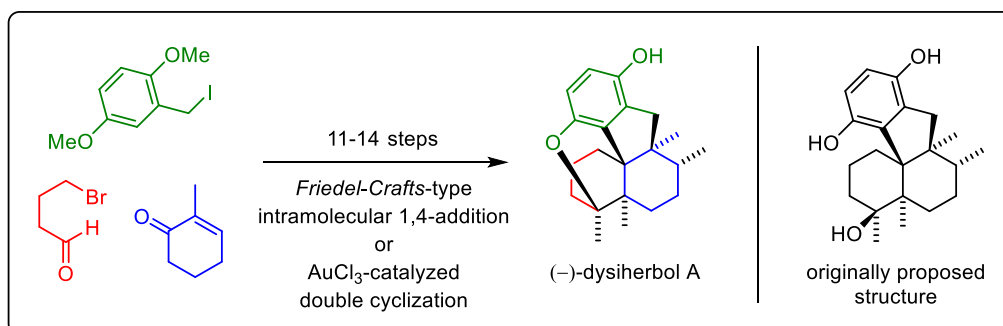


Abstract

Marine sponges currently attract the attention of researchers all over the world as they are a valuable source of structurally diverse natural products covering a broad range of promising biological properties. The recently isolated meroterpene dysiherbol A from *Dysidea* sp. has proven to be a strong NF- κ B inhibitor, capable of affecting inflammatory, immunological and carcinogenic processes. Dysiherbol A furthermore possesses a novel 6/6/5/6-carbocyclic skeleton exhibiting five continuous stereocenters with three quaternary carbon atoms.

This work describes the total synthesis of the unnatural (–)-enantiomer of dysiherbol A via two different synthetic strategies (11-14 linear steps). After an enantioselective Cu-catalyzed 1,4-addition/enolate trapping as the chirogenic opening step, the tetracyclic carbon skeleton was assembled through either a *Friedel-Crafts*-type intramolecular 1,4-addition or a AuCl₃-catalyzed double cyclization approach. The final pentacyclic structure of dysiherbol A was then established via a proton-induced cyclopropane opening under formation of the ether bridge, ultimately leading to a revision of the originally proposed structure. Specifically, both the constitution (as the corresponding cyclic anhydride) and the absolute configuration had to be revised, which was secured by X-ray crystallography and CD spectroscopy. In this way, this work highlights the importance of total synthesis for both structure elucidation and production of natural products for further pharmacological investigation.



Kurzfassung

Meeresschwämme wecken zur Zeit großes Interesse bei Wissenschaftlern auf der ganzen Welt, da sie eine wertvolle Quelle strukturell vielfältiger Naturstoffe sind, die ein breites Spektrum an vielversprechenden biologischen Eigenschaften umfassen. Das kürzlich isolierte Meroterpen Dysiherbol A aus *Dysidea* sp. hat sich als starker NF- κ B-Hemmer erwiesen, sodass es inflammatorische, immunologische und karzinogene Prozesse beeinflussen könnte. Des Weiteren verfügt Dysiherbol A über ein neuartiges 6/6/5/6-carbocyclisches Skelett, welches fünf fortlaufende Stereozentren mit drei quartären Kohlenstoffatomen beinhaltet.

Diese Arbeit beschreibt die Totalsynthese des unnatürlichen (–)-Enantiomers von Dysiherbol A über zwei verschiedene Synthesestrategien (11-14 lineare Stufen). Nach einer enantioselektiven Cu-katalysierten 1,4-Addition mit Abfangen des Enolats als chirogener Öffnungsschritt, wurde das tetracyclische Kohlenstoffgerüst entweder durch eine *Friedel-Crafts*-artige intramolekulare 1,4-Addition oder eine AuCl₃-katalysierte Doppelcyclisierung aufgebaut. Die endgültige pentacyclische Struktur von Dysiherbol A wurde dann über eine Protonen-induzierte Cyclopropan-Öffnung unter Bildung der Etherbrücke erzeugt, was schließlich zu einer Revision der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur führte. Im Einzelnen musste sowohl die Konstitution (als das entsprechende cyclische Anhydrid) als auch die absolute Konfiguration revidiert werden, was durch Röntgenkristallographie und CD-Spektroskopie abgesichert wurde. Somit betont diese Arbeit die Bedeutung der Totalsynthese für die Strukturaufklärung und Herstellung von Naturstoffen für weiterführende pharmakologische Untersuchungen.

