
14	21.9	21.5	22.9
15	169.7	169.3	169.0

Tabelle 10. ^{13}C -NMR-Daten der Doppelbindungsisomere **46**, **47** und **48** in CDCl_3 .

c) Vergleich der Daten der Massenspektren von **46**, **47** und **48**

Der starke Molekül-Ionen-Peak $[M]^+$ im EI-Massenspektrum des Enolethers **48** bei $m/z = 262$ (100%), weist dieses Isomer als „Stabilomer“ gegenüber dem Homo-Allylether **46** und dem Allylether **47** aus. Das deckt sich mit den Ergebnissen aus den verschiedenen Isomerisierungs-Experimenten (siehe Kap. 5.1.2.5.2), bei welchen **48** bevorzugt als thermodynamisch stabileres Endprodukt gebildet wird. Weiter wird dies deutlich bei den gescheiterten Doppelbindungs-*Retro*-Isomerisierungsversuchen von Vinyllether **48** (5.1.2.5.3). Hingegen wird $[M]^+$ von **47** nicht beobachtet. Auffällig ist der Molekül-Ionen-Peak $[M]^+$ im EI-Massenspektrum des Homo-Allylethers **46**, der bei $m/z = 262$ (3%) ebenfalls nur sehr schwach ausgeprägt ist. Ein weiterer Vergleich der Peaks bei $m/z = 218$ (CO_2 -Verlust) von **46**, **47** und **48** zeigt, dass die Intensitäten mit 56%, 100% und 42% stark schwanken.

Interessanterweise erscheint der Peak bei $m/z = 162$ im EI-Massenspektrum des Homo-Allylethers **46** (75%) $[\text{M-Ring d (als Furan)}]^+$ sowie im EI-Massenspektrum des Allylethers **47** (26%) bzw. Enolethers **48** als weiterer 100%-Peak. Der Molekül-Ionen-Peak $[M]^+$ im EI-HRMS von **48** bei $m/z = 262.1202$ bestätigt die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$.

5.1.2.6 Synthese von Anhydromarasmon **49** durch eine α -Selenisierung/ Oxidation des Ketons **47**¹⁰⁸

Nachdem das Problem der Doppelbindungs-Isomerisierung gelöst wurde, lässt sich die Doppelbindung in die 2,3-Position des Ketons **47** einführen (vgl. Kap. 5.1.1), so dass Anhydromarasmon **49** als Zielmolekül mit 58% Ausbeute erhalten wird.

Dazu wird das Keton **47** nach Standardmethode¹⁵⁵⁻¹⁶³ mit LDA und PhSeBr in THF bei -78°C in das α -Phenylseleno-Keton überführt. Hierbei beobachtet man eine schlagartige Entfärbung der tiefroten PhSeBr-Lösung beim Eintropfen in die Enolatlösung. Nach Zusatz von einem Äquivalent PhSeBr findet eine Farbänderung von gelb nach tiefrot statt. Das α -Phenylseleno-Keton wird nicht isoliert, sondern 2 h mit H_2O_2 behandelt. Nach Standardaufarbeitung und Flash-Chromatographie wird Anhydromarasmon **49** in 58%iger Ausbeute erhalten.

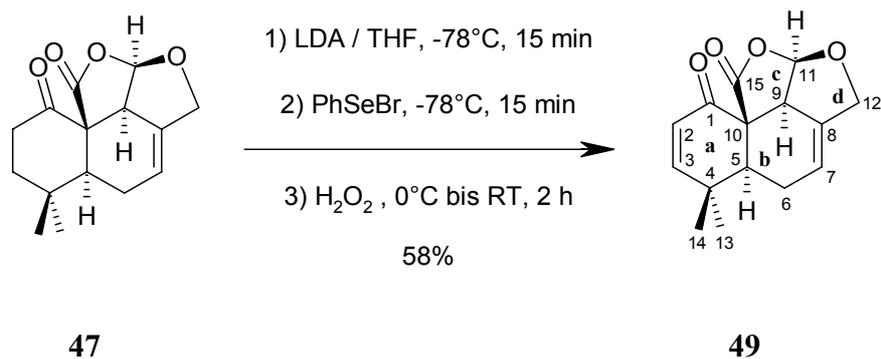


Abb. 40. Synthese des Zielmoleküls Anhydromarasmon **49** aus dem Keton **47**.¹⁰⁸

Über diesen zehnstufigen Syntheseweg mit einer Gesamtausbeute von 6.6% wurde ein effizienter Zugang zu Anhydromarasmon **49** geschaffen. Dieses Target **49**, die Vorstufen Allylether **47** bzw. Homo-Allylether **46** sowie das Isomerisierungs-Nebenprodukt Enolether **48** sind synthetisch zugänglich und stehen nun für biologische Tests zur Überprüfung auf eine potentielle *anti*-HIV-Aktivität zur Verfügung. Weiterhin könnte man mit Hilfe der kombinatorischen Chemie diese Verbindungen zu den entsprechenden Bibliotheken modifizieren bzw. diversifizieren, um so einen Zugang zu verbesserten Leitstrukturen bzw. potenteren Reverse Transkriptase-Inhibitoren zu erhalten.

5.2 Synthese von Kuehneromycin B **54** und Panudial **55**

Wie in Kapitel 3.2 und 3.2.1 ausgeführt, weist Kuehneromycin B **54** *anti*-HIV-Aktivität auf und ist damit ein interessantes Zielmolekül, sowie eine potentielle Leitstruktur.⁵⁰ Durch kombinatorische Synthese ließe sich dieses Zielmolekül modifizieren bzw. variieren, um „Kuehneromycin-Bibliotheken“ zu erstellen, die den Zugang zu verbesserten Leitstrukturen bzw. potenteren Reverse Transkriptase-Inhibitoren ermöglichen könnten.

Überdies sind sowohl Kuehneromycin B **54**, als auch Panudial **55** die einzig bisher beschriebenen Driman-Norsesquiterpene, die hemmend auf die Blutplättchenaggregation wirken.^{50, 52} Aus diesem Grund stellen beide auch interessante Targets und potentielle Leitstrukturen für neuartige Thrombozyten-Aggregationshemmer dar.

5.2.1 Retrosynthetische Analyse von Kuehneromycin B **54** und Panudial **55**

Aus biosynthetischer Sicht stellt Kuehneromycin B **54** vermutlich das Decarboxylierungsprodukt von Kuehneromycin A **50** dar.⁵⁰ Es ist daher denkbar, dass im Pilz das Lacton enzymatisch geöffnet wird und die dabei entstehende β -Ketocarbonsäure **27** spontan decarboxyliert (siehe Abb. 41).

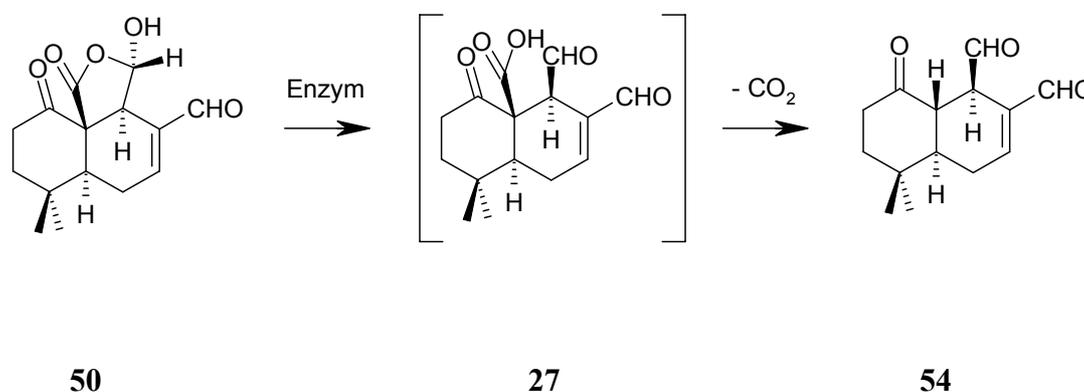


Abb. 41. Vermutete Biosynthese von Kuehneromycin B **54** durch Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50**.⁵⁰

Analog zu diesem hypothetischen Biosyntheseweg, sollte es auch unter Laborbedingungen möglich sein, Kuehneromycin B **54** durch Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** oder dessen Vorstufen zu synthetisieren. Folgende Verbindungen, die synthetisch sehr gut zugänglich sind, standen dafür zur Verfügung, wie Abb. 42 verdeutlicht.

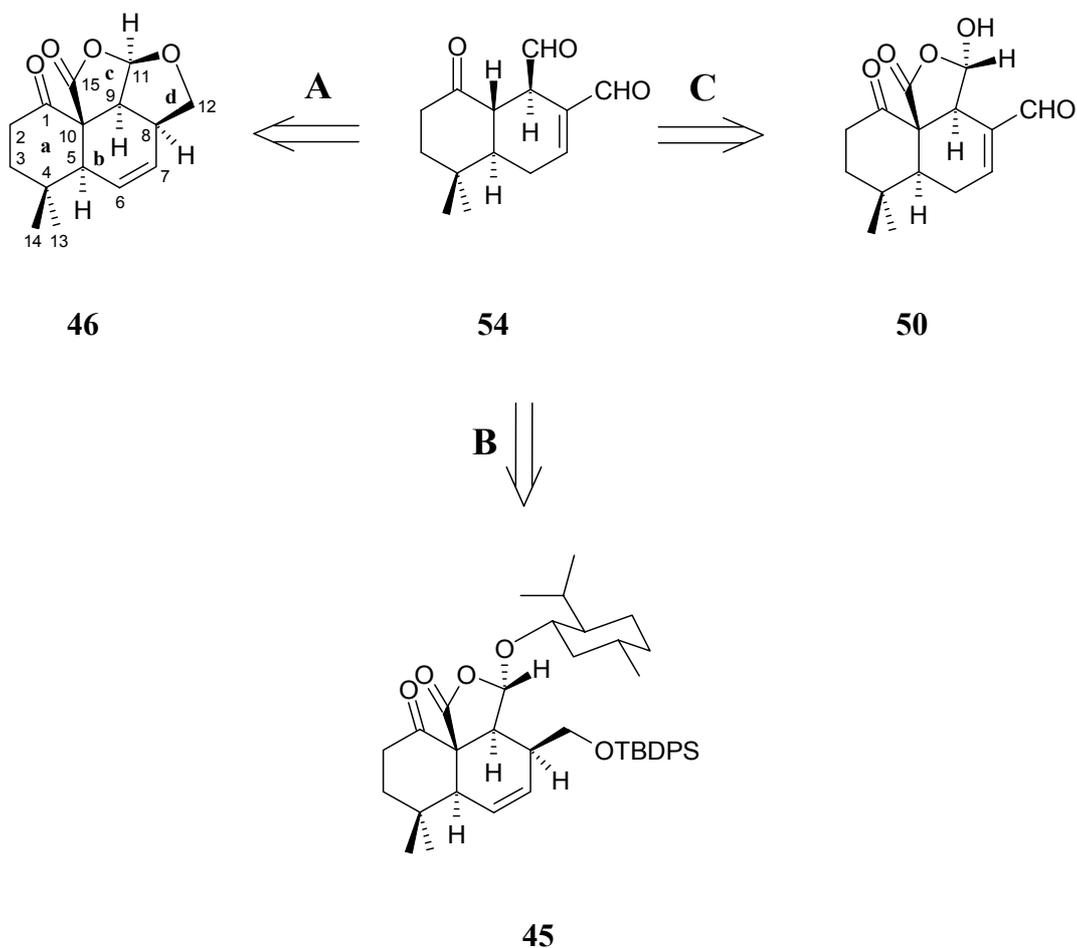


Abb. 42. Retrosynthesewege **A**, **B** und **C** von Kuehneromycin B **54**.

Weg **A**: Um von dem Lacton **46** zur Zielverbindung **54** zu gelangen, muss der Ring **c** hydrolytisch ($\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$ oder $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$) geöffnet werden. Die resultierende β -Keto-carbonsäure sollte daraufhin spontan decarboxylieren, so dass folgende diastereomeren Verbindungen entstehen:

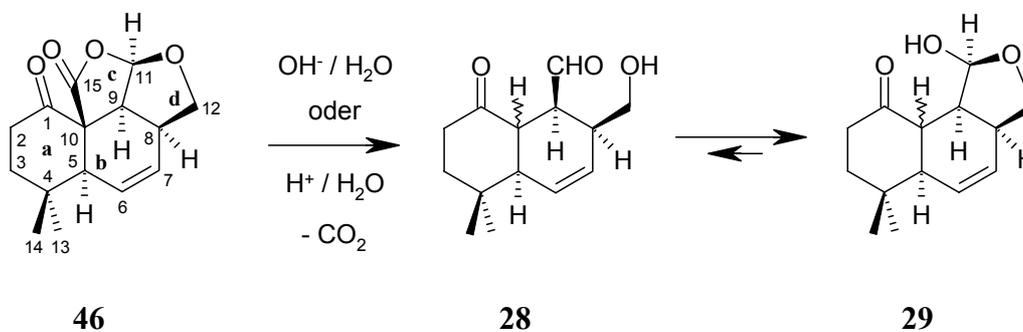


Abb. 43. Syntheseweg **A** sieht das Lacton **46** als Start-Verbindung vor.

Nach säulenchromatographischer Trennung der Diastereomere sollte sich unter den Bedingungen einer Parikh-Doering-Oxidation aus dem gezeigten Diastereomer des Homo-Allylkohols **28*** (bzw. **29***) mit Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex/ NEt_3 / DMSO das *trans*-Decalin-Derivat Kuehneromycin B **54** gewinnen lassen, wie in Abb. 44 dargestellt.

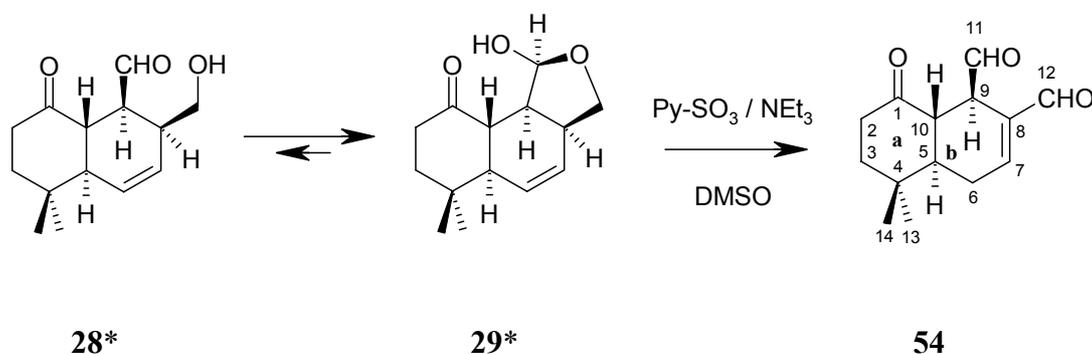


Abb. 44. Syntheseweg A zu Kuehneromycin B **54**.

Weg B: Um von dem TBDPS-geschützten Lacton **45** zum Target **54** zu gelangen, muss der Lacton-Ring **c** ebenfalls hydrolysiert werden ($\text{OH}^- / \text{H}_2\text{O}$ oder $\text{H}^+ / \text{H}_2\text{O}$). Nach anschließender spontaner Decarboxylierung ist die Silyl-Schutzgruppe selektiv mit TBAF zu entfernen, woraus wiederum die Diastereomeren **28/29** resultieren sollten. Die weitere Umwandlung folgt dem Syntheseweg A.

Weg C: Möglicherweise gelingt es auch unter Laborbedingungen, den Biosyntheseweg nachzuahmen und Kuehneromycin A **50** direkt zu Kuehneromycin B **54** zu decarboxylieren.

Nachdem die aufgezeigten Synthesemöglichkeiten immer einen Decarboxylierungsschritt enthalten, bei welchem ein Enol als kurzlebiges Intermediat auftritt, muss damit gerechnet werden, dass die Enol-Doppelbindung von beiden Seiten protoniert wird und Mischungen aus *cis*- und *trans*-Decalin-Derivaten erhalten werden.

Prinzipiell wäre es auch möglich, auf diese Weise das *cis*-Decalin-Derivat Panudial **55** darzustellen. Dabei könnte auf Ergebnisse von Anke, Steglich und Mitarbeitern⁵⁰ zurückgegriffen werden, wonach Kuehneromycin B **54** und Panudial **55** durch Behandeln mit Base (DBU) ineinander überführt werden können.

5.2.2 Versuche zur Synthese von Kuehneromycin B 54

Den Auftakt zur geplanten Synthese von Kuehneromycin B **54** bildet die basische Hydrolyse des Lactons **46** mit NaOH/ H₂O (siehe Kapitel 5.2.1).^{164, 165}

Daran würde sich eine spontane thermische Decarboxylierung der resultierenden labilen β -Ketocarbonsäure **27** anschliessen.^{166, 167}

5.2.2.1 Basische Lacton-Hydrolyse und Decarboxylierung

Meese¹⁶⁸ beschreibt bei der Synthese von 6-Oxo-prostaglandinen eine milde alkalische Hydrolyse von γ -Lactonen mit anschließender *in situ*-Decarboxylierung unter Verwendung von LiHCO₃ in THF. Nach 21 h bei 60-70°C erhält er Ausbeuten von 62-66%. Ähnlich gehen Ramesh und Mitarbeiter¹⁶⁹ bei der Synthese von α -Tetralon- β -essigsäure vor, wobei weniger milde Reagenzien bzw. Reaktionsbedingungen gewählt werden. Nach der Umsetzung des Lactons in einer wässrigen ethanolischen KOH-Lösung (8 h bei 100°C) entsteht die Säure in 71%iger Ausbeute.

Moody und Mitarbeiter¹⁷⁰ beschreiben bei der Synthese von Murrayafolin A und Murrayaquinon A die basische Hydrolyse (18 h, 110°C) von 4-Methyl- γ -butyrolacton-Indolyl-Derivaten in einem Dioxan/ H₂O-Gemisch (1:1) mit wässriger NaOH-Lösung (Abb. 45). Dabei wird das γ -Butyrolacton hydrolysiert und nach anschließender *in situ*-Decarboxylierung der entsprechende primäre Alkohol in 73%iger Ausbeute erhalten.

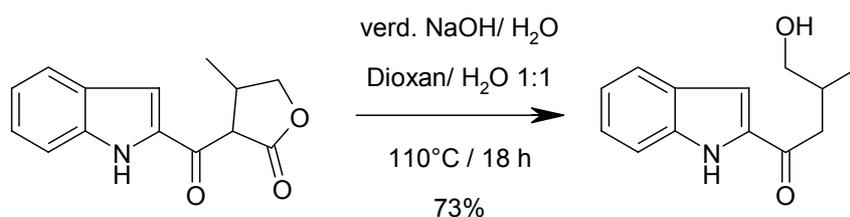


Abb. 45. Basische Hydrolyse des 4-Methyl- γ -butyrolacton-Indolyl-Derivats nach Moody mit wässriger NaOH-Lösung und anschließender *in situ*-Decarboxylierung.¹⁷⁰

5.2.2.2 Basische Hydrolyse-Experimente am Lacton **46**

Erste Versuche zur Spaltung des Lactons **46** in THF bei RT mit wässriger 1M NaOH-Lösung ergaben nach 1 h 30 min Rühren gemäß DC nur unübersichtliche bzw. unerwünschte Ergebnisse.

Daher wurden folgende Reaktionsparameter variiert, wie Tabelle 11 zeigt: Lösungsmittel (Verwendung von polar protischem EtOH/ *i*-PrOH bzw. polar aprotischem DMSO), Brønsted-Base (Verwendung der starken Base NaOH bzw. der milderen NaHCO₃), Temperatur (von RT bis 80°C), sowie Reaktionsdauer (1 min bis zu 5 h 30 min). Einen Überblick über die Ergebnisse der basischen Hydrolyse des Lactons **46** unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen lässt sich aus Abb. 46 sowie Tabelle 11 entnehmen.

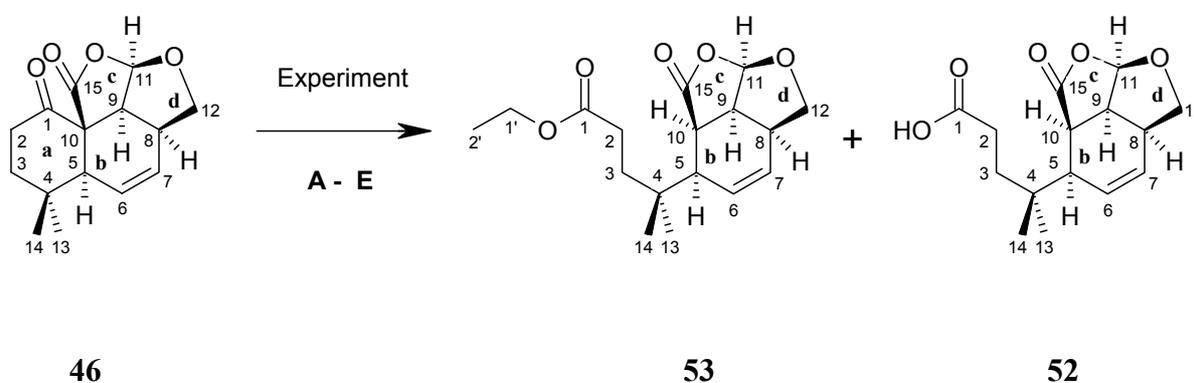


Abb. 46. Ergebnisse aus der basischen „Keton-Spaltung“ des Lactons **46**: Unerwünschte bzw. unerwartete Produkte: Säure **52**, Ethylester **53**, hoch diastereomerenrein isoliert.

Experiment	Solvens	Laufzeit	Temperatur	Base Äquivalente	Säure 52	Ethylester 53
A	EtOH	2 h	RT	1M NaOH (1.03 eq.)	43.4%	–
B	EtOH	1 min	RT	1M NaOH (1.1 eq.)	–	–
C	wie B	5 h 30 min	wie B	1M NaOH (1.1 eq.)	41.3%	47.9%
D	<i>i</i> -PrOH	2 h 40 min	80°C	ges. NaHCO ₃	34.7%	–
E	DMSO	1 h	80°C	ges. NaHCO ₃	57.7%	–

Tabelle 11. Ergebnisse der Reaktionsparameter-Variation bei der basischen Hydrolyse des Lactons **46** (nach saurer Aufarbeitung, Extraktion und Chromatographie).

Aus diesen Experimenten lassen sich folgende Erkenntnisse ableiten:

Experiment **A** zeigt nach dieser Zeit nur ein Produkt: Säure **52** (Reaktions-Kontrolle per DC: $R_f = 0.05$, Kieselgel, Pentan:Ether 1:2, hoch diastereomerenrein isoliert). Wie in Abb. 46 gezeigt, wird der Ring **a** infolge einer unerwarteten basischen „Keton-Spaltung“ zwischen den Positionen C-1-C-10 (Carbonyl-Funktion und quartäres C-Atom) geöffnet.

Bei Experiment **B** wird quantitativ nur unumgesetztes Edukt **46** isoliert.

In Experiment **C** lassen sich per DC zwei Produkte detektieren: Säure **52**, Ethylester **53** ($R_f = 0.05$; $R_f = 0.26$, Kieselgel, Pentan:Ether 1:2, hoch diastereomerenrein isoliert, vgl. Abb. 46).

Bei Experiment **D** und **E** wird wie bei Experiment **A** nur die Säure isoliert.

Um Erkenntnisse über die Strukturen sowie die Entstehung der isolierten Produkte zu gewinnen, wurden 2D-NMR-Spektroskopie, IR und MS angewandt.

5.2.2.3 Strukturaufklärung der Säure **52** und des Ethylesters **53**

Aus der Übereinstimmung der NMR-Daten von der Säure **52** und dem Ethylester **53**, die mit Experimenten wie HMQC, HMBC, $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, HMQC- $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, NOESY ermittelt wurden, zeigt sich, dass hier jeweils nur ein Diastereomer (tricyclisches Skelett mit 10 *R*-Konfiguration) gebildet wird.

Während die Integration der Signale im Fall der Säure 19 Protonen ergeben (das Carbonsäure-Proton lässt sich nicht beobachten), findet man für die Signale im ^1H -NMR-Spektrum des Ethylesters 24 Protonen (siehe Appendix B).

Ein Vergleich der 2D-NMR-Spektren von der Säure **52** bzw. dem Ethylester **53** mit dem Lacton **46** zeigt, dass die Ringe **b**, **c**, **d** erhalten bleiben.

Die chemischen Verschiebungen der Acetal-Protonen an H-11 betragen 6.01 ppm für **52**, **53** und 6.11 ppm für **46**. Als Kopplungsmuster der Acetal-Protonen von **52**, **53** und **46** findet man Dubletts mit den Kopplungskonstanten $J = 4.5$ Hz und $J = 4.6$ Hz. Die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Acetal-Funktion betragen 105.6 ppm für **52**, **53** und 106.7 ppm für **46**.

Die Protonen der Doppelbindung an H-6 bzw. 7 erscheinen bei 5.98 ppm bzw. 5.71 ppm für **52**, 5.98 ppm bzw. 5.70 ppm für **53** und 5.98 ppm bzw. 5.74 ppm für **46**. Das Kopplungsmuster der Olefin-Protonen von **52**, **53** und **46** findet man als Dubletts von Triplets mit den Kopplungskonstanten $J = 10.2$ Hz, $J = 2.7$ Hz und $J = 9.8$ Hz, $J = 3.0$ Hz. Die ^{13}C -NMR-Signale der Doppelbindung an C-6 bzw. 7 erscheinen bei 128.9 ppm bzw. 127.5 ppm für **52**, 129.1 ppm bzw. 127.4 ppm für **53** und 129.1 ppm bzw. 128.3 ppm für **46**. Die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Lacton-Gruppe (C-15) erscheinen bei 173.2 ppm für **52** bzw. **53** und bei 169.7 ppm für **46**. Das ^{13}C -NMR-Signal der Carbonsäure-Funktion (C-1) wird für **52** bei 178.8 ppm bzw. der Ester-Funktion (C-1) für **53** bei 174.1 ppm detektiert. Die ^{13}C -NMR-Verschiebung der Keto-Funktionalität (C-1) im Lacton **46** findet sich typischerweise bei 205.1 ppm tieffeldverschoben.

Aus dem 2-D- ^1H , ^1H -COSY-NMR-Experiment ist ersichtlich, dass sich das Kopplungsmuster der Protonen von H-6 bis H-9, sowie H-11, 12 nicht verändert, wenn man die Säure **52**, bzw. den Ethylester **53** mit dem Lacton **46** vergleicht. Auch die weiteren ^{13}C -NMR-Signale des tricyclischen Skeletts (Ring **b**, **c**, **d**) zeigen nur geringfügige Abweichungen, wenn man **52**, **53** und **46** miteinander vergleicht. Anders sieht der Vergleich aus, wenn die Protonen bzw. C-Atome des Rings **a** betrachtet werden.

Bei der Säure **52** und dem Ethylester **53** koppeln nur H-3 und H-2 miteinander, wohingegen im Lacton **46** H-3 mit H-2, jedoch auch mit H-5 und H-8 koppelt. Bei der Säure **52** beobachtet man zwischen 1.92-1.70 ppm ein komplexes, spiegelsymmetrisches Multiplett, entsprechend den Methylenprotonen an H-2, die mit den Methylenprotonen an H-3 koppeln. Bei diesem AA'BB'-Spinsystem findet man das Muster der H-3 Methylenprotonen bei 2.37 ppm als Dublett von Dubletts mit den Kopplungskonstanten $J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 8.2 \text{ Hz}$ in dem komplexen, spiegelsymmetrischen Multiplett der beiden H-2 Methylenprotonen (von 1.92-1.83 ppm bzw. 1.79-1.70 ppm) wieder, das nicht mehr nach den Regeln 1. Ordnung zu interpretieren ist, wie es häufig für isolierte $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Einheiten beobachtet wird.¹⁷¹

Bei dem Ethylester **53** beobachtet man zwischen 1.88-1.68 ppm ebenso ein komplexes, spiegelsymmetrisches Multiplett, entsprechend den beiden Methylenprotonen an H-2 (1.88-1.79 ppm bzw. 1.77-1.68 ppm), die mit den Methylenprotonen an H-3 koppeln. Wieder ist ein AA'BB'-Spinsystem die Folge, das auf eine isolierte $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Einheit deutet, wobei die Signale der Protonen von H-3 und H-5 zusammenfallen, woraus ein komplexes Multiplett resultiert. Daraus ist zu schließen, dass Ring **a** bei der Säure **52** und dem Ethylester **53** geöffnet wurde. Durch den Gewinn an Rotationsfreiheit findet man für die diastereotopen Methylgruppen H-13/14 nur ein Signal im Fall der Säure **52** bei 1.12 ppm bzw. dem Ethylester **53** bei 1.11 ppm. Interessanterweise beobachtet man im ^{13}C -NMR-Spektrum dagegen für die diastereotopen Methylgruppen C-13/14 im Fall der Säure **52** bzw. dem Ethylester **53** zwei getrennte Signale bei 25.2 ppm/24.4 ppm, welche exakt die gleiche chemische Verschiebung aufweisen.

Im Lacton **46** werden jedoch infolge der Rigidität des Rings **a** beide diastereotopen Methylgruppen H-13/14 bei 1.08/1.48 ppm isoliert detektiert. Im ^{13}C -NMR-Spektrum beobachtet man auch zwei getrennte Signale der Methylgruppen C-13/14 bei 31.8 ppm/21.9 ppm.

Im Falle des Ethylesters **53** bleibt nachzutragen, dass man für die Methylen-Protonen der Ethylester-Funktion (H-1') ein typisches Quartett bei 4.12 ppm, sowie für die Methyl-Protonen (H-2') ein Triplet bei 1.26 ppm mit einer typischen Kopplungskonstanten von $J = 7.2 \text{ Hz}$, analog Ethylacetat, beobachtet.¹⁷² Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet man für die Methylen-Protonen (C-1') ein typisches Signal bei 60.4 ppm und für die Methyl-Protonen (H-2') ein Signal bei 14.2 ppm.

Die Säure **52** zeigt im EI-Massenspektrum den Molekül-Ionen-Peak $[\text{M}]^+$ bei $m/z = 280$ (1%), der die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ bestätigt. Stärker ist der Peak bei $m/z = 281$ (6%), $[\text{M}+\text{H}]^+$, welcher der protonierten Säure zuzuordnen ist. Laut McLafferty wird dieser $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Peak

durch Ionen-Molekül-Reaktionen bevorzugt detektiert.¹⁷³ Interessant ist der Peak bei $m/z = 166$ (95%), [tricyclisches Ring-Fragment **b**, **c**, **d** (als $C_9H_{10}O_3$)]⁺, der unzweideutig beweist, dass der Ring **a** geöffnet wurde und das Fragment als tricyclische Struktur bestehen bleibt. Gestützt wird dieser Befund durch den 100%-Peak bei $m/z = 115$ [HOOC-(CH₂)₂-C(CH₃)₂]⁺, der die besondere Stabilität dieses Kations widerspiegelt.

Der Ethylester **53** zeigt im EI-Massenspektrum den Molekül-Ionen-Peak [M]⁺ bei $m/z = 308$ (2%), der die Summenformel C₁₇H₂₄O₅ bestätigt. Der Peak bei $m/z = 281$ (79%), [M-C₂H₃]⁺, wird infolge einer McLafferty-Umlagerung als die protonierte Säure [52+H]⁺ detektiert. Interessant sind auch die Peaks bei $m/z = 263$ (14%), [M-C₂H₅O]⁺ und 262 (24%), [M-C₂H₆O]⁺, die auf die Abspaltung einer Ethoxy-Gruppe hindeuten, und damit die Existenz des Ethylesters bestätigen. Ein weiterer Beweis, dass der Ring **a** geöffnet wurde und das Fragment hier auch als tricyclische Struktur bestehen bleibt, ist der Peak bei $m/z = 166$ (14%), [tricyclisches Ring-Fragment **b**, **c**, **d** (als $C_9H_{10}O_3$)]⁺. Unterstrichen wird diese Beobachtung durch den 100%-Peak bei $m/z = 143$ [H₅C₂OOC-(CH₂)₂-C(CH₃)₂]⁺, der die besondere Stabilität dieses Kations widerspiegelt.

5.2.2.4 Mechanismus der C-1-C-10-Ringöffnung¹⁷⁴

In NaOH/ H₂O/ EtOH liegen sowohl OH⁻- als auch EtO⁻-Anionen im Gleichgewicht vor, die beide als konkurrierende Nucleophile auftreten. Eine Hydro-de-Acylierung wie in Abb. 47 führt zu einer C-1-C-10-Ringöffnung.¹⁷⁴

Nach saurer Aufarbeitung wird nur das Protonierungs-Produkt **52/ 53** isoliert, nicht aber das epimere Protonierungs-Produkt **31/ 32** (vgl. Abb. 48).

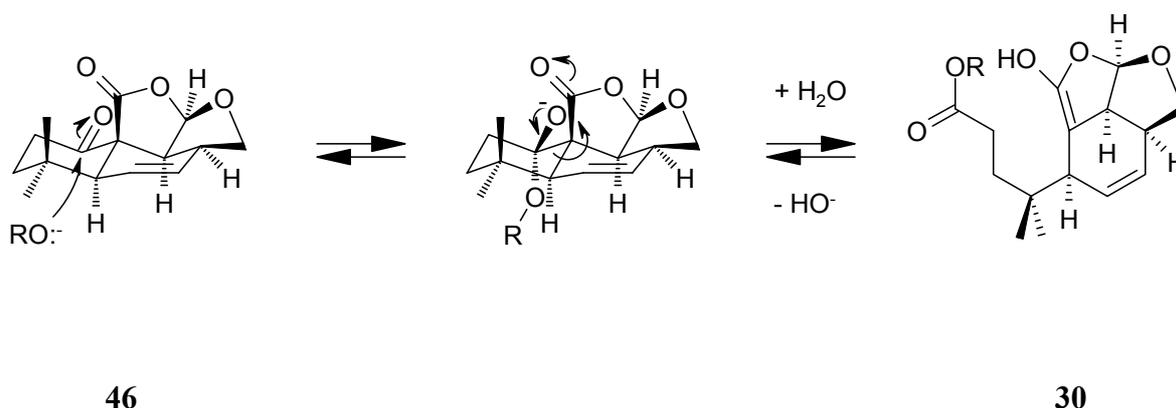


Abb. 47. Unerwartete Öffnung des Lactons **46** zwischen der C-1-C-10-Bindung durch Angriff der Nucleophile HO⁻/ EtO⁻ an der Carbonyl-Funktion (C-1). Anstelle der Öffnung des Rings **c** an der Carboxyl-O-Bindung des Lactons (C-15-O) resultiert die Enol-Form **30**.

Diese Enol-Form **30** kann theoretisch von den beiden diastereotopen Seiten, d.h. von „innen“ (der konkaven), sowie von „außen“ (der konvexen Seite) diastereofacial protoniert werden, wie aus Abb. 48 ersichtlich ist.

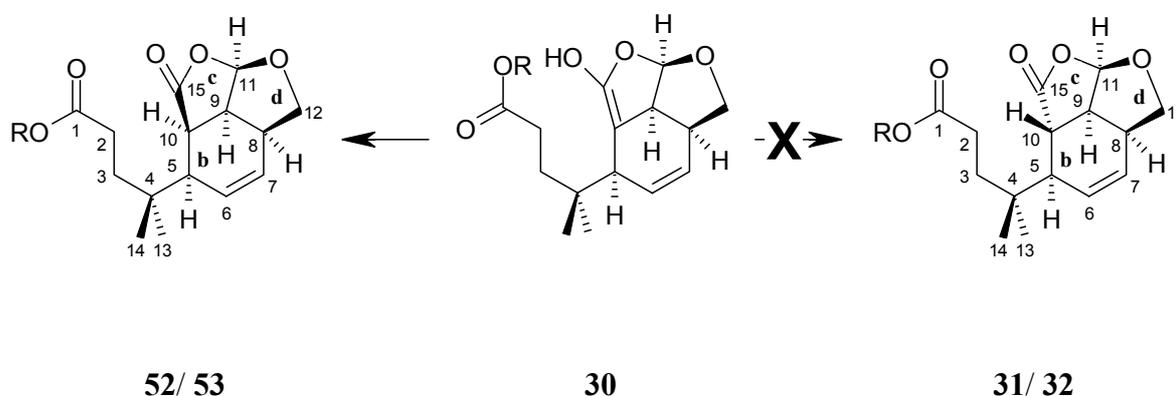


Abb. 48. Hoch diastereoselektive Protonierung der Enol-Form **30** an der Position C-10 führt ausschließlich zu der Säure **52** bzw. dem Ethylester **53** (R = H, Et). Die beiden epimeren Analoga, die 10-*epi*-Säure **31** bzw. der 10-*epi*-Ethylester **32** werden nicht beobachtet.

Um einen Einblick zu erlangen, welche Einflüsse diese Selektivität maßgeblich beeinflussen, wurden theoretische Studien vorgenommen.

5.2.2.5 Ergebnisse der theoretischen Studien über die diastereoselektive Protonierung der Enol-Form **30**^{VI, 175}

Die Ergebnisse aus den DFT-Kalkulationen für die Enol-Form **30**, die Säure **52** und deren Epimer, die 10-*epi*-Säure **31**, sind in Abb. 49, Abb. 50 und Abb. 51 schematisch wiedergegeben (Hyperchem. 7.0; Optimierung der Strukturen mittels Molekülmechanik MM+, Moleküldynamik MD).

Betrachtet man in der Enol-Form **30** die Position C-10, so zeigt sich eine Halbsessel-Konformation des Sechsrings **b**, da die zwei Methylgruppen an der Position 4 und die Methylengruppe an der Position 12 als konformative Anker wirken. Die Methylgruppe C-13 der zwei diastereotopen Methylgruppen an Position 4 dreht sich nach „innen oben“ über den Sechsring **b** und nimmt aufgrund der 1,4-diaxialen Wechselwirkung (Position 5, 8 im Sechsring **b**) mit der Methylengruppe an der Position 12 eine Konformation ein, in der sie den inneren Halbraum des Enols **30** abschirmt. Dadurch ist einer Protonierung „von innen“ her der Weg sterisch verschlossen, wie Abb. 49 veranschaulicht.

^{VI} Die DFT-Kalkulationen, deren Ergebnisse hier vorgestellt werden sollen, wurden dankenswerterweise von Herrn Dr. H. Jiao am Leibniz-Institut für Organische Katalyse (IFOK) der Universität Rostock durchgeführt.

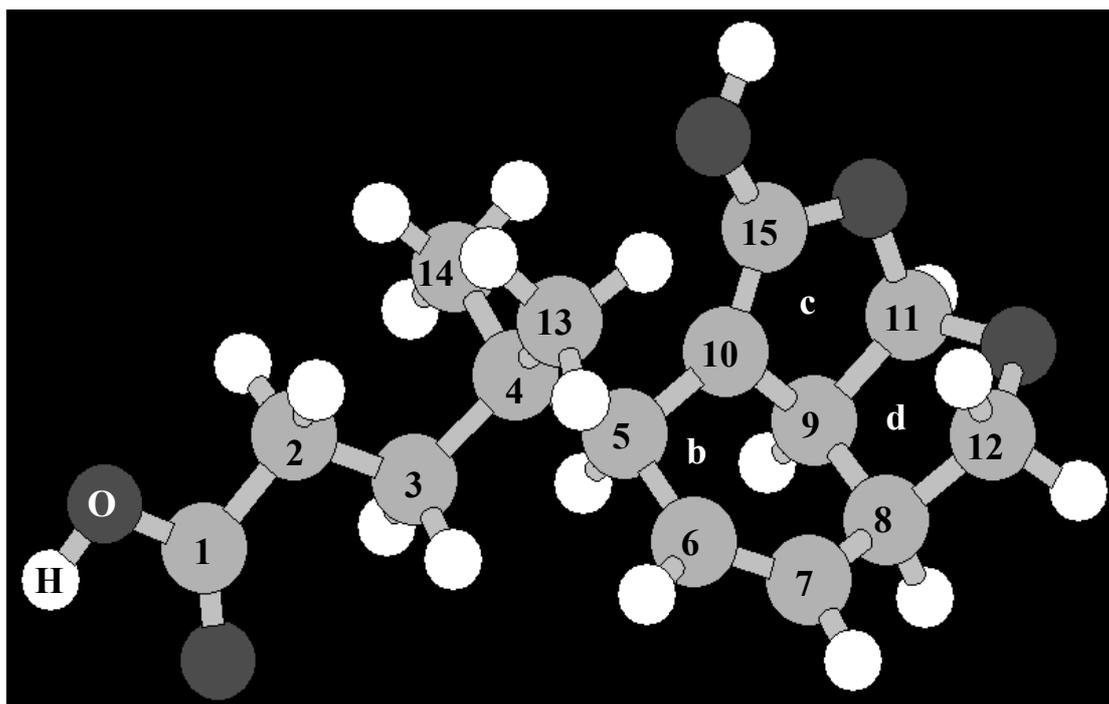


Abb. 49. Molekülstruktur der Enol-Form **30**. Der innere Halbraum des Enols ist abgeschirmt. Die Atome H-8, 9 stehen synperiplanar (*sp*), die Atome H-5, 6 synclinal (*-sc*) zueinander.¹⁷⁶

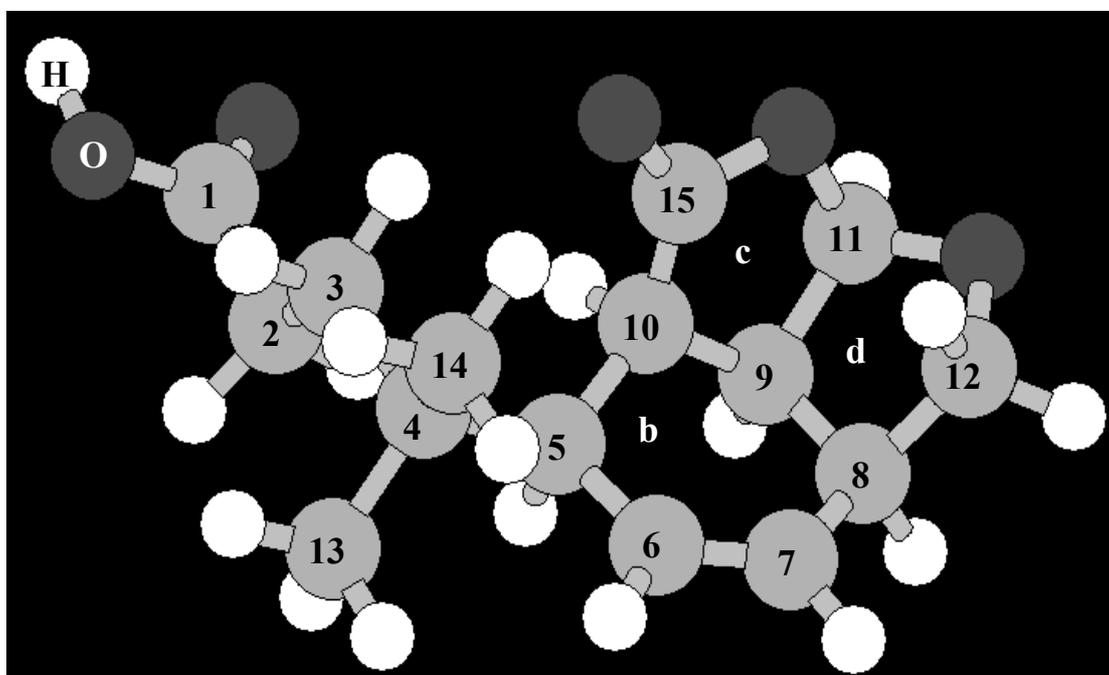


Abb. 50. Molekülstruktur der Säure **52**. Die beiden 5-Ringe **c** und **d** nehmen jeweils eine günstige Briefumschlag-Konformation an, der 6-Ring **b** eine Halbsessel-Konformation.

Aus Abb. 50 lässt sich erkennen, dass bei der Säure **52** (günstiges Epimer), die beiden 5-Ringe **c** und **d** jeweils eine günstige Briefumschlag-Konformation annehmen. Dadurch wird der 6-Ring **b** in eine günstige Halbsessel-Konformation ausgerichtet.

Aus Abb. 51 lässt sich hingegen entnehmen, dass bei der 10-*epi*-Säure **31** (ungünstiges Epimer), die beiden 5-Ringe **c** und **d** jeweils eine ungünstige Twist-Konformation annehmen und der 6-Ring **b** eine Halbsessel-Konformation.

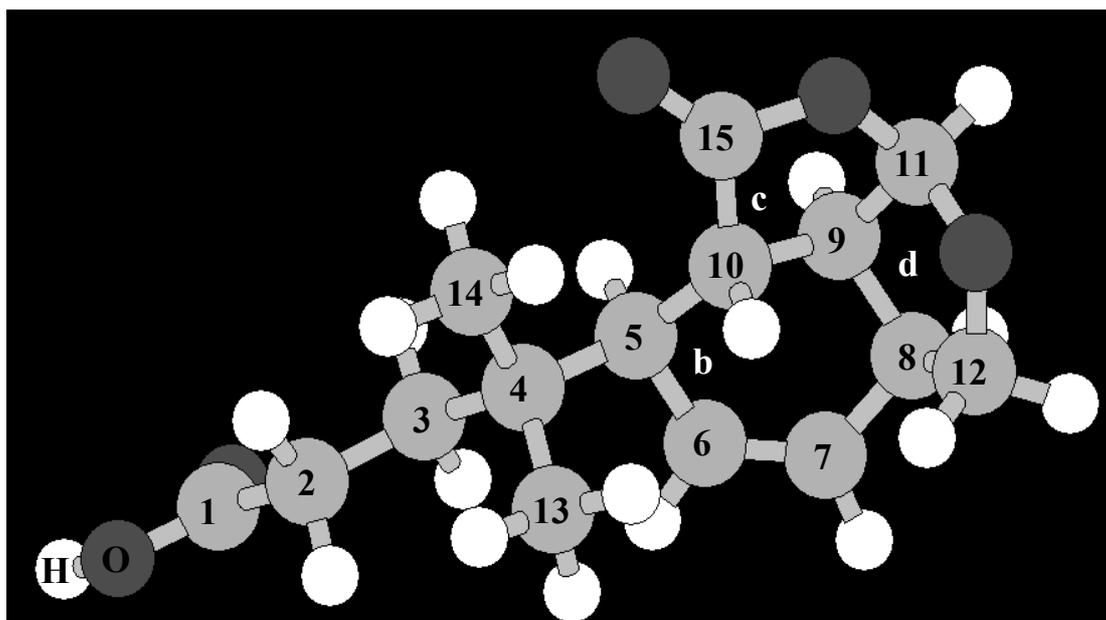


Abb. 51. Molekülstruktur der 10-*epi*-Säure **31**. Die beiden 5-Ringe **c** und **d** nehmen eine ungünstige Twist-Form an, 6-Ring **b** eine Halbsessel-Konformation.

Folgendes Fazit der DFT-Kalkulationen¹⁷⁵ kann gezogen werden:

a) Die Protonierungs-Produkte, die Säure **52** und deren Ethylester **53** weisen eine höhere Stabilität auf als die epimeren Protonierungs-Produkte (10-*epi*-Säure **31** und 10-*epi*-Ethylester **32**). Der Energieunterschied zwischen **52** und **31** beträgt 8.2 kcal/mol auf dem B3LYP/6-311+G**//B3LYP/6-31G* Niveau der Dichte-Funktional-Theorie.

b) Die Gleichgewichtskonstante beläuft sich auf ca. 1.0×10^6 , d. h. es existiert ein deutlicher Vorzug von **52** gegenüber **31**.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die O=C-C-Bindung (C-1-C-10) gebrochen und der Ring **a** geöffnet wurde, anstatt die Carboxyl-O-Bindung des Lactons **46** in Ring **c** (C-15-O) zu spalten.

5.2.2.6 Versuche zur sauren Hydrolyse des Lactons **46**

Nachdem die beabsichtigte Öffnung an der Carboxyl-O-Bindung (C-15-O) des Lactons **46** durch basische Hydrolyse nicht eintrat, sollte die saure Hydrolyse zum Erfolg führen.^{164, 165, 177}

Analog dem Vorgehen in Kapitel 5.2.2.2 wurden die Reaktionsparameter wie Lösungsmittel, Konzentration der TFA, Temperatur (RT bis 80°C), sowie Reaktionsdauer (bis zu 14 h) variiert.

Experiment	Solvens	Laufzeit	Temperatur	Säure Äquivalente	Edukt 46
A	<i>i</i> -PrOH	14 h	RT	80% TFA (1.5 eq.)	quant.
B	<i>i</i> -PrOH	8 h	80°C	80% TFA (1.5 eq.)	quant.
C	10% TFA	12 h	80°C	10% TFA (1.0 eq.)	quant.

Tabelle 12. Ergebnisse der Reaktionsparameter-Variation bei der sauren Hydrolyse des Lactons **46**.

Die beabsichtigte Öffnung des Lactons **46** wurde also unter keiner der angegebenen Bedingungen mit TFA erreicht.

5.2.2.7 Versuche zur Spaltung des TBDPS-geschützten Lactons **45** durch basische Hydrolyse

Da die angestrebte Öffnung des Rings **c** in Lactons **46** (C-15-O) durch basische Hydrolyse fehlschlug, wurde anstelle von **46** auf dessen Vorstufe, das von Reiser beschriebene TBDPS-geschützte Lacton **45** (vgl. Kap. 5.2.1, Abb. 42 und Kapitel 5.1.2.3),^{45, 100, 101} zurückgegriffen. Dieses wichtige Schlüssel-Intermediat **45** wurde mit der *tert.*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe geschützt, welche gegen Säuren und Basen relativ unempfindlich ist.^{66, 67}

Wie in Kapitel 5.2.2.2, wurden weiter Versuche zur Spaltung des TBDPS-geschützten Lactons **45** durch basische Hydrolyse vorgenommen. Analog dazu wurden das Solvens (DMSO bzw. EtOH, *i*-PrOH), die Brønsted-Base (NaHCO₃ bzw. NaOH), die Temperatur (RT bis 145°C) sowie die Reaktionsdauer (bis zu 12 h) variiert (siehe Tabelle 13).

Experiment	Solvens	Laufzeit	Temperatur	Base Äquivalente	Edukt 45
A	DMSO	12 h	100°C	ges. NaHCO ₃	quant.
B	DMSO	3 h	145°C	ges. NaHCO ₃	–
C	EtOH	12 h	120°C	ges. NaHCO ₃	quant.
D	<i>i</i> -PrOH	12 h	120°C	ges. NaHCO ₃	quant.
E	EtOH	1 h	RT	1M NaOH (1.0 eq.)	quant.
F	wie E	30 min	80°C	1M NaOH (1.0 eq.)	–

Tabelle 13. Ergebnisse der Reaktionsparameter-Variation bei der basischen Hydrolyse des TBDPS-geschützten Lactons **45**.

In den Experimenten **A**, **C**, **D** und **E** wird jeweils nur das Edukt **45** quantitativ isoliert (siehe Abb. 52).

Bei Experiment **B** und **F** führt weitere Temperaturerhöhung zu mehreren, nicht näher identifizierten Produkten.

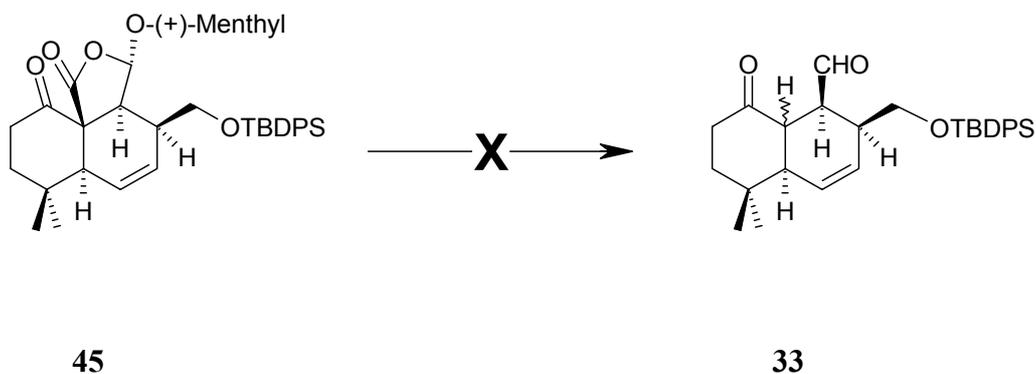


Abb. 52. Versuch der basischen Hydrolyse des TBDPS-geschützten Lactons **45** zu dem gewünschten TBDPS-geschützten Homo-Allylalkohol **33** (siehe Kap. 5.2.1, Abb. 43).

Die Strategie, den Lacton-Ring **c** an C-15-O von **46/45** durch Hydrolyse (OH⁻/H₂O oder H⁺/H₂O) zu spalten und spontan zu decarboxylieren, schlug fehl.

Damit führten die Synthesewege **A** und **B** nicht (siehe Kap. 5.2.1, Abb. 42) zu den gewünschten Zielverbindungen **54** und **55**.

5.2.3 Alternative Retrosynthese von Kuehneromycin B **54** und Panudial **55**

Somit blieb nur noch Syntheseweg **C** als alternative Strategie (siehe Kap. 5.2.1, Abb. 42) offen, um unter Laborbedingungen Kuehneromycin A **50** direkt durch eine Decarboxylierung in Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55** zu überführen (siehe Abb. 53). Dieser Schritt könnte säurekatalysiert, basenkatalysiert oder thermisch unter Neutralbedingungen durchgeführt werden.

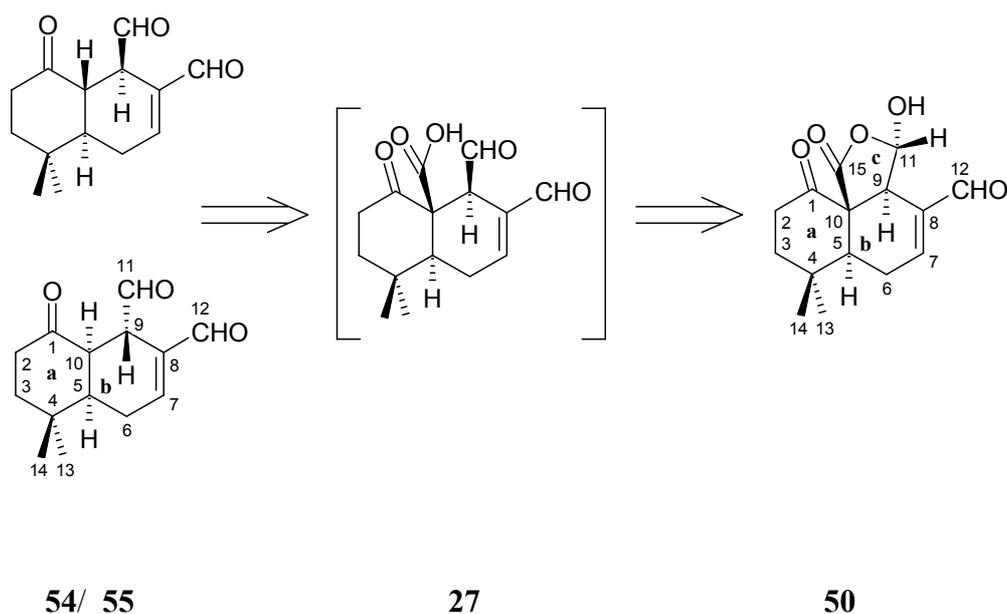


Abb. 53. Alternative Retrosynthese (Weg **C**) von Kuehneromycin B **54** und Panudial **55** (Teil A1).

Das Halbacetal Kuehneromycin A **50** ist durch saure Hydrolyse mit TFA aus dem Vollacetal Menthyl-Kuehneromycin A **51** gut zugänglich, welches hier als Ausgangspunkt für den modifizierten Retrosyntheseplan dient (siehe Abb. 54).

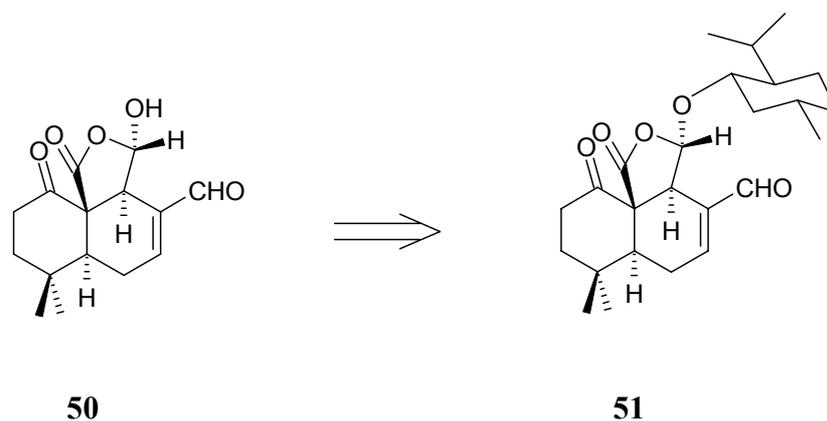


Abb. 54. Alternative Retrosynthese (Weg C) von Kuehneromycin B **54** und Panudial **55** (Teil A2).

5.2.4 Synthese von Kuehneromycin B **54** und Panudial **55**

Den Auftakt zur geplanten Synthese von Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55** bildet die Darstellung von Kuehneromycin A **50** (siehe Kapitel 5.2.3). Dieses Halbacetal ist durch saure Hydrolyse mit 80%iger TFA bei RT aus dem Vollacetal Menthyl-Kuehneromycin A **51** erhältlich.⁶⁵ Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen führte zu einer quantitativen Ausbeute.

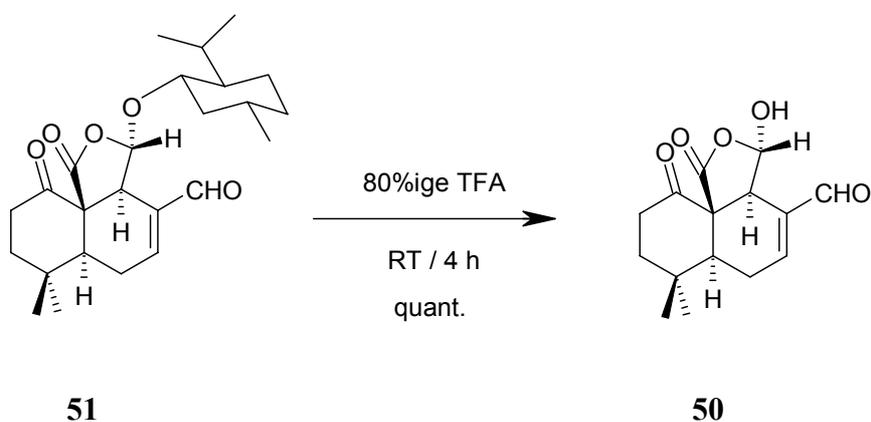


Abb. 55. Saure Hydrolyse von Menthyl-Kuehneromycin A **51** mit 80%iger TFA zu Kuehneromycin A **50** in quantitativer Ausbeute.

5.2.4.1 Saure Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50**

Für die saure Hydrolyse wurde 80%ige wässrige TFA verwendet (Abb. 56). Die resultierende β -Ketocarbonsäure **27** (Abb. 56 bzw. siehe Kap. 5.2.3, Abb. 53) wird nicht isoliert, da sie sich *in situ* sofort aufgrund der thermischen Labilität in einer *Retro-En*-Reaktion zum Decarboxylierungs-Produkt umsetzt (siehe Abb. 57).^{166, 167, 178}

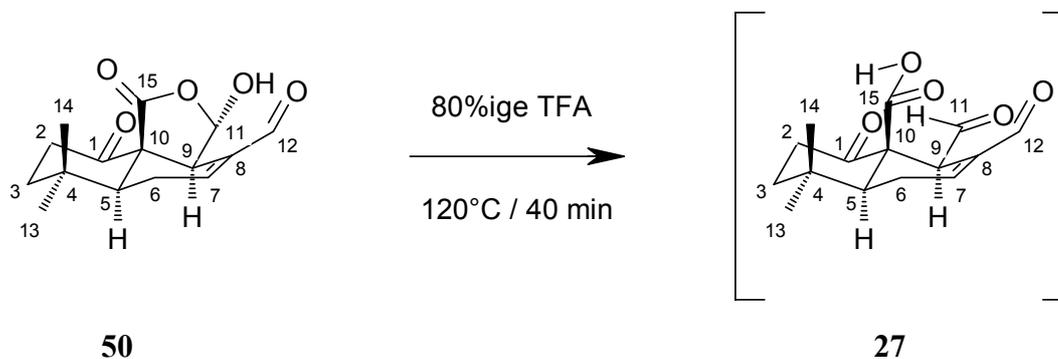


Abb. 56. Saure Hydrolyse mit anschließender *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** zur labilen β -Ketocarbonsäure **27** (vgl. Kap. 5.2.3, Abb. 53).

Zunächst verwendet man in einem Testansatz Kuehneromycin A **50** (1.0 Äquivalente) in Aceton, 80%ige wässrige TFA (1.0 Äquivalente, pH = 3) und rührt 40 min bei 120°C (intensive Gelbfärbung der Lösung). Nach dieser Zeit lässt sich kein Kuehneromycin A **50** mehr detektieren, jedoch Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55** ($R_f = 0.04$ bzw. $R_f = 0.28$, Kieselgel, Pentan:Ether 1:3 + 1% TFA). Daneben findet sich auch eine beträchtliche Menge an dem Nebenprodukt 9-*epi*-Kuehneromycin B **34** und wenig 9-*epi*-Panudial **35** (beide Nebenprodukte: $R_f = 0.25$).⁵¹ (gelbes Öl, Gesamtausbeute aller Produkte: 100% nach Ether-Extraktion). Die Zusammensetzung des Produktgemisches zeigt Tabelle 14.

	rel. Verhältnis	Anteil (%) ^{VII}	R _f -Wert
Kuehneromycin B 54 (★)	5.74	38.6	0.04
Panudial 55 (●)	1.0	6.7	0.28
Nebenprodukte 34 (☆) + 35 (○).	8.13	54.7	0.25

Tabelle 14. Ergebnisse der ¹H-NMR-Untersuchung der sauren Hydrolyse mit anschließender *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** nach 40 min bei 120°C in 80%iger wässriger TFA.

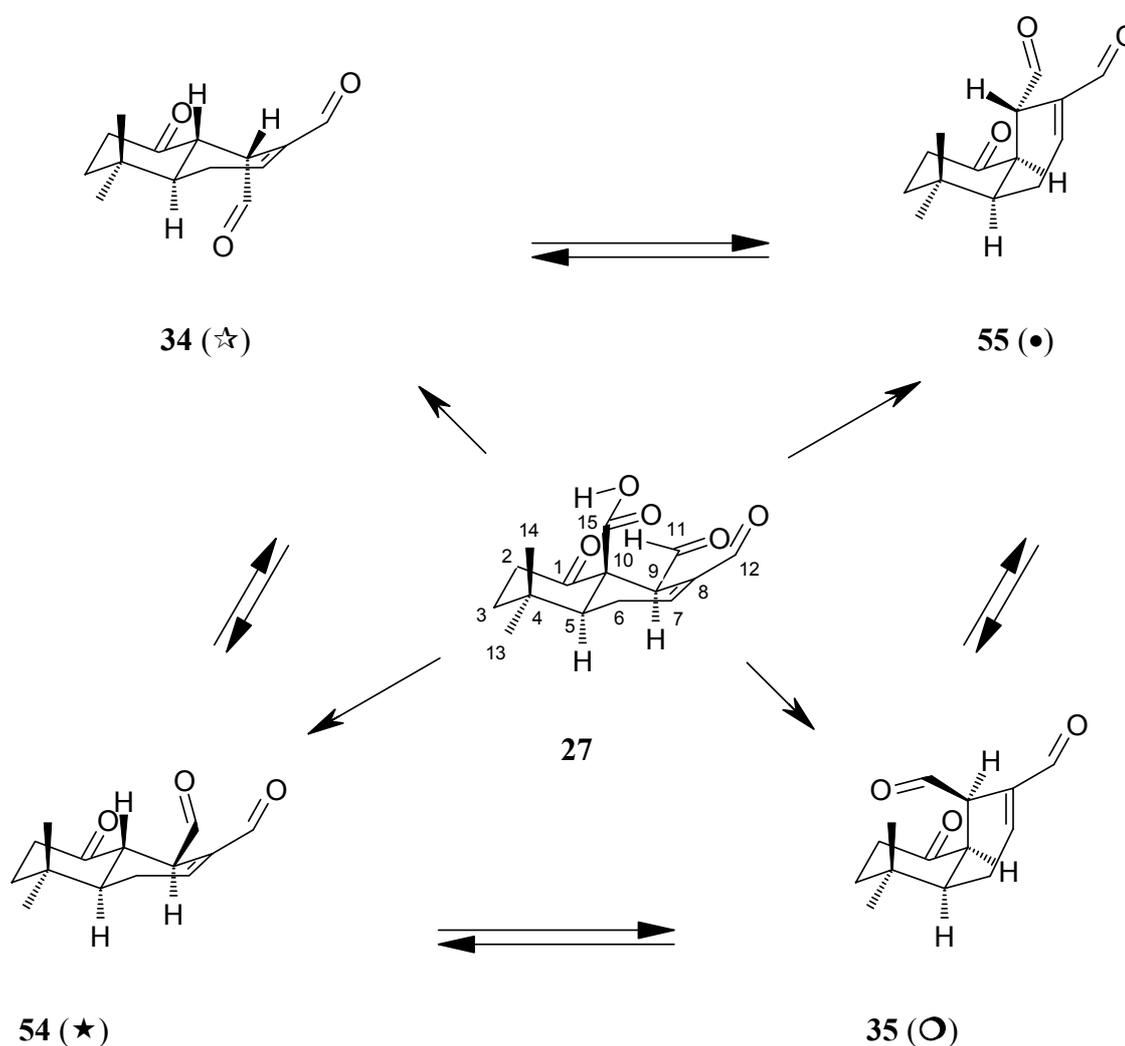


Abb. 57. Synthese von Kuehneromycin B **54** (★) und Panudial **55** (●), sowie der Diastereomeren 9-*epi*-Kuehneromycin B **34** (☆) und 9-*epi*-Panudial **35** (○) aus der labilen β-Ketocarbonsäure **27**, die infolge saurer Acetal-Spaltung (80%ige wässrige TFA) und *in situ*-Decarboxylierung aus Kuehneromycin A **50** intermediär entsteht.

^{VII} Bestimmung per ¹H-NMR-Spektroskopie

Die chemischen Verschiebungen der beiden Aldehyd-Protonen (Position H-11 und H-12) von Kuehneromycin B **54** (★) bzw. Panudial **55** (●) betragen 10.33 und 9.35 ppm bzw. 9.62 und 9.55 ppm. Die entsprechenden Verschiebungen der Aldehyd-Protonen der auftretenden diastereomeren Nebenprodukte 9-*epi*-Kuehneromycin B **34** (☆) bzw. 9-*epi*-Panudial **35** (○) betragen 9.86 und 9.47 ppm bzw. 10.54 und 10.06 ppm. Hierbei konnten die letzten beiden Diastereomere aufgrund zu geringer Konzentration nicht einzeln isoliert werden, weshalb die Zuordnung der Aldehyd-Protonen nicht gesichert ist.

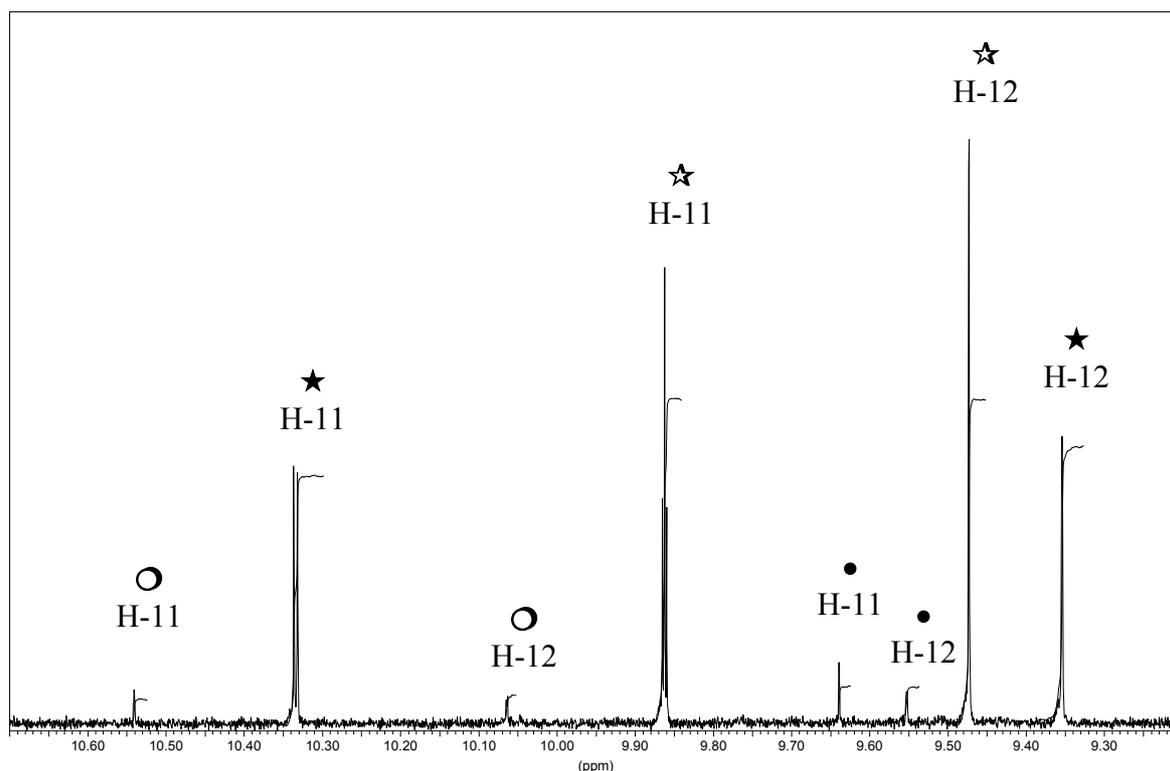


Abb. 58. ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) des Produktgemisches nach saurer Hydrolyse mit anschließender *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** in wässriger TFA. Produkte: Kuehneromycin B **54** (★) bzw. Panudial **55** (●). Nebenprodukte^{VIII}: 9-*epi*-Kuehneromycin B **34** (☆) bzw. 9-*epi*-Panudial **35** (○).

Die Integration des ^1H -NMR-Spektrums (Abb. 58) ergibt, dass Kuehneromycin A **50** zu 38.6% in Kuehneromycin B **54** (★) bzw. 6.7% in Panudial **55** (●), 49.6% in 9-*epi*-Kuehneromycin B **34** (☆) bzw. 5.1% in 9-*epi*-Panudial **35** (○) umgesetzt wurde.

Infolge dieser zweifachen Epimerisierung an den beiden Stereozentren C-9 und C-10 entstehen erwartungsgemäß alle vier Diastereomere in verschiedenen Verhältnissen, da eine Reprotonierung der vier entsprechenden Enol-Formen diastereoselektiv erfolgt. Dies ist im

^{VIII} Die Zuordnung der Nebenprodukte ist nicht eindeutig gesichert.

gezeigten $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 58) deutlich zu erkennen. Abb. 57 verdeutlicht die stereochemischen Zusammenhänge. Verantwortlich für diese Produktverteilung sind sterische Faktoren in Form von 1,3-diaxialen repulsiven Wechselwirkungen zwischen C-11 und C-14 in *9-epi*-Panudial **35**.

Ähnliche Beobachtungen im Alkalischen beschreiben Steglich und Mitarbeiter bei der Umsetzung von Kuehneromycin B **54** in THF mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) nach 2 h Rühren bei RT.⁵⁰ Sie erhalten nach saurer Aufarbeitung ein Gemisch aus Kuehneromycin B **54** und Panudial **55** im Verhältnis 4:1. Bei der Umsetzung von Panudial **55** in THF mit DBU erhalten sie unter den gleichen Bedingungen eine Mischung aus **54** und **55** im Verhältnis 1:10. Die Nebenprodukte *9-epi*-Kuehneromycin B **34** und *9-epi*-Panudial **35** entstehen nur in geringer Menge ($\leq 10\%$, Nachweis durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, 600 MHz, CDCl_3).^{IX}

5.2.4.2 Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** unter neutralen und gepufferten Bedingungen

Das Auftreten größerer Mengen der erwähnten Nebenprodukte **34** und **35** unter sauren Bedingungen gab Anlass zur Frage, ob und inwieweit die Bildung dieser „unerwünschten“ Nebenprodukte zurückgedrängt werden könnte. Daher wurde die Decarboxylierung unter neutralen bzw. gepufferten Bedingungen bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt.

Dazu wurden pH-Wert (Verwendung von deionisiertem Wasser mit pH 5.7 bzw. einer $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ -Puffer-Lösung mit pH 7.0¹⁷⁹), Reaktionsdauer (5 min bis 6 h) und Temperatur (RT bis 120°C) schrittweise variiert.

a) Führt man die Hydrolyse 4 h bei 80°C in einem Aceton/ H_2O -Gemisch (5:1) durch, so findet man Panudial **55** ($R_f = 0.28$, Kieselgel, Pentan:Ether 1:3 + 1% TFA), das Edukt **50** sowie ein nicht näher identifiziertes Nebenprodukt ($R_f = 0.17$ sowie $R_f = 0.25$). Lässt man jedoch die Reaktion 2 h weiterlaufen, so lassen sich per DC und NMR nur Zersetzungsprodukte detektieren.

Möglicherweise bedarf es kürzerer Reaktionszeiten bei hoher Temperatur ($> 80^\circ\text{C}$), um die Zersetzungs- bzw. Nebenproduktbildung zu verringern.

b) Lässt man die Reaktion nur 15 min bei 120°C in einem Aceton/ H_2O Gemisch (1:6.5) laufen, wobei eine zunehmende Gelbfärbung auf die Entstehung von Panudial **55** hinweist, so detektiert man per DC Kuehneromycin B **54** und Panudial **55**. (gelbes Öl, Gesamtausbeute

^{IX} Dank dem Vergleich mit den Original-NMR-Spektren aus der Arbeitsgruppe Steglich, ließ sich das Produkt/ Nebenproduktverhältnis mittels Integration ermitteln.

aller Produkte: 100% nach Aceton/ Ethylacetat-Extraktion). Die Zusammensetzung des Produktgemisches zeigt Tabelle 15.

	rel. Verhältnis	Anteil (%) ^x	R _f -Wert
Kuehneromycin B 54 (★)	4.32	22.4	0.04
Panudial 55 (●)	14.0	72.4	0.28
Nebenprodukt 34 (☆)	1.0	5.2	0.25

Tabelle 15. Ergebnisse der ¹H-NMR-Untersuchung der neutralen Hydrolyse und *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** nach 15 min bei 120°C in Aceton/ H₂O (1:6.5, v/v).

Eine Abtrennung des Nebenprodukts 9-*epi*-Kuehneromycin B **34** (vgl. Kap. 5.2.4.1, Tabelle 14, Abb. 58 und Abb. 57) gelingt nicht durch präparative Dünnschicht-Chromatographie Kieselgel, Pentan:Ether 1:3). Stattdessen beobachtet man bei dem erhaltenen Produktgemisch (85.7% bzgl. d. Gesamtausbeute, blass-gelbes Öl) im ¹³C-NMR-Spektrum statt der vierzehn ¹³C-Signale des Panudials **55** nur noch sechs Signale. Daraus lässt sich schließen, dass Kieselgel die Produkte teilweise zersetzt. Im ¹H-NMR-Spektrum (siehe Abb. 59) zeigt das Diastereomeren-Verhältnis, dass die erwartete Abtrennung des Nebenprodukts **34** nicht stattgefunden hat (vgl. Tabelle 15 und Tabelle 16).

	rel. Verhältnis	Anteil (%) ^{xi}	R _f -Wert
Kuehneromycin B 54 (★)	3.66	19.9	0.04
Panudial 55 (●)	11.07	60.3	0.28
Nebenprodukt 34 (☆)	1.0	5.5	0.25

Tabelle 16. Ergebnisse der ¹H-NMR-Untersuchung der neutralen Hydrolyse und *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** nach 15 min bei 120°C in Aceton/ H₂O (1:6.5, v/v), nach präparativer DC (Kieselgel, Pentan:Ether 1:3).

^x Bestimmung per ¹H-NMR-Spektroskopie

^{xi} Bestimmung per ¹H-NMR-Spektroskopie

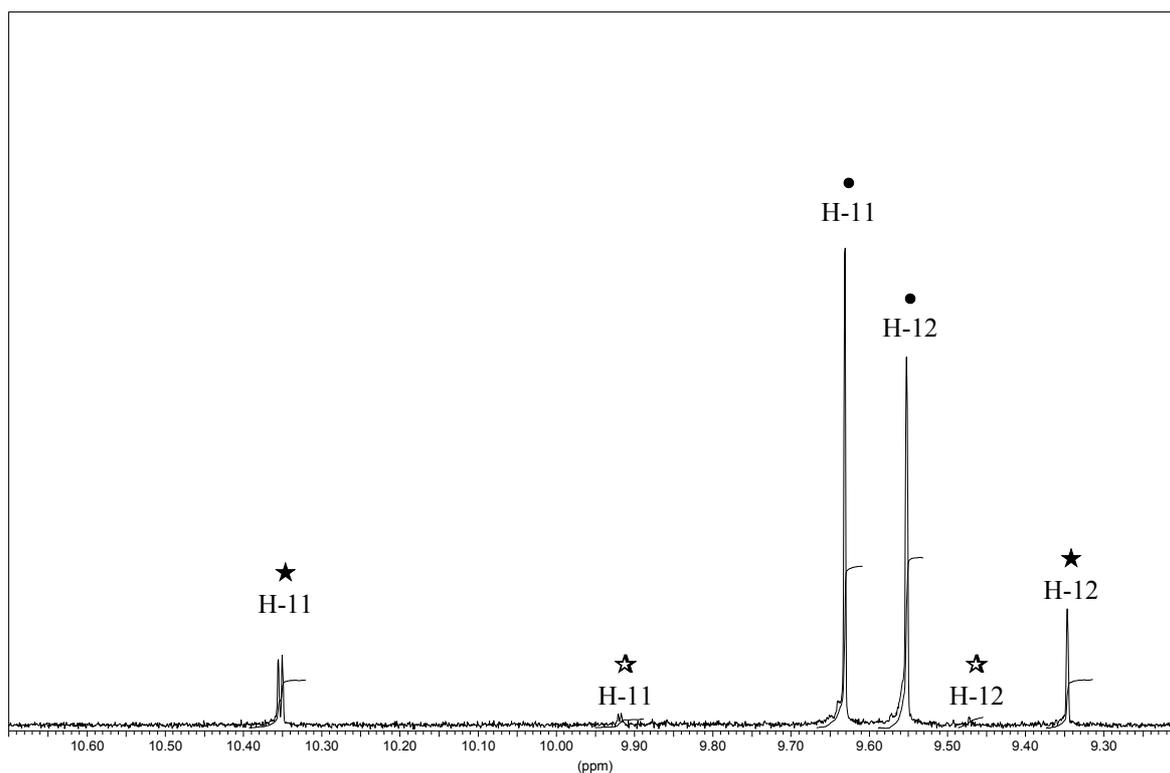


Abb. 59. ^1H -NMR-Spektrum (360 MHz, CDCl_3) des Produktgemisches nach neutraler Hydrolyse und *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** in Aceton/ H_2O (1:6.5, v/v) und nach präparativer DC (Kieselgel, Pentan:Ether 1:3). Produkte: Kuehneromycin B **54** (★) bzw. Panudial **55** (●). Nebenprodukt^{XII}: 9-*epi*-Kuehneromycin B **34** (☆).

c) Die maximale Ausbeute an Panudial **55** (86.2%, gelbes Öl, siehe Tabelle 17 und Tabelle 19) erreicht man nach 20 min bei 120°C in einem Aceton/ H_2O Gemisch (1:6.5).

	rel. Verhältnis	Anteil (%) ^{XIII}	R_f -Wert
Kuehneromycin B 54 (★)	2.02	8.9	0.04
Panudial 55 (●)	19.48	86.2	0.28
Nebenprodukt 34 (☆)	1	4.4	0.25

Tabelle 17. Ergebnisse der ^1H -NMR-Untersuchung der neutralen Hydrolyse und *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** nach 20 min bei 120°C in Aceton/ H_2O (1:6.5, v/v).

^{XII} Die Zuordnung des Nebenprodukts ist nicht gesichert.

^{XIII} Bestimmung per ^1H -NMR-Spektroskopie

5.2.4.3 Massenspektrometrische Untersuchungen der neutralen Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A 50

Um Aufschluss zu erhalten, ob die Protonierungen der Enol-Zwischenstufen (vgl. Kap. 5.2.4.1) intra- oder intermolekular ablaufen, wurden die verwendeten Lösungsmittel gegen ein Aceton-d₆/ D₂O-Gemisch ausgetauscht.

Die bisherigen Ergebnisse deuten an, dass mit Verkürzung der Reaktionsdauer der Kuehneromycin B **54**-Anteil auf Kosten des Panudial **55**-Anteils steigen sollte. Daher wurde bei diesem Hydrolyse-Experiment die Reaktionsdauer auf 10 min reduziert. Eine Steigerung der Ausbeute von Kuehneromycin B **54** auf 66.4% unter vergleichbaren Bedingungen in einem Aceton-d₆/ D₂O-Gemisch (1:6.5, bei pH 7, siehe Tabelle 18 und Tabelle 19) bestätigt den Zusammenhang zwischen Reaktionsdauer und Produktverteilung von **54** bzw. **55**.

	rel. Verhältnis	Anteil (%) ^{XIV}	R _f -Wert
Kuehneromycin B 54 (★)	10.86	66.4	0.04
Panudial 55 (●)	4.17	25.5	0.28
Nebenprodukt 34 (☆)	1	6.1	0.25

Tabelle 18. Ergebnisse der ¹H-NMR-Untersuchung der neutralen Hydrolyse und *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** nach 10 min bei 120°C in Aceton-d₆/ D₂O (1:6.5, v/v).

Die GC-EI-Massenspektren des erhaltenen deuterierten Isomeren-Gemisches und der analogen undeuterierten Spezies wurden verglichen. Bei undeuteriertem Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55** beobachtet man den Molekül-Ionen-Peak [M]⁺ im EI-MS bei m/z = 234 (6%) bzw. (2%). Der Peak [M-CO]⁺ im EI-HRMS von **54** bzw. **55** bei m/z = 206.1308 bzw. 206.1305 bestätigt die Summenformel C₁₄H₁₈O₃ unter CO-Verlust.

Die Peaks der dideuterierten Spezies finden sich bei: m/z = 236 (2%), [M+2]⁺ entsprechend (C₁₄D₂H₁₆O₃); m/z = 208 (34%), [M+2-(CO)]⁺; m/z = 190 (4%), [M+2-(C₂H₆O)]⁺; m/z = 175 (3%), [M+2-(C₂H₅O₂)]⁺; m/z = 152 (8%), [M+2-(C₅H₈O)]⁺; m/z = 134 (49%), [M+2-(C₅H₁₀O₂)]⁺; m/z = 110 (19%), [M+2-(C₇H₁₀O₂)]⁺; m/z = 93 (10%), [M+2-(C₇H₁₁O₃)]⁺.

Die Peaks der monodeuterierten Spezies werden detektiert bei: m/z = 235 (4%), [M+1]⁺ entsprechend (C₁₄DH₁₇O₃); m/z = 207 (74%), [M+1-(CO)]⁺; m/z = 189 (8%), [M+1-(C₂H₆O)]⁺; m/z = 174 (7%), [M+1-(C₂H₅O₂)]⁺; m/z = 151 (21%), [M+1-(C₅H₈O)]⁺;

^{XIV} Bestimmung per ¹H-NMR-Spektroskopie

$m/z = 133$ (100%), $[M+1-(C_5H_{10}O_2)]^+$; $m/z = 109$ (42%), $[M+1-(C_7H_{10}O_2)]^+$; $m/z = 92$ (19%), $[M+1-(C_7H_{11}O_3)]^+$.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55**, sowie dem diastereomeren Nebenprodukt 9-*epi*-Kuehneromycin B **34** an einer bzw. zwei Positionen des aciden α -Protons ein Proton gegen ein Deuteron ausgetauscht wurde. Dies wiederum lässt den Schluss zu, dass das D-Atom aus dem Solvens stammt und die Protonierung der Enol-Zwischenstufen (vgl. Kap. 5.2.4.1) daher intermolekular abläuft. Tabelle 19 gibt einen Überblick über den Zusammenhang zwischen Verkürzung der Reaktionsdauer und steigendem Kuehneromycin B **54**-Anteil auf Kosten des Panudial **55**-Verhältnisses.

Experiment	Laufzeit	Solvens	Temperatur	pH-Wert	Anteil (%) von 54, 55 bzw. 34, 35
A	20 min	Aceton/ H ₂ O 1:6.5	120°C	pH 5.7	8.9:86.2 bzw. 4.4
B	15 min	wie A	120°C	pH 7 ^{xv}	22.4:72.4 bzw. 5.2
C	10 min	Aceton-d ₆ / D ₂ O 1:6.5	120°C	pH 7	66.4:25.5 bzw. 6.1

Tabelle 19. Ergebnisse der ¹H-NMR-Untersuchung: Hydrolyse und *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50**.

5.2.4.4 Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** bei pH 8

Um den Einfluss des pH-Werts auf das Produkt/ Nebenprodukt-Verhältnis zu untersuchen, wurde auf pH 8 erhöht.

Überdies sollte durch eine Verkürzung der Reaktionsdauer auf 5 min der Einfluss auf die Produkt-Verteilung, welcher sich in den bisherigen Experimenten (siehe Tabelle 19) abzeichnete, bestätigt werden.

Die entsprechende Hydrolyse von **50** in einem Aceton:Na₂HPO₄/ KH₂PO₄-Puffer-Gemisch (1:18, pH 8)¹⁷⁹ liefert bei 120°C quantitativ ein unerwartetes Produktgemisch, mit stark erhöhtem Nebenproduktanteil an **34** (Bestimmung der Zusammensetzung per ¹H-NMR-Spektroskopie, vgl. Tabelle 20).

^{xv} Na₂HPO₄/ KH₂PO₄-Puffer-Lösung

	rel. Verhältnis	Anteil (%) ^{XVI}	R _f -Wert
Kuehneromycin B 54 (★)	1.71	43.9	0.04
Panudial 55 (●)	1	25.7	0.28
Nebenprodukt 34 (☆)	1.18	30.4	0.25

Tabelle 20. Ergebnisse der ¹H-NMR-Untersuchung der Hydrolyse bei pH 8¹⁷⁹ und *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** nach 5 min bei 120°C in Aceton: Na₂HPO₄/ KH₂PO₄-Puffer-Lösung (1:18, v/v).

5.2.4.5 Hydrolyse und Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** bei pH 7 - Synthese und Isolierung von Kuehneromycin B **54** und Panudial **55**

Die im vorigen Kapitel gezeigten Ergebnisse bei pH 8 (siehe Tabelle 20) legen die Vermutung nahe, dass eine Änderung des pH-Werts unter unveränderten Reaktionsbedingungen zu einer erhöhten Nebenproduktbildung führt.

Deshalb wird ein weiteres Decarboxylierungs-Experiment wieder bei pH 7 über einen Zeitraum von 5 min in einem Aceton:Na₂HPO₄/ KH₂PO₄-Puffer-Gemisch (1:6.6)¹⁷⁹ durchgeführt. Dabei reagiert Kuehneromycin A **50** bei 120°C wieder quantitativ ab. Somit bestätigt sich einerseits die Annahme, dass eine Änderung des pH-Werts auf pH 8 zu einer erhöhten Nebenproduktbildung (siehe Kap. 5.2.4.4) und andererseits eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 5 min bei pH 7 zu einem hohen Anteil an Kuehneromycin B **54** führt (siehe Kap. 5.2.4.3).

	rel. Verhältnis	Anteil (%) ^{XVII}	R _f -Wert ^{XVIII}
Kuehneromycin B 54 (★)	4.53	51.4	0.39
Panudial 55 (●)	3.27	37.2	0.47
Nebenprodukte 34 (☆), 35 (○)	1	11.4	0.29

Tabelle 21. Ergebnisse der ¹H-NMR-Untersuchung der neutralen Hydrolyse und *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** nach 5 min bei 120°C in Aceton: Na₂HPO₄/ KH₂PO₄-Puffer-Lösung (1:6.6, v/v; pH 7).¹⁷⁹

^{XVI} Bestimmung per ¹H-NMR-Spektroskopie

^{XVII} Bestimmung per ¹H-NMR-Spektroskopie

^{XVIII} bzgl. RP 18 Kieselgel, MeOH:Wasser 70:30

Nachdem eine präparative Trennung von Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55** an Kieselgel misslang (Zersetzung, vgl. Kap. 5.2.4.2), wurden hier das mildere Kieselgel RP 18¹⁸⁰⁻¹⁸³ und ein MeOH/ H₂O-Gemisch (1:1) erfolgreich verwendet.

Auf diese Weise konnten Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55** mit Ausbeuten von 35.1% bzw. 39.6% in präparativem Maßstab isoliert werden.

Die Nebenproduktbildung ist in guter Übereinstimmung mit den von Steglich und Mitarbeitern beschriebenen Ergebnissen im Alkalischen ($\leq 10\%$, Nachweis durch ¹H-NMR-Spektroskopie).¹⁸⁴ Die spektroskopischen Daten von synthetisiertem Kuehneromycin B **54** und Panudial **55**¹⁸⁵ sind identisch mit den von Steglich und Mitarbeitern veröffentlichten Daten der isolierten Naturstoffe.^{50, 52}

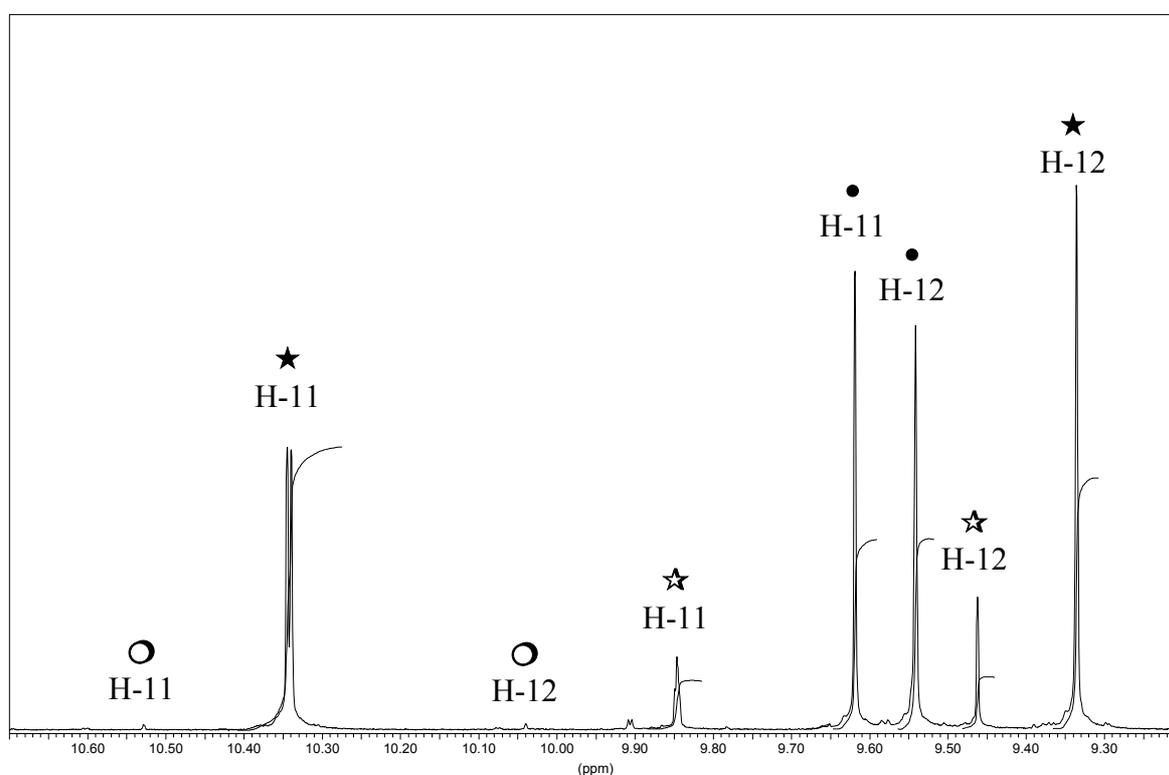


Abb. 60. ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃): Neutrale Hydrolyse und *in situ*-Decarboxylierung von Kuehneromycin A **50** bei pH 7.¹⁷⁹ Produkte: Kuehneromycin B **54** (★) bzw. Panudial **55** (●). Nebenprodukte^{XIX}: 9-*epi*-Kuehneromycin B **34** (☆) bzw. 9-*epi*-Panudial **35** (○, vernachlässigbar).

^{XIX} Die Zuordnung der Nebenprodukte ist nicht gesichert.

Diskrepanzen treten jedoch bei den spezifischen optischen Rotationen $[\alpha]_D^{20}$ von synthetisiertem Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55** mit den in der Literatur publizierten Werten auf (siehe Gegenüberstellung in Tabelle 22).

	isoliert	synthetisiert
Kuehneromycin A 50	$[\alpha]_D^{20} = -55.0$ (c = 0.20, EtOH) ⁵⁰	$[\alpha]_D^{20} = -56.0$ (c = 0.2, EtOH) ⁶⁵
Kuehneromycin B 54	$[\alpha]_D^{20} = -108.0$ (c = 0.25, EtOH) ⁵⁰	$[\alpha]_D^{20} = +67.0$ (c = 0.42, CHCl ₃) $[\alpha]_D^{20} = +85.0$ (c = 0.42, EtOH)
Panudial 55	$[\alpha]_D^{20} = -0.52$ (c = 1.0, MeOH) ⁵²	$[\alpha]_D^{20} = -128.2$ (c = 0.10, MeOH) $[\alpha]_D^{20} = -138.8$ (c = 0.52, MeOH)

Tabelle 22. Diskrepanzen zwischen den spezifischen optischen Rotationen $[\alpha]_D^{20}$ von isoliertem bzw. synthetisiertem Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55**.

Auf Grund dieser Diskrepanzen lag es nahe, die CD-Spektren von synthetisierten und isolierten Substanzen miteinander zu vergleichen (siehe Abb. 61).^{XX}

Die CD-Spektren von isoliertem und synthetisiertem Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55** sind identisch bezüglich Kurvenform, Lage von Maxima, Minima und Nulldurchgängen (vgl. Abb. 61),^{50, 185} so dass isoliertes Kuehneromycin B **54** bzw. Panudial **55** mit den jeweiligen synthetischen Molekülen identisch sind.

^{XX} Falls die Messung der Drehwerte der isolierten Naturstoffe fehlerhaft war, sollten die CD-Spektren dennoch identisch sein.

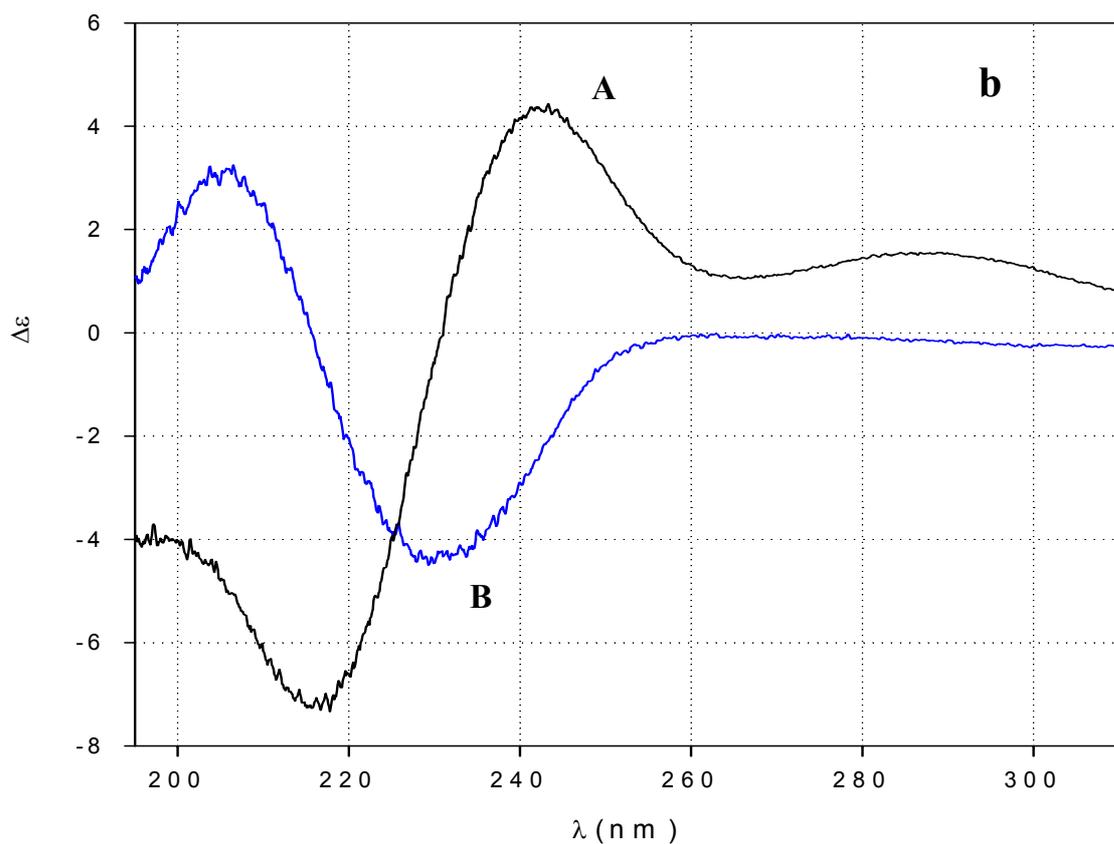
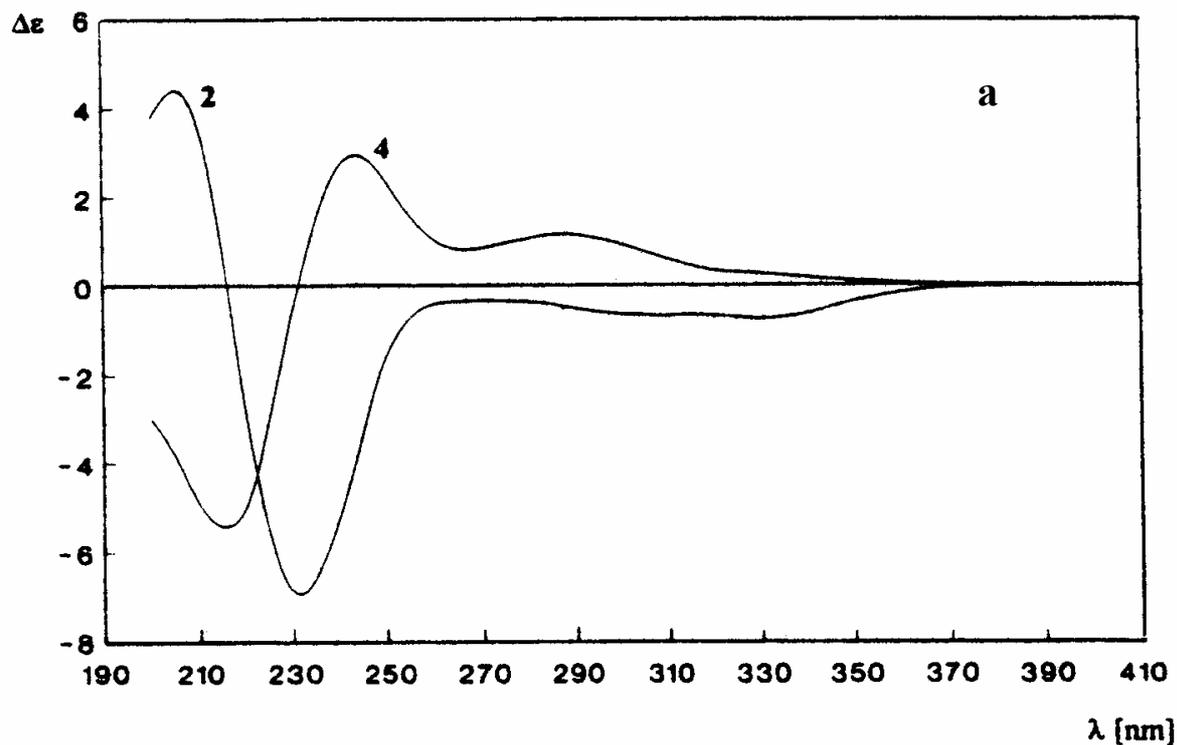


Abb. 61. a) CD-Spektren von a) isoliertem^{50, XXI} und b) synthetisiertem Kuehneromycin B 54 (A) und Panudial 55 (B).¹⁸⁵

^{XXI} Ein Vergleich der CD-Spektren von nativem und synthetischem Kuehneromycin B und Panudial zeigt die exakte Übereinstimmung der Kurvenformen, wobei die Nummerierung der Kurven 2 und 4 in Abb. 61a vertauscht ist.

6 Zusammenfassung

AIDS gehört neben Diarrhoen, Pneumonien, TBC und Malaria zu den fünf häufigsten infektiösen Todesursachen weltweit. Angesichts der dramatischen Zunahme der Todesfälle, besonders auf dem afrikanischen Kontinent, stellt AIDS eine der wichtigsten globalen Herausforderungen der Gegenwart dar.

Die Reverse Transkription ist einer der vier strategischen Schlüsselschritte im Replikationszyklus von HIV und daher einer der meistverfolgten Therapieansätze, um den Vermehrungszyklus zu unterbrechen. Da die konformativ flexible Bindungstasche der Reversen Transkriptase von HIV-1 eine gezielte Vorhersage neuer nicht-kompetitiver Inhibitoren mittels strukturbasiertem Wirkstoffdesign verhindert, existieren nur zwei Ansätze zur Lösung dieses Problems:

- 1.) Einerseits werden bereits etablierte Hemmstoffe der Reversen Transkriptase weiterentwickelt oder modifiziert.
- 2.) Andererseits besteht die Möglichkeit, neue Inhibitoren der Reversen Transkriptase durch gezielte Suche zu entdecken.

A. Synthese von Anhydromarasmon 49

Die Driman-Sesquiterpene Mniopetal A-F, die strukturell dazu verwandten Kuehneromycine A **50** und B **54**, sowie Panudial **55** weisen als besonders interessante biologische Eigenschaft die Hemmung der Reversen Transkriptase von HIV-1 auf.

Strukturell ähnlich zu diesen *anti*-HIV-aktiven Naturstoffen ist die Familie der Marasmone. Da diese Pilzmetaboliten noch nicht auf *anti*-HIV-Aktivität getestet wurden, war die Synthese des einfachsten Vertreters Anhydromarasmon **49** ein interessantes und lohnenswertes Syntheseziel, um umfangreiche Testreihen durchführen zu können.

Dafür wurde die sowohl variable als auch effiziente Synthesestrategie, die sich bei der Darstellung von Kuehneromycin A **50** bewährt hat, abgewandelt. Als erster Schritt wurde eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem Phosphonocrotonat **37** und Aldehyd **38** durchgeführt. Es folgten eine hoch diastereoselektive Lithiumphenylselenid-induzierte Variante der Baylis-Hillman-Reaktion nach Jauch, eine Domino-Oxidation-Intramolekulare-Diels-Alder-Cyclisierung sowie eine Desilylierung-Intramolekulare-Umacetalisierung zum Homo-Allylether **46**. Die Gesamtausbeute dieser 8 Stufen betrug 26.5%. Die Struktur von **46** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

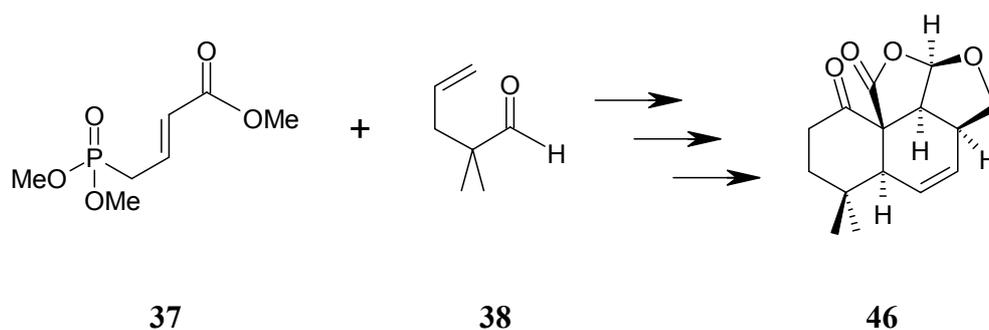


Abb. 62. Variabler Syntheseweg vom Phosphonocrotonat **37** und Aldehyd **38** zum Homo-Allylether **46**.

Der folgende Schlüsselschritt war die Doppelbindungs-Isomerisierung zum Allylether **47**. Dafür wurden sowohl die Art des Übergangsmetall-Komplexes als auch die Reaktionsparameter solange variiert, bis die ungewollte Reaktion zum Nebenprodukt Vinylether **48** zugunsten der Bildung des erwünschten Allylethers **47** minimiert werden konnte.

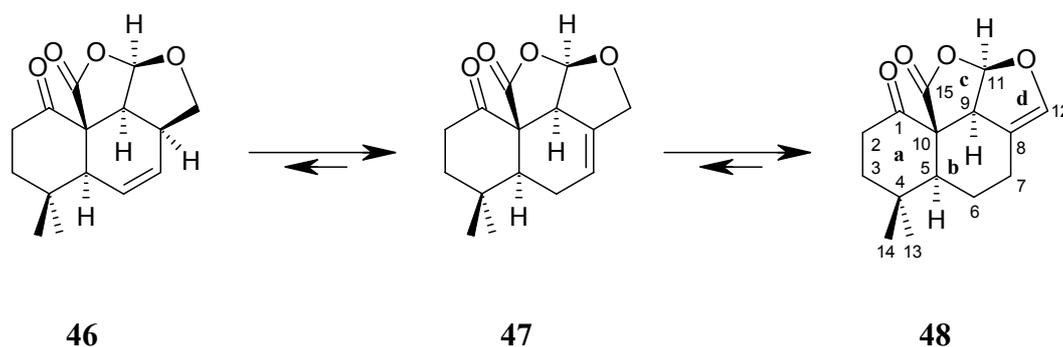


Abb. 63. Gleichgewichte zwischen **46**, **47** und **48** bei der untersuchten Übergangsmetall-induzierten Doppelbindungs-Verschiebung.

Durch Variation der Reaktionsparameter ließ sich die Isomerisierung mit *trans*-(PPh₃)₂Ir(CO)Cl optimieren, so dass nur der Allylether **47** und dessen Vorstufe **46** miteinander im Gleichgewicht standen, welche durch chromatographische Methoden getrennt werden konnten. Die Struktur dieses Allylethers **47** konnte ebenfalls röntgenographisch analysiert werden.

Als abschließender Schritt der 10-stufigen Synthese wurde Anhydromarasmon **49** durch α -Selenisierung/ Oxidation aus dem Keton **47** gewonnen. Durch die beiden letzten Schritte sank die Gesamtausbeute auf 6.6%.

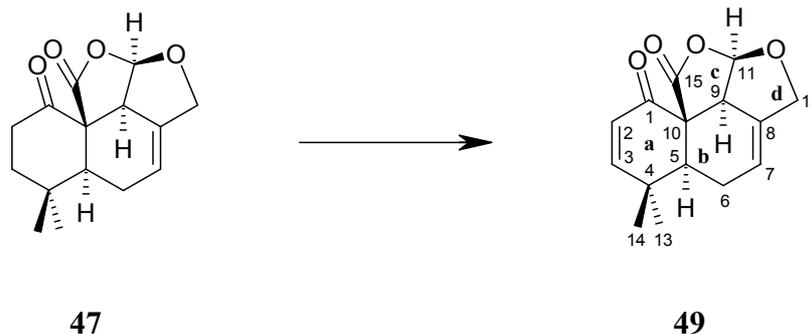


Abb. 64. Letzter Schritt der Synthese von Anhydromarasmon **49**.

Somit ist es erstmals gelungen, Anhydromarasmon **49** enantiomerenrein darzustellen, welches neben den Verbindungen **46**, **47** und **48** nun für biologische Tests zur Überprüfung einer potentiellen *anti*-HIV-Aktivität synthetisch zugänglich ist.

B. Synthese von Kuehneromycin B **54 und Panudial **55****

Zwei weitere Zielmoleküle stellten Kuehneromycin B **54** und Panudial **55** dar, welche eine nachgewiesene *anti*-HIV-Aktivität zeigen. Bislang existierte für diese Pilzmetaboliten keine präparative Darstellung.

Dabei wurde auf die Vorstufe Kuehneromycin A **50** zurückgegriffen, an welcher unter Variation verschiedener Reaktionsparameter die pH-abhängige Hydrolyse und *in-situ*-Decarboxylierung zu Kuehneromycin B **54** und Panudial **55** in verschiedenen Mengenverhältnissen durchgeführt wurde.

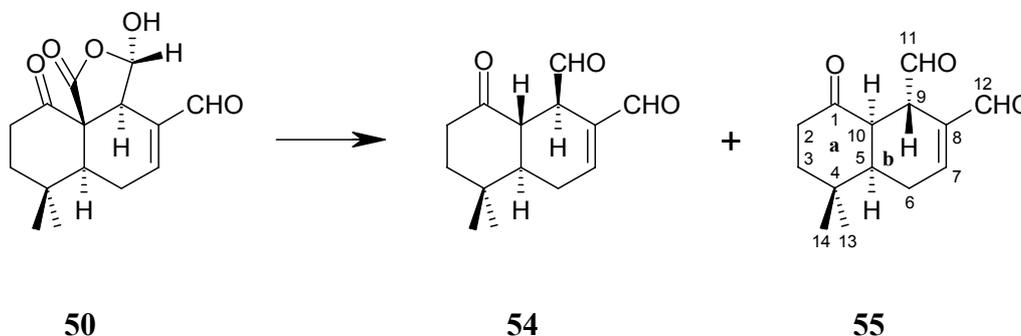


Abb. 65. Synthese von Kuehneromycin B **54** und Panudial **55**.

Dabei wurden maximale Gesamtausbeuten über 11 Stufen der beiden Targets **54** bzw. **55** von 20.5% bzw. 26.6% erzielt.

Die anfängliche Synthesestrategie, das Lacton **46** sowohl basisch als auch sauer zu hydrolysieren, führte nicht zu den Zielverbindungen, jedoch zu zwei bisher nicht literaturbekannten tricyclischen Derivaten (Säure **52** und Ethylester **53**), welche vollständig charakterisiert wurden.

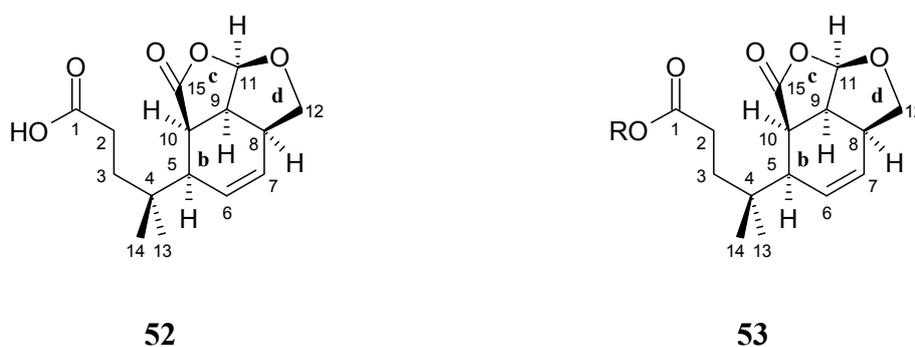


Abb. 66. Strukturen der Säure **52** und des Ethylesters **53**.

Zusammenfassend ist es erstmals gelungen, wie im Fall des Anhydromarasmons **49**, die zwei Pilzmetaboliten Kuehneromycin B **54** und Panudial **55** präparativ darzustellen und zu isolieren.

Aufbauend auf die erarbeiteten Synthesewege können in Zukunft mit Hilfe der kombinatorischen Chemie diese nun synthetisch zugänglichen Verbindungen zu den entsprechenden Substanz-Bibliotheken modifiziert bzw. diversifiziert werden. Dadurch wurde ein entscheidender Beitrag geleistet, zu verbesserten Leitstrukturen sowie wirksameren HIV-1-Reverse Transkriptase-Inhibitoren zu gelangen.

7 Experimenteller Teil

7.1 Hinweise zum Experimentellen Teil

Flash-Chromatographie (FC):

Eingesetzt wurde Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) soweit nicht anders vermerkt, sowie Kieselgel 60 (0.015-0.040 mm) der Firma *Merck*. Zur Anwendung kam das Verfahren von Still und Mitarbeitern.¹⁸⁶

Dünnschicht-Chromatographie (DC):^{180, 183}

Eingesetzt wurden DC-Platten Si 60 F₂₅₄ Multiformat der Firma *Merck*.

Die Substanzen wurden mit UV-Licht, mit Jod-Dampf oder durch Besprühen mit „Ekkert’s-Reagenz“¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ (0.5 ml Anisaldehyd, 50 ml Eisessig und 1 ml konzentrierte Schwefelsäure) und anschließendem Erhitzen auf 100-150°C detektiert. Die Eluent-Angaben beziehen sich auf Volumenverhältnisse (v/v).

Reversed-Phase-Dünnschicht-Chromatographie (RP-DC):

Eingesetzt wurden DC-Platten RP-18 F_{254s} (RP 18) der Firma *Merck*. Die Detektion erfolgte wie oben beschrieben.

Schmelzpunkte (Smp):

Verwendet wurde der Schmelzpunktbestimmungsapparat *Büchi 510 Melting Point*. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

Drehwerte:

Die spezifische optische Rotation $[\alpha]_{\lambda}^T$ wurde in einer Küvette der Länge $L = 1$ dm bei $\lambda = 589$ nm (Natrium-D-Linie) und der Temperatur T mit einem *Perkin Elmer 241 MC* Polarimeter gemessen. Sie bezieht sich auf die Konzentration c in [g/ 100 ml] und wurde aus der gemessenen optischen Drehung α_{λ}^T nach $[\alpha]_{\lambda}^T = 100 \cdot \alpha_{\lambda}^T \cdot L^{-1} \cdot c^{-1}$ berechnet. Zur spezifischen optischen Rotation wird jeweils die verwendete Konzentration c in [g/ 100 ml] und das Lösungsmittel angegeben.

Circulardichroismus-Spektren (CD):

Die Circulardichroismus-Spektren wurden mit einem *Jasco-J 715 Spektropolarimeter* mit *PTC 343 Peltier-Temperiereinheit*, *Jasco* in Quarzglas-Küvetten gemessen.

Angegeben werden die Wellenlängen der Minima, Maxima und Nulldurchgänge der CD-Kurven in nm sowie deren differentielle Absorbanz $\Delta\epsilon$, das verwendete Lösungsmittel, die Konzentration c und die Temperatur T .

Massenspektrometrie (MS):

Die Massenspektren wurden mit einem *Finnigan MAT 8200* Massenspektrometer im EI-Modus (70 eV) aufgenommen, wenn nicht anders vermerkt. Zum Einsatz kamen die Methoden GC-EI, GC-EIHRMS bzw. Direkteinlass (wenn Temperatur mitangegeben).

Infrarotspektroskopie (IR):

Die FT-IR-Spektren wurden mit einem *1600 FTIR* Gerät der Firma *Perkin-Elmer* aufgenommen. Zur Messung der Differenzspektren in DCM, CHCl_3 , sowie CDCl_3 wurden NaCl-Küvetten gegen das entsprechende Lösungsmittel als Referenz verwendet.

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen:

Bruker AC 250 (250.13 MHz), *Bruker AC 360* (360.13 MHz), *Bruker AV 360* (360.13 MHz), *Bruker AMX 400* (400.13 MHz), *Bruker AV 500* (500.13 MHz), *Bruker AMX 600* (600.19 MHz).^{xxii}

Die chemischen Verschiebungen δ beziehen sich auf das Signal von CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm, s) bzw. C_6D_6 ($\delta = 7.15$ ppm, s) als internen Standard, wenn kein Tetramethylsilan ($\delta = 0.0$ ppm) zugesetzt wurde.

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen:

Bruker AC 250 (62.90 MHz), *Bruker AC 360* (90.55 MHz), *Bruker AV 360* (90.55 MHz).

Die chemischen Verschiebungen δ beziehen sich auf das Signal von CDCl_3 ($\delta = 77.0$ ppm, t), bzw. C_6D_6 ($\delta = 128.0$ ppm, t) als internen Standard, wenn kein Tetramethylsilan ($\delta = 0.0$ ppm) zugesetzt wurde.

Die Angaben der chemischen Verschiebung δ erfolgen in ppm, die Beträge der skalaren Kopplungskonstanten J in Hz.

Im Hinblick auf mehr Einheitlichkeit wurde die Nummerierung von tri- und tetracyclischen Verbindungen nach der Terpen-Nomenklatur vorgenommen.^{41, 50, 101}

Einkristall-Röntgenstrukturanalysen (XRD):

Die Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurden im Anorganisch-Chemischen Institut der Technischen Universität München an einem *NONIUS MACH 3* mit einem Kappa-CCD-Flächenzähler und mit einer *NONIUS FR 591*-Drehanode durchgeführt. Die Wellenlänge der Mo-K_α -Strahlung betrug 71.073 pm.

Trocknung der Lösungsmittel:

DCM, Ether und THF wurden via Filtration durch basisches Al_2O_3 vorgetrocknet und von eventuellen Peroxiden befreit.¹⁹⁰ Anschließend wurde DCM über CaH_2 , Ether über

^{xxii} Gerät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Natriumpulver/ Benzophenon und THF über Kalium/ Benzophenon am Rückfluss gekocht und jeweils durch nachfolgende Destillation absolutiert. Toluol wurde über Natrium/ Benzophenon am Rückfluss gekocht und durch nachfolgende Destillation absolutiert. DMF wurde durch Destillation über P_4O_{10} absolutiert.¹⁹¹ Diisopropylamin wurde über NaH-Dispersion am Rückfluss gekocht und durch nachfolgende Destillation absolutiert.

Lösungsmittel-Gemische:

Bei binären und ternären Lösungsmittelgemischen, bzw. Laufmittelgemischen beziehen sich die Angaben bezüglich der Mischungsverhältnisse, wenn nicht anders vermerkt, auf die angegebenen Volumina (v/v) der verwendeten Lösungsmittel.

Chemikalien:

Von *ACROS ORGANICS, Geel (Belgium)* stammen die Chemikalien: *n*-BuLi-Lösung (1.6 M) in Hexan, 15%ige Dess-Martin-Periodinan-Lösung in DCM, Diacetyiodbenzol (98%), Diphenyldiselenid (99%), NaH-Dispersion (60% in Mineralöl), Palladium auf Aktivkohle (10% Pd), TBDPSCI (98%), Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (1 M) in THF, *trans*-(PPh_3)₂Ir(CO)Cl (99.99%), (PhP_3)₃Rh(CO)(H) (97%).

Von *Aldrich, Steinheim* stammen die Chemikalien: DIBALH-Lösung (1.0 M) in Hexan, PhSeBr (98%), *trans*-(PPh_3)₂Ir(CO)Cl (99.99%), (PhP_3)₃RhCl (99.99%).

Von *Alfa, Karlsruhe* stammt ($PhCN$)₂PtCl₂ (Pt = 41.3%).

Von *Deutero GmbH, Kastellaun* wurde bezogen: Aceton-d₆ (99.6%), C₆D₆ (99.5%), CDCl₃ (99.8%), D₂O (99.8%).

Von *Fluka, Buchs (Schweiz)* stammen die Chemikalien: 9-BBN-Lösung (0.5 M) in THF, PhSeCl (98%).

Von *Merck-Schuchard, Hohenbrunn b. München* sind folgende Chemikalien: C₆H₆ (> 99%), 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (> 99%), 30%ige H₂O₂-Lösung, Imidazol (99%), NaH-Dispersion (60% in Mineralöl), Rhodium(III)-chlorid-Trihydrat (Rh > 37%), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (> 98%), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (> 97%).

Von *Solvay, Hannover* stammt Trifluoressigsäure (> 98%).

Von *Strem, Newburyport (USA)* stammt ($PhCN$)₂PdCl₂ (99%).

RhCl₃ × 3 H₂O (Rh > 37%, *Merck, Darmstadt*) wurde freundlicherweise von Prof. Dr. H. Schmidbaur zur Verfügung gestellt.

Iridium(III)-chlorid-Hydrat (Ir > 53.0%, *Merck, Darmstadt*), sowie Ruthenium(III)-chlorid-Hydrat (Ru 35-40%, *Merck, Darmstadt*) wurden freundlicherweise von Prof. Dr. W. A. Herrmann zur Verfügung gestellt.

2,2-Dimethyl-4-pentenal, 4-(Dimethylphosphono)-crotonsäuremethylester, (5*S*)-5-(+)-Menthyl-2-[5*H*]-furanon, sowie (+)-Menthyl-Kuehneromycin A wurden freundlicherweise von Priv. Doz. Dr. J. Jauch zur Verfügung gestellt.

Alle nicht erwähnten Chemikalien und Lösungsmittel stammen aus den Beständen der Materialverwaltung der Technischen Universität München.

Testansätze:

Testansätze von neuen Reaktionen oder von Reaktionen, über deren Ausbeuten keine oder keine sicheren Angaben vorlagen, wurden i. d. Regel im Mikromaßstab (2 bis 20 mg) durchgeführt.

7.2 Synthese von Anhydromarasmon 49

7.2.1 (*E,E*)-6,6-Dimethyl-nona-2,4,8-triensäuremethylester 36

11.5 ml 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (55.15 mmol, 1.1 eq., $\rho = 0.774$ g/ml) werden in 42 ml abs. THF/ N₂ gelöst. Nach Abkühlen auf -15°C wird *n*-BuLi/ Hexan (33.4 ml einer 1.6 molaren Lösung, 53.44 mmol, 1.06 eq.) zugetropft. Nach 30 min Rühren gibt man bei -40°C schnell eine Lösung aus 10.47 g (50.29 mmol, 1.0 eq.) 4-(Dimethylphosphono)-crotonsäuremethylester **37** in 15 ml abs. THF (Es entsteht sofort ein orangefarbener Niederschlag). Man erwärmt auf -30°C und tropft zu dieser Reaktionsmischung eine Lösung aus 8.43 g (75.15 mmol, 1.49 eq.) 2,2-Dimethyl-4-pentalenal **38** in 15 ml abs. THF zu. Man lässt die Reaktionsmischung während 2 h auf 0°C erwärmen (Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 2:1) und quencht mit einer Mischung aus 50 ml 1N HCl und 50 ml ges. NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wird mit Ether (4 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/ Pentan:Ether 30:1) gereinigt.

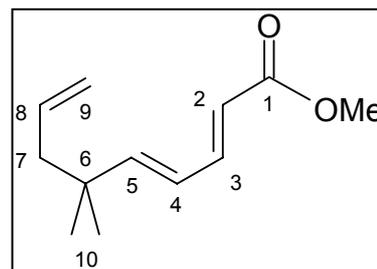
Ausbeute: 7.46 g (38.38 mmol) **36**, farbloses Öl, 76.3%.

DC: R_f = 0.24 (Kieselgel, Pentan:Ether 30:1), 0.34 (Kieselgel, Pentan:Ether 15:1), 0.71 (Kieselgel, Pentan:Ether 2:1).

IR (DCM): ν [cm⁻¹] = 2963 br, 1719 s, 1711 s, 1641 s, 1614 w, 1470 w, 1435 w, 1334 m, 1312 w, 1242 w, 1157 m, 1133 w, 1002 m, 920 w.

¹H NMR (δ (CDCl₃) = 7.26 ppm): 7.27 (ddd, J = 15.5 Hz, J = 6.6 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, H-3), 6.10-6.08 (m, 2H, H-4; H-5), 5.83 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H-2), 5.77-5.65 (m, 1H, H-8), 5.05-4.97 (m, 2H, H-9), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.09 (dd, J = 7.5 Hz, J = 0.9 Hz, 2H, H-7), 1.05 (s, 6H, H-10).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm): 167.6 (C-1), 153.6 (C-5), 145.6 (C-3), 134.6 (C-8), 124.5 (C-4), 119.1 (C-2), 117.5 (C-9), 51.4 (OCH₃), 46.9 (C-7), 36.8 (C-6), 26.5 (C-10).



Summenformel: C₁₂H₁₈O₂ (194.27 g/mol).

7.2.2 (*E,E*)-6,6-Dimethyl-nona-2,4,8-trien-1-ol **39**

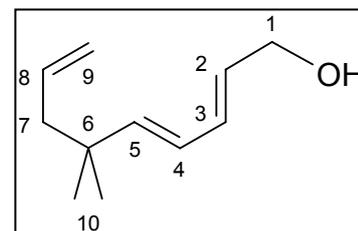
Zu 68.3 ml (68.3 mmol, 2.3 eq.) einer 1.0 molaren DIBALH-Lösung in Hexan werden unter N₂ und Rühren bei 0°C langsam eine Lösung aus 5.77 g (29.7 mmol, 1.0 eq.) (*E,E*)-6,6-Dimethyl-nona-2,4,8-triensäuremethylester **36** in 15 ml abs. Ether getropft. Man rührt 40 min bei 0°C (Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 4:1) und setzt dann 1.5 ml MeOH zu, um überschüssiges DIBAL-H zu vernichten. Die erhaltene Lösung wird auf 100 ml eiskalte 1N HCl gegossen und mit 3 × 40 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaHCO₃ und ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/ Pentan:Ether 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.97 g (29.89 mmol) **39**, farbloses Öl, quant.

DC: R_f = 0.27 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:2), 0.32 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:1).

IR (DCM): ν [cm⁻¹] = 3601 s, 3056 s, 2965 s, 1654 s, 1638 s, 1560 m, 1466 w, 1435 w, 1384 s, 1364 m, 1264 w, 1084 m, 994 s, 919 m.

^1H NMR ($\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm): 6.26 (dd, J = 14.9 Hz, J = 10.1 Hz, 1H, H-3), 6.01 (dd, J = 15.3 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, H-4), 5.85-5.70 (m, 3H, H-2; H-5; H-8), 5.03-4.97 (m, 2H, H-9), 4.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H-1), 2.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-7), 1.83 (sbr, 1H, OH), 1.05 (s, 6H, H-10).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm): 144.8 (C-3), 135.3 (C-8), 132.3 (C-5), 129.8 (C-4), 125.5 (C-2), 116.9 (C-9), 63.4 (C-1), 47.2 (C-7), 36.1 (C-6), 26.8 (C-10).

Summenformel: C₁₁H₁₈O (166.26 g/mol).

7.2.3 (*E,E*)-1-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)-6,6-dimethyl-nona-2,4,8-trien **40**

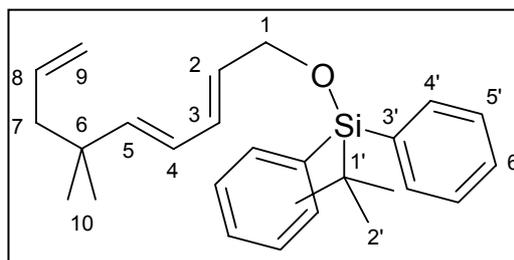
5.23 g (76.82 mmol, 2.0 eq.) Imidazol werden unter N₂ in 28 ml abs. DMF gelöst. Dazu gibt man 11.6 ml (44.14 mmol, 1.15 eq., ρ = 1.05 g/ml) TBDPSCI und eine Lösung von 6.38 g (38.38 mmol, 1.0 eq.) (*E,E*)-6,6-Dimethyl-nona-2,4,8-trien-1-ol **39** in 28 ml abs. DMF. Nach 30 min Rühren bei RT (Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 5:1), wird das Reaktionsgemisch mit ca. 60 ml Wasser verdünnt und mit 5 × 10 ml Ether extrahiert. Die Extrakte werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/ Pentan:Ether 150:1 bis 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 13.73 g (33.94 mmol) **40**, farbloses Öl, 88.4%.

DC: R_f = 0.12 (Kieselgel, Pentan:Ether 150:1), 0.61 (Kieselgel, Pentan:Ether 30:1).

IR (CDCl₃): ν [cm⁻¹] = 3056 w, 2980 s, 2934 s, 2873 s, 2810 m, 1490 m, 1456 s, 1446 s, 1383 s, 1351 s, 1298 m, 1182 s, 1151 s, 1107 br, 1075 s, 1043 s, 927 s.

¹H NMR (δ(CDCl₃) = 7.26 ppm): 7.78-7.68 (m, 4H, H-4', *ortho*), 7.48-7.35 (m, 6H, H-5', *meta*; H-6', *para*), 6.25 (dd, J = 15.3 Hz, J = 10.4 Hz, 1H, H-3), 5.98 (dd, J = 15.4 Hz, J = 10.4 Hz, 1H, H-4), 5.82-5.63 (m, 3H, H-2; H-5; H-8), 5.01-4.97 (m, 2H, H-9), 4.25 (dd, J = 5.1 Hz, J = 1.5 Hz, 2H, H-1), 2.07 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-7), 1.08 (s, 9H, H-2'), 1.02 (s, 6H, H-10).



¹³C{¹H} NMR (δ(CDCl₃) = 77.0 ppm): 143.8 (C-3), 135.6; 135.5 (C-4', *ortho*; C-8), 133.7 (C-3', *ipso*), 130.5 (C-5), 130.0 (C-4), 129.6 (C-6', *para*), 127.6 (C-5', *meta*), 125.8 (C-2), 116.8 (C-9), 64.3 (C-1), 47.3 (C-7), 36.1 (C-6), 26.9; 26.8 (C-2'; C-10), 19.2 (C-1').

Summenformel: C₂₇H₃₆OSi (404.67 g/mol).

7.2.4 (*E,E*)-9-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,4-dimethyl-nona-5,7-dien-1-ol **41**

7.09 g (17.52 mmol, 1.0 eq.) (*E,E*)-1-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)-6,6-dimethyl-nona-2,4,8-trien **40** werden unter N₂ in 9 ml abs. THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise 58.6 ml (29.3 mmol, 1.67 eq.) einer 0.5 molaren 9-BBN-Lösung in THF. Nach Erwärmen auf RT rührt man solange, bis kein **40** mehr vorhanden ist (Reaktions-

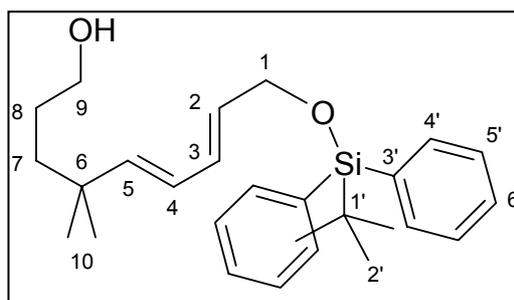
Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 100:1). Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 18 ml EtOH und 17.6 ml 10%iger NaOH versetzt. Nach Abkühlen auf 0°C werden langsam 21.3 ml 30%iges H₂O₂ zugesetzt. Man lässt auf RT kommen und rührt 4 h bei RT (Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 1:1). Danach wird die Reaktionsmischung mit K₂CO₃ gesättigt, mit 5 × 20 ml Ether extrahiert und mit MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/ Pentan:Ether 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.38 g (17.47 mmol) **41**, farbloses Öl, quant.

DC: R_f = 0.09 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:1), 0.14 (Kieselgel, Pentan:Ether 2:1), 0.27 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:1).

IR (DCM): ν [cm⁻¹] = 3617 m, 3072 m, 3029 m, 2960 s, 2932 s, 2858 s, 1657 w, 1589 w, 1472 m, 1428 s, 1390 w, 1362 w, 1262 s, 1111 s, 995 s.

¹H NMR (δ (CDCl₃) = 7.26 ppm): 7.69-7.67 (m, 4H, H-4', *ortho*), 7.42-7.35 (m, 6H, H-5', *meta*; H-6', *para*), 6.24 (ddd, J = 15.1 Hz, J = 10.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, H-3), 5.97 (dd, J = 15.4 Hz, J = 10.3 Hz, 1H, H-4), 5.73-5.57 (m, 2H, H-2; H-5), 4.24 (dd, J = 5.1 Hz, J = 1.3 Hz, 2H, H-1), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 1.59-1.16 (m, 6H, H-7; H-8; H-9), 1.06 (s, 9H, H-2'), 1.02 (s, 6H, H-10).



¹³C {¹H} NMR (δ (CDCl₃) = 77.0 ppm): 143.8 (C-3), 135.6 (C-4', *ortho*), 133.7 (C-3', *ipso*), 130.5 (C-5), 130.0 (C-4), 129.6 (C-6', *para*), 127.6 (C-5', *meta*), 126.1 (C-2), 64.2 (C-1), 63.7 (C-9), 39.0 (C-7), 35.8 (C-6), 28.1 (C-8), 27.2 (C-10), 26.8 (C-2'), 19.2 (C-1').

Summenformel: C₂₇H₃₈O₂Si (422.68 g/mol).

7.2.5 (*E,E*)-9-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,4-dimethyl-nona-5,7-dien-1-al **42**

9.43 g (22.32 mmol, 1.0 eq.) (*E,E*)-9-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,4-dimethyl-nona-5,7-dien-1-ol **41** werden unter N₂ in 22.3 ml abs. DCM gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 349 mg (2.23 mmol, 0.1 eq.) TEMPO (Orangefärbung). Unter Rühren werden portionsweise 7.91 g (24.55 mmol, 1.1 eq.) Diacetoxyiodbenzol zugesetzt und man rührt noch 1 h bei RT (Entfärbung; Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 3:1 und 1:2). Nach beendeter

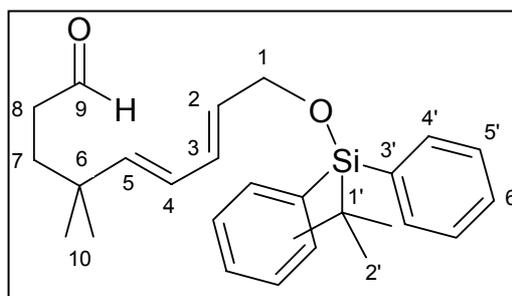
Reaktion wird die Reaktionsmischung mit ca. 100 ml Ether verdünnt und mit 22.3 ml 1N HCl, in der 445 mg (2.68 mmol, 0.12 eq.) KI gelöst wurde, versetzt (Braunfärbung). Dann wird nacheinander mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung (Entfärbung), ges. NaHCO₃ sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen des Extrakts mit MgSO₄ wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/ Pentan:Ether 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.08 g (19.2 mmol) **42**, gelbliches Öl, 86.1%.

DC: R_f = 0.21 (Kieselgel, Pentan:Ether 10:1), 0.41 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:1), 0.65 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:2).

IR (DCM): ν [cm⁻¹] = 3072 s, 3029 m, 2990 s, 2966 s, 2935 s, 2834 s, 1729 s, 1659 w, 1590 w, 1473 m, 1428 s, 1382 s, 1364 w, 1260 w, 1166 s, 1129 s, 1106 s, 1055 s, 992 s.

¹H NMR (δ (CDCl₃) = 7.26 ppm): 9.76 (s, 1H, H-9), 7.70-7.67 (m, 4H, H-4', *ortho*), 7.44-7.38 (m, 6H, H-5', *meta*; H-6', *para*), 6.24 (dd, J = 15.0 Hz, J = 10.4 Hz, 1H, H-3), 5.97 (dd, J = 15.5 Hz, J = 10.2 Hz, 1H, H-4), 5.71 (dt, J = 15.0 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, H-2), 5.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H-5), 4.23 (d, J = 4.4 Hz, 2H, H-1), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-7), 1.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-8), 1.07 (s, 9H, H-2'), 1.04 (s, 6H, H-10).



¹³C {¹H} NMR (δ (CDCl₃) = 77.0 ppm): 202.7 (C-9), 142.3 (C-3), 135.5 (C-4', *ortho*), 133.6 (C-3', *ipso*), 130.6 (C-5), 130.0 (C-4), 129.6 (C-6', *para*), 127.6 (C-5', *meta*), 126.9 (C-2), 64.1 (C-1), 39.9 (C-7), 35.6 (C-6), 34.4 (C-8), 27.0; 26.8 (C-10; C-2'), 19.2 (C-1').

Summenformel: C₂₇H₃₆O₂Si (420.67 g/mol).

7.2.6 (1R)-(E,E)-3-[9-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4-dimethyl-nona-5,7-dienyl]-5-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyloxy)-[5H]-furan-2-on **43**

2.8 g (8.98 mmol, 1.2 eq.) Diphenyldiselenid werden unter N₂ in 38 ml abs. THF gelöst und auf -10°C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 5.3 ml (8.37 mmol, 1.12 eq.) einer 1.58 molaren *n*-BuLi-Lösung in Hexan (Entfärbung der gelben Lösung) und rührt noch 10 min bei dieser Temperatur. Diese Lösung wird auf -60°C abgekühlt und es wird eine Mischung aus 1.78 g (7.48 mmol, 1.0 eq.) (5*S*)-5-(+)-Menthyloxy)-2-[5H]-furanon **44** und 4.72 g (11.23

mmol, 1.5 eq.) (*E,E*)-9-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)-4,4-dimethyl-nona-5,7-dien-1-al **42** in 25 ml abs. THF tropfenweise zugegeben. Man rührt 5 h bei dieser Temperatur (Reaktionskontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 3:1, 2:1 und 1:1) und quencht nach beendeter Reaktion mit ca. 20 ml ges. NH₄Cl-Lösung. Nach Extraktion mit Ether (3 × 40 ml), Trocknen des Extrakts mit MgSO₄ wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/ Pentan:Ether 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.94 g (5.98 mmol) **43**, gelbliches Öl, 80% bzgl. **44**.

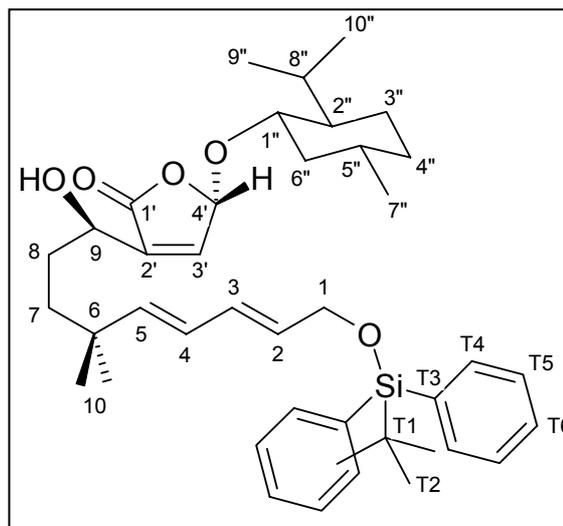
DC: R_f = 0.05 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:1), 0.10 (Kieselgel, Pentan:Ether 2:1), 0.27 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = +62.4$ (c = 3.03, DCM)

IR (CDCl₃): ν [cm⁻¹] = 3075 w, 2964 s, 2954 s, 2947 s, 2859 m, 1761 s, 1472 m, 1428 m, 1339 m, 1112 s, 1023 s.

¹H NMR (δ(CDCl₃) = 7.26 ppm): 7.70-7.67 (m, 4H, H-T4, *ortho*), 7.45-7.35 (m, 6H, H-T5, *meta*; H-T6, *para*), 6.89 (br s, 1H, H-3'), 6.23 (dd, J = 15.3 Hz, J = 10.4 Hz, 1H, H-3), 6.00 (s, 1H, H-4'), 5.97 (dd, J = 15.9 Hz, J = 10.4 Hz, 1H, H-4), 5.80 (br s, 1H, H-9), 5.68 (dt, J = 15.3 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, H-2), 5.58 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-5), 4.22 (d, J = 4.9 Hz, 2H, H-1), 3.65 (td, J = 10.1 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, H-1''), 2.37-1.82 (m, 5H, H-6''ax; H-7; H-8''), 1.72-1.61 (m, 2H, H-3''ax; H-4''eq), 1.51-0.79 (m, 6H, H-2''; H-3''eq; H-4''eq; H-5''; H-6''eq; H-8b), 1.06 (s, 9H, H-T2), 1.05 (s, 3H, H-10a), 1.03 (s, 3H, H-10b), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-7''), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-9''), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-10'').

¹³C {¹H} NMR (δ(CDCl₃) = 77.0 ppm): 170.6 (C-1'), 143.3 (C-3'), 142.9 (C-5), 139.8 (C-2'), 135.6 (C-T4, *ortho*), 133.7 (C-T3, *ipso*), 130.4; 130.3 (C-3; C-4), 129.6 (C-T6, *para*), 127.6 (C-T5, *meta*), 126.3 (C-2), 99.1 (C-4'), 79.1 (C-1''), 67.2 (C-9), 64.3 (C-1), 47.7 (C-2''), 40.4 (C-6''), 38.2 (C-7), 35.7 (C-6), 34.2 (C-4''), 31.5 (C-5''), 30.5 (C-8), 27.2 (C-10a), 27.1 (C-10b), 26.9 (C-T2), 25.4 (C-8''), 23.2 (C-3''), 22.2 (C-7''), 20.8 (C-9''), 19.2 (C-T1), 15.9 (C-10'').



Summenformel: C₄₁H₅₈O₅Si (658.99 g/mol).

7.2.7 (*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*, 9*S*)-6-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-10,10-dimethyl-2,13-dioxo-4-(+)-menthyloxy)-3-oxa-tricyclo[7.4.0.0^{1,5}]-tridec-7-en 45

5.52 g (8.38 mmol, 1.0 eq.) (1*R*)-(E,E)-3-[9-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4-dimethyl-nona-5,7-dienyl]-5-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyloxy)-[5*H*]-furan-2-on **43** werden unter N₂ in 55 ml abs. DCM gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 3.73 ml (32.03 mmol, 3.82 eq., ρ = 0.92 g/ml) 2,6-Lutidin versetzt. Diese Lösung wird innerhalb 1 h tropfenweise mit 28.75 ml (13.46 mmol, 1.6 eq.) einer 15%igen Dess-Martin-Periodinan-Lösung in DCM versetzt. Nach Entfernen des Eisbades und Rühren über Nacht, verdünnt man nach beendeter Reaktion die Reaktionsmischung mit ca. 50 ml Ether und quencht mit ca. 100 ml ges. Na₂S₂O₃-Lösung. Nach Extraktion mit Ether (4 × 30 ml) und Trocknen des Extrakts mit MgSO₄ wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/ Pentan:DCM 1:1) gereinigt.

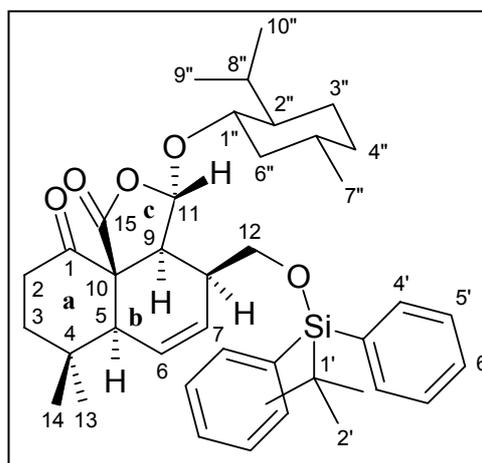
Ausbeute: 3.43 g (5.22 mmol) **45**, farbloser Schaum, 62.3%.

DC: R_f = 0.25 (Kieselgel, Pentan:Ether 15:1), 0.75 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:1), 0.32 (Kieselgel, Pentan:DCM 1:1).

[α]_D²⁰ = +53.1 (c = 0.6, CHCl₃)

IR (DCM): ν [cm⁻¹] = 2958 s, 2932 s, 2860 s, 1763 s, 1722 s, 1714 s, 1472 m, 1428 w, 1393 w, 1372 m, 1319 w, 1177 m, 1114 s, 962 m.

¹H NMR (δ(CDCl₃) = 7.26 ppm): 7.66 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.6 Hz, 4H, H-4', *ortho*), 7.46-7.39 (m, 6H, H-5', *meta*; H-6', *para*), 6.06 (ddd, J = 9.3 Hz, J = 3.6 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, H-6), 5.98 (dt, J = 9.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, H-7), 5.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-11), 3.94 (dd, J = 10.5 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, H-12a), 3.88 (dd, J = 10.4 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, H-12b), 3.51 (dd, J = 6.1 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, H-9), 3.39-3.30 (m, 2H, H-1''; H-2a), 2.40 (ddd, J = 14.1 Hz, J = 5.7 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H-2b), 2.33 (m, 1H, H-8), 2.19 (dt, J = 13.8 Hz, J = 5.4 Hz, 1H, H-3a), 2.02 (m, 1H, H-5), 1.96 (ddd, J = 7.0 Hz, J = 6.8 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H-8''), 1.87 (m, 1H, H-6''ax), 1.70 (td, J = 12.9 Hz, J = 4.3 Hz, 1H, H-3b), 1.61-1.52 (m, 2H, H-3''ax; H-4''eq), 1.42 (s, 3H, H-14), 1.27-0.55 (m, 5H, H-2''; H-3''eq; H-4''ax; H-5''; H-6''eq), 1.10 (s, 9H, H-2'), 1.03 (s, 3H, H-13), 0.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-7'' oder H-9''), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-9'' oder H-7''), 0.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-10'').



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm): 203.8 (C-1), 173.0 (C-15), 135.6 (C-4', *ortho*), 133.4 (C-3', *ipso*), 131.8 (C-7), 129.8 (C-6', *para*), 129.7 (C-6), 127.8 (C-5', *meta*), 99.5 (C-11), 76.4 (C-1''), 66.7 (C-10), 63.5 (C-12), 52.2 (C-5), 47.5 (C-2''), 46.1 (C-9), 39.9 (C-6''), 39.3 (C-3), 39.0 (C-8), 35.8 (C-2), 34.3 (C-4''), 33.2 (C-13), 32.3 (C-4), 31.3 (C-5''), 27.0 (C-2'), 25.1 (C-8''), 23.1 (C-3''), 22.2 (C-7''), 22.1 (C-14), 20.8 (C-9''), 19.3 (C-1'), 15.5 (C-10'').

Summenformel: $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}$ (656.98 g/mol).

7.2.8 (1R, 6S, 9S, 12R, 15S, 7Z)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa-tetracyclo-[7.5.1.0^{1,6}.0^{12,15}]-tetradec-7-en 46

814 mg (1.24 mmol, 1.0 eq.) (*Z*)-(1R, 4S, 5S, 6S, 9S)-6-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-10,10-dimethyl-2,13-dioxo-4-(+)-menthyloxy)-3-oxa-tricyclo[7.4.0.0^{1,5}]-tridec-7-en **45** werden in 10 ml abs. THF gelöst und unter Eiskühlung mit 1.5 ml (1.5 mmol, 1.21 eq.) einer 1 molaren TBAF-Lösung in THF versetzt. Die Eiskühlung wird nach 15 min entfernt und nach 1.5 h Rühren bei RT (Farbänderung von farblos nach gelb; Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 3:2), wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das verbleibende gelbe Öl wird mit 9 ml DCM versetzt und im Vakuum eingeeengt. Nach Zugabe von 8.5 ml DCM werden unter Eiskühlung 2.0 ml TFA zugesetzt. Die Eiskühlung wird nach 10 min entfernt und man rührt noch 1 h bei RT (Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 3:2). Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit ges. NaHCO_3 -Lösung und Eis gequench, mit Ether (4 × 20 ml) extrahiert und mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/ Pentan:Ether 3:1) gereinigt (Nebenprodukt: Menthol).

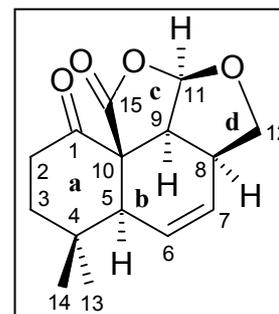
Ausbeute: 297.8 mg (1.14 mmol) **46**, farblose Kristalle aus Pentan:Ether 3:1, durch langsame Evaporation, 91.7%.

DC: $R_f = 0.04$ (Kieselgel, Pentan:Ether 10:1), 0.08 (Kieselgel, Pentan:Ether 7:1), 0.11 (Kieselgel, Pentan:Ether 5:1), 0.16 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:1), 0.24 (Kieselgel, Pentan:Ether 2:1), 0.30 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:2), 0.34 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = +97.8$ (c = 0.99, DCM)

IR (DCM): ν [cm^{-1}] = 2963 br, 1775 s, 1716 s, 1317 w, 1268 w, 1171 w, 1153 w, 1098 m, 1026 w, 1023 w, 967 m, 942 m, 912 s, 684 w.

^1H NMR (500 MHz, $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm): 6.11 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-11), 5.98 (dt, $J = 9.8$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-7), 5.74 (dt, $J = 9.8$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-6), 4.41 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-12), 3.76 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-12), 3.41 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-9), 3.01-2.88 (m, 1H, H-8), 2.95 (td, $J = 14.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-3a), 2.39 (ddd, $J = 12.9$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3b), 2.36 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-5), 2.00 (dt, $J = 13.9$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-2a), 1.69 (td, $J = 13.6$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-2b), 1.48 (s, 3H, H-14), 1.08 (s, 3H, H-13).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm): 205.1 (C-1), 169.7 (C-15), 129.1 (C-6), 128.3 (C-7), 106.7 (C-11), 73.3 (C-12), 64.8 (C-10), 49.0 (C-9), 48.9 (C-5), 39.8 (C-2), 36.0 (C-3), 34.7 (C-8), 32.1 (C-4), 31.8 (C-13), 21.9 (C-14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (3) $[\text{M}]^+$; 244 (3) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 218 (56) $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$; 189 (62) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$; 162 (75) $[\text{M}-\text{Ring d (als Furan)}]^+$; 161 (14); 132 (100); 119 (76); 91 (68); 77 (29); 55 (12).

HRMS (EI, 80°C): ber.: 262.1205 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$)

gef.: 262.1208

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (262.31 g/mol).

7.2.9 (1R, 6S, 12R, 15S, 8E)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa-tetracyclo[7.5.1.0^{1,6}.0^{12,15}]-tetradec-8-en 47

14.5 mg (55.3 μmol , 1.0 eq.) (1R, 6S, 9S, 12R, 15S, 7Z)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa-tetracyclo[7.5.1.0^{1,6}.0^{12,15}]-tetradec-7-en 46 und 22.5 mg (28.8 μmol , 0.52 eq.) *trans*-(PPh_3)₂Ir(CO)Cl werden in 0.4 ml dest. Toluol und 0.1 ml abs. EtOH suspendiert und 22 h 30 min^{XXIII} bei 65°C unter Rückfluss erhitzt (Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 3:2). Nach Einengen der Reaktionsmischung auf die Hälfte wird durch Kieselgel (1 cm) filtriert und mit 4 \times 5 ml DCM nachgespült. Entfernen des Lösungsmittelgemisches ergibt 34.8 mg Rohmischung.

Präparative Dünnschicht-Chromatographie (Kieselgel, Pentan:Ether 5:1, Fünffach-Entwicklung) liefert folgendes Gemisch:

Ausbeute: Hauptprodukt: 6.2 mg (23.7 μmol) 47, farblose Kristalle, aus Pentan:Ether 5:1, durch langsame Evaporation, 42.8%.

^{XXIII} Für präparative Zwecke kann die Reaktion nach 6 h abgebrochen werden. Nach dieser Zeit hat sich noch kein Nebenprodukt gebildet. (vgl. Kap. 5.1.2.5.2, S. 40)

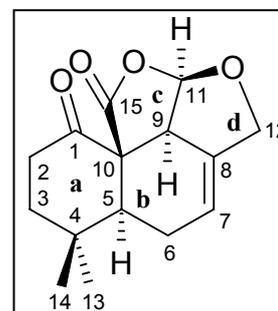
Smp: 109-111°C.

DC: $R_f = 0.09$ (Kieselgel, Pentan:Ether 7:1), 0.14 (Kieselgel, Pentan:Ether 5:1), 0.27 (Kieselgel, Pentan:Ether 2:1), 0.31 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:2), 0.38 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = +30.8$ (c = 0.21, Ether), Lit.-Wert: +28 (c = 0.40, MeOH)⁵⁴

IR (CDCl₃): ν [cm⁻¹] = 3030 w, 2964 m, 2884 w, 1769 s, 1714 s, 1473 m, 1396 m, 1373 m, 1300 m, 1261 m, 1169 m, 1146 s, 1075 s, 1026 s, 823 m.

¹H NMR (500 MHz, δ (CDCl₃) = 7.26 ppm): 6.14 (d, J = 4.1 Hz, 1H, H-11), 5.95 (m, 1H, H-7), 4.53 (br d, J = 10.7 Hz, 1H, H-12), 4.45 (br d, J = 10.4 Hz, 1H, H-12), 3.37 (m, 1H, H-9), 2.91 (td, J = 14.2 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, H-2b), 2.48-2.28 (m, 2H, H-6), 2.38 (dt, J = 14.0 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, H-2a), 2.04 (dd, J = 11.6 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, H-5), 1.95 (dt, J = 13.9 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, H-3a), 1.74 (td, J = 14.2 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, H-3b), 1.45 (s, 3H, H-14), 1.06 (s, 3H, H-13).



¹³C {¹H} NMR (δ (CDCl₃) = 77.0 ppm): 205.5 (C-1), 169.3 (C-15), 131.2 (C-8), 125.9 (C-7), 105.3 (C-11), 72.2 (C-12), 64.7 (C-10), 48.7 (C-9), 47.9 (C-5), 41.4 (C-3), 36.4 (C-2), 32.7 (C-4), 31.4 (C-13), 25.3 (C-6), 21.5 (C-14).

MS (EI, 80°C): m/z (%) = 247 (2) [M-CH₃]⁺; 234 (2) [M-CO]⁺; 218 (100) [M-CO₂]⁺; 189 (19) [M-C₃H₅O₂]⁺; 162 (26) [M-Ring **d** (als Furan)]⁺; 161 (44); 147 (25), 134 (25); 120 (36); 119 (40); 91 (40); 77 (19); 55 (16).

HRMS (EI, 80°C): ber.: 218.1307 (C₁₅H₁₈O₄-CO₂)

gef.: 218.1306

Summenformel: C₁₅H₁₈O₄ (262.31 g/mol).

Edukt: 7.3 mg (27.8 μ mol) **46**, zurückgewonnenes Edukt, 50.3%.

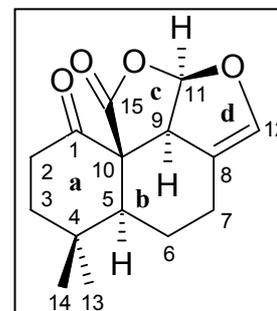
Nebenprodukt: 0.6 mg (2.3 μ mol), (**1R, 6S, 12R, 15S, 9Z**)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa-tetracyclo[7.5.1.0^{1,6}.0^{12,15}]-tetradece-9-en **48**, farbloser Feststoff, 4.1%.

DC: $R_f = 0.14$ (Kieselgel, Pentan:Ether 7:1), 0.19 (Kieselgel, Pentan:Ether 5:1), 0.36 (Kieselgel, Pentan:Ether 2:1), 0.39 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:2), 0.45 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:1).

$$[\alpha]_D^{20} = +65.1 \text{ (c = 0.71, DCM)}$$

IR (CDCl₃): ν [cm⁻¹] = 2959 m, 2930 m, 2855 w, 1775 s, 1715 s, 1465 w, 1335 w, 1288 m, 1262 m, 1148 m, 1099 m, 1073 m, 1005 m, 962 m.

¹H NMR (δ (CDCl₃) = 7.26 ppm): 6.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H-11), 6.17 (t, J = 2.2 Hz, 1H, H-12), 3.37-3.35 (m, 1H, H-9), 2.77 (ddd, J = 15.0 Hz, J = 10.2 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H-2b), 2.62-2.58 (m, 1H, H-6a), 2.40 (ddd, J = 15.4 Hz, J = 8.3 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, H-2a), 2.10 (ddd, J = 14.1 Hz, J = 8.4 Hz, J = 4.6 Hz, 1H, H-3a), 1.98-1.90 (m, 1H, H-7a), 1.89-1.84 (m, 1H, H-6b), 1.70-1.62 (m, 2H, H-3b; H-5), 1.37 (td, J = 12.5 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, H-7b), 1.33 (s, 3H, H-14), 1.08 (s, 3H, H-13).



¹³C {¹H} NMR (δ (CDCl₃) = 77.0 ppm): 205.8 (C-1), 169.0 (C-15), 136.6 (C-12), 114.2 (C-8), 104.9 (C-11), 65.5 (C-10), 51.0 (C-9), 49.9 (C-5), 38.0 (C-3), 35.6 (C-2), 32.4 (C-4), 31.4 (C-13), 25.7 (C-7), 23.6 (C-6), 22.9 (C-14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (100) [M]⁺; 244 (1) [M-H₂O]⁺; 234 (6) [M-CO]⁺; 218 (42) [M-CO₂]⁺; 189 (14) [M-C₃H₅O₂]⁺; 162 (100) [M-Ring **d** (als Furan)]⁺; 161 (9); 135 (16); 119 (13); 91 (20); 77 (20); 55 (31).

HRMS (EI, 80°C): ber.: 262.1205 (C₁₅H₁₈O₄) gef.: 262.1202

Summenformel: C₁₅H₁₈O₄ (262.31 g/mol).

7.2.10 (1R, 6S, 12R, 15S, 3Z, 8E)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa-tetracyclo[7.5.1.0^{1,6}.0^{12,15}]-tetradec-3,8-dien **49** (Anhydromarasmon)

14.0 mg abs. Diisopropylamin (18.2 μ l, 138.9 μ mol, 1.3 eq., ρ = 0.72 g/ml) werden in 0.5 ml abs. THF/ N₂ gelöst. Nach Abkühlen auf -78°C wird *n*-BuLi/ Hexan (89 μ l einer 1.58 molaren Lösung, 133.6 μ mol, 1.25 eq.) zugetropft. Man rührt 15 min bei dieser Temperatur und gibt dann tropfenweise eine Lösung aus 28.0 mg (106.8 μ mol, 1.0 eq.) (1R, 6S, 12R, 15S, 8E)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa-tetracyclo[7.5.1.0^{1,6}.0^{12,15}]-tetradec-8-en **47** in 0.5 ml abs. THF dazu. Nach 15 min Rühren bei -78°C/ N₂ werden zu dieser Mischung eine Lösung aus 32.8 mg PhSeBr (138.9 μ mol, 1.3 eq.) in 0.7 ml abs. THF (tiefrote Lösung) tropfenweise zugesetzt. Dabei reagiert das PhSeBr sofort unter Entfärbung der tiefroten Lösung ab; die Farbe der Reaktionsmischung wechselt von gelb nach tiefrot, nachdem 1.0 eq. PhSeBr zugesetzt wurden. Nach 10 min wird das Reaktionsgemisch mit ca. 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung

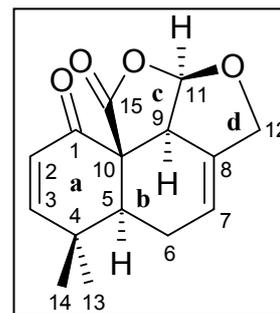
gequenchet und nach Aufwärmen auf RT mit Ether (3×10 ml) extrahiert. Danach werden die vereinigten org. Phasen mit 0.5 ml 30%igem H_2O_2 versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ca. 10 ml ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gequenchet und mit Ether (2×10 ml) extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/ Pentan:Ether 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 16 mg (61.5 μmol) **49**, farbloser Feststoff, 58%.

DC: $R_f = 0.15$ (Kieselgel, Pentan:Ether 5:1), 0.19 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:1), 0.27 (Kieselgel, Pentan:Ether 2:1), 0.31 (Kieselgel, Pentan:Ether 3:2), 0.39 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = -68.0$ ($c = 0.3$, MeOH), Lit.-Wert: -59.8 ($c = 0.40$, MeOH)⁵⁴

^1H NMR (500 MHz, $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm): 6.86 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-3), 6.40 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-11), 6.00 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 5.99 (m, 1H, H-7), 4.54 (br d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-12), 4.47 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-12), 3.29 (br s, 1H, H-9), 2.48-2.28 (m, 3H, H-5; H-6), 1.47 (s, 3H, H-14), 1.22 (s, 3H, H-13).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm): 193.5 (C-1), 169.6 (C-15), 162.6 (C-3), 131.2 (C-8), 125.5 (C-7), 123.9 (C-2), 105.9 (C-11), 72.1 (C-12), 59.9 (C-10), 49.4 (C-9), 41.9 (C-5), 35.5 (C-4), 30.8 (C-13), 24.7 (C-6), 23.9 (C-14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260 (1) $[\text{M}]^+$; 216 (54) $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$; 201 (38) $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{CH}_3]^+$; 187 (30); 173 (20); 120 (100); 96 (34).

HRMS (EI, 80°C): ber.: 216.1150 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4-\text{CO}_2$)

gef.: 216.1149

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (260.29 g/mol).

7.3 Synthese von Kuehneromycin B 54 und Panudial 55

7.3.1 (3*S*,3*aS*,6*aS*,10*aR*)-3-Hydroxy-7,7-dimethyl-1,10-dioxo-3,3*a*,6,6*a*,7,8,9,10-oktahydronaphtho[1,8*a-c*]furan-4-carbaldehyd 50 (Kuehneromycin A)

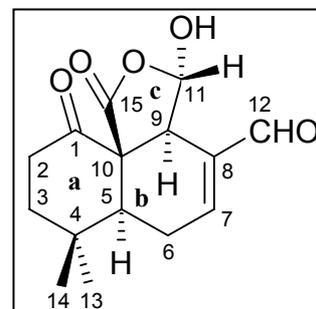
In einem Schraubdeckelglas werden 32.1 mg (77.1 μmol , 1.0 eq.) (3*S*,3*aS*,6*aS*,10*aR*)-3-[(5*S*)-5-(+)-Menthyloxy]-7,7-dimethyl-1,10-dioxo-3,3*a*,6,6*a*,7,8,9,10-oktahydronaphtho[1,8*a-c*]furan-4-carbaldehyd **51** vorgelegt und mit 1.2 ml 80%iger wässriger TFA unter Rühren bei RT versetzt. Man rührt 4 h bei RT bis die Reaktion beendet ist (Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 1:1 + 1% TFA und 1:3 + 1% TFA). Anschließend rotiert man mit ca. 7×10 ml C_6H_6 und mit ca. 2×3 ml CDCl_3 ab.

Ausbeute: 21.4 mg (77.1 μmol) **50**, farbloser Feststoff, quant.

DC: $R_f = 0.14$ (Kieselgel, Pentan:Ether 1:1 + 1% TFA), 0.17 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:3 + 1% TFA).

$[\alpha]_D^{20} = -56.0$ (c = 0.2, EtOH), Lit.-Wert: -55.0 (c = 0.20, EtOH)⁵⁰

$^1\text{H NMR}$ ($\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm): 9.47 (s, 1H, H-12), 7.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H, H-7), 6.12 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-11), 5.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-11-OH), 3.58 (s, 1H, H-9), 2.95 (ddd, J = 15.9 Hz, J = 11.8 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H-2b), 2.54 (ddd, J = 15.3 Hz, J = 6.9 Hz, J = 3.7 Hz, 1H, H-2a), 2.49 (ddt, J = 19.3 Hz, J = 11.8 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, H-6b), 2.43 (ddt, J = 19.3 Hz, J = 8.0 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, H-6a), 2.08 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 6.6 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, H-3b), 1.79 (dd, J = 11.9 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, H-5), 1.76 (ddd, J = 14.0 Hz, J = 12.0 Hz, J = 3.3 Hz, 1H, H-3a), 1.41 (s, 3H, H-14), 1.09 (s, 3H, H-13).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\delta(\text{C}_6\text{D}_6) = 128.0$ ppm): 209.6 (C-1), 191.4 (C-12), 170.5 (C-15), 151.6 (C-7), 137.4 (C-8), 101.5 (C-11), 62.1 (C-10), 47.6 (C-9), 46.2 (C-5), 37.6 (C-3), 35.9 (C-2), 31.7 (C-4), 31.1 (C-13), 24.8 (C-6), 22.9 (C-14).

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (278.30 g/mol).

7.3.2 4-Methyl-4-[(2aR,3R,5aS,7aR,7bS)-2-oxo-2a,3,5a,6,7a,7b-hexahydro-2H-furo[2,3,4-cd][2]benzofuran-3-yl]pentansäure **52**

18.8 mg (71.7 μmol , 1.0 eq.) (1*R*, 6*S*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 7*Z*)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa-tetracyclo[7.5.1.0^{1,6}.0^{12,15}]-tetradec-7-en **46** werden in 580 μl DMSO gelöst und mit 90 μl einer ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt (Es entsteht bei Basenzugabe sofort ein gelblicher voluminöser Niederschlag). Man erhitzt diese Reaktionsmischung 1 h bei 80°C (Dieser gelbliche voluminöse Niederschlag löst sich beim Erhitzen rasch auf; Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 1:2 und DCM:MeOH 15:1 + 1% HOAc). Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch auf 5 ml mit Eis versetzte 1N HCl gegossen und mit 5 \times 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden erst mit 50 ml dest. Wasser, dann mit ges. NaHCO_3 und ges. NaCl -Lösung neutral gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

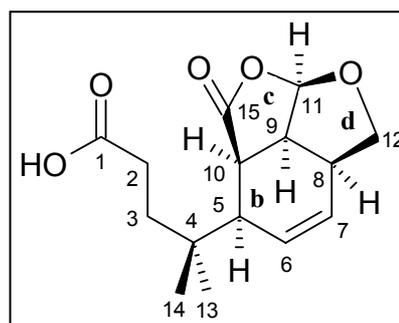
Ausbeute: 11.6 mg (41.4 μmol) **52**, farbloser Feststoff, 57.7%.

DC: $R_f = 0.05$ (Kieselgel, Pentan:Ether 1:2 + 1% HOAc), 0.22 (Kieselgel, DCM:MeOH 15:1 + 1% HOAc).

$[\alpha]_D^{20} = -53.5$ (c = 0.04, CDCl_3)

IR (CDCl_3): ν [cm^{-1}] = 2960 s, 2927 s, 2855 m, 1682 m, 1466 m, 1261 s, 1099 s, 805 s.

^1H NMR (500 MHz, $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm): 6.01 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-11), 5.98 (dt, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-6), 5.71 (dt, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-7), 4.35 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-12a), 3.66 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-12b), 3.29-3.18 (komplexes m, 2H, H-9; H-10), 2.83 (dddd, $J = 19.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-8), 2.37 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3), 2.30 (m, 1H, H-5), 1.92-1.83 (m, 1H, H-2), 1.79-1.70 (m, 1H, H-2), 1.12 (s, 6H, H-13; H-14).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm): 178.8 (C-1), 173.2 (C-15), 128.9 (C-6), 127.5 (C-7), 105.6 (C-11), 73.0 (C-12), 45.6 (C-9), 44.0 (C-5), 41.0 (C-10), 36.0 (C-2), 34.3 (C-4), 34.2 (C-8), 29.3 (C-3), 25.2 (C-13), 24.4 (C-14).

MS (EI, 80°C): m/z (%) = 281 (6) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 280 (1) $[\text{M}]^+$; 263 (10) $[\text{M}-\text{OH}]^+$; 262 (33) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 218 (8) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2]^+$; 188 (42); 166 (95) [tricyclisches Ring-Fragment **b**, **c**, **d** (als $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$)]⁺; 115 (100) $[\text{HOCC}_2\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$; 97 (99); 69 (84) $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}]^+$.

Summenformel: C₁₅H₂₀O₅ (280.32 g/mol).

7.3.3 Ethyl-4-methyl-4-[(2*aR*,3*R*,5*aS*,7*aR*,7*bS*)-2-oxo-2*a*,3,5*a*,6,7*a*,7*b*-hexahydro-2*H*-furo[2,3,4-*cd*][2]benzofuran-3-yl]pentanoat **53**

19.0 mg (72.5 μmol, 1.0 eq.) (1*R*, 6*S*, 9*S*, 12*R*, 15*S*, 7*Z*)-5,5-Dimethyl-2,14-dioxo-11,13-dioxa-tetracyclo[7.5.1.0^{1,6}.0^{12,15}]-tetradec-7-en **46** werden in 600 μl EtOH gelöst und mit 80 μl (80 μmol, 1.10 eq.) einer 1 molaren NaOH-Lösung versetzt (Es tritt bei Basenzugabe sofort eine neongelbe Verfärbung ein). Man rührt 5.5 h bei RT (Diese neongelbe Verfärbung verblasst zunehmend nach 15 min; Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 1:2, Pentan:Ether 1:3 und DCM:MeOH 15:1 + 1% HOAc). Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch auf eine Mischung aus ca. 5 ml mit Eis versetzter 1N HCl und ca. 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung gegossen und mit 5 × 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaHCO₃ und ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittelgemisches ergibt 22.2 mg Rohmischung. Präparative Dünnschicht-Chromatographie (Kieselgel, Pentan:Ether 1:3) liefert 2 Fraktionen:

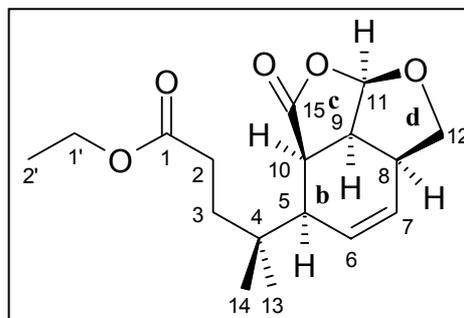
Ausbeute: Nebenprodukt 1: 8.4 mg (30 μmol) **52**, farbloser Feststoff, 41.3%.
Nebenprodukt 2: 10.7 mg (34.7 μmol) **53**, farbloser Feststoff, 47.9%.

DC: R_f = 0.26 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:2), 0.29 (Kieselgel, Pentan:Ether 1:3), 0.29 (Kieselgel, DCM:MeOH 15:1 + 1% HOAc).

[α]_D²⁰ = +6.2 (c = 0.11, CDCl₃)

IR (CDCl₃): ν [cm⁻¹] = 2960 s, 2928 s, 2855 m, 1679 s, 1602 m, 1467 m, 1261 s, 1096 s, 804 s.

¹H NMR (500 MHz, δ(CDCl₃) = 7.26 ppm): 6.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H-11), 5.98 (dt, J = 10.2 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H-6), 5.70 (dt, J = 10.2 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, H-7), 4.35 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H-12a), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-1'), 3.66 (t, J = 8.9 Hz, 1H, H-12b), 3.28-3.17 (komplexes m, 2H, H-9; H-10), 2.82 (dddd, J = 19.5 Hz, J = 9.1 Hz, J = 6.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H-8), 2.34-2.27 (komplexes m, 3H, H-3; H-5), 1.88-1.79 (m, 1H, H-2), 1.77-1.68 (m, 1H, H-2), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-2'), 1.11 (s, 6H, H-13; H-14).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm): 174.1 (C-1), 173.2 (C-15), 129.1 (C-6), 127.4 (C-7), 105.6 (C-11), 73.0 (C-12), 60.4 (C-1'), 45.6 (C-9), 43.9 (C-5), 41.0 (C-10), 36.4 (C-2), 34.2 (C-4), 34.1 (C-8), 29.7 (C-3), 25.2 (C-13), 24.4 (C-14), 14.2 (C-2').

MS (EI, 130°C, Direkteinlass): m/z (%) = 308 (2) $[\text{M}]^+$; 281 (79) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3]^+$ ^{XXIV}; 263 (14) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$; 262 (24) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}]^+$; 232 (8); 188 (22); 166 (14) [tricyclisches Ring-Fragment **b**, **c**, **d** (als $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$)]⁺; 143 (100) $[\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}\text{C}_2\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$; 97 (75); 69 (69) $[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}]^+$; 45 (68) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$.

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (308.37 g/mol).

7.3.4 (1*R*,4*aR*,8*aS*)-5,5-dimethyl-8-oxo-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-oktahydronaphthalin-1,2-dicarbalddehyd **54** (Kuehneromycin B)

15.9 mg (57.1 μmol , 1.0 eq.) (3*S*,6*aS*,10*aR*)-3-Hydroxy-7,7-dimethyl-1,10-dioxo-3,3*a*,6,6*a*,7,8,9,10-oktahydronaphtho[1,8*a-c*]furan-4-carbalddehyd **50** werden in 0.77 ml dest. Aceton gelöst (gelbliche Lösung). Zu dieser Lösung werden 5.1 ml deionisiertes Wasser, das mit einem $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ -Puffer auf einen pH von 7.0 eingestellt wurde,¹⁷⁹ gegeben (nach Zugabe des Wassers ist sofort eine gelbliche Trübung erkennbar). Diese Reaktionsmischung wird 5 min bei 120°C unter Rückfluss erhitzt (Reaktions-Kontrolle, DC, RP-18 Kieselgel, MeOH:Wasser 70:30). Anschließend wird diese Reaktionsmischung mit ca. 5×7 ml CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ca. 10 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch zweimalige präparative Dünnschicht-Chromatographie (RP-18 Kieselgel, MeOH:Wasser 70:30; RP-18 Kieselgel, MeOH:Wasser 50:50, Zweifach-Entwicklung) gereinigt.

Ausbeute: Hauptprodukt: 4.7 mg (20.1 μmol) **54**, farbloses Öl, 35.1%.
Nebenprodukt: 5.3 mg (22.6 μmol) **55**, gelbes Öl, 39.6%.

DC: $R_f = 0.04$ (Kieselgel, Pentan:Ether 1:3 + 1% TFA).

$R_f = 0.39$ (RP 18 Kieselgel, MeOH:Wasser 70:30), 0.26 (RP 18 Kieselgel, MeOH:Wasser 60:40), 0.14 (RP 18 Kieselgel, MeOH:Wasser 50:50).

$[\alpha]_D^{20} = +67.0$ ($c = 0.42$, CHCl_3), Lit.-Wert: -108 ($c = 0.25$, EtOH)^{50, XXV}

^{XXIV} Infolge Mc Lafferty-Umlagerung wird die protonierte Säure als $[\text{M}+\text{H}]^+$ bei 281 detektiert.

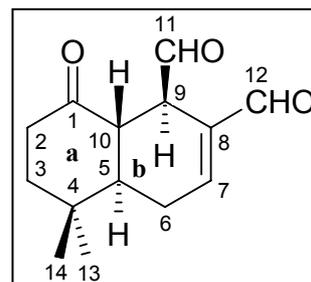
^{XXV} Das Vorzeichen ist entgegen den Angaben in Referenz⁵⁰ vertauscht.

$$[\alpha]_D^{20} = +85.0 \text{ (c = 0.42, EtOH)}$$

CD (MeCN): c = 0.5 mg/ml; T = 20°C: λ_{\max} 216 nm ($\Delta\epsilon = -7.17$), 231 nm ($\Delta\epsilon = 0.0$), 243 nm ($\Delta\epsilon = +4.42$), 266 nm ($\Delta\epsilon = +1.08$), 288 nm ($\Delta\epsilon = +1.75$).^{XXVI}

IR (CDCl₃): ν [cm⁻¹] = 2964 m, 2928 m, 2859 m, 1708 s, 1682 s, 1648 w, 1468 w, 1371 w, 1261 w, 1166 m.

¹H NMR (600 MHz, δ (CDCl₃) = 7.26 ppm): 10.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-11), 9.35 (s, 1H, H-12), 6.99 (dt, J = 6.1 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, H-7), 3.82 (dddd, J = 10.0 Hz, J = 3.9 Hz, J = 2.2 Hz, J = 2.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H-9), 2.87 (ddd, J = 12.8 Hz, J = 10.0 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H-10), 2.52 (ddd, J = 14.7 Hz, J = 8.0 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, H-2b), 2.50 (ddd, J = 18.9 Hz, J = 6.1 Hz, J = 5.8 Hz, 1H, H-6a), 2.40 (ddd, J = 15.0 Hz, J = 4.2 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H-2a), 2.34 (dddd, J = 19.4 Hz, J = 11.4 Hz, J = 3.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H-6b), 1.80 (ddd, J = 13.7 Hz, J = 6.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H-3b), 1.65 (td, J = 12.7 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, H-5), 1.63 (ddd, J = 13.6 Hz, J = 6.0 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, H-3a), 1.15 (s, 3H, H-14), 1.06 (s, 3H, H-13).



¹³C {¹H} NMR (δ (CDCl₃) = 77.0 ppm): 208.9 (C-1), 202.1 (C-11), 192.3 (C-12), 151.3 (C-7), 140.7 (C-8), 49.9 (C-10), 46.3 (C-9), 45.9 (C-5), 40.8 (C-3), 37.6 (C-2), 32.8 (C-4), 28.9 (C-13), 27.9 (C-6), 19.1 (C-14).

MS (EI, 80°C): m/z (%) = 234 (6) [M]⁺; 206 (100) [M-CO]⁺; 188 (5) [M-C₂H₆O]⁺; 173 (10) [M-C₂H₅O₂]⁺; 150 (22) [M-C₅H₈O]⁺; 132 (80) [M-C₅H₁₀O₂]⁺; 108 (24) [M-C₇H₁₀O₂]⁺; 107 (34) [M-C₇H₁₁O₂]⁺; 91 (16) [M-C₇H₁₁O₃]⁺; 79 (26).

HRMS (EI, 80°C): ber.: 206.1307 (C₁₄H₁₈O₃-CO)

gef.: 206.1308

Summenformel: C₁₄H₁₈O₃ (234.30 g/mol).

^{XXVI} Ein Vergleich der CD-Spektren von nativem und synthetischem Kuehneromycin B und Panudial zeigt die exakte Übereinstimmung der Kurvenformen, Maxima, Minima und Nulldurchgänge, wobei die Nummern der Kurven 2 und 4 in zitierter Referenz⁵⁰ vertauscht sind.

7.3.5 (1*R*,4*aS*,8*aR*)-5,5-Dimethyl-8-oxo-1,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-oktahydronaphthalin-1,2-dicarbaldehyd **55** (Panudial)

12.3 mg (44.2 μmol , 1.0 eq.) (3*S*,6*aS*,10*aR*)-3-Hydroxy-7,7-dimethyl-1,10-dioxo-3,3*a*,6,6*a*,7,8,9,10-oktahydronaphtho[1,8*a-c*]furan-4-carbaldehyd **50** werden in 0.6 ml dest. Aceton gelöst (gelbliche Lösung) und mit 3.9 ml deionisiertem Wasser^{XXVII} (pH = 5.7) verdünnt (Nach Zugabe des Wassers ist sofort eine gelbliche Trübung erkennbar). Diese Reaktionsmischung wird 20 min bei 120°C erhitzt (Reaktions-Kontrolle, DC, Kieselgel, Pentan:Ether 1:3 + 1% TFA). Anschließend rotiert man erst mit ca. 3 \times 10 ml Aceton (ein gelblicher Film entsteht), dann mit ca. 5 \times 7 ml Toluol und mit ca. 3 \times 3 ml CDCl_3 ab.

Ausbeute: Hauptprodukt: 8.9 mg (38 μmol) **55**, gelbes Öl, 86.2%.
Nebenprodukt: 0.9 mg (3.8 μmol) **54**, farbloses Öl, 8.9%.
Nebenprodukt: 0.5 mg (2.1 μmol) **34**, 4.4%.

DC: $R_f = 0.28$ (Kieselgel, Pentan:Ether 1:3 + 1% TFA).

$R_f = 0.47$ (RP 18 Kieselgel, MeOH:Wasser 70:30), 0.33 (RP 18 Kieselgel, MeOH:Wasser 60:40), 0.21 (RP 18 Kieselgel, MeOH:Wasser 50:50).

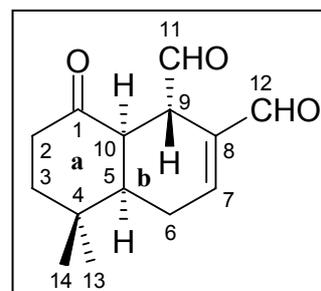
$[\alpha]_D^{20} = -128.2$ (c = 0.10, MeOH), Lit.-Wert: -0.52 (c = 1, MeOH)⁵²

$[\alpha]_D^{20} = -138.8$ (c = 0.52, MeOH)

CD (MeCN): c = 0.408 mg/ml; T = 20°C: λ_{max} 206 nm ($\Delta\epsilon = +3.25$), 216 nm ($\Delta\epsilon = 0.0$), 229 nm ($\Delta\epsilon = -4.33$), 263 nm ($\Delta\epsilon = -0.04$), 310 nm ($\Delta\epsilon = -0.29$).

IR (CDCl_3): ν [cm^{-1}] = 2962 m, 2926 s, 2854 m, 1711 s, 1684 s, 1652 w, 1465 w, 1371 w, 1260 w, 1156 w.

$^1\text{H NMR}$ ($\delta(\text{CDCl}_3)$) = 9.62 (s, 1H, H-11), 9.55 (s, 1H, H-12), 6.94 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H-7), 4.11 (m, 1H, H-9), 3.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H-10), 2.54 (td, J = 14.1 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, H-2b), 2.50 (dt, J = 19.7 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, H-6a), 2.28 (ddd, J = 14.5 Hz, J = 5.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, 2a), 2.01 (ddt, J = 19.7 Hz, J = 11.8 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H-6b), 1.91 (dd, J = 5.0 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, H-5), 1.90 (td, J = 14.1 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, H-3a), 1.69 (ddt, J = 14.2 Hz, J = 7.2 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H-3b), 1.42 (s, 3H, H-14), 1.01 (s, 3H, H-13).



^{XXVII} pH des deionisierten Wassers ist 5.7.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm): 209.0 (C-1), 199.2 (C-11), 192.5 (C-12), 151.5 (C-7), 135.3 (C-8), 44.7 (C-9), 43.7 (C-5), 42.6 (C-10), 37.7 (C-2), 35.2 (C-3), 33.0 (C-4), 27.7 (C-13), 26.4 (C-14), 26.1 (C-6).

MS (EI, 90°C): m/z (%) = 234 (2) $[\text{M}]^+$; 206 (100) $[\text{M}-\text{CO}]^+$; 188 (12) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}]^+$; 173 (10) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2]^+$; 150 (24) $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}]^+$; 132 (80) $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$; 108 (20) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$; 107 (55) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$; 91 (27) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3]^+$; 79 (46).

HRMS (EI, 80°C): ber.: 206.1307 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3-\text{CO}$)^{XXVIII} gef.: 206.1305

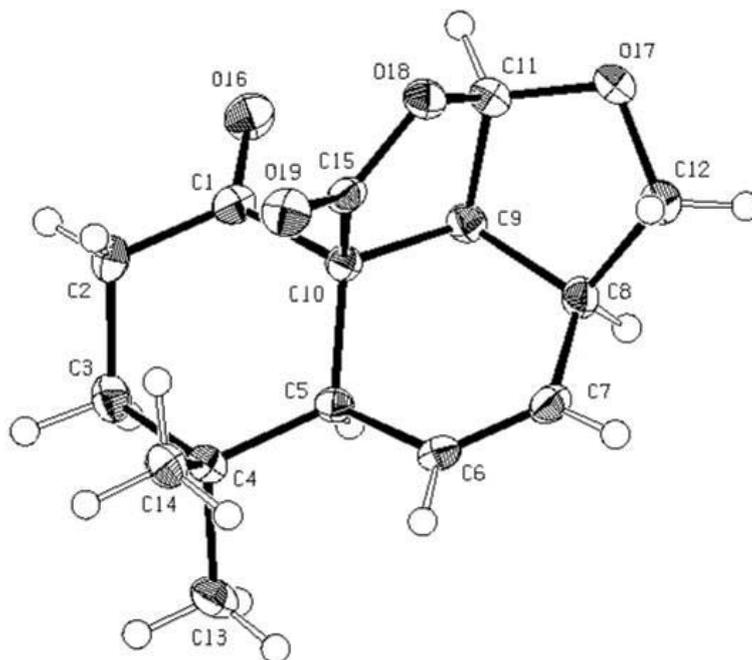
Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.30 g/mol).

^{XXVIII} Das HRMS weist den Peak bei m/z (%) = 206.1305 (100) eindeutig als $[\text{M}-\text{CO}]^+$ aus, entgegen wie in Ref.⁵² zitiert als $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (ber.: 206.0943 (100) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$).

8 Appendix A

8.1 Daten zu den Röntgenstrukturanalysen

8.1.1 Röntgenstrukturanalyse von 46



Kristallstrukturdaten von Verbindung 46:

Kristall-Größe and Form: Farblose Prismen, $0.46 \times 0.51 \times 0.51$ mm

Molekulargewicht: 262.29 a.m.u.

F₀₀₀: 560

Raumgruppe: orthorhombisch P 2₁2₁2₁ (I.T.-No.: 19)

Elementarzelle: a = 809.67(1) pm
 b = 1031.70(1) pm
 c = 1550.77(1) pm

$$V = 1295.41(2) \cdot 10^6 \text{ pm}^3 ; Z = 4; \rho_{\text{ber.}} = 1.345 \text{ g cm}^{-3}$$

Strahlung: $\lambda = 71.073$ pm; Mo(K α)

Temperatur: (-150±1)°C; (123±1) K

Messbereich: $2.37^\circ < \Theta < 25.34^\circ$; h: -9/9, k: -12/12, l: -18/18

Absorptionskoeffizient:	$\mu = 0.097 \text{ mm}^{-1}$	
Daten der Reflexe:	30228	Gesamtzahl der Reflexe
	2368	unabhängige Reflexe
	2293	unabhängige Reflexe mit $I_0 > 2\sigma(I_0)$
Strukturlösung:	Direkte Methoden ¹⁹²	
Strukturverfeinerung:	¹⁹³	
Restelektronendichte:	+0.17 $e_0/\text{\AA}^3$ bis -0.11 $e_0/\text{\AA}^3$	
R1 :	[alle Daten; N=2368] = 0.0252	
wR2 :	[alle Daten; N=2368] = 0.0621	
Goodness of fit :	= 1.036	
Flack's Parameter :	x = -0.1(8)	

Atom	x	y	z	U(eq) [\AA^2]
O16	0.27545(12)	0.06330(10)	0.33434(5)	0.0296(3)
O17	-0.12031(11)	0.28342(9)	0.22019(6)	0.0272(3)
O18	0.16241(11)	0.29491(8)	0.19799(6)	0.0242(3)
O19	0.38046(12)	0.24578(9)	0.11803(6)	0.0259(3)
C1	0.32357(16)	0.04063(12)	0.26240(8)	0.0198(3)
C2	0.49203(16)	-0.01048(13)	0.24189(9)	0.0240(4)
C3	0.48469(17)	-0.12487(12)	0.17940(9)	0.0244(4)
C4	0.39918(16)	-0.09422(12)	0.09360(8)	0.0212(3)
C5	0.22779(15)	-0.03551(11)	0.11352(7)	0.0168(3)
C6	0.12794(16)	0.00687(12)	0.03708(7)	0.0198(3)
C7	-0.01581(16)	0.06561(13)	0.04720(8)	0.0214(3)
C8	-0.08953(15)	0.09470(13)	0.13366(8)	0.0201(3)
C9	0.03467(15)	0.09098(13)	0.21031(8)	0.0188(3)
C10	0.21431(14)	0.07075(11)	0.18368(7)	0.0162(3)
C11	0.02825(16)	0.22905(13)	0.24345(8)	0.0236(4)
C12	-0.16223(17)	0.23247(14)	0.13682(9)	0.0255(4)
C13	0.37041(19)	-0.22285(14)	0.04626(10)	0.0299(4)
C14	0.50904(16)	-0.00996(14)	0.03598(8)	0.0251(4)
C15	0.26478(15)	0.20943(12)	0.15932(7)	0.0189(3)

Tabelle 23. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von **46**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atome	Abstand	Atome	Abstand		
O16	-C1	1.2046(15)	C2	-H21	1.028(15)
O17	-C11	1.3754(16)	C2	-H22	0.963(15)
O17	-C12	1.4363(17)	C3	-H31	0.964(16)
O18	-C11	1.4624(16)	C3	-H32	1.026(15)
O18	-C15	1.3507(15)	C5	-H51	0.978(14)
O19	-C15	1.1950(15)	C6	-H61	0.959(14)
C1	-C2	1.4965(18)	C7	-H71	0.949(14)
C1	-C10	1.5393(17)	C8	-H81	1.000(15)
C2	-C3	1.5282(19)	C9	-H91	0.947(15)
C3	-C4	1.5329(19)	C11	-H111	0.988(14)
C4	-C5	1.5453(18)	C12	-H121	0.956(16)
C4	-C13	1.5344(19)	C12	-H122	0.967(15)
C4	-C14	1.5315(18)	C13	-H131	0.930(17)
C5	-C6	1.5000(16)	C13	-H132	1.010(16)
C5	-C10	1.5484(16)	C13	-H133	0.977(17)
C6	-C7	1.3216(18)	C14	-H141	0.988(16)
C7	-C8	1.4980(18)	C14	-H142	1.025(16)
C8	-C9	1.5574(17)	C14	-H143	0.977(16)
C8	-C12	1.539(2)			
C9	-C10	1.5263(17)			
C9	-C11	1.5152(19)			
C10	-C15	1.5352(17)			

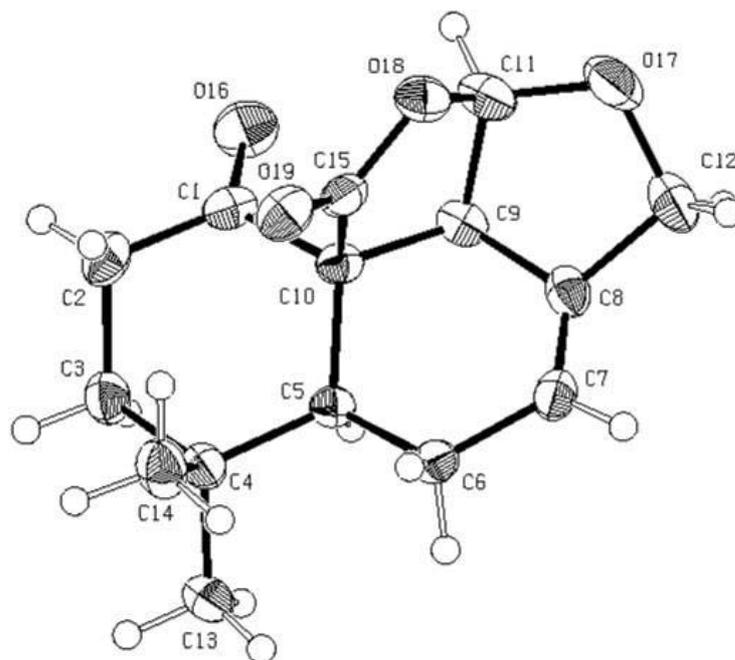
Tabelle 24. Bindungslängen von **46** [Å].

Atome	Winkel	Atome	Winkel		
C11	-O17 -C12	107.07(10)	C1	-C2 -H21	105.0(8)
C11	-O18 -C15	111.50(9)	C1	-C2 -H22	110.5(9)
O16	-C1 -C2	124.06(12)	C3	-C2 -H21	108.8(8)
O16	-C1 -C10	120.62(11)	C3	-C2 -H22	111.3(9)
C2	-C1 -C10	115.24(10)	H21	-C2 -H22	109.1(12)
C1	-C2 -C3	111.80(11)	C2	-C3 -H31	107.6(9)
C2	-C3 -C4	114.12(11)	C2	-C3 -H32	108.7(8)
C3	-C4 -C5	108.24(10)	C4	-C3 -H31	108.9(9)
C3	-C4 -C13	107.79(11)	C4	-C3 -H32	109.1(8)
C3	-C4 -C14	111.17(11)	H31	-C3 -H32	108.3(12)
C5	-C4 -C13	107.36(10)	C4	-C5 -H51	102.8(8)
C5	-C4 -C14	114.56(10)	C6	-C5 -H51	108.3(8)
C13	-C4 -C14	107.46(11)	C10	-C5 -H51	101.0(8)
C4	-C5 -C6	116.12(10)	C5	-C6 -H61	117.5(9)
C4	-C5 -C10	118.77(10)	C7	-C6 -H61	121.5(9)
C6	-C5 -C10	108.12(9)	C6	-C7 -H71	119.9(9)
C5	-C6 -C7	120.96(11)	C8	-C7 -H71	116.7(9)
C6	-C7 -C8	123.30(11)	C7	-C8 -H81	108.8(8)
C7	-C8 -C9	114.89(10)	C9	-C8 -H81	108.8(8)
C7	-C8 -C12	111.46(11)	C12	-C8 -H81	108.4(9)
C9	-C8 -C12	104.20(10)	C8	-C9 -H91	111.1(9)
C8	-C9 -C10	114.34(10)	C10	-C9 -H91	112.0(9)
C8	-C9 -C11	102.33(10)	C11	-C9 -H91	111.8(9)
C10	-C9 -C11	104.66(10)	O17	-C11 -H111	109.2(8)
C1	-C10 -C5	111.95(9)	O18	-C11 -H111	107.3(8)
C1	-C10 -C9	111.14(9)	C9	-C11 -H111	117.3(8)
C1	-C10 -C15	103.32(9)	O17	-C12 -H121	107.4(9)
C5	-C10 -C9	110.74(10)	O17	-C12 -H122	108.1(9)
C5	-C10 -C15	117.92(9)	C8	-C12 -H121	112.8(9)
C9	-C10 -C15	101.12(9)	C8	-C12 -H122	110.1(9)
O17	-C11 -O18	109.49(10)	H121	-C12 -H122	112.2(13)
O17	-C11 -C9	108.93(10)	C4	-C13 -H131	110.2(11)

O18	-C11	-C9	104.35(10)	C4	-C13	-H132	113.5(9)
O17	-C12	-C8	106.04(10)	C4	-C13	-H133	110.9(10)
O18	-C15	-O19	120.93(11)	H131	-C13	-H132	109.4(13)
O18	-C15	-C10	109.63(9)	H131	-C13	-H133	104.8(15)
O19	-C15	-C10	129.27(11)	H132	-C13	-H133	107.6(13)
				C4	-C14	-H141	111.5(9)
				C4	-C14	-H142	110.3(9)
				C4	-C14	-H143	108.9(9)
				H141	-C14	-H142	110.8(13)
				H141	-C14	-H143	106.8(13)
				H142	-C14	-H143	108.4(13)

Tabelle 25. Bindungswinkel von **46** [°].

8.1.2 Röntgenstrukturanalyse von **47**



Kristallstrukturdaten von Verbindung 47:

Kristall-Größe and Form:	Farblose Tafeln, $0.05 \times 0.51 \times 0.61$ mm	
Molekulargewicht:	262.29 a.m.u.	
F ₀₀₀ :	560	
Raumgruppe:	orthorhombisch $P 2_1 2_1 2_1$ (I.T.-No.: 19)	
Elementarzelle:	a =	851.70(1) pm
	b =	1046.50(2) pm
	c =	1442.39(3) pm
	$V = 1285.61(4) \cdot 10^6$ pm ³ ; Z = 4; $\rho_{\text{ber.}} = 1.355$ g cm ⁻³	
Strahlung:	$\lambda = 71.073$ pm; Mo(K α)	
Temperatur:	$(-120 \pm 1)^\circ\text{C}$;	(153 ± 1) K
Messbereich:	$2.40^\circ < \Theta < 25.42^\circ$; h: -10/10, k: -12/12, l: -17/17	
Absorptionskoeffizient:.	$\mu = 0.098$ mm ⁻¹	
Daten der Reflexe:	37617 2372 2152	Gesamtzahl der Reflexe unabhängige Reflexe unabhängige Reflexe mit $I_0 > 2\sigma(I_0)$
Strukturlösung:	Direkte Methoden ¹⁹²	
Strukturverfeinerung:	¹⁹³	
Restelektronendichte:	$+0.12 e_0/\text{\AA}^3$ bis $-0.14 e_0/\text{\AA}^3$	
R1 :	[alle Daten; N=2372] = 0.0356	
wR2 :	[alle Daten; N=2372] = 0.0696	
Goodness of fit :	= 1.064	
Flack's Parameter :	x = 0.3(10)	

Atom	x	y	z	U(eq) [\AA^2]
O16	0.54244(14)	0.07873(13)	0.07229(9)	0.0465(4)
O17	0.15074(16)	-0.18303(11)	0.01474(9)	0.0468(4)
O18	0.24869(15)	-0.11787(10)	0.15871(8)	0.0375(4)
O19	0.23147(14)	0.00959(11)	0.28158(7)	0.0356(4)
C1	0.45605(18)	0.12794(15)	0.12855(11)	0.0295(5)
C2	0.5098(2)	0.21696(17)	0.20286(13)	0.0344(5)
C3	0.42408(19)	0.34486(16)	0.19259(12)	0.0324(5)
C4	0.24427(19)	0.33477(14)	0.20099(10)	0.0280(4)
C5	0.18427(17)	0.23219(14)	0.13148(10)	0.0233(4)
C6	0.00784(19)	0.20729(15)	0.13720(11)	0.0281(5)
C7	-0.04583(19)	0.09862(16)	0.07742(10)	0.0288(5)
C8	0.05228(19)	0.02381(15)	0.03159(10)	0.0288(4)
C9	0.2298(2)	0.03191(15)	0.03849(11)	0.0285(5)
C10	0.27734(17)	0.10344(13)	0.12575(10)	0.0242(4)
C11	0.2646(2)	-0.10785(15)	0.05742(12)	0.0384(5)
C12	0.0181(2)	-0.10325(17)	-0.01220(13)	0.0395(6)
C13	0.1769(2)	0.46526(17)	0.17202(14)	0.0378(6)
C14	0.1992(2)	0.3098(2)	0.30214(12)	0.0382(6)
C15	0.24641(19)	-0.00088(14)	0.19944(11)	0.0275(4)

Tabelle 26. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von **47**. Äquivalente isotrope U als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors

Atome	Abstand	Atome	Abstand
O16 -C1	1.210(2)	C2 -H21	0.990(17)
O17 -C11	1.392(2)	C2 -H22	0.97(2)
O17 -C12	1.457(2)	C3 -H31	0.992(17)
O18 -C11	1.471(2)	C3 -H32	0.97(2)
O18 -C15	1.3581(18)	C5 -H51	0.995(16)
O19 -C15	1.1966(19)	C6 -H61	0.990(16)
C1 -C2	1.492(2)	C6 -H62	1.001(18)
C1 -C10	1.544(2)	C7 -H71	0.949(17)
C2 -C3	1.532(2)	C9 -H91	0.985(18)
C3 -C4	1.540(2)	C11 -H111	0.997(17)
C4 -C5	1.555(2)	C12 -H121	1.036(17)
C4 -C13	1.539(2)	C12 -H122	0.96(2)
C4 -C14	1.531(2)	C13 -H131	0.93(3)
C5 -C6	1.527(2)	C13 -H132	1.04(2)
C5 -C10	1.565(2)	C13 -H133	0.965(19)
C6 -C7	1.499(2)	C14 -H141	1.00(3)
C7 -C8	1.322(2)	C14 -H142	1.01(2)
C8 -C9	1.518(2)	C14 -H143	1.00(2)
C8 -C12	1.501(2)	C9 -C11	1.517(2)
C10 -C15	1.546(2)	C9 -C10	1.519(2)

Tabelle 27. Bindungslängen von **47** [\AA].

Atome			Winkel	Atome			Winkel
C11	-O17	-C12	109.52(12)	C1	-C2	-H21	109.9(10)
C11	-O18	-C15	111.51(12)	C1	-C2	-H22	108.2(11)
O16	-C1	-C2	124.11(15)	C3	-C2	-H21	111.0(11)
O16	-C1	-C10	120.73(14)	C3	-C2	-H22	107.4(11)
C2	-C1	-C10	115.15(13)	H21	-C2	-H22	110.9(14)
C1	-C2	-C3	109.26(14)	C2	-C3	-H31	107.6(9)
C2	-C3	-C4	113.98(13)	C2	-C3	-H32	108.6(11)
C3	-C4	-C5	108.87(12)	C4	-C3	-H31	108.3(9)
C3	-C4	-C13	106.77(13)	C4	-C3	-H32	109.2(10)
C3	-C4	-C14	109.63(13)	H31	-C3	-H32	109.1(15)
C5	-C4	-C13	108.36(13)	C4	-C5	-H51	102.8(10)
C5	-C4	-C14	114.46(13)	C6	-C5	-H51	107.5(9)
C13	-C4	-C14	108.46(14)	C10	-C5	-H51	102.8(10)
C4	-C5	-C6	113.97(12)	C5	-C6	-H61	111.1(10)
C4	-C5	-C10	117.50(12)	C5	-C6	-H62	108.6(10)
C6	-C5	-C10	110.74(12)	C7	-C6	-H61	110.1(10)
C5	-C6	-C7	113.48(13)	C7	-C6	-H62	110.4(10)
C6	-C7	-C8	122.97(15)	H61	-C6	-H62	102.6(14)
C7	-C8	-C9	124.32(14)	C6	-C7	-H71	117.1(11)
C7	-C8	-C12	127.77(15)	C8	-C7	-H71	119.7(11)
C9	-C8	-C12	105.69(13)	C8	-C9	-H91	114.7(10)
C8	-C9	-C10	110.33(13)	C10	-C9	-H91	111.6(10)
C8	-C9	-C11	98.78(13)	C11	-C9	-H91	114.6(10)
C10	-C9	-C11	105.89(13)	O17	-C11	-H111	110.8(10)
C1	-C10	-C5	110.78(11)	O18	-C11	-H111	107.8(9)
C1	-C10	-C9	111.48(12)	C9	-C11	-H111	115.9(10)
C1	-C10	-C15	105.50(12)	O17	-C12	-H121	108.5(10)
C5	-C10	-C9	109.44(12)	O17	-C12	-H122	108.7(11)
C5	-C10	-C15	119.02(12)	C8	-C12	-H121	113.3(10)
C9	-C10	-C15	100.15(11)	C8	-C12	-H122	112.0(13)
O17	-C11	-O18	109.56(13)	H121	-C12	-H122	109.9(14)
O17	-C11	-C9	109.22(14)	C4	-C13	-H131	113.1(12)
O18	-C11	-C9	103.27(12)	C4	-C13	-H132	111.9(10)
O17	-C12	-C8	104.18(13)	C4	-C13	-H133	110.4(11)
O18	-C15	-O19	120.82(14)	H131	-C13	-H132	104.6(14)
O18	-C15	-C10	109.67(12)	H131	-C13	-H133	107.8(15)
O19	-C15	-C10	129.35(14)	H132	-C13	-H133	108.8(15)
				C4	-C14	-H141	110.3(10)
				C4	-C14	-H142	108.3(12)
				C4	-C14	-H143	112.9(10)
				H141	-C14	-H142	112.1(17)
				H141	-C14	-H143	106.2(15)
				H142	-C14	-H143	107.0(16)

Tabelle 28. Bindungswinkel von 47 [°].

9 Appendix B

9.1 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der isolierten und neuen Nebenprodukte Vinyl-Ether 48, Säure 52 und Ethylester 53

9.1.1 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von dem Vinyl-Ether 48

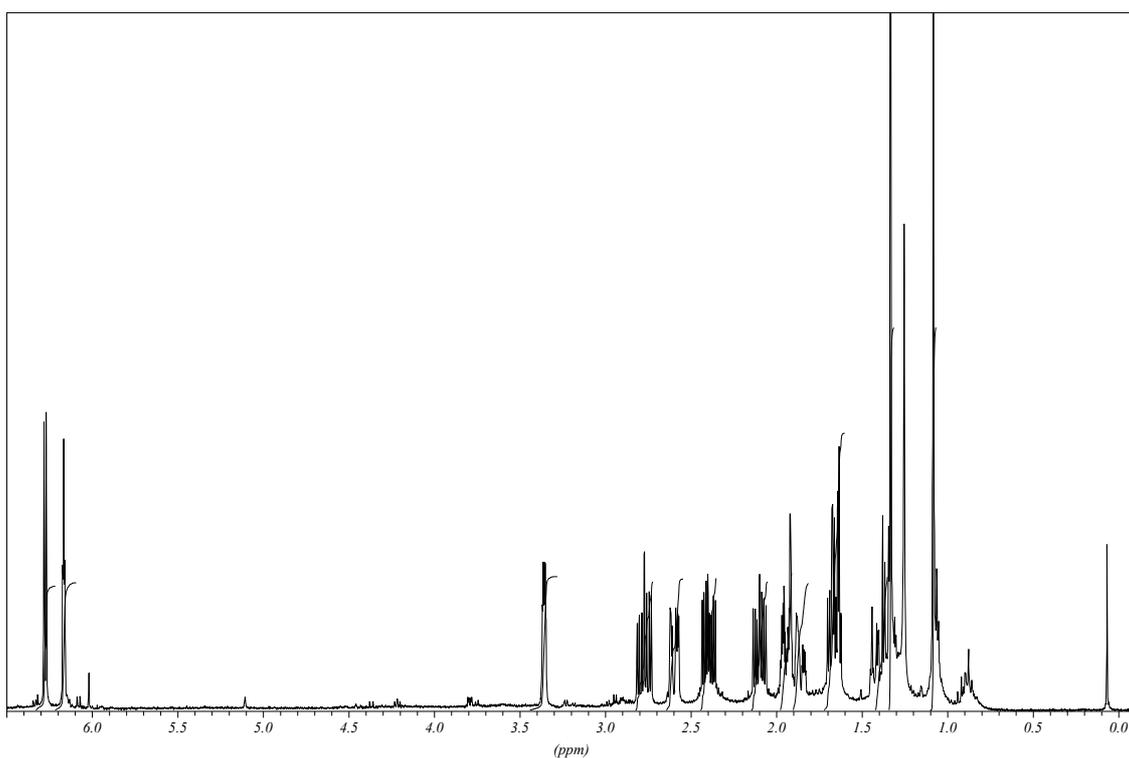


Abb. 67. ^1H -NMR-Spektrum des Vinyl-Ethers **48** in CDCl_3 / 360 MHz.

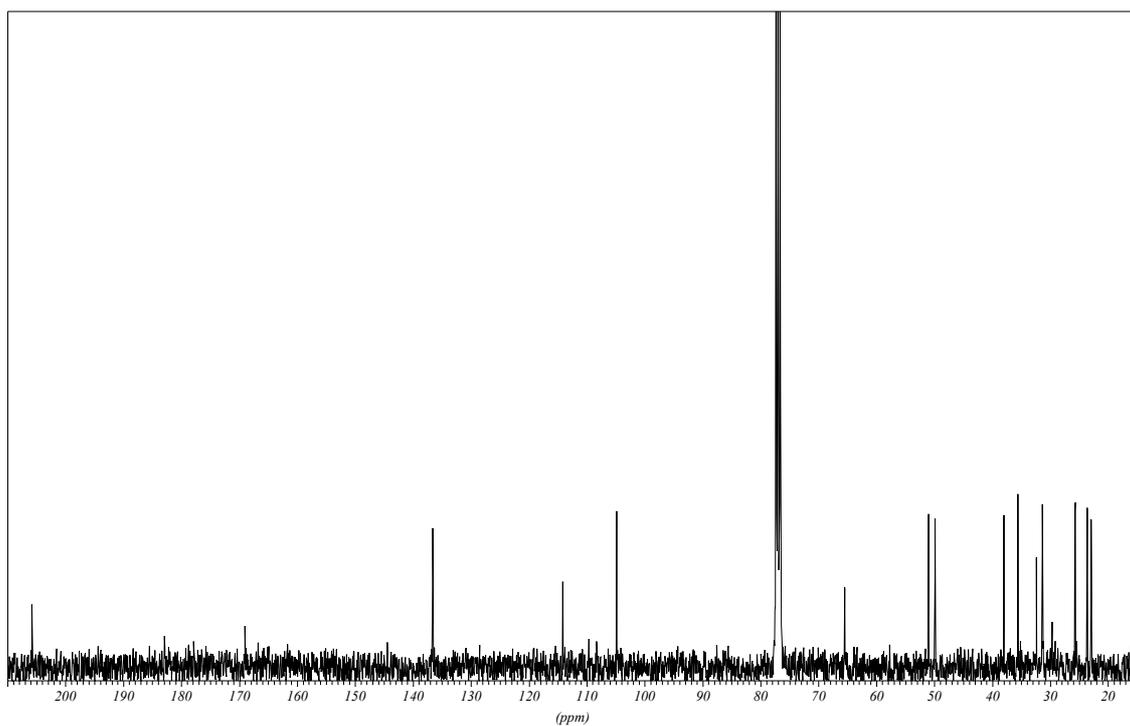


Abb. 68. ^{13}C -NMR-Spektrum des Vinyl-Ethers **48** in CDCl_3 / 90 MHz.

9.1.2 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von der Säure **52**

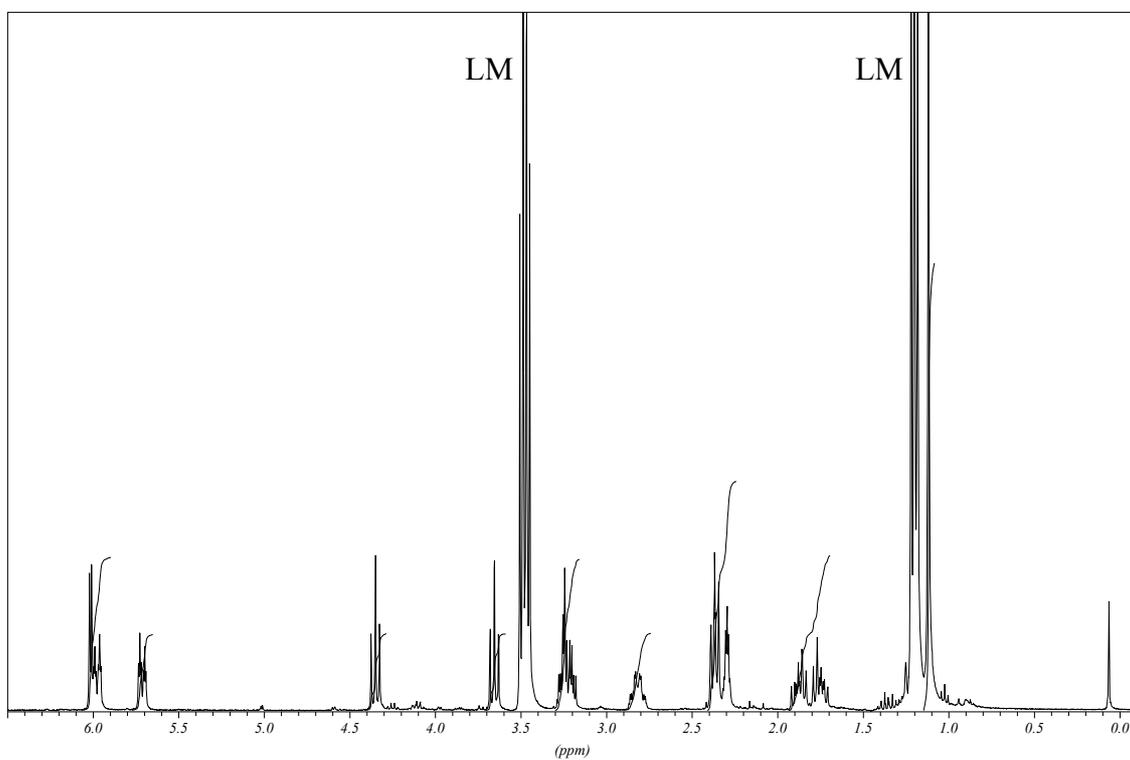


Abb. 69. ^1H -NMR-Spektrum der Säure **52** in CDCl_3 / 360 MHz (LM = Ether).

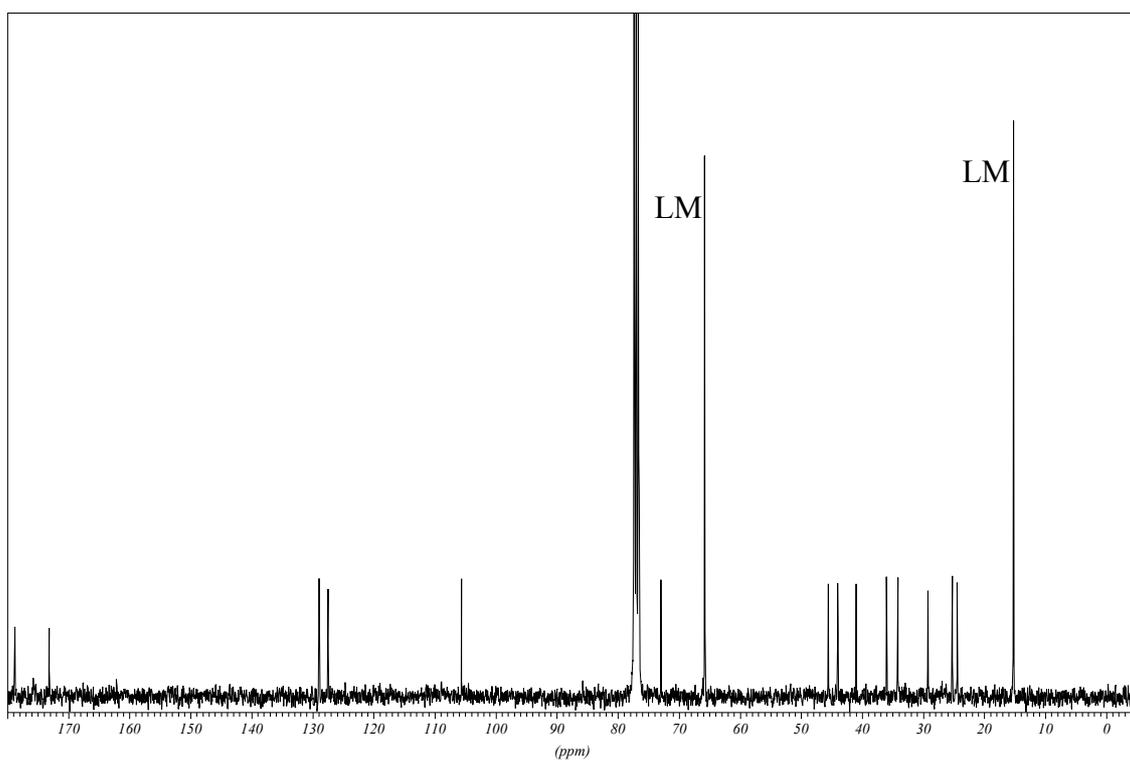


Abb. 70. ^{13}C -NMR-Spektrum der Säure **52** in CDCl_3 / 90 MHz. (LM = Ether).

9.1.3 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von dem Ethylester **53**

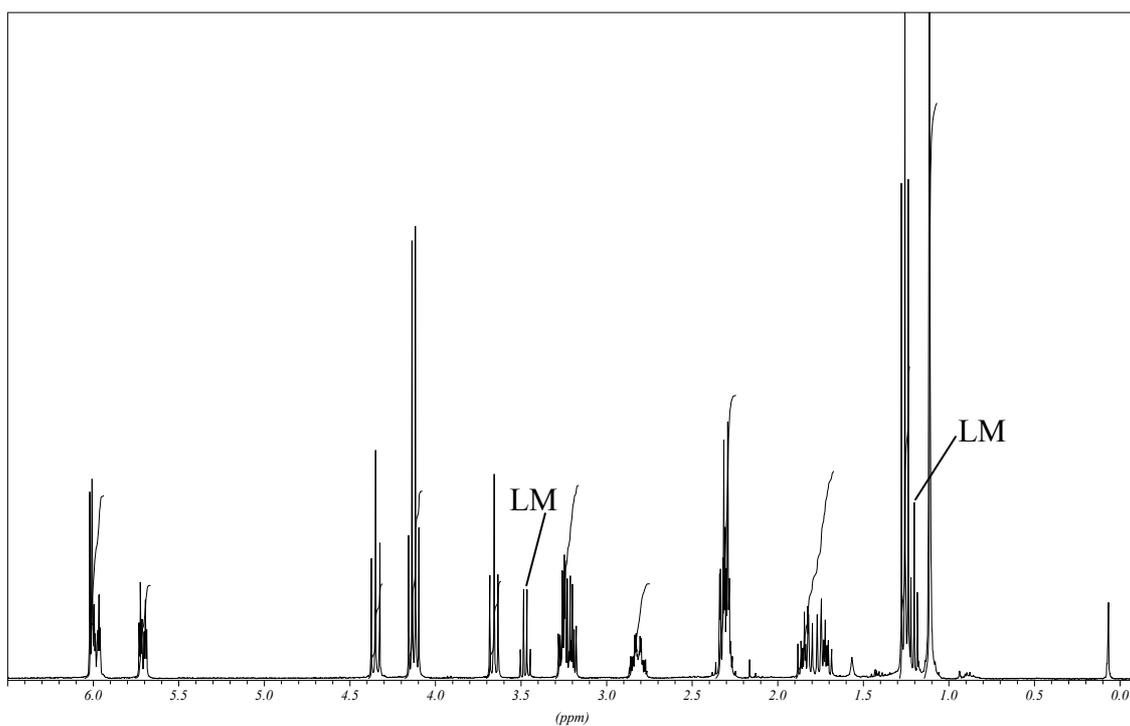


Abb. 71. ^1H -NMR-Spektrum des Ethylesters **53** in CDCl_3 / 360 MHz. (LM = Ether).

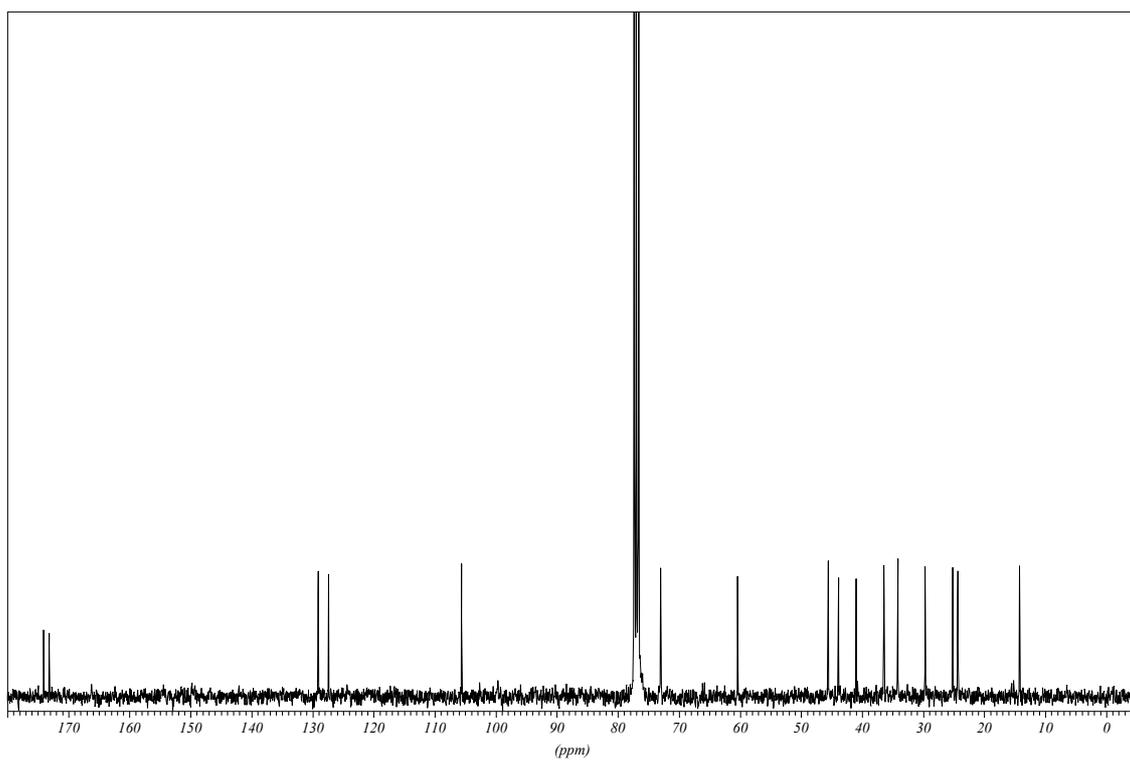


Abb. 72. ^{13}C -NMR-Spektrum des Ethylesters **53** in CDCl_3 / 90 MHz.

10 Literaturverzeichnis

- [1] <http://www.geilundsafe.at/aids/pages/hist.html>
- [2] J. K. Rockstroh, *Pharm. i. u. Z.* **1999**, 28, 95-101.
- [3] *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, H. Hildebrandt, Hrsg., 257. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, **1994**, S. 27, S. 241-243, S. 647-650.
- [4] F. Barre-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier, *Science* **1983**, 220, 868-871.
- [5] J. A. Levy, J. Shimabukuro, *J. Infect. Dis.* **1985**, 152, 734-738.
- [6] F. Clavel, D. Guetard, F. Vezinet-Brun, S. Chamaret, M. A. Rey, M. O. Santos-Ferreira, A. G. Laurent, C. Dauguet, C. Katlama, C. Rouzioux, *Science* **1986**, 233, 343-346.
- [7] R. Garg, S. P. Gupta, H. Gao, M. S. Babu, A. K. Debnath, C. Hansch, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3525-3601.
- [8] <http://www.unaids.org/en/resources/epidemiology.asp>
- [9] A. J. Levine, *Viren*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1993**.
- [10] W. C. Greene, *Spektrum der Wissenschaft* **1993**, SPEZIAL 2, *Das Immunsystem*, 54-62.
- [11] N. Staines, J. Brostoff, K. James, *Immunologisches Grundwissen*, 3., durchgesehene und erweiterte Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1999**, S. 91-95.
- [12] A. N. Mitchison, *Spektrum der Wissenschaft* **1993**, SPEZIAL 2, *Das Immunsystem*, 92-101.
- [13] L. Stryer, *Biochemie*, 4. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, **1995**.
- [14] G. Löffler, P. E. Petrides, *Biochemie und Pathobiochemie*, 6. korrigierte Auflage, Springer-Verlag, Berlin, **1998**.
- [15] G.-R. Burmester, A. Pezzutto, *Taschenatlas der Immunologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1998**, S. 96-101.
- [16] W. W. Hancock, W. Gao, K. L. Faia, V. Csizmadia, *Curr. Opin. Immun.* **2000**, 12, 511-516.
- [17] A. D. Frankel, J. A. T. Young, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, 67, 1-25.
- [18] H. Jonckheere, J. Anne, E. DeClercq, *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 129-154.
- [19] <http://www.geilundsafe.at/aids/pages/virus.html>
- [20] F. D. Goebel, J. R. Bogner, *Internist* **1997**, 38, 1146-1153.
- [21] <http://www.geilundsafe.at/aids/pages/beha.html>
- [22] http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2003/14/serie/serie14_2003tara.html
- [23] M. Battagay, *Schweiz. Med. Forum* **2003**, 34, 790-792.
- [24] <http://www.hiv.ch/rubriken/therapie/therapie/htm>
- [25] E. DeClercq, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2491-2517.
- [26] H. J. Roth, H. Fenner, *Pharmazeutische Chemie III- Arzneistoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1988**, S. 150-161.
- [27] C. Meier, T. Knispel, E. DeClercq, J. Balzarini, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1604-1614.
- [28] O. S. Pedersen, E. B. Pedersen, *Synthesis* **2000**, 479-495.
- [29] <http://www.niaid.nih.gov/daids/dtpdb/clasdrug.htm>
- [30] S. J. Titmuss, P. A. Keller, R. Griffith, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1163-1170.
- [31] Y. Kashman, K. R. Gustafson, R. W. Fuller, J. H. Cardellina, J. B. McMahon, M. J. Currens, R. W. Buckheit, S. H. Hughes, G. M. Cragg, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2735-2743.
- [32] P. L. Boyer, M. J. Currens, J. B. McMahon, M. R. Boyd, S. H. Hughes, *J. Virol.* **1993**, 67, 2412-2420.
- [33] D. L. Galinis, R. W. Fuller, T. C. McKee, J. H. Cardellina, R. J. Gulakowski, J. B. McMahon, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4507-4510.
- [34] D. E. Zembower, S. Liao, M. T. Flavin, Z. Q. Xu, T. L. Stup, R. W. Buckheit Jr., A. Khilevich, A. A. Mar, A. K. Sheinkman, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1005-1017.
- [35] M. T. Flavin, J. D. Rizzo, A. Khilevich, A. Kucherenko, A. K. Sheinkman, V. Vilaychack, L. Lin, W. Chen, E. M. Greenwood, T. Pengsuparp, J. M. Pezzuto, S. H. Hughes, T. M. Flavin, M. Cibulski, W. A. Boulanger, R. L. Shone, Z. Q. Xu, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1303-1313.
- [36] A. D. Patil, A. J. Freyer, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, M. F. Bean, P. B. Taylor, M. J. Caranfa, A. L. Breen, H. R. Bartus, R. K. Johnson, R. P. Hertzberg, J. W. Westley, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4131-4138.
- [37] A. Kuschel, Dissertation, Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **1993**.
- [38] A. Kuschel, T. Anke, R. Velten, D. Klostermeyer, W. Steglich, B. König, *J. Antibiotics* **1994**, 47, 733-739.
- [39] R. Velten, D. Klostermeyer, B. Steffan, W. Steglich, A. Kuschel, T. Anke, *J. Antibiotics* **1994**, 47, 1017-1024.
- [40] H. H. Appel, *Scientia (Chile)* **1948**, 15, 31-32. *CA* **1948**, 42, 9088d.

- [41] R. F. Velten, Dissertation, Universität Bonn, Bonn, **1993**.
- [42] E. Breitmaier, *Terpene*, B. G. Teubner, Stuttgart, **1999**, 44-45.
- [43] B. J. M. Jansen, A. de Groot, *Nat. Prod. Rep.* **1991**, *8*, 309-318.
- [44] *Retroviruses*, J. M. Coffin, S. H. Hughes, H. E. Varmus, Hrsg., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, **1997**.
- [45] J. Jauch, Habilitationsschrift, Technische Universität München, München, **2000**.
- [46] B. N. Ames, *Science* **1979**, *204*, 587-593.
- [47] L. Stryer, *Biochemie*, 2. korrigierter Nachdruck, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, **1994**, S. 708-709.
- [48] J. Jauch, *Synlett* **2001**, 87-89.
- [49] J. Jauch, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 473-476.
- [50] G. Erkel, K. Lorenzen, T. Anke, R. Velten, A. Gimenez, W. Steglich, *Z. Naturforsch.* **1995**, *50c*, 1-10.
- [51] J. Jauch, persönliche Mitteilung.
- [52] K. Lorenzen, T. Anke, U. Anders, H. Hindermayr, F. Hansske, *Z. Naturforsch.* **1994**, *49c*, 132-138.
- [53] G. Erkel, Dissertation, Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern, **1990**.
- [54] W. A. Ayer, P. A. Craw, T. J. Stout, J. Clardy, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 773-778.
- [55] W. A. Ayer, P. A. Craw, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1371-1380.
- [56] R. Velten, W. Steglich, T. Anke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1229-1232.
- [57] http://www.pilzepilze.de/piga/zeige.htm?name=marasmius_oreades
- [58] <http://www.etymos.de/sprachen/englisch/eng-deu/f.htm>
- [59] <http://gmr.landfood.unimelb.edu.au/Plantnames/Sorting/Mushrooms.html>
- [60] <http://www.fh-weihenstephan.de/va/infos/merkblaetter/ps/hexenringe.html>
- [61] <http://www.biologie.uni-hamburg.de/ianb/ps/merkblatt/hexenri.htm>;
http://www.syngentaprofessionalproducts.com/to/diseaseID/index.asp?nav=fairy_r;
<http://www.uio.no/conferences/imc7/NFotm99/October99.htm>
- [62] http://botit.botany.wisc.edu/toms_fungi/mar2003.html
- [63] http://www.grzyby.pl/gatunki/Marasmius_oreades.htm
- [64] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002-3015. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878-2890.
- [65] J. Jauch, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2874-2875. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2764-2765.
- [66] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Auflage, Wiley, New York, **1999**, 83-84.
- [67] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**, 38-40.
- [68] S. Warren, *Organic Synthesis, The Disconnection Approach*, Reprint 1991, Wiley & Sons, Chichester, **1982**.
- [69] S. Warren, *Organische Retrosynthese*, B. G. Teubner, Stuttgart, **1997**.
- [70] J. Fuhrhop, G. Penzlin, *Organic Synthesis*, 2. Auflage, VCH, Weinheim, **1994**.
- [71] M. A. Sierra, M. C. de la Torre, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1628-1650. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1538-1559.
- [72] P. Baeckström, U. Jacobsson, T. Norin, C. R. Unelius, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2541-2548.
- [73] K. C. Brannock, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3379-3383.
- [74] G. Salomon, S. Ghosh, *Org. Synth.* **1984**, *62*, 125-133.
- [75] W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390-1404.
- [76] E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617-630.
- [77] S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977.
- [78] M. J. Kurth, J. O'Brian, H. Hope, M. Yanuck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2626-2632.
- [79] A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, London, **1988**.
- [80] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.
- [81] B. L. Feringa, J. C. de Jong, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 627-640.
- [82] B. L. Feringa, B. de Lange, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7213-7222.
- [83] B. L. Feringa, B. de Lange, J. C. de Jong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471-2475.
- [84] B. L. Feringa, B. de Lange, J. F. G. A. Jansen, J. C. de Jong, M. Lubben, W. Faber, E. P. Schudde, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1865-1871.
- [85] J. C. de Jong, F. van Bolhuis, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1247-1262.
- [86] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Ger. Offen.* **1972**, 2,155,113.
- [87] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q.
- [88] E. Ciganek, *Organic Reactions* **1997**, *51*, 201-350.
- [89] D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062.
- [90] S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653-4670.
- [91] P. Langer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3177-3180. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049-3052.
- [92] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chemical Reviews* **2003**, *103*, 811-891.
- [93] T. Kataoka, T. Iwama, S. Tsujiyama, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1998**, 197-198.

- [94] T. Kataoka, T. Iwama, S. Tsujiyama, T. Iwamura, S. Watanabe, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11813-11824.
- [95] D. Basavaiah, K. Muthukumar, B. Sreenivasulu, *Synlett* **1999**, 1249-1250.
- [96] J. Jauch, *Synlett* **1999**, 1325-1327.
- [97] J. Jauch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 609-611.
- [98] H. J. Reich, R. R. Dykstra, *Organometallics* **1994**, *13*, 4578-4585.
- [99] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. aktualisierte und erweiterte Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2003**, S. 554-561.
- [100] U. Reiser, J. Jauch, E. Herdtweck, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3345-3349.
- [101] U. Reiser, Dissertation, Technische Universität München, München, **2000**.
- [102] E. Ciganek, *Organic Reactions* **1984**, *32*, 1-374.
- [103] W. R. Roush, in *Comprehensive Organic Chemistry*, B. M. Trost, I. Fleming, Hrsg., Bd. 5, Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 513-550.
- [104] M. A. Varner, R. B. Grossman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13867-13886.
- [105] F. Fringuelli, F. Pizzo, A. Taticchi, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2802-2808.
- [106] T. Sannakia, M. A. Berliner, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6890-6891.
- [107] R. J. Boeckman Jr., in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, L. A. Paquette, Hrsg., John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, S. 4982-4987.
- [108] J. Jauch, C. Wallner, E. Herdtweck, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3060-3064.
- [109] A. K. Ghosh, W. J. Thompson, P. M. D. Fitzgerald, J. C. Culberson, M. G. Axel, S. P. McKee, J. R. Huff, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2506 - 2508.
- [110] A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, D. E. Walters, Y. Chen, N. C. Chaudhuri, W. J. Thompson, J. C. Culberson, P. M. D. Fitzgerald, H. Y. Lee, S. P. McKee, P. M. Munson, T. T. Duong, P. L. Darke, J. A. Zugay, W. A. Schleif, M. G. Axel, J. Lin, J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3278 - 3290.
- [111] H. W. Kircher, F. U. Rosenstein, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2586-2588.
- [112] Y. S. Kulkarni, M. Niwa, E. Ron, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1568-1576.
- [113] K. Whang, R. J. Cooke, G. Okay, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8985-8987.
- [114] J. K. Cha, R. J. Cooke, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5473-5476.
- [115] S. J. Danishefsky, B. J. Uang, G. Quallich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1285-1293.
- [116] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224.
- [117] P. A. Grieco, M. Nishizawa, N. Marinovic, W. J. Ehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7102-7104.
- [118] M. Ando, N. Kataoka, M. Yasunami, K. Takase, N. Hirata, Y. Yanagi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1429-1437.
- [119] L. A. Paquette, J. L. Romine, H.-S. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 31-34.
- [120] L. A. Paquette, W. Hun Ham, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3025-3036.
- [121] L. A. Paquette, J. L. Romine, H.-S. Lin, J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9284-9292.
- [122] C. W. Jefford, A. W. Sledeski, J.-C. Rossier, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *40*, 5741-5744.
- [123] D. L. J. Clive, A. C. Joussef, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1096-1098.
- [124] A. B. Smith III, T. Sunazuka, T. L. Leenay, J. Kingery-Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8197-8198.
- [125] R. E. Rinehart, J. S. Lasky, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2516-2518.
- [126] W. A. Kinney, M. J. Coghlan, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7352-7360.
- [127] G. A. Molander, P. R. Eastwood, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4559-4565.
- [128] G. Metha, A. N. Murthy, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2875-2881.
- [129] J. Andrieux, D. H. R. Barton, H. Patin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 359-363.
- [130] J. C. Trebellas, J. R. Olechowski, H. B. Jonassen, D. W. Moore, *J. Organometal. Chem.* **1967**, *9*, 153-158.
- [131] S. D. Burke, M. E. Kort, S. M. S. Strickland, H. M. Organ, L. A. Silks III, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1503-1506.
- [132] S. D. Burke, S. M. S. Strickland, H. M. Organ, L. A. Silks III, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6303-6306.
- [133] R. L. Augustine, J. F. Van Peppen, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1970**, 495-496.
- [134] R. L. Augustine, J. F. Van Peppen, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1970**, 497-498.
- [135] R. L. Augustine, J. F. Van Peppen, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1970**, 497.
- [136] R. L. Augustine, J. F. Van Peppen, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1970**, 571-572.
- [137] P. A. Gent, R. Gigg, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1974**, 277-278.
- [138] J. S. Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 127-130.
- [139] F. J. McQuillin, D. G. Parker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 2092-2096.
- [140] W. Strohmeier, R. Fleischmann, W. Rehder-Stirnweiss, *J. Organometal. Chem.* **1973**, *47*, C37-C40.
- [141] W. Strohmeier, W. Rehder-Stirnweiss, *J. Organometal. Chem.* **1971**, *26*, C22-C24.
- [142] W. Strohmeier, W. Rehder-Stirnweiss, *J. Organometal. Chem.* **1970**, *22*, C27-C28.
- [143] T. F. Murray, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4107-4119.
- [144] J. E. Lyons, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2497-2505.
- [145] W. Strohmeier, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1972**, *25*, 71-104.

- [146] G. G. Eberhardt, L. Vaska, *J. Catalysis* **1967**, *8*, 183-188.
- [147] W. Strohmeier, R. Fleischmann, *J. Organometal. Chem.* **1972**, *42*, 163-168.
- [148] J. Kovacs, T. D. Todd, J. H. Reibenspiess, F. Joo, D. J. Darensbourg, *Organometallics* **2000**, *19*, 3963-3969.
- [149] C. M. Williams, L. N. Mander, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 425-447.
- [150] M. R. Meyer, M. D. Palamareva, *J. Chromatogr.* **1993**, *641*, 391-395.
- [151] J. C. Kohli, K. K. Badaisha, *J. Chromatogr.* **1985**, *320*, 455-456.
- [152] R. P. Evershed, E. D. Morgan, L. D. Thompson, *J. Chromatogr.* **1982**, *237*, 350-354.
- [153] B. M. Lawrence, *J. Chromatogr.* **1968**, *38*, 535-537.
- [154] A. Berg, H. Dörfelt, T. T. Kiet, B. Schlegel, U. Gräfe, *J. Antibiotics* **2002**, *55*, 818-820.
- [155] G. C. Zheng, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 602-604.
- [156] A. Murai, A. Abiko, M. Ono, T. Masamune, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1191-1194.
- [157] T. Matsumoto, S. Usui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 491-493.
- [158] P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, V. Feretti, G. P. Pollini, E. Polo, V. Zanirato, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1517-1532.
- [159] T. Kitahara, K. Touhara, H. Watanabe, K. Mori, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6387-6400.
- [160] J. Vader, L. L. Doddema, R. M. Peperzak, A. de Groot, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5595-5610.
- [161] J. E. McMurry, M. G. Silvestri, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3953-3955.
- [162] S. P. Tanis, P. M. Herrinton, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3988-3996.
- [163] R. L. Cargill, D. F. Bushey, J. R. Dalton, R. S. Prasad, R. D. Dyer, J. Bordner, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3389-3399.
- [164] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, **1985**, 334-338.
- [165] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. aktualisierte und erweiterte Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2003**, S. 284-297.
- [166] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. aktualisierte und erweiterte Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2003**, S. 539-541.
- [167] H. Meier, H. Wengenroth, W. Lauer, V. Krause, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5253-5256.
- [168] C. O. Meese, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1217-1223.
- [169] D. Ramesh, M. D. Izhar-Sami, J. K. Ray, *Indian J. Chem.* **1989**, *28 B*, 76-77.
- [170] C. J. Moody, T. Martin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 235-240.
- [171] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 3. neubearbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**, S. 169-185.
- [172] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [173] F. W. McLafferty, F. Turecek, *Interpretation von Massenspektren*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1995**, S. 264-270.
- [174] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, **1985**, S. 565-566.
- [175] H. Jiao, persönliche Mitteilung.
- [176] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley & Sons, New York, **1994**, S. 21.
- [177] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. aktualisierte und erweiterte Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2003**, S. 363-368.
- [178] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, **1985**, 562-566.
- [179] F. W. Küster, A. Thiel, A. Ruland, *Rechentafeln für die Chemische Analytik*, 105. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, **2002**, S. 242.
- [180] E. Hahn-Deinstrop, *Dünnschicht-Chromatographie, Praktische Durchführung und Fehlervermeidung*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **1998**.
- [181] H. Jork, W. Funk, W. Fischer, H. Wimmer, *Dünnschicht-Chromatographie, Reagenzien und Nachweismethoden, Bd. 1a*, VCH, Weinheim, **1990**, S. 119-131.
- [182] M. Weiss, H. Jork, *GIT Arbeitsblatt 093*, GIT-Verlag, Darmstadt, **1982**.
- [183] E. Stahl, *Dünnschicht-Chromatographie, ein Laboratoriumshandbuch*, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, **1967**.
- [184] Dank dem Vergleich mit den Original-NMR-Spektren aus der Arbeitsgruppe Steglich, ließ sich das Produkt/ Nebenproduktverhältnis mittels Integration ermitteln.
- [185] C. Wallner, J. Jauch, *Synthesis* **2004**, 665-667.
- [186] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [187] H. Jork, W. Funk, W. Fischer, H. Wimmer, *Dünnschicht-Chromatographie, Reagenzien und Nachweismethoden, Bd. 1a*, VCH, Weinheim, **1990**, S. 195-198.
- [188] B. P. Lisboa, *J. Chromatogr.* **1961**, *5*, 531-538.
- [189] E. Stahl, U. Kaltenbach, *J. Chromatogr.* **1961**, *5*, 351-355.
- [190] G. Santelmann, *Dechema Monograph.* **1971**, *66*, 109-118.
- [191] D. R. Burfield, R. H. Smithers, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3966-3968.

-
- [192] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacobozzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435-436.
- [193] G. M. Sheldrick, Dissertation, Universität Göttingen, Göttingen, **1998**.

Curriculum Vitae

Name	<u>Carsten</u> Werner Wallner
Geburtsdatum	11.06.1968 in Donauwörth/ Bayern
Familienstand	ledig, 1 Sohn
Schulbildung	1974-1978 Grundschule Meitingen 1978-1979 Hauptschule Meitingen 1979-1988 Gymnasium Wertingen, Abitur
Zivildienst	01.08.1988-31.03.1990; Kliniken „St. Elisabeth“, Neuburg/ Donau Pflegedienst in Chirurgie/ HNO/ Innerer Medizin
Universitäre Ausbildung	Sommersemester 1990, Beginn des Diplom-Chemie-Studiums an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 02.1993, Vordiplom-Prüfung 06.1999, Diplom-Hauptprüfung 09.1998-06.1999, Diplomarbeit bei Prof. Dr. J. A. Gladysz Thema: „Synthese chiraler Diethylendiammoniumdirhenium- tetrafluoroborat-Komplexe“ Beschäftigung als wissenschaftliche Hilfskraft 06.1999-11.2000, wissenschaftl. Mitarbeiter bei Prof. Dr. J. A. Gladysz Tutor bei der Betreuung des Chemie-Praktikums für Mediziner Assistent: Betreuung von Chemiestudenten im Grund- bzw. Hauptstudium (Anfänger- bzw. Fortgeschrittenen-Praktikum in Organischer Chemie)
Gegenwärtige Beschäftigung	Seit dem 01.12.2000 wissenschaftl. Mitarbeiter bei Prof. Dr. J. Jauch an der TU München
Promotionsthema	Synthese der <i>anti</i> -HIV-aktiven Pilzmetaboliten Kuehneromycin B, Panudial und Anhydromarasmon

Publikationsverzeichnis

Publikationen:

- 1) "A New Family of Chiral Chelating Diamines with Transition-Metal Stereocenters: Synthesis, Structure, and Reactivity of the Enantiomerically Pure Dirhenium-Substituted 1,2-Diamine $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Re}(\text{NO})(\text{PPh}_3)(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{H}_3\text{C})\text{NCH}_2)(\text{Ph}_3\text{P})(\text{ON})\text{Re}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)$ ", L. J. Alvey, O. Delacroix, C. Wallner, O. Meyer, F. Hampel, S. Szafert, T. Lis, J. A. Gladysz, *Organometallics* **2001**, 20, 3087-3096.
- 2) "Total Synthesis of Anhydromarasmon", J. Jauch, C. Wallner, E. Herdtweck, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3060-3064.
- 3) "Synthesis of Kuehneromycin B and Panudial from Kuehneromycin A", C. Wallner, J. Jauch, *Synthesis* **2004**, 665-667.

Konferenzbeiträge:

- 1) "A New Family of Dinitrogen and Diphosphorus Chelate Ligands with Chiral Rhenium Substituents", L. J. Alvey, M. Prommesberger, C. W. Wallner, J. A. Gladysz, Posterpräsentation auf dem US-German-French Workshop on Carbon-Rich Organometallic Compounds, Erlangen, Deutschland, 7/2000.
- 2) „Totalsynthese von Anhydromarasmon“, J. Jauch, C. Wallner, E. Herdtweck, Posterpräsentation auf der ORCHEM 2002, Bad Nauheim, Deutschland, 9/2002.