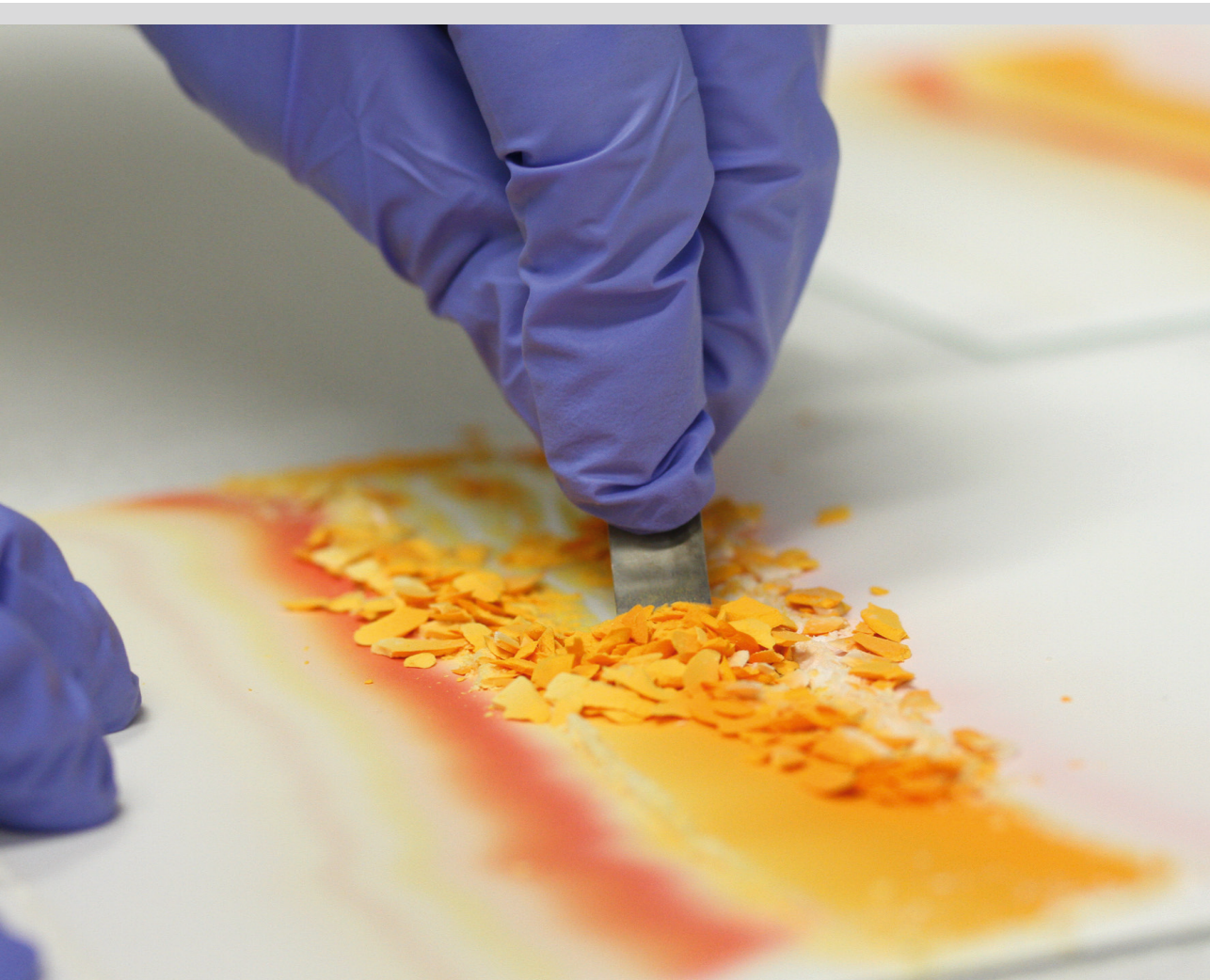


## Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanolen

Bastian Mechsner



Forschungszentrum Jülich GmbH  
Institut für Bio- und Geowissenschaften  
IBOC – Bioorganische Chemie

# **Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanolen**

Bastian Mechsner

Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität  
im Forschungszentrum Jülich

Band 36

---

ISBN 978-3-95806-412-6

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Motivation und Zielsetzung</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Kenntnisstand</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1</b>	<b>Sekundärmetabolismus</b> .....	<b>9</b>
3.1.1	Der Stoffwechsel .....	9
3.1.2	Pflanzen und Endophyte – eine innige Freundschaft .....	10
<b>3.2</b>	<b>Die Naturstoffklasse der Altersolanole</b> .....	<b>12</b>
3.2.1	Struktur .....	12
3.2.2	Biosynthese .....	15
3.2.3	Biologische Aktivität .....	21
<b>3.3</b>	<b>Die chemischen Synthesen von Altersolanolen</b> .....	<b>25</b>
3.3.1	Totalsynthese von racemischem Altersolanol B ( <b>1d</b> ) .....	25
3.3.2	Totalsynthese von racemischem Altersolanol A ( <b>1c</b> ) .....	26
3.3.3	Totalsynthese von racemischem Altersolanol M ( <b>1a</b> ) .....	27
<b>3.4</b>	<b>Die <i>Diels-Alder</i> Reaktion</b> .....	<b>30</b>
3.4.1	Das Selektivitätsproblem von Benzo- und Naphthochinonen in der <i>Diels-Alder</i> Reaktion .....	32
3.4.2	Enantioselektive <i>Diels-Alder</i> Reaktionen mit Juglon-basierten Dienophilen .....	35
3.4.2.1	Der „ <i>Mikami</i> <sup>54</sup> -Katalysator .....	35
3.4.2.2	Chirale Weinsäureamid/Bor-Reagenzien .....	38
3.4.2.3	Chirale BINOL/Bor-Reagenzien .....	39
3.4.2.4	Chirale Diene .....	45
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Untersuchung der „<i>Mikami</i><sup>54</sup>-katalysierten <i>Diels-Alder</i> Reaktion</b> .....	<b>49</b>
4.1.1	Syntheseplan der mono-acetylierten Altersolanole M ( <b>1a</b> ) und N ( <b>1b</b> ) .....	49
4.1.2	Synthese der Ausgangsverbindungen .....	50
4.1.2.1	Synthese von Dienophil <b>2a</b> .....	50
4.1.2.2	Synthese von 1-Silyloxy-1,3-butadien <b>3c</b> und 1-Acetoxy-1,3-butadien <b>3d</b> .....	51
4.1.3	Versuche zur enantioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion .....	51
4.1.4	Zusammenfassung des Kapitels .....	57
<b>4.2</b>	<b>Versuche zur Totalsynthese von racemischen Altersolanolen</b> .....	<b>58</b>
4.2.1	Retrosynthese zu racemischen Altersolanolen 1 .....	58
4.2.2	Synthese der Ausgangsverbindungen .....	60
4.2.2.1	Synthese der chlorierten Dienophile <b>2g</b> und <b>2h</b> .....	60
4.2.2.2	Synthese der 1-Silyloxy-1,3-butadiene <b>3a</b> , <b>4c</b> und <b>4d</b> .....	61
4.2.3	Totalsynthese von racemischen Altersolanolen nach Route 1 .....	62
4.2.3.1	Untersuchung der racemischen <i>Diels-Alder</i> Reaktion .....	63
4.2.3.2	Versuche zur Synthese des mono-geschützten Diols <b>29</b> .....	65
4.2.3.3	Synthese von Altersolanolen .....	69
4.2.3.4	Zusammenfassung des Kapitels .....	84

4.2.4	Totalsynthese von racemischen Altersolanolen nach Route 2.....	86
4.2.4.1	Untersuchung der regioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion .....	87
4.2.4.2	Synthese der mono-TBS-geschützten Diole <b>96</b> .....	89
4.2.4.3	Synthese von Altersolanolen .....	91
4.2.4.4	Zusammenfassung des Kapitels.....	93
4.2.5	Totalsynthese von racemischen mono-acetylierten Altersolanolen .....	95
4.2.5.1	Untersuchung der chemoselektiven Acetylierung.....	95
4.2.5.2	Untersuchung der Epoxidierung und Epoxidöffnung .....	97
4.2.5.3	Zusammenfassung des Kapitels.....	108
<b>4.3</b>	<b>Versuche zur enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanolen.....</b>	<b>110</b>
4.3.1	Versuche zur kinetischen Racematspaltung mittels chiraler DMAP-Analoga.....	110
4.3.2	Versuche zur enantioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion.....	113
4.3.2.1	Untersuchung der enantioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion mittels Weinsäureamid/Bor-Reagenz .....	113
4.3.2.2	Untersuchung der enantioselektiven <i>Diels-Alder</i> Reaktion mittels BINOL/Bor-Reagenz .....	115
4.3.2.3	Zusammenfassung des Kapitels.....	119
<b>4.4</b>	<b>Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol A (1c).....</b>	<b>121</b>
<b>4.5</b>	<b>Enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol N (1b).....</b>	<b>125</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>128</b>
<b>6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>138</b>
<b>7</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>147</b>
<b>8</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>152</b>
<b>8.1</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>152</b>
<b>8.2</b>	<b>Experimente .....</b>	<b>155</b>
8.2.1	Generelle Synthesevorschriften .....	155
8.2.2	Synthesevorschriften zur Darstellung der Diene .....	159
8.2.3	Synthesevorschriften zur Darstellung der <i>Brassard</i> -Diene <b>25a</b> und <b>25b</b> .....	164
8.2.4	Synthesevorschriften zur Darstellung der Dienophile .....	167
8.2.5	Versuche zur „ <i>Mikami</i> “ <sup>4</sup> -katalysierten <i>Diels-Alder</i> Reaktion .....	170
8.2.6	Synthesevorschriften der Totalsynthese von racemischen Altersolanolen (Route 1).....	174
8.2.7	Synthesevorschriften der Totalsynthese von racemischen Altersolanolen (Route 2).....	195
8.2.8	Synthesevorschriften der Totalsynthese des racemischen Altersolanols N ( <b>1b</b> ) .....	210
8.2.9	Synthese der chiralen Reagenzien.....	214
8.2.10	Synthese der BINOL-Liganden [( <i>S</i> )- und ( <i>R</i> )- <b>54b</b> ] .....	222
8.2.11	Aktivierung von 3Å Molekularsieb für die enantioselektive <i>Diels-Alder</i> Reaktion .....	230
8.2.12	Synthesevorschriften zur enantioselektiven Totalsynthese von Altersolanol A ( <b>1c</b> ).....	231
8.2.13	Synthesevorschriften zur enantioselektiven Totalsynthese von	

Altersolanol N ( <b>1b</b> ).....	237
8.2.14 Reaktion zur Überprüfung der relativen Konfiguration von Altersolanol N .....	240
<b>9 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>241</b>
<b>10 Danksagung.....</b>	<b>262</b>
<b>11 Erklärung.....</b>	<b>264</b>
<b>12 Formelregister.....</b>	<b>265</b>
<b>13 Inhaltlicher Eigenanteil an den veröffentlichten Publikationen dieser Arbeit.....</b>	<b>271</b>
<b>14 Anhänge.....</b>	<b>272</b>
14.1 NMR-Spektren.....	272

# Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Forschungszentrum Jülich

Herausgegeben von Jörg Pietruszka

Unter dem Aspekt der Resistenzbildung gegenüber Antibiotika, dem vermehrten Auftreten von Viruserkrankungen oder Krebs müssen immer wieder neue und verbesserte Arzneimittel entwickelt werden. Als Inspiration für die heutige Wirkstoffforschung kann die Natur dienen. Die zentralen Naturstoffe dieser Arbeit stellen die Altersolanole aus der Naturstoffklasse der Tetrahydroanthrachinone dar.

Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit der Totalsynthese von natürlichen Altersolanolen sowie deren Derivate. Hierzu wurden zwei Totalsynthesestrategien verfolgt, in denen der Fokus auf der Strukturaufklärung der Zwischen- und Endprodukte lag. Darauf basierend gelang es, eine geeignete Strategie der Acetylierung zu entwickeln, sodass erstmals das mono-acetylierte Altersolanole N synthetisiert werden konnte. Abschließend konnte mithilfe eines chiralen Lewis-Säure Reagenzes ein effektiver Zugang in der enantioselektiven Totalsynthese der Altersolanole gefunden werden.