



**α,β -Ungesättigte δ -Lactone als
Schlüsselbausteine für die Synthese von
Isocumarinen und Naphthopyranonen
-Neue Wirkstoffkandidaten
und theoretische Betrachtungen-**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen-Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anja Weber
aus Dormagen

Düsseldorf, Februar 2018

aus dem Institut für Bioorganische Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Referent: Prof. Dr. Jörg Pietruszka

2. Koreferent: Thomas J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2018

Meiner Familie

THE WHOLE OF SCIENCE IS NOTHING MORE THAN A REFINEMENT OF EVERYDAY THINKING.

A. EINSTEIN

CHARLIE BROWN."I CAN'T GET THAT STUPID KITE IN THE AIR... I CAN'T...
I C A N N O T..."

LUCY."OH COME NOW CHARLIE BROWN...THAT'S NO WAY TO TALK... THE TROUBLE WITH YOU IS YOU DON'T BELIEVE IN YOURSELF... YOU DON'T BELIEVE IN YOUR OWN ABILITIES... YOU'VE GOT TO SAY TO YOURSELF... 'I BELIEVE I CAN FLY THIS KITE.'... GO AHEAD SAY IT...."

CHARLIE BROWN.."I BELIEVE THAT I CAN FLY THIS STUPID KITE..... I BELIEVE THAT I CAN FLY THIS KITE..... I A C T U A L L Y B E L I E V E T H A T I C A N *****"

LUCY."I'LL BET YOU TEN-TO-ONE YOU'RE WRONG....."

SCHULZ

THE MORE ACCURATE THE CALCULATIONS BECOME, THE MORE THE CONCEPTS TEND TO VANISH INTO THIN AIR.

R.S. MULLIKEN, J.C.P. 43,S2(1965)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

1. Summary	2
1.1. α,β-Unsaturated δ-Lactones	2
1.1.1 Synthesis	2
1.1.2. Biological activity elucidation of the α,β -unsaturated δ -lactones	4
1.2. Iso-Coumarines	5
1.2.1. Synthesis	5
1.2.2. Mechanistical considerations using DFT-calculations	6
1.2.3. Biological activity elucidation of the <i>iso</i> -coumarines	6
1.3. Naphthopyranones	6
1.3.1. Synthesis	6
2. Einleitung	8
2.1. Gesellschaftlicher Kontext	8
2.2. Entwicklung von Arzneimittelresistenzen	8
2.2.1. Antibiotikaresistenz	9
2.2.2. Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika	10
2.2.3. Zusammenfassung Arzneimittelresistenzen und ein Blick in die Zukunft	11
2.3. Naturstoffe als Ausgangspunkt für neue Medikamente	12
2.4. Motivation und Zielsetzung	14
3. Kenntnisstand	18
3.1. α,β-Ungesättigte δ-Lactone	18
3.1.1. Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese	18
3.1.2. Chemische Synthese α,β -ungesättigter δ -Lactone	28
<i>Chemische Synthese von Goniotalamin-Derivaten</i>	31
3.1.3. Biologische Aktivität α,β -ungesättigter δ -Lactone	36
<i>Biologische Aktivität von Goniotalamin und Derivaten</i>	39
3.2. Isocoumarine	42
3.2.1. Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese	42
3.2.3. Chemische Synthese von Isocumarinen	44
3.2.3. Biologische Aktivität von Isocumarinen	51
3.3. Naphthopyranone	54
3.3.1. Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese	54
3.3.2. Chemische Synthese von Naphthopyranonen	56
3.3.3. Biologische Aktivität von Naphthopyranonen	62
4. Ergebnisse und Diskussion	64
4.1. α,β-Ungesättigte δ-Lactone	64
4.1.1. Chemische Synthese	64
<i>Stereoselektive Synthese der α,β-ungesättigten δ-Lactone 1 unter Verwendung von Alkoholdehydrogenasen (ADH)</i>	64
<i>Stereoselektive Synthese der α,β-ungesättigten δ-Lactone 1 unter Verwendung eines chiralen Auxiliars</i>	68
<i>Stereoselektive Synthese der α,β-ungesättigten δ-Lactone 1 unter Verwendung einer Desoxy-ribose-5-phosphat Aldolase (DERA)</i>	70

Vergleich der Syntheserouten	73
4. 1. 2. Die biologische Aktivität der α,β -ungesättigten δ -Lactone	75
Zytotoxizität der Goniothalamine	75
Inhibierung von ABC-Transportern durch Goniothalamine	79
4. 1. 3. Kurzzusammenfassung der α,β -ungesättigten δ -Lactone	84
4. 2. Isocumarine	85
4. 2. 1. Chemische Synthese der Isocumarine	85
4. 2. 2. DFT-Rechnungen	111
4. 2. 3. Biologische Aktivität der Isocumarine	121
Zytotoxizität	123
Inhibierung von ABC-Transportern	123
4. 2. 4. Kurzzusammenfassung der Isocumarine	126
4. 3. Naphthopyranone	127
4. 3. 1. Chemische Synthese der Naphthopyranone	127
4. 3. 2. Kurzzusammenfassung der Naphthopyranone	135
5. Zusammenfassung	136
6. Ausblick	146
7. Experimenteller Teil	150
7. 1. Materialien und Methoden	150
7. 2. Synthese der α,β-ungesättigten δ-Lactone	154
7. 2. 1. Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone 1 unter Verwendung von Alkoholdehydrogenasen (ADH)	154
Zellaufschluss und Aktivitätstest Alkoholdehydrogenasen	155
5-Oxohept-6-ensäureethylester (9)	156
(R)- und (S)-5-Hydroxyhept-6-ensäureethylester (10)	157
(R)- und (S)-6-Vinyltetrahydropyran-2-on (11)	158
(6R,1'E)- und (6S,1'E)-6-Styryltetrahydro-2H-pyran-2-on (13a)	159
(6R,1'E)- und (6S,1'E)-6-(4-Fluorstyryl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (13b)	160
(6R,1'E)- und (6S,1'E)-6-(4-Methoxystyryl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (13c)	161
(6R,1'E)- und (6S,1'E)-6-(2-Cyclohexylvinyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (13d)	162
(6R,1'E)- und (6S,1'E)-6-Styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1a)	163
(6R,1'E)- und (6S,1'E)-6-(4-Fluorstyryl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1b)	164
(6R,1'E)- und (6S,1'E)-6-(4-Methoxystyryl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1c)	165
(6R,1'E)- und (6S,1'E)-6-(2-Cyclohexylvinyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1d)	166
(2E)-5-Vinylhex-2-endicarbonsäurediethylester (217)	167
7. 2. 2. Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone 1 unter Verwendung eines chiralen Auxiliars	168
3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal	169
(2Z,5R)- und (2Z,5S)-Hex-2-en-1,5-diol (221a)	170
(2Z,5R)- und (2Z,5S)-5-Phenylpent-2-en-1,5-diol (221b)	171
(2Z,5R, 6E)- und (2Z,5S,6E)-7-(4-Nitrophenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol (221c)	172
(2Z,5R)- und (2Z,5S)-7-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]hept-2-en-1,5-diol (221d)	173
(R)- und (S)-6-Methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1p)	174
(R)- und (S)-6-Phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1q)	175

(6 <i>R</i> ,1' <i>E</i>)- und (6 <i>S</i> ,1' <i>E</i>)-6-(4-Nitrostyryl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (1r)	176
(6 <i>R</i> ,1' <i>E</i>)- und (6 <i>S</i> ,1' <i>E</i>)-6-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (1s).....	177
7. 2. 3. Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone 1 unter Verwendung einer Desoxy-ribose-5-phosphat Aldolase (DERA)	178
(<i>R</i>)-4-Hydroxy-6-pentyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (223)	178
(<i>R</i>)-6-Pentyl-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (1e)	179
(<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-6-(4-Methoxyphenethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (229)	180
(<i>R</i>)-6-(2-Hydroxyethyl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (1v)	181
(<i>R</i>)-6-(2-[(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (276)	182
7. 3. Synthese der Isocumarine	183
Synthese der Methoxy-methyl-2 <i>H</i> -chromen-2-one 126c und 126d	184
5-Methoxy-7-methyl-2 <i>H</i> -chromen-2-on (126d)	185
7-Methoxy-5-methyl-2 <i>H</i> -chromen-2-on (126c)	186
(<i>Z</i>)-3-Methoxycrotonsäuremethylester (250)	187
Brassard Dien 22 {(<i>E</i>)-[(1,3-Dimethoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy]trimethylsilan}	188
8-Hydroxy-6-methoxy-3,4,4a,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -isochromen-1-on (234a)	189
8-Hydroxy-6-Methoxyisochroman-1-on (5r)	190
(<i>E</i>)-3-Methoxy-4-(2-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24]	191
(<i>Z</i>)-3-Methoxy-4-(2-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>Z</i>)- 24]	192
8-Hydroxy-6-methoxy-3-pentylisochroman-1-on (5e)	193
(<i>E</i>)-3-Methoxy-4-(2-oxo-6-pentyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24d]	194
(<i>Z</i>)-3-Methoxy-4-(2-oxo-6-pentyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>Z</i>)- 24d]	195
(<i>R</i>)-8-Hydroxy-6-methoxy-3-methylisochroman-1-on (5c)	196
(<i>S</i>)-8-Hydroxy-6-methoxy-3-methylisochroman-1-on (5d)	197
(2 <i>R</i> ,2' <i>E</i>)-3-Methoxy-4-(2-methyl-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24b]	198
(2 <i>S</i> ,2' <i>E</i>)-3-Methoxy-4-(2-methyl-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24c]	199
(<i>S</i>)-3-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-8-hydroxy-6-methoxyisochroman-1-on (5b)	200
(<i>R</i>)-3-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-8-hydroxy-6-methoxyisochroman-1-on (5a)	201
(2 <i>R</i> ,2' <i>E</i>)-4-(2-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24e]	202
(2 <i>S</i> ,2' <i>E</i>)-4-(2-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24f]	203
(2 <i>S</i> ,2' <i>Z</i>)-4-(2-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(<i>Z</i>)- 24f]	204
(2 <i>R</i> ,2' <i>Z</i>)-4-(2-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(<i>Z</i>)- 24e]	205

7-Hydroxy-9-methoxy-6H-benzo[c]chromen-6-on (5g).....	206
(E)-3-Methoxy-4-(2-oxochroman-4-yl)crotonsäuremethylester [(E)- 24g].....	207
(Z)-3-Methoxy-4-(2-oxochroman-4-yl)crotonsäuremethylester [(Z)- 24g].....	208
7-Hydroxy-3,9-dimethoxy-6H-benzo[c]chromen-6-on (5h).....	209
(E)-3-Methoxy-4-(7-methoxy-2-oxochroman-4-yl)crotonsäuremethylester [(E)- 24h].....	210
7-Hydroxy-3,9-dimethoxy-1-methyl-6H-benzo[c]chromen-6-on (5i).....	211
(E)-3-Methoxy-4-(7-methoxy-5-methyl-2-oxochroman-4-yl)crotonsäuremethylester [(E)- 24i].....	212
7-Hydroxy-1,9-dimethoxy-3-methyl-6H-benzo[c]chromen-6-on (5j).....	213
(E)-3-Methoxy-4-(5-methoxy-7-methyl-2-oxochroman-4-yl)crotonsäuremethylester [(E)- 24j].....	214
(R)- und (S)-8-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-6-methoxyisochroman-1-on (5s) und (5t).....	215
(4aR,5R,8S,8aS)- und (4aS,5R,8S,8aR)-3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-1H-5,8-methan- isochromen-1-on (247).....	216
6,8-Dimethoxy-3-pentylisochroman-1-on (5u).....	218
6,8-Dimethoxyisochroman-1-on (5v).....	219

7. 4. Synthese der Naphthopyranone 220

2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (270).....	222
4-(Ethoxymethoxy)-2-hydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (271).....	223
4-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (6).....	224
2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (273).....	225
(R)-7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]iso- chromen-1-on (28a).....	226
(S)-7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]iso- chromen-1-on (28b).....	227
(R)-3-{2-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9- methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (28c).....	228
(S)-3-{2-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9- methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (28d).....	229
7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]iso- chromen-1-on (28e).....	230
7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (28f).....	231
(R)-7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H- benzo[g]isochromen-1-on (273a).....	232
(S)-7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H- benzo[g]isochromen-1-on (273b).....	233
(R)-3-{2-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3,4- dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (273c).....	234
(S)-3-{2-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3,4- dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (273d).....	235

7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (273e)	236
7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (273f)	237
(R)-7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (4a)	238
(S)-7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (4b)	239
(R)-7-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (4c)	240
(S)-7-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (4d)	241
7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (4e)	242
7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (4f)	243
(R)-3-{2-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (274a)	244
(R)-7-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-{2-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]ethyl}-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (275a)	245
(S)-3-{2-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (274b)	246
(S)-7-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-{2-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]ethyl}-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (275b)	247
7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1H,1'H-[6,6'-bibenzo[g]isochromen]-1,1'-dion (7b)	248
(3R,3'R)-7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3'-dimethyl-3,3',4,4'-tetrahydro-1H,1'H-[6,6'-bibenzo[g]isochromen]-1,1'-dion (7c)	249
(3S,3'S)-7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3'-dimethyl-3,3',4,4'-tetrahydro-1H,1'H-[6,6'-bibenzo[g]isochromen]-1,1'-dion (7d)	250
7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3'-dipentyl-3,3',4,4'-tetrahydro-1H,1'H-[6,6'-bibenzo[g]isochromen]-1,1'-dion (7e)	252
(R)-3-{2-[(tert-Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (277)	254

7. 5. DFT-Rechnungen255

7. 5. 1. Koordinaten und freie Energien der Ausgangsmaterialien	255
Brassard Dien 22	255
5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (1f)	256
Cyclopentadien (243)	256
Proton-koordiniertes 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (1f-H ⁺)	257
AlMe ₃ -koordiniertes 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (1f-AlMe ₃)	257
AlMe ₃ -Tf ₂ CH ₂ -koordiniertes 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (1f-AlMe ₂ CHTf ₂)	258
Wasser	259
Methanol	259
AlMe ₃	260

Tf_2CH_2	260
TMSOH	261
<i>Methan</i>	261
$\text{Tf}_2\text{CHAlMe}_2$	262
<i>Tautomer</i> $\text{Tf}_2\text{CHAlMe}_2$	263
7. 5. 2. Koordinaten und freie Energien der Produkte	263
<i>endo</i> -(4 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-3,4,4 <i>a</i> ,5,8,8 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -5,8-methanoisochromen-1-on (247)	263
<i>exo</i> -(4 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-3,4,4 <i>a</i> ,5,8,8 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -5,8-methanoisochromen-1-one (247)	264
6-Hydroxy-8-methoxy-3,4,4 <i>a</i> ,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -isochromen-1-on (234 <i>a</i>).....	265
Regioisomer: 5-Hydroxy-7-methoxy-3,4,8,8 <i>a</i> -tetrahydro-1 <i>H</i> -isochromen-1-on.....	266
(E)-Michael-Produkt (E)-24.....	267
(Z)-Michael-Produkt (Z)-24	268
7. 5. 3. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der unkatalysierten Reaktion.....	269
TS-B	269
TS-exo	270
TS-endo	271
7. 5. 4. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der Proton-katalysierten Reaktion.....	271
TS-1H⁺	271
Konformer TS-1H⁺	273
Zwitterion 268-H⁺	274
TS-2H⁺	275
Diels-Alder-Produkt 269-H⁺	276
Michael-Produkt 24-H⁺	277
7. 5. 3. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der AlMe ₃ -katalysierten Reaktion	278
TS-1AlMe₃	278
Konformer TS-1AlMe₃	280
Zwitterion 268-AlMe₃	281
TS-2AlMe₃	282
Michael-Produkt 24-AlMe₃	284
Diels-Alder-Produkt 269-AlMe₃	285
7. 5. 3. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der AlMe ₃ - und Tf ₂ CH ₂ - katalysierten Reaktion	287
TS-1AlMe₂Tf₂CH₂	287
Konformer TS-1AlMe₂Tf₂CH₂	288
Zwitterion 268-AlMe₂Tf₂CH₂	290
TS-2AlMe₂Tf₂CH₂	292
Diels-Alder-Produkt 269-AlMe₂Tf₂CH₂	293
Michael-Produkt 24-AlMe₂Tf₂CH₂	295
TS-1AlMe₂Tf₂CH₂ (Z).....	296
Zwitterion (Z)- 268-AlMe₂Tf₂CH₂	298

Danksagung	300
Erklärung	304
Formelregister	306
Publikationen	310
Literaturverzeichnis	312

Abkürzungen

Abk.	Abkürzung	Abk.	Abkürzung
Ac	Acetyl-	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion
ADH	Alkoholdehydrogenase	<i>i</i>Pr	<i>iso-Propyl</i>
Ar	Aryl-	IR	Infrarot
Äq.	Äquivalente	Kat.	Katalysator
BAIB	Bis-Acetoxyiodbenzol	kat.	katalytisch
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Bn	Benzyl-	LHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
brs	broad singulett	Lsm.	Lösungsmittel
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -Butyl	Lsg.	Lösung
Cy	Cyclohexyl	LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
d	Dublett	m	Multipllett
dba	Dibenzylidenaceton	Me	Methyl
DC	Dünnschichtchromatographie	min	Minute bzw. Minuten
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon	MOM	Methoxymethyl-
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>	MPLC	<i>medium pressure liquid chromatography</i>
DERA	2-Desoxyribose-5-phosphat Aldolase	MS	Molekularsieb
DFT	<i>Dichtefunktionaltheorie</i>	Ms	Mesylat
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran	NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
DIPA	Diisopropylamin	n. b.	nicht bekannt
DMAP	Dimethylaminopyridin	NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
DME	Dimethoxyethan	PE	Petrolether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Ph	Phenyl
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff	PTSS	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
DMSO	Dimethylsulfoxid	q	Quartett
DV	Diastereomerenverhältnis	rac	racemisch
EE	Essigsäureethylester	RT	Raumtemperatur
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>	s	Singulett
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid	SG	Schutzgruppe
EI	Elektronenstoßionisation	t	Triplett
EOM	Ethoxymethoxy	TADDOL	Tetraaryldioxolandimethanol
ESI	Elektronensprayionisation	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
Et	Ethyl	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
GC	Gaschromatographie	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
ges.	gesättigt	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
h	Stunde bzw. Stunden	Temp.	Temperatur
HG-II	Hoveyda-Grubbs Katalysator zweiter Generation	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	Tf	Triflat
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Or-bital</i>	THF	Tetrahydrofuran
HPLC	<i>high performance liquid chro-matography</i>	TMAO_	Trimethylamin-N-oxid
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>	TMS	Trimethylsilyl
		TS	Transitionstate (Übergangszustand)
		ÜZ	Übergangszustand

1. Summary

1.1. α,β -Unsaturated δ -Lactones

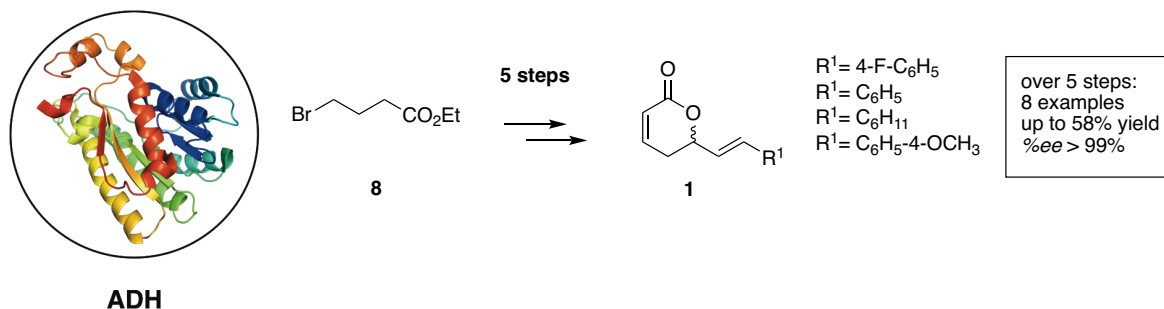
1.1.1 Synthesis

This work evaluates and combines three different strategies towards α,β -unsaturated δ -lactones **1**. Scheme 1A summarizes the first route. Starting from ethyl 4-bromobutyrate (**8**), a *Negishi*-coupling led to the corresponding vinyl ketone **9**. This was then reduced by two stereocomplementary alcohol dehydrogenases (ADH)^[1, 2] to give the enantiomeric alcohols (*R*)-**10** and (*S*)-**10**. Subsequent saponification and lactonization provided the saturated δ -lactones **11**. It was followed by a cross-metathesis of the lactones **11** with different styrene-derivatives **12**, providing diversely substituted (*R,E*)-6-styryltetrahydro-2*H*-pyran-2-ones (**13**). Oxidation with *N-tert*-butyl-phenylsulfonimidoylchloride (**14**) completed the synthesis towards α,β -unsaturated δ -lactones **1**. By this route, eight different α,β -unsaturated δ -lactones **1a-e** with structural moieties based on the natural product *goniothalamine* (**1a**)^[3, 4] could be synthesized in enantiomeric excesses of >99% with yields of up to 58% over five steps.^[5]

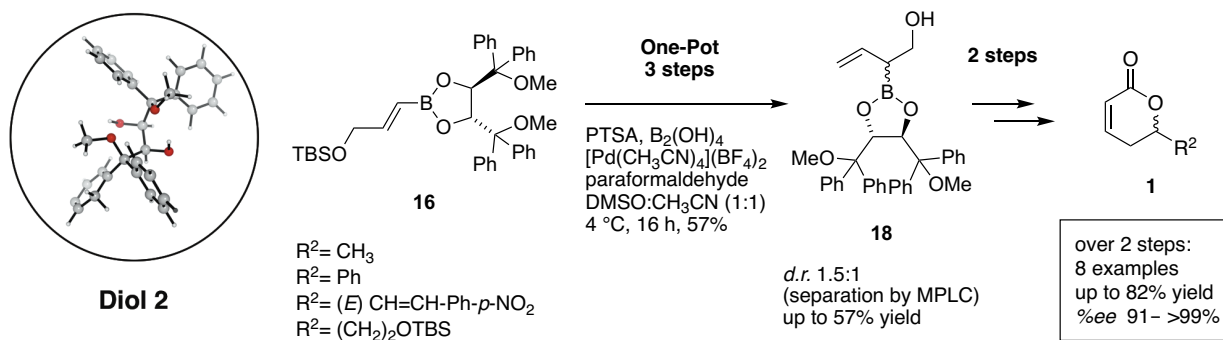
The second synthesis towards α,β -unsaturated δ -lactones **1** uses diol [(*2R,3R*)-1,4-dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol] **2** as a chiral auxiliary to induce the required stereoselectivity (Scheme 2). Diol **2** was synthesised in five steps from (+)-dimethyl L-tartrate (**15**).^[6-8] Allylic alcohol **16** was synthesised by a literature known procedure. The synthesis starts with hydroboration of TBS-protected propargylic alcohol **17** by borane dimethyl sulfide complex, followed by oxidation and subsequent transesterification with the chiral diol **2**.^[7, 9, 10] The allylic alcohol **16** could be synthesized by a one-pot/three-step synthesis using *p*-toluenesulfonic acid for desilylation of the TBS-protected propargylic alcohol **17**, co-catalysed by the palladium catalyst, followed by palladium-catalysed borylation and additional allyladdition with paraformaldehyde towards allylboronates **16** (Scheme 1B).^[11] The obtained diastereoisomers of allylboronate **16** could be separated by MPLC (medium pressure liquid chromatography), giving a combined yield of 57%. Subsequent allylic addition with a second aldehyde **18** and oxidation with 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) (**19**) provided the desired α,β -unsaturated δ -lactones **1**.

In Scheme 1C depicts the third synthetic option. The synthesis starts from a desoxyribose-5-phosphate aldolase (DERA) catalysed aldol addition of the natural substrate of the DERA, acetaldehyde (**20**), and hexanal (**21**).^[12, 13] Subsequent oxidation with TEMPO and elimination with methane sulfonylchloride ultimately yielded α,β -unsaturated δ -lactone **1e**.

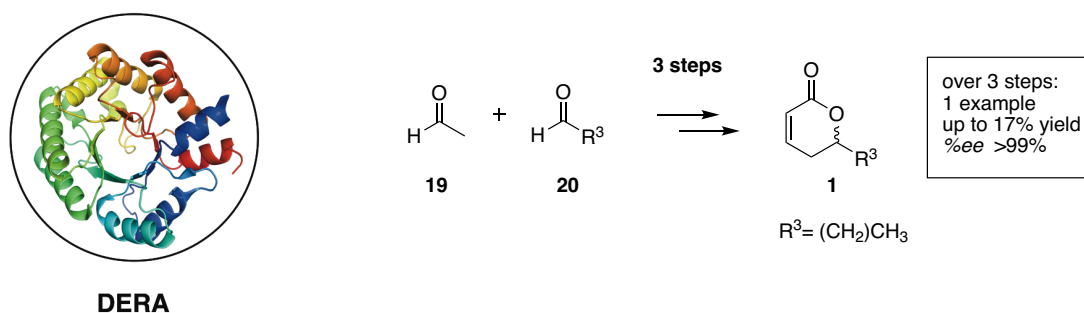
A



B



C



Scheme 1. Synthetic route towards α,β -unsaturated δ -lactones **1** via A) a chemoenzymatic reduction of vinyl ketone **10** by stereocomplementary alcoholdehydrogenases (ADH_{LB} and ADH_{T}); B) one-pot/three-step synthesis of allylboronates **16** and additional allyl addition and oxidation; C) a three step approach starting from acetaldehyde (**19**) and hexanal (**20**).

The synthesis routes via alcoholdehydrogenases (Scheme 1A) and diol **2** (Scheme 1B) both have advantages and drawbacks. For the route employing diol **2**, a preceding five-step synthesis of the non-commercially available diol **2** is mandatory. Furthermore, the separation of allylboronates **18** by MPLC is cumbersome, resulting in loss of yield and lower diastereomeric ratio and thus, lower enantiomeric excess of the products. Advantageous are the big substrate scope, the possible recovery of diol **2** and the reliable yields. On the contrary, a view at the route employing ADH's (Scheme 1A) reveals one of its biggest drawbacks: the oxidation of saturated δ -lactones **13** towards α,β -unsaturated δ -lactones **1**. The yields of this step vary in a range from 22% to 93%, making it the unreliable bottleneck of the sequence. In addition, the *Negishi*-coupling is a very sensitive step, providing varying yields between 60% and 90% as well. Due to the limitation to styrene derivatives, the substrate scope for this reaction is more limited in comparison to the diol **2** based synthesis. Appreciable assets are the high stereoselectivity and the possibility to employ the ADH reductions on a large scale. The synthesis route employing DERA (Scheme 1C) has the biggest drawback. Due to the lack of a stereocomplementary DERA, it only grants access to

the naturally configured α,β -unsaturated δ -lactones **1**. Attempts to increase the yield over three steps were unsuccessful, as the DERA catalysed aldol addition could not be scaled up to an amount usable for preparative synthesis. In summary, even though the DERA-approach is the shortest synthetic route, it gives the lowest yields. Combined with the impossibility of a scale-up and the limitation to the natural stereoisomer, it is not advisable to use.

Searching for *goniothalamine* (**1a**) [(*R,E*)-6-styryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one]-derivatives, the chemoenzymatic synthesis using two stereocomplementary alcohol dehydrogenases (Scheme 1A) is the most synthetically useful way. It combines very high enantiomeric excesses with readily accessible starting material **8**, along with the possibility for big scale syntheses. In contrast for the synthesis of dihydro- α -pyrones **1** it is suggested to use the synthesis via diol **2** (Scheme 1B). The second allyl addition allows the transformation of a variety of aldehydes in reliable yields and gives a versatile access to diversely substituted products.

1. 1. 2. Biological activity elucidation of the α,β -unsaturated δ -lactones

After the natural *goniothalamine* (**1a**) [(*R,E*)-6-styryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one] had been first isolated in 1967, its structural elucidation was completed successfully in 1979. Since then, its biological activity has been tested extensively.^[3,4] We now intended to elucidate the structure-activity relationship with regard to the cytotoxicity on three different human cancer cell lines and behaviour towards human and yeast ABC-transporters.

We discovered, that for the cytotoxicity the α,β -unsaturated double bond in the lactone ring is mandatory for the cytotoxicity. Furthermore, there is a clear need for a (*R*)-configuration of the stereogenic center at the δ -position of the lactone ring. Finally, a certain rigidity at the position of the vinylogous double bond is necessary (Figure 1).

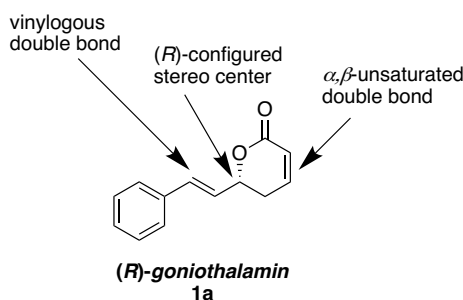


Figure 1. Structure of natural *goniothalamine* (**1a**) and relevant structural features for biological activity.

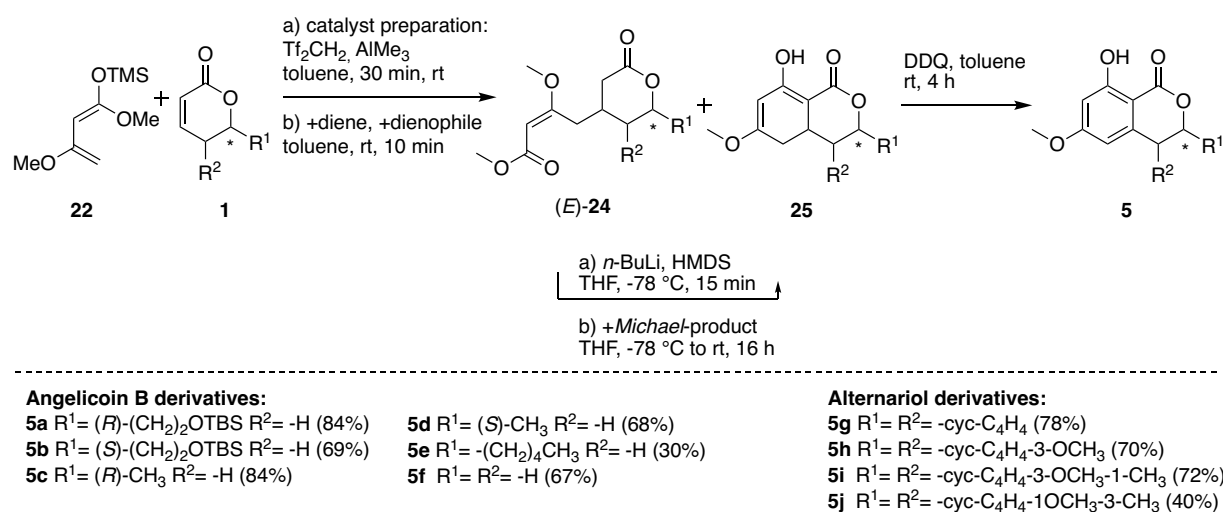
Looking at human and yeast ABC-transporters, a different structure-activity relationship could be observed. In contrast to the cytotoxicity, an influence of the substitution pattern at the phenyl ring of the *goniothalamines* **1a-e** was observed. On the human ABC-transporters as well as on yeast ABC-transporters we could see a high inhibition of the ABC-transporters by a derivative with a methoxy substituent in the *para*-position of the phenyl ring [(*E*)-6-(4-methoxystyryl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**1b**)]. The results constitute a good starting point for further investigations towards an effective inhibitor of ABC-transporters.^[14]

1. 2. Iso-Coumarines

1. 2. 1. Synthesis

The initial idea was to perform a *Diels-Alder* reaction on the α,β -unsaturated δ -lactones **1** with activated dienes such as 1,3-dimethoxy-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1,3-butadiene (Brassard's diene, **22**)^[15] towards *iso*-coumarines **5**. After an extensive screening for a suitable catalyst for the reaction between commercially available 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**1f**) and Brassard's diene **22**, the catalyst system consisting of the *Lewis* acid trimethylaluminium and *Brønsted* acid bis(trifluoromethanesulfonyl)methane (**23**) was found to be the most suitable reagent for this transformation. Furthermore, the experiments showed that the reaction always gives the corresponding vinylogous *Michael*-addition product **24** with a (*E*)-configured double bond as the major (40%) and the cyclized product **25** as the minor product (30%) (Scheme 2). However, changing the reaction conditions did not increase the yield of the product **25**. Additionally, by decreasing the catalyst loading to follow the reaction by NMR, the vinylogous *Michael*-addition product **24** with a (*E*)-configured double bond was obtained as the major product (68%), the corresponding (*Z*)-product **26** as the minor product (25%) and no *Diels-Alder* product could be isolated. We assume this to be caused by dilution and less heat during the reaction. The configuration of the double bond was determined by NOE experiments. Since there was an interest in the cyclic product **25** and not in the vinylogous *Michael*-addition product **24**, cyclisation of the *Michael*-addition product **24** towards the desired cyclic product **25** was considered. This was achieved in very good yields using LHMDS (92%) (lithium bis(trimethylsilyl)amide). Subsequent oxidation of the isochromenones **25** with DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) furnished the desired *iso*-coumarines **5** in quantitative yields.

Overall six different *Angelicoin B*^[16, 17] derivatives **5a-f** and four different *Alternariol*^[18-21] derivatives **5g-j** could be synthesised in moderate to good yields (30–84%) over three steps.^[22, 23]



Scheme 2. Established synthesis sequence towards *iso*-coumarines **5a-j** from α,β -unsaturated δ -lactones **1** with Brassard's diene **22** via vinylogous *Michael*-product (*E*)-**24** and cyclic product **25**.

1. 2. 2. Mechanistical considerations using DFT-calculations

To underline the experimental results DFT-calculations were carried out: revealing that without a catalyst a concerted reaction mechanism with a barrier of 29.5 kcal mol⁻¹ would be possible. In accordance with the experimental results, the calculated barrier of around 30 kcal mol⁻¹ is too high to be overcome at room temperature, making it necessary to employ a catalyst or to increase the temperature. Increasing the reaction temperature is not a feasible alternative as it leads to decomposition of Brassard's diene **22**. Calculating the mechanism with the dual catalyst consisting of *Lewis* acid trimethylaluminium and *Brønsted* acid bis(trifluoromethanesulfonyl)-methane (**26**), a possible stepwise mechanism with two barriers of 14.9 kcal mol⁻¹ and 10.5 kcal mol⁻¹ was determined. These two transition states can be overcome at room temperature. For the cyclic product **25**, the reaction pathway shows two transition states. Calculating the transition states towards the (*E*)- and the (*Z*)-*Michael*-addition products (*E*)-**24** and (*Z*)-**24**, it becomes apparent that the transition state for the (*E*)-configured product (*E*)-**24** is the favoured one ($\Delta\Delta G = 2.3$ kcal mol⁻¹). These results are in good accordance with the experiments, corroborating the theory of a stepwise mechanism with the vinylogous *Michael*-addition being the favoured reaction.

1. 2. 3. Biological activity elucidation of the *iso*-coumarines

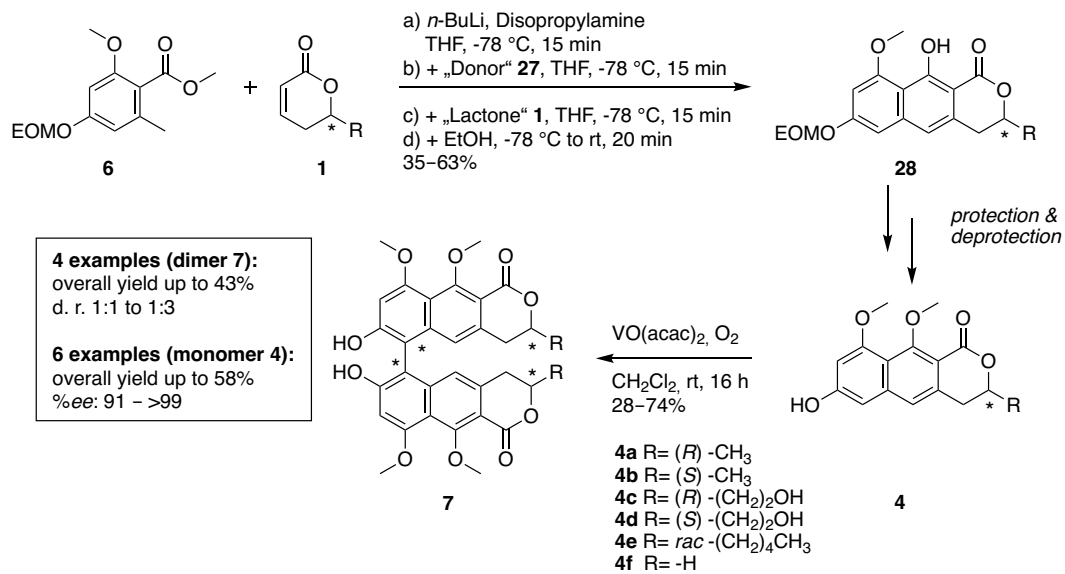
The biological activity evaluation of the *iso*-coumarines **5a-j** showed no cytotoxicity on human cancer cell lines. In contrast, very high dual ABC-transporter inhibition on the human ABC-transporter P-gp (P-glycoprotein) and BCRP1 (breakpoint cluster region pseudogen 1) by three *Angelicoin B* **5a**, **5b** and **5e** derivatives was observed. The inhibition of P-gp by *iso*-coumarines is known whereas only one publication about BCRP1 inhibition by *iso*-coumarines is available.^[19, 24-32] Until now there is no dual inhibition of both BCRP1 and P-gp published.

1. 3. Naphthopyranones

1. 3. 1. Synthesis

For the synthesis of naphthopyranones **4** the reaction of α,β -unsaturated δ -lactones **1** with methyl 2,4-dihydroxy-6-methylbenzoate derivatives **6** in a domino *Michael-Dieckmann* reaction was considered (Scheme 3). As a donor molecule for the *Michael* addition the asymmetrically protected methyl 4-(ethoxymethoxy)-2-methoxy-6-methylbenzoate (**6a**) was used. The synthesis of orsellinate **6a** could be achieved in three steps from methyl 3-oxobutanoate (**27**) in good yields over three steps (61%).^[33, 34] Subsequent domino *Michael-Dieckmann* reaction with α,β -unsaturated δ -lactones **1** was achieved using LDA as a strong base and followed by direct oxidation with DDQ. This gave isochromen-1-ones **28** in moderate to good yields of 35% to 63%.^[35, 36] Hydroxyl protection with dimethylsulfate and deprotection of the EOM-group leads to the desired 7-hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-ones **4** with a free hydroxyl group at position seven. Attempts towards dimerised naphthopyranone **7** were successful by oxidative coupling with vanadylacetoacetate under an oxygen atmosphere. The enantiomeric excess of the starting material persists during the reaction sequence.

1. Summary



Scheme 3. Synthesis route towards dimerised naphthopyranones **7** via a domino *Michael-Dieckmann* condensation and oxidative coupling with VO(acac)₂.

2. Einleitung

2. 1. Gesellschaftlicher Kontext

Krebserkrankungen stellen heutzutage nach kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache in der westlichen Welt dar.^[37, 38] In Deutschland hat sich seit Beginn der 1970er Jahre die Zahl der Neuerkrankungen fast verdoppelt. Dies ist unter anderem auf den demografischen Wandel und die damit steigende Alterung der Bevölkerung zurückzuführen.^[39] Durch die stetige Weiterentwicklung der medizinisch präventiven, therapeutischen und nachsorgenden Maßnahmen^[40] ist seit 1990 ein Rückgang der Krebssterblichkeit zu verzeichnen und damit einhergehend eine erhöhte Lebenserwartung.^[39] Aus diesen Gründen sind die Investitionen und die Projektzahlen im Bereich der Entwicklung neuer Krebstherapien in den letzten Jahren gestiegen.^[40] Gleichzeitig haben sich die Ausgaben für Arzneimittel in den zwei Jahrzehnten von 1995 bis 2015 in Deutschland verdoppelt.^[41] Über die letzten Jahre haben sich vermehrt Resistenzen gegenüber Arzneimitteln entwickelt. Dies führt zu einem steigenden Bedarf an neuen, innovativen Therapiemöglichkeiten. Antibiotikaresistenzen stellen dabei die größte Gefährdung dar.^[42, 43] Aber auch Resistenzen gegenüber etablierten Therapien, beispielsweise gegen HIV^[44, 45] und diversen Krebserkrankungen,^[42] geben Anlass zur Erforschung neuer Wirkstoffe und Therapiemöglichkeiten. Aus diesen Gründen stellt die Suche nach neuen Wirkstoffen und die Erforschung von Wirk- und Resistenzmechanismen ein weltweit relevantes Thema dar.

2. 2. Entwicklung von Arzneimittelresistenzen

Die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen spielt gerade in den Industrienationen in den letzten Jahren eine immer größer werdende Rolle. Der *Global Risks Report 2017* des Weltwirtschaftsforums zeigt, dass die unkontrollierte Ausbreitung ansteckender Krankheiten durch Resistenzbildung gegenüber Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilzen durch Resistenzbildung eines der gesellschaftlichen Hauptrisiken für Letalität und den Rückgang der wirtschaftlichen Entwicklung ist.^[46] Neben den Folgen, die für die Patienten durch längere Krankenhausaufenthalte, Medikamenteneinnahme, bis hin zum Tod direkt entstehen, ergeben sich daraus jährlich steigende Kosten für die jeweiligen Gesundheitssysteme der einzelnen Nationen.^[43] Um die Neubildung von Resistenzen zu vermeiden und alternative Therapiemöglichkeiten zu generieren, stellt die Erforschung von Mechanismen, die zur Ausbildung von Resistenzen führen, eine wichtige Rolle in der heutigen medizinischen Forschung dar.

Die bisherigen Erkenntnisse zur Resistenzbildung sollen hier am Beispiel der Antibiotika- und Chemotherapeutikaresistenz näher erläutert werden.

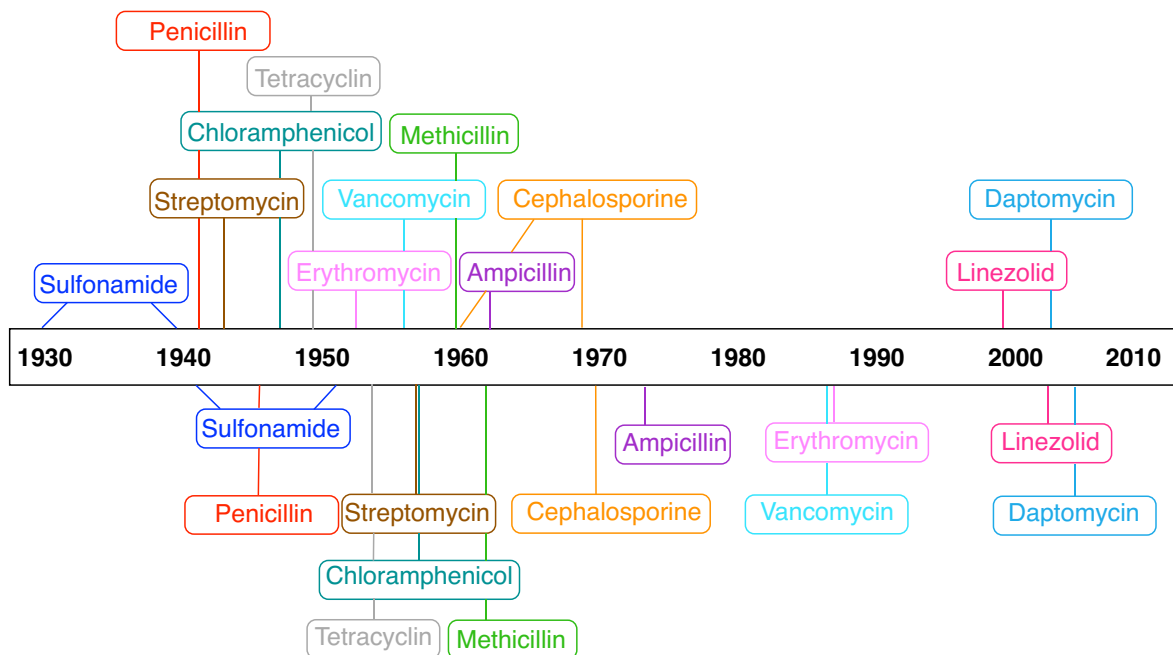
2. 2. 1. Antibiotikaresistenz

„But I would like to sound one note of warning. Penicillin is to all intents and purposes non-poisonous so there is no need to worry about giving a *PENICILLIN* overdose and poisoning the patient. There may be a danger, though, in underdosage. It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body.“^[47]

(Alexander Fleming, 1945, Nobelpreisrede)

Bereits *Alexander Fleming*, der 1928 das erste später kommerzialisierte Antibiotikum *Penicillin*^[46] entdeckte, warnte in seiner Nobelpreisrede 1945^[47] vor möglichen Resistenzen, die Bakterien entwickeln können und auch zu diesem Zeitpunkt schon bei Patienten beschrieben wurden.^[38] *Penicillin* stellte zur damaligen Zeit eine Wunderwaffe gegen Krankheiten, die von Gram-positiven Bakterien wie *Staphylokokken* und *Streptokokken* ausgelöst wurden, dar. Die Entwicklung von Streptomycin 1943 war ein Durchbruch in der aktiven Bekämpfung von Tuberkulose, welche von *Mycobacterium tuberculosis* ausgelöst wird.^[48-50] In den 1940er bis 1960er Jahren wurden weltweit die meisten Antibiotika entdeckt, entwickelt und für den Menschen zugänglich gemacht, weshalb man diese Zeit als das goldene Zeitalter der Antibiotika bezeichnet (siehe Abbildung 1). Im Verlauf der Jahre wurden zu jedem neu entdeckten Antibiotikum nach zum Teil kürzester Zeit auch Resistenzen beobachtet. Trotzdem nimmt nach Ende der 1960er Jahre die Entdeckung und Entwicklung neuer Antibiotika rasant ab (Abbildung 1).^[43, 51, 52]

Entwicklung von Antibiotika



Resistenzbildung

Abbildung 1. Historische Entwicklung verschiedener Antibiotika, im Vergleich ihrer Kommerzialisierung (oben) und der ersten Beschreibung von Resistenzen (unten).^[15]

Antibiotika kann man übergeordnet zwei Wirkungsweisen zuschreiben. Entweder sie agieren *bakteriostatisch*, das heißt sie verhindern eine Reproduktion und das Wachstum der Bakterien, töten diese aber nicht zwangsläufig. Alternativ wirken Antibiotika *bakterizid*, dabei wird das Bakterium getötet. Dies geschieht meist über Hemmung essentieller bakterieller Funktionen wie der Proteinbiosynthese, Zellwandsynthese, Folsäuresynthese, DNA-Replikation oder RNA-Transkription oder durch Störung der Permeabilität der Zellwand.^[53] Eine Resistenz gegen ein Antibiotikum kann verschiedene Gründe haben.^[54-58] Manche Bakterien sind beispielsweise intrinsisch, auf Grund ihrer Struktur oder Funktionalität resistent gegen ein bestimmtes Antibiotikum. Ihnen fehlt das charakteristische Angriffsziel des Wirkstoffs. Weitere Mechanismen stellen der aktive Transport des Antibiotikums aus der Zelle^[41, 59, 60] oder die Verhinderung des aktiven Zelleintritts dar.^[53, 61] Alternativ können Bakterien auf Grund eines erhöhten Selektionsdrucks zum Beispiel durch Langzeitexposition oder durch Umwelteinflüsse eine Resistenz entwickeln. Dies ist beispielsweise möglich durch Mutationen in chromosomalen Genen des Antibiotikargets oder durch horizontalen Gentransfer.^[62] Die meisten Antibiotika binden spezifisch an ihre Zielfunktionalitäten, wodurch deren normale Funktion beeinträchtigt wird. Durch die oben geschilderte Veränderung in der Zielfunktionalität kann das effektive Binden des Antibiotikums verringert oder ganz verhindert werden, obwohl die normale Funktionalität erhalten bleibt.^[63-66] Ein weiterer in den letzten Jahren klinisch relevant gewordener Mechanismus ist der Schutz des Bakteriums vor dem Antibiotikum durch Modifikation der Zielstruktur ohne Mutation. Hierbei kann beispielsweise eine Methylierung in der Nähe der Zielregion oder in der Bindungsregion des Antibiotikums ein effektives Binden verhindern.^[67] Ein alternativer Mechanismus zur Verhinderung des Eintritts in die Zelle oder der Veränderung der Zielstruktur stellt die direkte Veränderung oder gar Zerstörung des Antibiotikums dar. Einen möglichen Mechanismus stellt hier die Hydrolyse dar.^[38] Alternativ kann auch ein Transfer funktioneller Gruppen erfolgen.^[68] Alle Bakterien, nicht nur pathogene, bilden seit Millionen von Jahren auch ohne menschliches Zutun evolutionsbedingt Resistenzen aus.^[69] Antibiotika-produzierende Mikroorganismen sezernieren beständig Antibiotika und setzen ihre Umwelt und die darin beheimateten Bakterien diesen aus. Dadurch ergeben sich Selektionsvorteile für resistente Mikroorganismen. Aus den anfänglich harmlosen Spezies können durch Anpassung an die Gegebenheiten, durch ihre Resistenzbildung, humane Pathogene entstehen, welche eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen könnten.^[69, 70]

Als Hauptursache für die Entstehung von Antibiotikaresistenzen muss aber falsches menschliches Handeln und Unwissenheit angeführt werden. Ärzte verschreiben ihren Patienten zu häufig Antibiotika und diese nehmen sie oft nicht richtig ein.^[71] Hinzu kommt der übermäßige Einsatz in der Landwirtschaft, vor allem in der Tierzucht.^[72]

2. 2. 2. Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika

Ende der 1940er Jahren konnten mit Senfgas-Derivaten, welche als Giftgas im ersten Weltkrieg genutzt wurden, erstmals Therapieerfolge bei der Bekämpfung verschiedener Tumore gezeigt werden.^[73-79] Mit diesem Erfolg wurde der Grundstein für die heutige Chemotherapie gelegt. Über die Jahre haben sich jedoch auch gegen diese Art von Therapie Resistenzen

gebildet.^[80] Die Art der Resistenz kann in zwei übergeordnete Kategorien unterteilt werden: Bei der intrinsischen Resistenz sind die Tumorzellen schon vor der Behandlung mit einem Chemotherapeutikum durch das Vorhandensein sogenannter Resistenz-vermittelnder Faktoren resistent gegen die Therapie, wodurch diese keinen positiven Effekt zeigen kann. Alternativ ist es möglich, dass sich während der Therapie eine Resistenz in Tumorzellen entwickelt, die zu Beginn der Therapie auf das Chemotherapeutikum angesprochen haben.^[81]

Eine mögliche mechanistische Erklärung für eine entwickelte Resistenz sind spontan auftretende Mutationen während der Therapie. Einen weiteren Mechanismus stellt auch hier wie bei den Antibiotika, die Inaktivierung des Chemotherapeutikums und die Veränderung der Zielzellen oder des Angriffsziels dar. Es ist zudem möglich die Apoptose, den geplanten Zelltod, zu umgehen. Zudem können alternative Wege zur Kompensation aktiviert werden beispielsweise ein erhöhter Export oder verringerter Import des Chemotherapeutikums in die Zellen.^[82, 83] Hier ist zu erwähnen, dass der genaue Mechanismus des Imports verschiedener Chemotherapeutika nicht bekannt ist. Studien zeigen aber, dass beispielsweise Folsäuresynthese-Inhibitoren den Folsäuretransporter 1 nutzen, um in die Zellen zu gelangen.^[84, 85] Ist dieser inaktiv, beispielsweise durch eine Mutation, entsteht eine Resistenz gegen dieses Therapeutikum.^[86, 87] Für erhöhten Export des Chemotherapeutikums aus der Zelle sind sogenannte ABC-Transporter (ATP-binding cassette) verantwortlich. Die bekanntesten Exporter sind P-gp (P-glycoprotein)^[88] und MRP (multi-drug resistance protein). Diese sind heutzutage nachweislich verantwortlich für das Versagen vieler Chemotherapien durch aktiven Export des Chemotherapeutikums aus den Tumorzellen.^[89-91]

Ein weiteres Problem in der Therapie von Tumorzellen stellt die oft vorkommende Heterogenität der Zellen innerhalb des Tumorgewebes dar.^[92, 93] Heterogenität bezeichnet dabei das Vorhandensein von Tumorzellen desselben Ursprungs, welche beispielsweise durch Mutationen zu Zellen unterschiedlichen Geno- und Phänotyps geworden und nebeneinander in einem Tumor zu finden sind. Durch die Heterogenität der Zellen kommt es zu einer unterschiedlichen Proliferation, Aggressivität und Sensitivität des Tumors gegenüber Pharmazeutika wodurch eine Therapie erschwert wird.^[94-96] All diese Mechanismen stellen eine Herausforderung dar bei der Entwicklung neuer, gezielt gerichteter Medikamente.

2. 2. 3. Zusammenfassung Arzneimittelresistenzen und ein Blick in die Zukunft

Die über Jahre und Jahrhunderte entwickelten Resistenzen von Mikroorganismen sind nicht alle vom Menschen gemacht. Der Mensch hat jedoch ihre Bildung durch den übermäßigen und unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika deutlich forciert. Durch die jahrelang ruhenden Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet und die nun sichtbarwerdenden Konsequenzen, rückt die Erforschung neuer Arzneimittel, besonders im Bereich der Antibiotika und Chemotherapeutika in den letzten Jahren wieder in den Fokus von Industrie und akademischer Welt.

Für die Entwicklung und Entdeckung neuer Antibiotika stellen weiterhin unentdeckte Naturstoffe mikrobiellen Ursprungs einen erfolgsversprechenden Ansatz dar. Aktuelle Ansichten zu Folge ist bislang nur ein kleiner Teil der Mikroorganismen bekannt, welche potentielle Antibiotika und andere Pharmazeutika hervorbringen können. Die meisten klinisch verwendeten Antibiotika stammen von den leicht isolierbaren und kultivierbaren *Actinomyceten*.^[97] Alternativ wird daran geforscht die bereits bestehenden Antibiotika

chemisch so zu modifizieren, dass sie bei bereits resistenten Stämmen wieder wirken.^[98, 99] Einen neuen, experimentellen Ansatz zu klassischen Antibiotika stellt die Therapie mit bakteriellen Viren (Phagen) dar.^[100, 101]

In der Chemotherapieforschung sind in den letzten Jahren neue Ansätze entwickelt worden, die sich unter anderem mit der Hemmung der Autophagie beschäftigen, welche im Verdacht steht für Chemotherapieresistenzen verantwortlich zu sein.^[102-105] Einen weiteren Ansatz stellen Krebsstammzellen (*cancer stem cells*, CSC) als neues Ziel für Chemotherapeutika dar. Sie weisen eine hohe Therapieresistenz auf und können nachweislich neues Tumorwachstum initiieren, obwohl sie lediglich 1–2 % der gesamten Tumorzellmasse ausmachen. Aus ihnen lassen sich neue Tumore mit den gleichen zellulären Eigenschaften der ursprünglichen Tumore generieren. Sie stellen sozusagen den Ausgangspunkt für die Entwicklung des Tumors dar, welche effektiv durch neue Therapeutika bekämpft werden sollen.^[106] Ein weiterer Ansatz befasst sich mit monoklonalen Antikörpern, welche die Krebsstammzellen identifizieren und in Kombination mit Chemotherapie eliminieren sollen.^[107]

Somit ist die Entwicklung neuer biologisch aktiver Stoffe und das Verständnis ihrer Wirkmechanismen ein interessantes, unabdingbares, aber auch herausforderndes Ziel für die Entwicklung chemischer *de-novo* Wirkstoffe und die Entdeckung neuer wirksamer Naturstoffe.

2. 3. Naturstoffe als Ausgangspunkt für neue Medikamente

Eine Möglichkeit zur Entwicklung neuer Wirkstoffe stellt die chemische Synthese dar. Nicht selten wird sich dabei Strukturmotiven bedient, die in der Natur vorkommen.^[108-111] Die Totalsynthese solcher Naturstoffe und deren Analoga wird als Naturstoffsynthese bezeichnet.^[112] Oft können nur geringe Mengen des Wirkstoffes aus seinem natürlichen Produzenten gewonnen werden, wodurch eine Vermarktung und Verbreitung als Arzneimittel schwierig ist. Eine chemische Naturstofftotalsynthese kann dazu eine Alternative darstellen. Eine erfolgreiche Naturstoffsynthese, die später den kompletten Bedarf an diesem Medikament decken soll, muss einige Voraussetzungen erfüllen. Beispielsweise sollte die Anzahl an Synthese- und Aufreinigungsschritten so gering wie möglich gehalten werden, um Ausbeuteverluste zu vermeiden. Die einzelnen Schritte sollten eine möglichst hohe Ausbeute hervorbringen und in großem Maßstab durchführbar sein. Sind all diese Kriterien erfüllt, stellt die Naturstofftotalsynthese eine echte Alternative zur oft schwierigen Kultivierung und Isolation mikrobieller oder pflanzlicher Naturstoffe dar. Ein Beispiel ist die Salicylsäure, ein Derivat des Salicins. Sie wird durch Acteylierung in Acetylsalicylsäure überführt und bis heute unter dem Namen *Aspirin*[®] vertrieben. Salicin wird aus der Rinde des Weidenbaums (*salix species*) gewonnen und durch oxidative Aufarbeitung in Salicylsäure umgewandelt. Die Weidenrinde wird bereits seit vielen Jahrhunderten zur Schmerzlinderung und Fiebersenkung in der traditionellen Medizin verwendet. Der industrielle Prozess zur Herstellung von *Aspirin*[®] umfasst heute eine chemische Totalsynthese.^[113] Generell sind übliche Produzenten von Naturstoffen neben Mikroorganismen auch Pflanzen, die oft in der traditionellen Medizin angewendet werden.^[114, 115]

Isolierte Naturstoffe und deren Derivate werden oft mit Hilfe der chemischen Totalsynthese hergestellt, wie am Beispiel der Acetylsalicylsäure gezeigt. Sie weisen meist in Screening-Verfahren nach biologischer Aktivität positive Resultate auf. Die chemische Synthese bietet

dabei den Vorteil auch Derivate der natürlichen Substanz hervorbringen zu können, welche möglicherweise verbesserte biologische oder chemische Eigenschaften aufweisen als der Naturstoff selbst. Eine wünschenswerte biologische Aktivität wäre beispielsweise die selektive Hemmung des Wachstums bestimmter menschlicher Krebszellen, ohne das Wachstum gesunder menschlicher Zellen zu beeinflussen. Ein Wirkstoff mit einer solchen Aktivität wäre dann ein geeigneter Kandidat für Entwicklung eines Krebsmedikaments. Das Screening kann aber auch auf jede andere Art biologischer Aktivität abzielen und so beispielsweise entzündungshemmende, antibakterielle oder antipyretische Substanzen hervorbringen, um hier nur einige medizinisch relevante biologische Aktivitäten zu nennen, nach denen Substanzen selektiert werden. Das erste systematische Screening für ein Medikament wurde 1904 von Paul Ehrlich gegen die Krankheit Syphilis durchgeführt. Zur damaligen Zeit gab es als Wirkstoffe gegen die sexuell übertragbare Krankheit lediglich anorganische Quecksilberverbindungen, welche wenig Erfolg und schwere Nebenwirkungen zeigten. Paul Ehrlich testete zusammen mit zwei Kollegen hunderte von selbst synthetisierten Organoarsen-Verbindungen an mit Syphilis infizierten Hasen.^[116] Verbindung 606 der getesteten Substanzen zeigte vielversprechenden Erfolg bei der Heilung der Infektionskrankheit. Später wurde Verbindung 606 von Höchst unter dem Namen *Salvarsan* mit Erfolg vertrieben. *Salvarsan* und sein weniger toxisches Derivat *Neosalvarsan* waren die am häufigsten verschriebenen Arzneimittel bis zu ihrer Ablösung durch *Penicillin* 1940.^[117] Man kann im Rückblick sagen, dass Paul Ehrlich mit seiner groß angelegten Testreihe gegen Syphilis den Grundstein für moderne systematische Screening-Verfahren gelegt hat.

Betrachtet man heute alle bisher entdeckten und entwickelten Antibiotika, so sind zwei Hauptursprünge zu identifizieren. Der größte Teil stammt von mikrobiellen Naturstoffen ab. Lediglich drei aller klinisch eingesetzten Antibiotika haben einen vollsynthetischen *de-novo* Ursprung, ohne einen Naturstoff als Vorlage. Eine dieser *de-novo* Antibiotikaklassen stellen die Sulfonamide dar. Das erste Sulfonamid, *Prontosil*, wurde nach Paul Ehrlichs Vorbild der groß angelegten Synthese und anschließendem Testverfahren von den zwei Chemikern *Josef Klarer* und *Fritz Mietzsch* und dem Bakteriologen *Gerhard Domagk* der damaligen *I. G. Farben* gefunden.^[118]

Bis zu diesem Zeitpunkt gab es kein Rational hinter den Entwicklungen oder Entdeckungen von Arzneimitteln. Die meisten Entdeckungen geschahen zufällig. Dies änderte sich mit einem Verfahren zur Bekämpfung von Leukämie, welches Ärzte der *Harvard Medical School* 1948 im *N. Engl. J. Med.* erstmalig beschrieben. Dieses würde heute als rationales Wirkstoffdesign (*rational drug design*) bezeichnet werden. Hier wurde zum ersten Mal gezielt der Effekt eines Folsäureantagonisten in der Therapie von an Leukämie erkrankten Kindern getestet und beschrieben.^[119] *Sidney Farber* nutzte dabei sein Wissen aus früheren Studien, in denen er erkannte, dass Patienten, denen Folsäurekonjugate verabreicht wurden, einen sichtbar beschleunigten leukämischen Krankheitsverlauf erfuhren.^[120] Aus diesen Erkenntnissen zog er den Schluss, dass Folsäureantagonisten den Krankheitsverlauf seiner Patienten verlangsamen oder gar stoppen sollten. Die Ärzte fanden heraus, dass die Gabe der Folsäureantagonisten die Proliferation der malignen Zellen unterdrückte und dadurch die normale Knochenmarksfunktion wieder hergestellt wurde.^[119]

All diese schon sehr früh beschriebenen Verfahren von rationalem Wirkstoffdesign über eine gezielte Synthese und ein anschließendes selektives Screening nach biologischer Aktivität findet man auch heute in der modernen Entwicklung von Arzneimitteln.

Als Gegenbeispiel, bei dem sich aufgrund der Komplexität des Zielmoleküls die Isolierung des Naturstoffs gegenüber der Naturstofftotalsynthese durchgesetzt hat, ist das *Paclitaxel*. *Paclitaxel* konnte 1971 erstmals aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen werden. 1992 wurde es unter dem Handelsnamen *Taxol*[®] in den USA zur Behandlung von fortgeschrittenem Eierstockkrebs zugelassen. Zwei Jahre später wurde auch die Zulassung zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs erteilt. *Paclitaxel* werden mehrere Wirkmechanismen zugeschrieben, unter anderem eine Hemmung der Mitose und dadurch ausgelöste Apoptose der Krebszellen, die Hemmung der Zellproliferation und antiangiogenetische Eigenschaften, weshalb es mittlerweile zur Behandlung verschiedenster Krebsarten zugelassen ist. Durch den großen Erfolg des *Taxol*[®]s sind mittlerweile mehrere Analoga bekannt, unter anderem *Docetaxel* (*Taxotere*[®]), welches semisynthetisch gewonnen wird und damit die schwierige Isolation des *Paclitaxels* aus der Eibenrinde umgeht.^[121-124] Bis 1993 wurde *Paclitaxel* ausschließlich durch Isolation aus der Eibenrinde gewonnen. Heutzutage stellt *Phyton Biotech*[®] in einem patentierten Fermentationsverfahren^[125] die weltweit größte Menge an *Paclitaxel* und *Docetaxel* her. Ihre Produktionsplattformen befinden sich in Deutschland und Kanada, wo das Unternehmen bis zu 75.000 L große Bioreaktoren zur kommerziellen Herstellung der Präparate betreibt.^[126, 127] Bis 1994 die erste Publikation zur ersten erfolgreichen Totalsynthese von *Paclitaxel* erschien, versuchten sich viele akademische Arbeitsgruppen vergeblich an der Totalsynthese. Umso bemerkenswerter ist es, dass gleich zwei Arbeitsgruppen um *Robert A. Holton* und *Kyriacos C. Nicolau* im Februar 1994 nahezu zeitgleich ihre erste Totalsynthese veröffentlichten.^[128-130] Bis heute konnte jedoch keine der bisherigen chemischen Synthesen das Fermentationsverfahren von *Phyton Biotech*[®] zur industriellen Herstellung der Taxane ablösen.

All diese Beispiele zeigen, dass Struktur motive der Natur einen guten Ausgangspunkt zur Identifizierung und Entwicklung neuer Wirkstoffe darstellen und die Forschung in diese Richtung noch viele Möglichkeiten offenlässt bzw. selbst eröffnet.

2. 4. Motivation und Zielsetzung

Die Motivation dieser Arbeit war es einen synthetischen Zugang zu organischen Verbindungen auf Basis ihrer in der Natur vorkommenden Analoga zu schaffen und ihre biologische Aktivität zu evaluieren. Außerdem sollte ein mechanistischer Einblick in eine der synthetischen Schlüsselreaktionen mit Hilfe der Dichtefunktionaltheorie (DFT) gegeben werden (zur Übersicht siehe Abbildung 2).

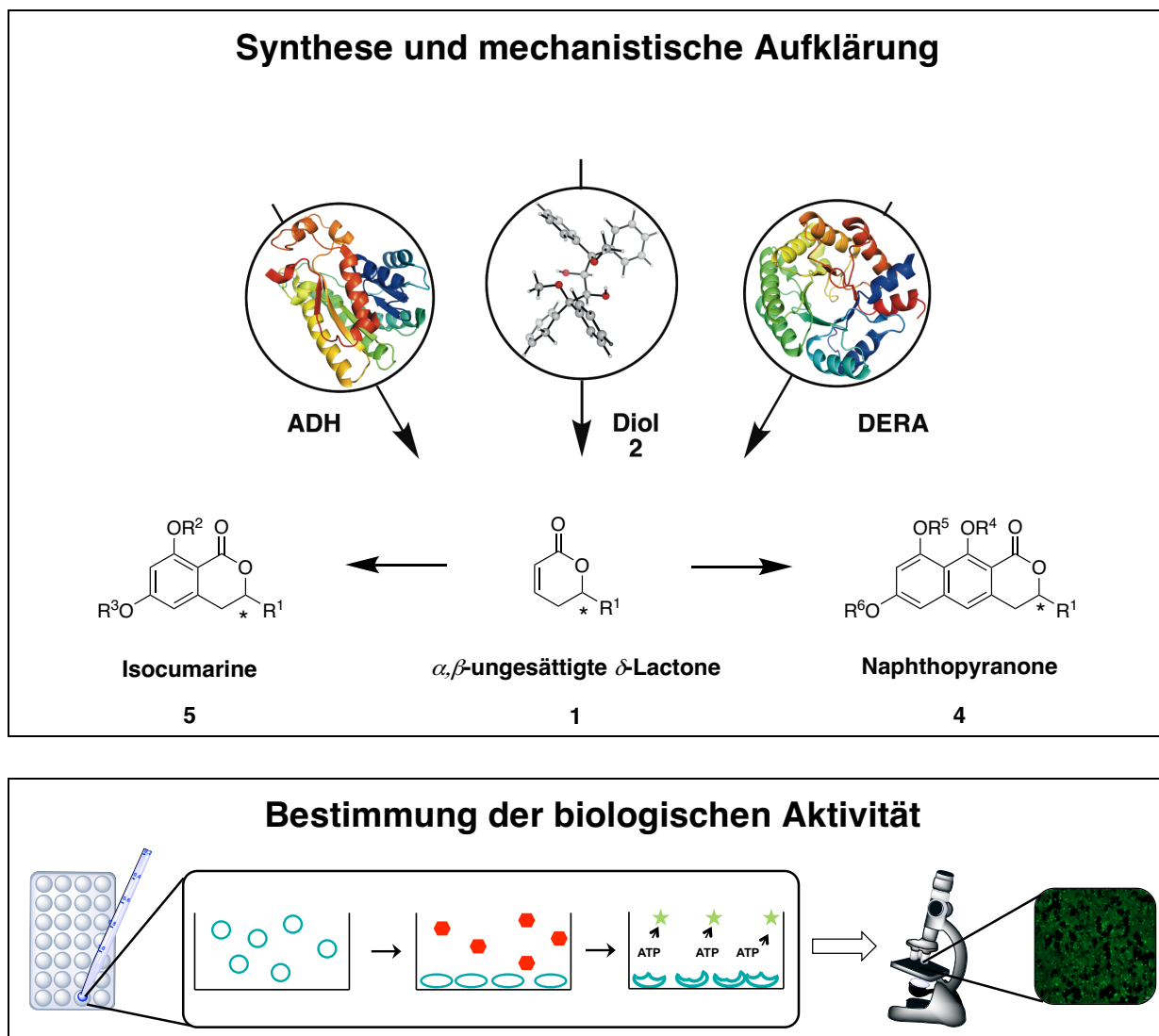


Abbildung 2. Allgemeine Übersicht über die in dieser Arbeit beschriebenen und zusammenhängenden Themenkomplexe (PDB: 1zk4^[5]; 5eky^[13])

Das allen synthetisierten Verbindungen zugrundeliegende Strukturmotiv sind α,β -ungesättigte δ -Lactone **1**. Dieses Strukturmotiv ist selbst in Naturstoffen zu finden, beispielsweise im *Goniothalamine* (**1a**).^[3, 4] Zur stereoselektiven Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** sollten drei verschiedene Wege evaluiert werden. Zum einen sollte sich einer chemoenzymatischen Synthese bedient werden, bestehend aus einer übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplung, stereoselektiven enzymatischen Reduktion und späterer Kreuzmetathese. Die Enantioselektivität der enzymatischen Reduktion wird hier durch die Verwendung stereokomplementärer *Alkoholdehydrogenasen* (ADH's) induziert.^[1,2]
^{5]} Einen anderen Weg zur stereoselektiven Synthese von **1** stellt die Nutzung α -chiraler, enantiomerenreiner Allylboronsäureester dar. Hier wird die Enantioselektivität durch den Einsatz eines enantiomerenreinen Auxiliars, dem sogenannten „Diol“ [(2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (**2**)] kontrolliert.^[6-8, 11] Die dritte und letzte hier zu untersuchende Möglichkeit zur stereoselektiven Synthese α,β -ungesättigter δ -Lactone **1** stellt die Nutzung der sogenannten *Desoxyribose-5-phosphat Aldolase* (DERA) dar. Ausgehend von Acetaldehyd (**3**) und einem weiteren Aldehyd können so stereoselektiv über

drei Schritte die gewünschten α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** hergestellt werden.^[12, 13] Die biologische Aktivität und eine Struktur-Aktivitätsbeziehung der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** sollte im Hinblick auf Zytotoxizität bei humanen Krebszelllinien und Inhibition von ABC-Transportern in Kooperation mit den Arbeitsgruppen *Teusch* (FH Köln) und *Schmidt* (HHU) bestimmt werden.^[14]

Aufbauend auf den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** sollten sowohl Naphthopyranone **4**, als auch Isocumarine **5** synthetisiert und deren biologische Aktivität bestimmt werden. Den Isocumarinen **5** liegt ein Isochroman-1-on Grundgerüst zugrunde. Sie kommen vielfach in der Natur vor und können aus verschiedenen Pflanzen und Organismen isoliert werden. Ihre biologische Aktivität, vor allem im Hinblick auf Zytotoxizität und Inhibition von ABC-Transportern, ist in vielen Fällen in der Literatur beschrieben.^[24, 27, 31, 131-135] Ein schneller Zugang zu dieser Substanzklasse und ihren Derivaten ist daher wünschenswert. In dieser Arbeit sollte eine einfache und effektive Syntheseroute, basierend auf einer *Diels-Alder* Reaktion zwischen den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** und einem funktionalisierten Dien als Schlüsselschritt entwickelt werden. Um diesen Schritt mechanistisch zu untersuchen, sollten die experimentellen Daten mit DFT-Rechnungen untermauert werden.

Für den Zugang zur letzten Strukturklasse, den Naphthopyranonen **4**, sollte ein synthetischer Zugang erarbeitet werden. In der Natur kommen verschiedene Naphthopyranone **4** vor und auch sie zeigen häufig biologische Aktivität.^[35, 36, 136-139] Die α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** dienen hier ebenfalls als Edukte. Diese sollten mit Orsellinsäure-Derivaten **6** in einer *Domino-Michael-Dieckmann* Reaktion (DMD) zu den entsprechenden Naphthopyranon-Grundgerüsten umgesetzt werden. Durch anschließende Schützungs- und Entschützungsstrategien wurde angestrebt, schlussendlich durch Dimerisierung zweier Naphthopyranone **4** über die 6-Position axial-chirale Binaphthopyranone **7** zu synthetisieren. Sowohl die Monomere **4** als auch die dimeren Naphthopyranone **7** sollten auf ihre biologische Aktivität getestet werden, um eine Evaluierung zwischen dimerer und monomerer Struktur durchzuführen und eine mögliche Struktur-Aktivitätsbeziehung aufzuzeigen.

Zusammengefasst sollte ein synthetischer Zugang zu drei Substanzklassen (α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1**, Isocumarinen **5**, Naphthopyranonen **4**) erarbeitet werden. Zusätzlich sollten mechanistische Untersuchungen mittels DFT-Rechnungen für einen Schlüsselschritt angestellt und die biologische Aktivität aller Substanzen untersucht werden. Damit sollte ein möglicher Ausgangspunkt für neue Wirkstoffe geschaffen werden.

3. Kenntnisstand

3. 1. α,β -Ungesättigte δ -Lactone

3. 1. 1. Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese

Strukturell gesehen sind Lactone intramolekulare Ester, welche durch Zyklisierung von Hydroxycarbonsäuren **29** entstehen. Die Zyklisierung zu Fünf- bzw. Sechsringen geschieht meist spontan. Sie sind 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-one (**1**), welche durch Verseifung in ihre offenen Hydroxysäure-Form **29** umgewandelt werden können. Das thermodynamische Gleichgewicht liegt jedoch auf der Seite des Lactons **1**, wodurch eine spontane Zyklisierung der Hydroxycarbonsäuren **29** erklärt werden kann.

In der Natur stellen α,β -ungesättigten δ -Lactone [5,6-Dihydropyran-2-one oder 5,6-Dihydropyrone (**1**)] ein sehr häufiges Strukturmotiv dar. Ihre vielfältige biologische Aktivität macht sie nicht nur chemisch, sondern auch pharmakologisch sehr interessant.^[140, 141] Die natürlich vorkommenden Lactone sind meist Pyrone, vor allem Pyran-2-one wie die 5,6-Dihydropyran-2-one (**1**) oder Pyran-4-one (**30**) und deren Dihydro- oder Tetrahydroderivate. Sie können aus Bakterien, Pilzen und Pflanzen gewonnen werden und gehören zu den Polyketiden. Polyketide sind strukturell sehr unterschiedlich, was ihre vielfältige biologische Aktivität erklärt (siehe Abschn. 3. 1. 3.). Ihre Biosynthese erfolgt über Polyketidsynthasen (PKS).^[142-145] Dabei werden zunächst kurzkettige Carbonsäurederivate wie Essigsäure (**31**), kondensiert und kovalent über eine Thioesterbindung an das Coenzym A (CoA) **32** gebunden, sodass aktivierte Spezies wie Acetyl-CoA **33** oder Malonyl-CoA **34** entstehen. Coenzym A **32** besteht aus drei Molekülteilen, einer Thioethanolamin-, einer Pantothensäure- und einer phosphorylierten Adenosindiphosphat-Einheit (ADP) (Abbildung 3).^[146, 147] Die Polyketidsynthasen (PKS) verbinden und assemblieren die CoA-gebundenen Carbonsäuren und bilden so die ersten Polyketid-Vorstufen. Beispielsweise durch Zyklisierung wird dann in weiteren Biosyntheseschritten das Polyketid gebildet.^[144] Auf Grund der Vielzahl an diversen Polyketiden ist es nicht erstaunlich, dass es verschiedene Polyketidsynthasen gibt, welche unterschiedliche Polyketidklassen hervorbringen. Die Polyketidbiosynthese ist eng mit der sehr gut untersuchten Fettsäurebiosynthese verwandt, was ihre Aufklärung erleichterte.^[148]

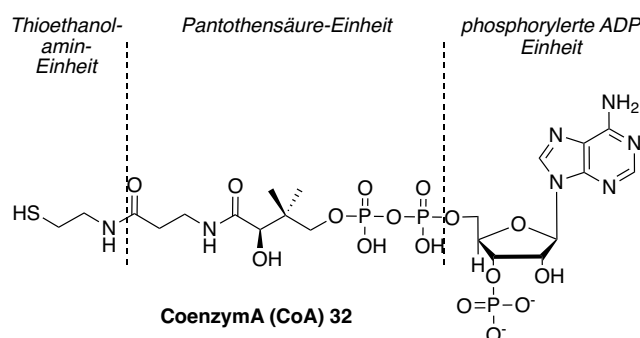
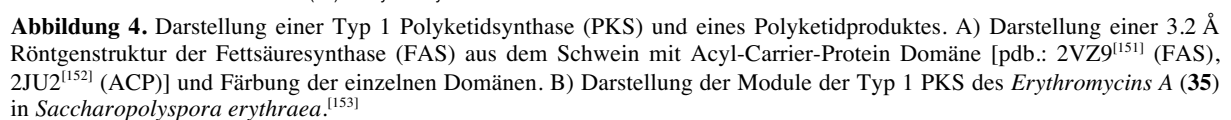


Abbildung 3. Chemische Struktur des Coenzym A 32.

Die Polyketidsynthasen können in drei Klassen unterteilt werden, geordnet nach ihrer Struktur und Funktionsweise. Unter Typ 1 Polyketidsynthasen versteht man Multienzymkomplexe, welche aus kovalent gebundenen katalytischen Modulen bestehen (Abbildung 4A). Die



Ein Beispiel für eine modular arbeitende Polyketidsynthase des Typs 1 stellt die PKS des *Erythromycins A* (**35**) im Bakterium *Saccharopolyspora erythraea* dar. Das aus 21 Kohlenstoffen bestehende Grundgerüst des *Erythromycins A* (**35**) wird durch sieben Module (Beladungsmodul plus Modul 1-6), welche nebeneinander angeordnet sind und jeweils Einheiten aus drei Kohlenstoffen auf das wachsende Polypeptid übertragen, aufgebaut.^[153] In Abbildung 4B ist exemplarisch der Aufbau der Module der Typ 1 PKS aus *Saccharopolyspora erythraea* dargestellt. Die ACP-Domänen in jedem Modul transportieren die Verlängerungseinheiten und die wachsende Polyketidkette zwischen den einzelnen katalytischen-Domänen. Die Acyltransferase-Domäne (AT) belädt das ACP mit der Verlängerungseinheit, in diesem Fall dem Methylmalonyl-CoA. Die Ketosynthase-Domäne (KS) katalysiert die decarboxylierende Kondensationsreaktion zwischen der wachsenden Polyketidkette und der Verlängerungseinheit, dem Methylmalonyl-CoA. Die Ketoreduktase- (KR), die Dehydratase- (DH) und die Enoylreduktase- (ER) Domäne modifizieren das wachsende Polyketid. Am Ende wird das Polyketid intramolekular zyklisiert, wodurch ein Macrolacton entsteht, in diesem Fall das *6-Desoxyerythronolid B* (6-dEB). Die Macrolactonisierung wird durch die Thioesterase-Domäne (TE) katalysiert.^[149] Ein Beispiel einer schrittweise arbeitenden Typ 1 Polyketidsynthase ist die menschliche Fettsäuresynthase (FAS) (die FAS wird hier als PKS Typ 1 gezählt). Die FAS arbeitet schrittweise, um acht Zwei-Kohlenstoff-Einheiten zum 16-Kohlenstoff-Grundgerüst der Palmitinsäure (**36**) zu verbinden.^[154, 155] Ein weiteres Beispiel einer iterativen Typ 1 Polyketidsynthase-anhängigen Biosynthese stellt die 6-Methylsalicylsäure (**37**)-Synthese in *Penicillium patulum* dar. Für die Synthese wird ein Acetyl-CoA **33** mit drei Malonyl-CoA **34** kondensiert, welche über eine intramolekulare Aldolreaktion zyklisiert und anschließend aromatisiert werden.^[156]

Die Typ 2 Polyketidsynthasen stellen einzelne, kleine, eigenständige Enzyme mit spezifischen Funktionen in einem Multienzymkomplex dar.^[157] Das zentrale Element in Bakterien und Pflanzen ist eine kondensierende β -Ketosynthaseeinheit (Abbildung 5A). Die Polyketidsynthasen des Typus 2 sind nachweislich für die bakterielle Biosynthese aromatischer Polyketide verantwortlich,^[158, 159] wie zum Beispiel bei der Antibiotikaklasse der Tetracycline.^[160, 161] Ein weiteres Beispiel ist die Biosynthese von *Actinorhodin* (**38**), einem roten Pigmentfarbstoff aus *Streptomyces coelicolor*. *Actinorhodin* (**38**) wird von einer typischen Typ 2 Polyketidsynthase hergestellt. Dabei werden acht Acetat-Einheiten zu drei substituierten, sechsgliedrigen Ringen kondensiert, bestehend aus einer Benzochinon-Einheit und einem Dihydropyran-Ring.^[145] In Abbildung 5B ist der Mechanismus der PKS aus *Streptomyces coelicolor* dargestellt. Die ‚minimale‘ Polyketidsynthase des Typ 2 besteht aus einer Ketosynthase (KS_a und KS_b) und einem Acyl-Carrier-Protein (ACP). Die Ketosynthase ist in zwei Einheiten unterteilt, die KS_a- und KS_b-Einheit. Die beiden Einheiten sind strukturell ähnlich, der KS_b-Einheit fehlt jedoch das zur Polyketidkondensation essentielle Cystein im aktiven Zentrum, welches die KS_a-Einheit besitzt. Die KS_a-Einheit katalysiert somit die Kondensation zweier Malonyl-CoA **34** Einheiten und das ACP dient als Ankerprotein für das wachsende Polyketid. Die KS_b-Einheit kontrolliert die Anzahl der Kondensationsreaktionen während der Polyketidsynthese, wodurch sie auch als Kettenlängen-Faktor (CLF; chain length factor) bezeichnet wird.^[157, 162]

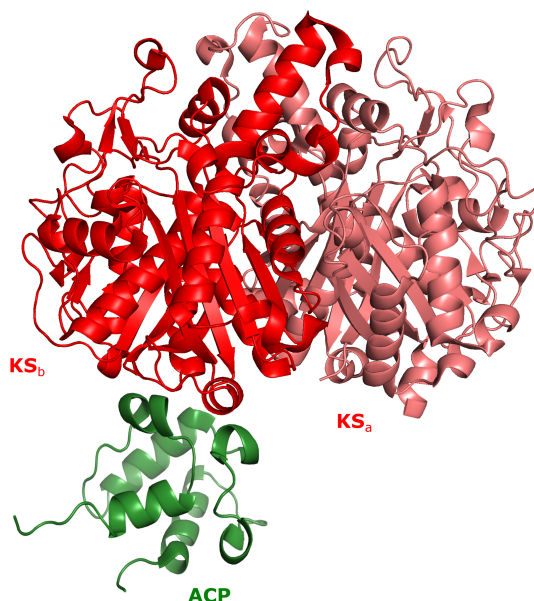
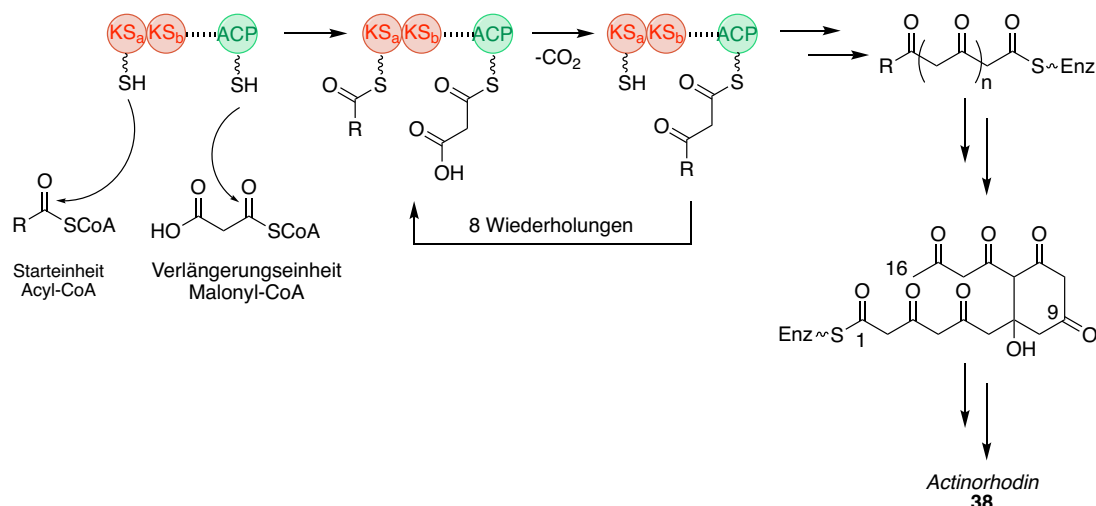
A**B**

Abbildung 5. Darstellung einer ‚minimalen‘ Typ 2 Polyketidsynthase (PKS) und eines Polyketidproduktes A) Struktur der Actinorhodin (38) Ketosynthase aus *Streptomyces coelicolor* und des Acyl-Carrier-Proteins aus *Streptomyces roseofulvus* [pdb: 1TQY^[163] (KS), 1OR5^[164] (ACP)]. B) Mechanismus der Polyketidbiosynthese der Typ 2 PKS von Actinorhodin (38).

Unter der letzten Polyketidsynthaseklasse, der Typ 3 PKS, sind Polyketidsynthasen zusammengefasst, die keine kleinen Acyl-Carrier-Proteine (ACP) wie zum Beispiel Malonyl-ACP, verwenden. Sie sind abgeschlossene Enzyme, welche in einem Homodimer organisiert sind (Molekulargewicht <50 kDa). Sie besitzen in jedem Monomer ein aktives Zentrum, in dem alle Schritte von der initialen Bindung über die Kettenverlängerung bis hin zur Zyklisierung schrittweise nacheinander katalysiert werden. Die Typ 3 PKS akzeptieren viele Substrate, wodurch ein breites Spektrum an Produkten gebildet werden kann, beispielsweise sind hier die Chalkon-, Pyron-, Acridon- oder Stilben-Derivate zu nennen. Auf Grund ihrer Produktdiversität und ihrer strukturellen Simplizität sind die Typ 3 Polyketidsynthasen in den letzten Jahren mehr und mehr erforscht worden.^[165] In Pflanzen werden die Typ 3 PKS auch Chalkonsynthase-ähnliche PKS genannt. Sie stellen in der Regel die Pyrone der Pflanzen her.^[166-168] In Abbildung 6A ist die strukturell einfache 1,3,6,8-Tetrahydroxynaphthalen Synthase (THNS, PKS Typ3) aus *Streptomyces coelicolor* dargestellt. Die Typ 3 PKS haben ein innenliegendes katalytisch aktives Zentrum in dem eine aktive Triade aus Cystein,

Histidin und Asparagin zu finden ist (Abbildung 6B). Sie katalysiert die Kondensation von fünf Malonyl-CoA **34** Einheiten zu einem Pentaketid (Abbildung 6C). Durch zwei anschließende intramolekulare *Claisen*-Kondensationen und Aldol-Kondensationen wird durch die THNS katalysiert das zyklische Tetrahydroxynaphthalin-Grundgerüst gebildet.^[169]

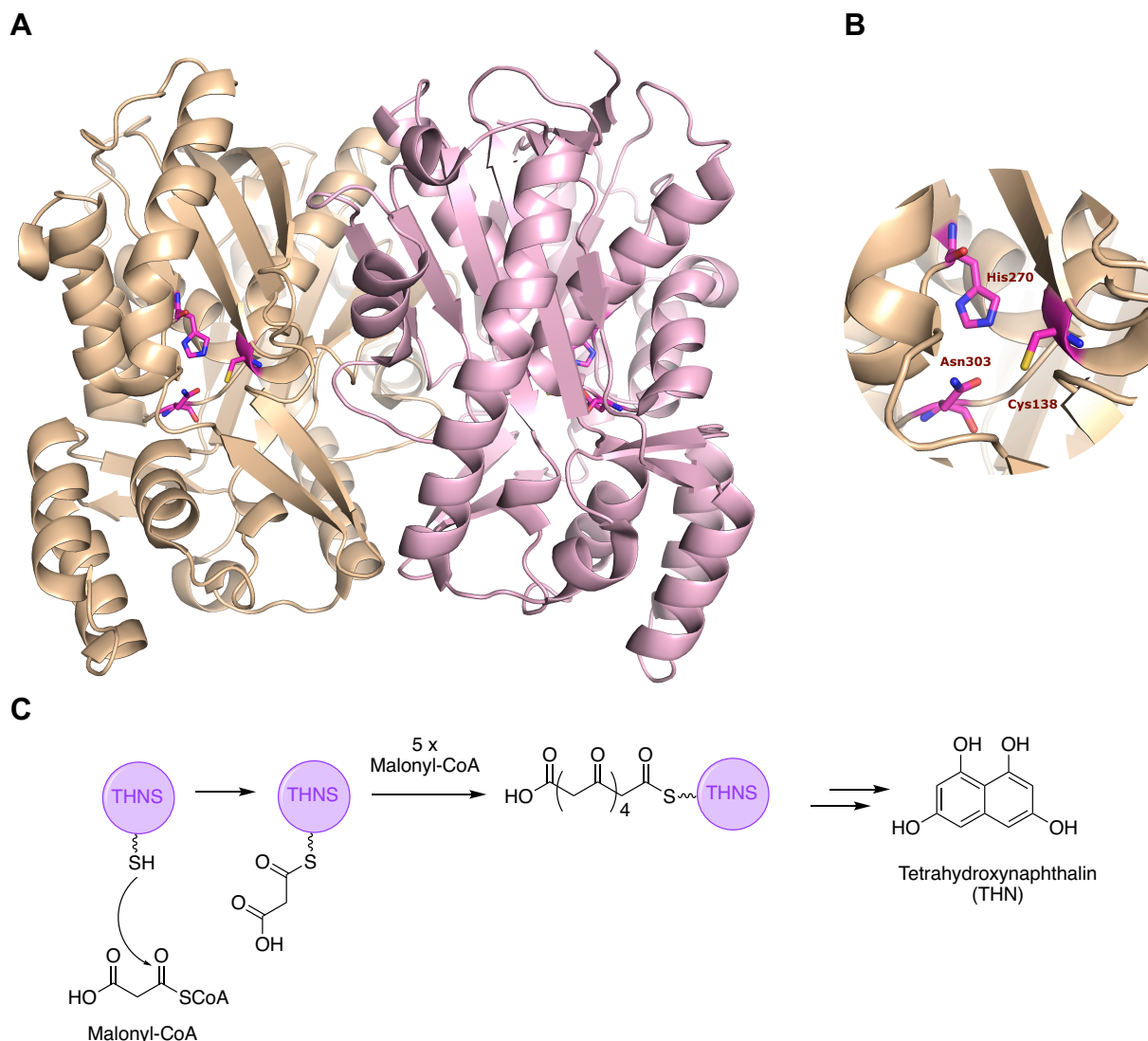


Abbildung 6. Darstellung einer Typ 3 Polyketidsynthase (PKS) und eines Polyketidproduktes. A) Darstellung einer 2.2 Å Röntgenstruktur der 1,3,6,8-Tetrahydroxynaphthalen Synthase (THNS) aus *Streptomyces coelicolor* (pdb: 1U0M^[169]). Die katalytisch aktive Triade aus Histidin, Cystein und Asparagin ist in pink dargestellt. B) Detaillierte Darstellung der katalytisch aktiven Triade aus Asn303, Cys138 und His270. C) Schematische Darstellung des Mechanismus der THNS zur Synthese des zyklischen Tetrahydroxynaphthalin-Grundgerüsts (THN).

Für die Biosynthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone spielen alle drei Typen von Polyketidsynthasen eine Rolle.^[170] Die allgemeine Biosynthese der Polyketide ist vereinfacht in Abbildung 7 dargestellt. Sie beginnt mit einer Starteinheit, welche mit einer Verlängerungseinheit zum Polyketid kondensiert wird. Die Starteinheit besteht aus CoA **32**, welches mit einer Carbonsäure, z. B. Essigsäure (**31**), über eine Thioesterbindung acetyliert ist. Im Fall der Essigsäure (**31**) wird das Startmolekül Acetyl-CoA **33** genannt. Verwendet man andere Acylreste, beispielsweise Fettsäurereste, so bezeichnet man das Molekül als Acyl-CoA. In der Polyketidbiosynthese können die Start- und die Verlängerungseinheit von verschiedenen Acyl-CoA Vorläufern abstammen, was die Diversität der gebildeten Produkte erklärt. Die Polyketidkette bleibt während der Verlängerungsschritte über eine

Thioesterbindung an ein Thiol eines Cysteins in einem der beteiligten Enzymen (KS oder ACP) gebunden.

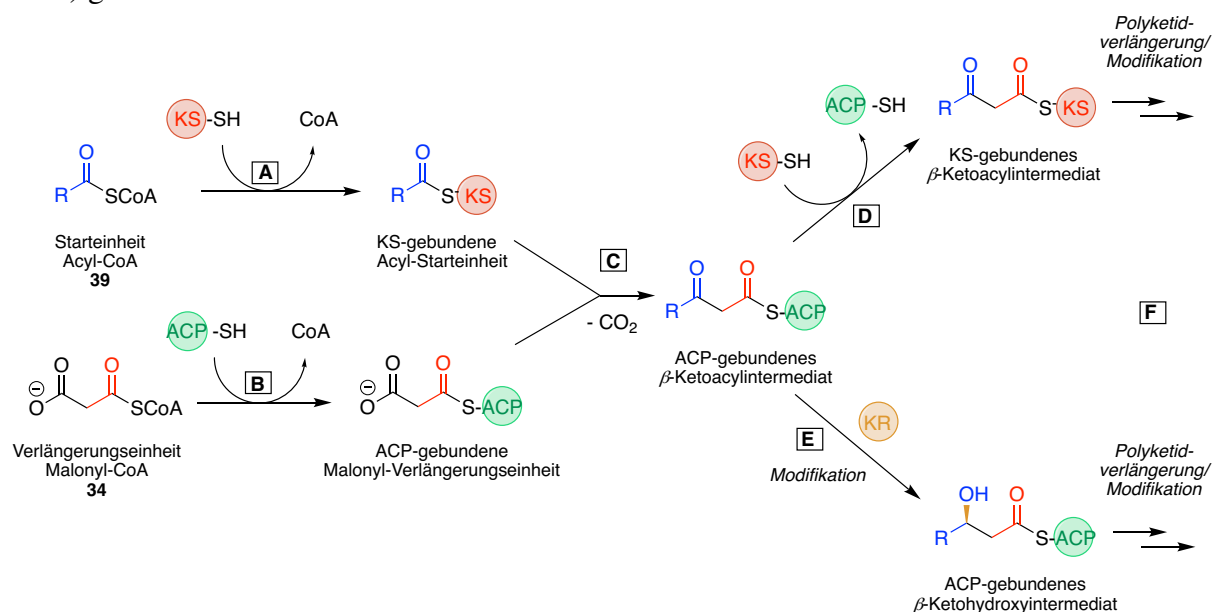
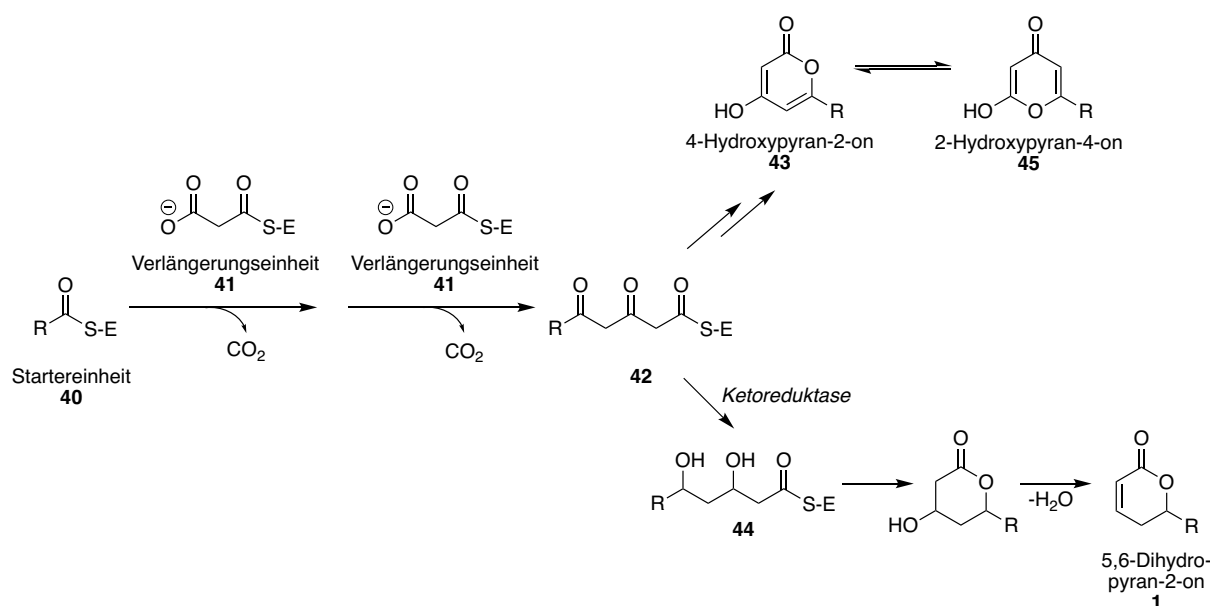


Abbildung 7. Allgemeinen Darstellung der Polyketidbiosynthese einer Acyl-CoA **39** Starteinheit mit einer Malonyl-CoA **34** Verlängerungseinheit (KS: Ketosynthase; AT: Acyltransferase; ACP: Acyl-Carrier Protein; KR: Ketoreduktase).

Die Biosynthese beginnt mit dem Transfer einer Acyl-Einheit auf das Enzym Ketosynthase (KS) (Abbildung 7, A). Die Ketosynthase katalysiert die *Claisen*-Typ Kondensation^[171] zweier Acyl-Einheiten während der Kettenverlängerung. Im ersten Verlängerungsschritt wird die Verlängerungseinheit, hier Malonyl-CoA **34**, mit Hilfe eines Serinrests einer Acyltransferase (AT) an das Acyl-Carrier Protein (ACP)^[172] gebunden (Abbildung 7, B). Die Bindung des Acyl-Rests an das ACP erfolgt ebenfalls über eine Thioesterbindung. Das an die KS gebundene Acyl-Startmolekül wird anschließend mit dem am ACP gebundenen Malonyl-Rest unter Decarboxylierung verlängert (Abbildung 7, C). Das katalysierende Enzym ist hierbei die Ketosynthase (KS), an welche die Starteinheit gebunden ist. Hervorgeht ein β -Ketoacylintermediat, welches an das ACP gebunden ist. Das Intermediat kann nun erneut auf eine Ketosynthase (KS) übertragen werden, um einen weiteren Kettenverlängerungsschritt zu durchlaufen (Abbildung 7, D). Alternativ kann auch eine chemische Modifikation durchgeführt werden. Dazu stehen Enzyme wie beispielsweise die Ketoreduktasen (KR) (Abbildung 7, E), Dehydratasen (DH) oder Enreduktasen (ER) zur Verfügung. Diese Enzyme sind in Domänen gegliedert und stehen je nach unterschiedlichen Polyketidsynthese für die diversen Polyketide zur Verfügung. Auch diese Polyketide, die weiterhin an ein ACP gebunden sind, können erneut auf eine KS übertragen werden und eine Polyketidverlängerung durchlaufen (Abbildung 7, F). Bei dem in Abbildung 7 gezeigten Beispiel handelt es sich um das von der Ketoreduktase (KR) reduzierte β -Ketoaldehydintermediat. Dieses kann in einem weiteren Schritt erneut vom ACP auf eine KS übertragen werden, um dann einen weiteren Polyketidverlängerungsschritt zu durchlaufen.^[143, 144]



Schema 1. Vereinfachte Polyketidbiosynthese von Lactonen (Zur Vereinfachung wurden die Ketosynthase (KS) und das Acyl-Carrier Protein (ACP) mit E (Enzym) abgekürzt).

Wie alle Polyketide werden auch die Lactone nach dem oben dargestellten Schema *in vivo* von Polyketidsynthasen (PKS) hergestellt (siehe Abbildung 7). Eine vereinfachte Darstellung ist in Schema 1 zu sehen. Zur Vereinfachung wurden die beteiligten Enzyme mit E abgekürzt. Die Biosynthese beginnt hier mit einer Acyl-Einheit **40**, der Starteinheit, welche schon an das Enzym gebunden ist. Durch zweifache Verlängerung, und damit zweifacher Decarboxylierung, mit zwei Malonyl-Einheiten **41** wird das Triketid **42** gebildet. Dieses kann nun entweder zu den 4-Hydroxypyran-2-onen **43** zyklisieren oder mit Hilfe einer Ketoreduktase zum entsprechenden β,δ -Dihydroxy-Keton **44** reduziert werden. Das β,δ -Dihydroxy-Keton **44** wird anschließend cyclisiert und dehydratisiert, wodurch 5,6-Dihidropyranone (Lactone) (**1**) entstehen. Die Hydroxypyran-2-one (**43**) können später durch Enol-Tautomerie zu den entsprechenden 2-Hydroxypyran-4-onen (**45**) isomerisieren. Sobald die Polyketidsynthese abgeschlossen ist, wird das Polyketid von der Polyketidsynthase (PKS) freigesetzt. Das für die Freisetzung des Polyketids verantwortliche Enzym ist in den meisten Fällen eine Thioesterase (TE).^[173] In manchen Fällen können aber auch Cofaktoren oder andere Enzyme wie Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP),^[174] Acyltransferasen,^[175] Lactamasen^[176] oder *Baeyer-Villiger* Oxidasen^[177] für die Freilassung des Polyketids verantwortlich sein. In manchen Fällen erfolgt die Freisetzung auch spontan und ohne Katalysator.^[178]

Biosynthese der Goniotalamine

Chang und Wu postulierten 2014 einen Mechanismus für die Biosynthese einiger Styryllactone aus der Pflanze *Polyalthia parviflora*.^[179] Sie konnten unter anderem (*S*)-Goniotalamin [(*S*)-**1a**], die Goniotalamin-Derivate **1f-m**, sowie zwei (*S*)-Phenylpyranopyrone **46** und **47** isolieren (Abbildung 8). Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit schlossen die Arbeitsgruppen auf einen gemeinsamen Biosyntheseweg der Styryllactone **1a**, **1f-m** und **46-47**.

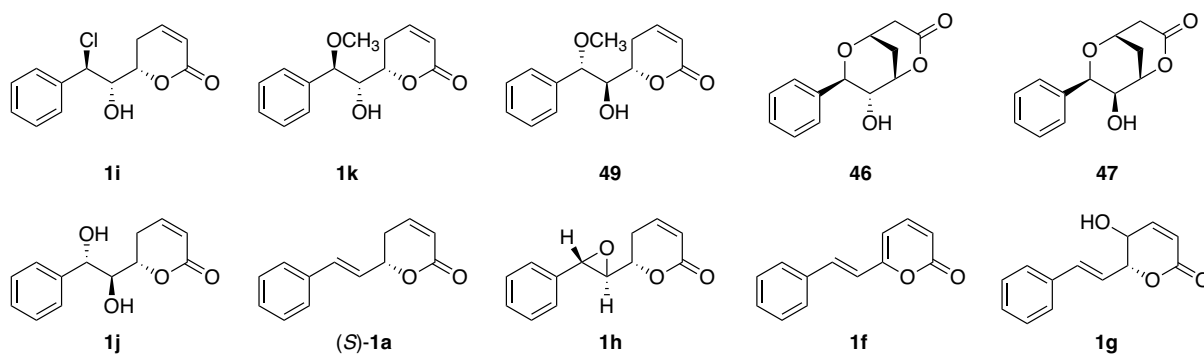
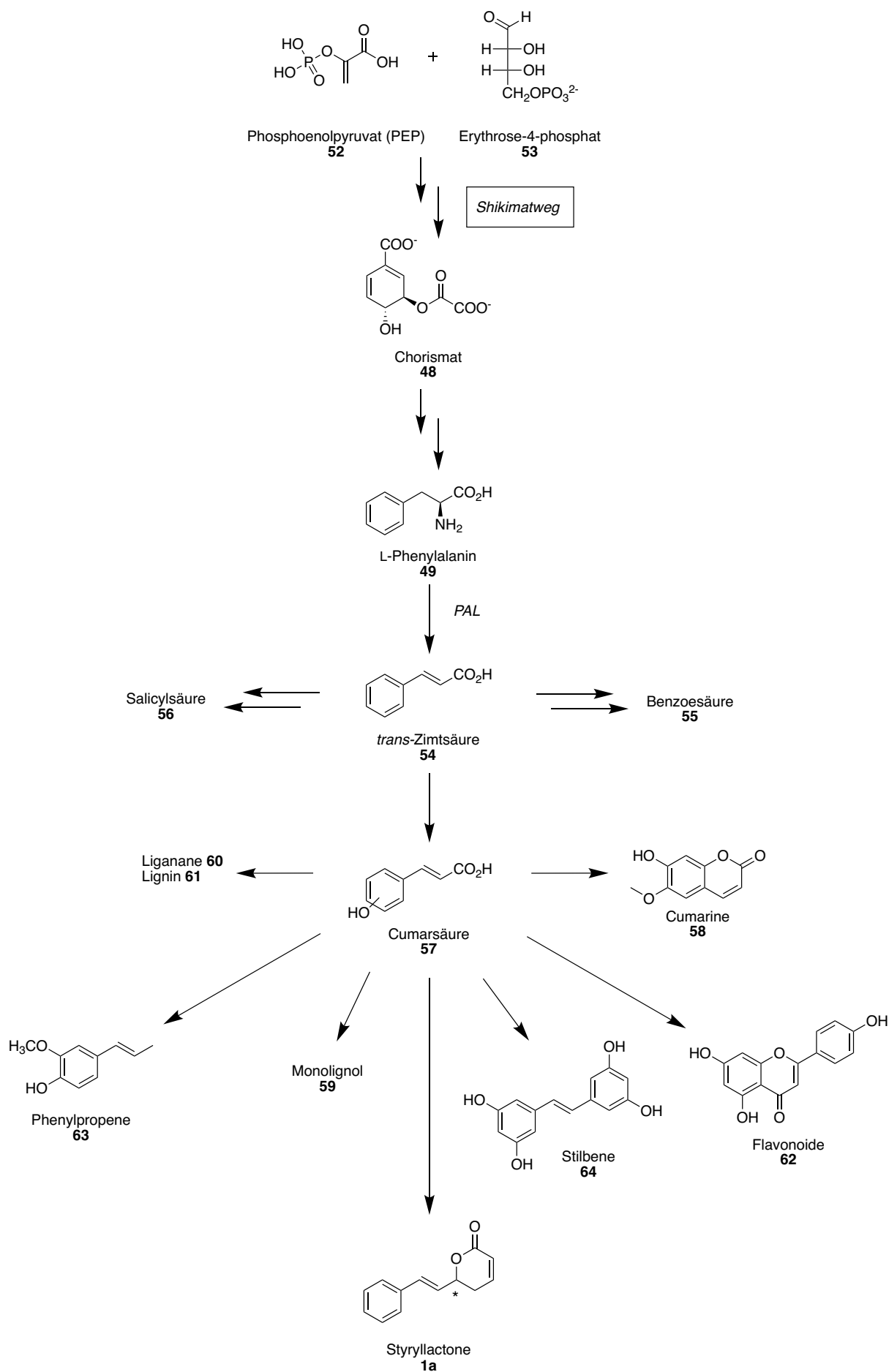


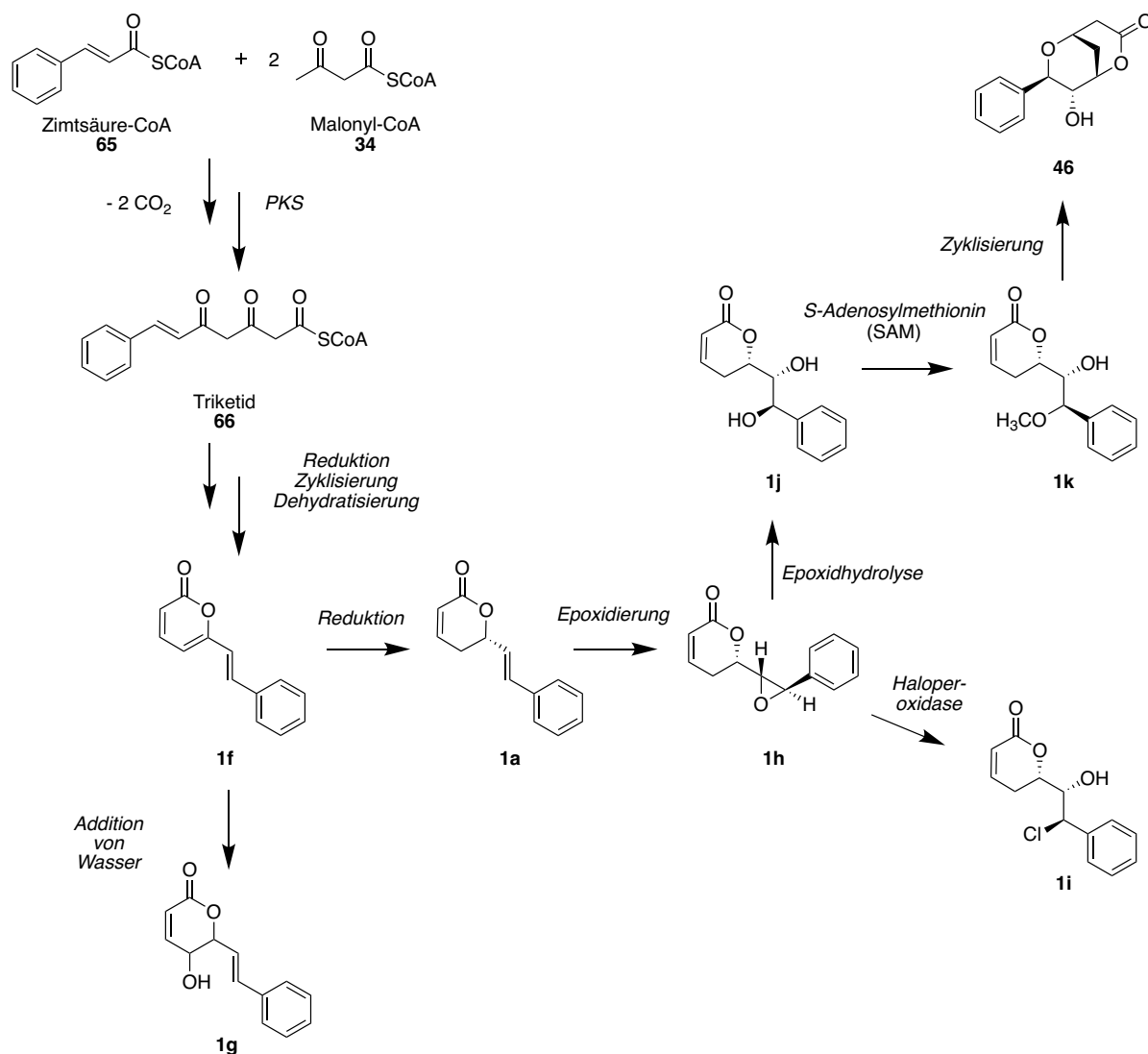
Abbildung 8. Isolierte Produkte von Chang und Wu aus *Polyalthia parviflora*.^[179]

Sie postulieren einen Mechanismus über den Shikimat- und Phenylpropanoid-Biosyntheseweg. Der Shikimatweg bringt über Chorismat (**48**) als gemeinsames Vorläufermolekül die drei aromatischen Aminosäuren Phenylalanin (**49**), Tyrosin (**50**) und Tryptophan (**51**) hervor. Chorismat wird aus Phosphoenolpyruvat (PEP) (**52**) und Erythrose-4-Phosphat (**53**) hergestellt (Schema 2, oberer Teil). Der Shikimatweg ist vorwiegend in Pflanzen, aber auch in Bakterien und Pilzen zu finden. In Pflanzen dienen die aromatischen Aminosäuren zur Synthese verschiedener Naturstoffe, beispielsweise von Pigmenten, Alkaloiden, Komponenten der Zellwand oder Hormonen. Tiere haben über den Evolutionsprozess hinweg den Shikimatweg verloren, weshalb sie die essentiellen aromatischen Aminosäuren mit der Nahrung aufnehmen müssen.^[180] Das Enzym 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat Synthase (EPSPS) des Shikimatweges, welches einen Schritt in der Chorismatsynthese katalysiert, wird beispielsweise vom Herbizid *Glyphosat* gehemmt, wodurch die Pflanzen absterben. Genetisch veränderte Pflanzen mit nicht pflanzlichen EPSPS's sind resistent gegen *Glyphosat* und überleben so eine Behandlung, wohingegen alle anderen Pflanzen, wie beispielweise Unkräuter, absterben.^[181, 182]



Schema 2. Verschiedene Produkte des Phenylpropanoidbiosynthesewegs mit vorangegangenen Shikimatweg.

Der Phenylpropanoidweg nutzt die wenigen Produkte des Shikimatweges, vor allem Chorismat (**48**), um eine Vielzahl an Phenylpropanoiden herzustellen. Als Vorläufer dient dabei meistens die aromatische Aminosäure L-Phenylalanin (**49**), welche in drei Schritten aus Chorismat (**48**) gewonnen wird. L-Phenylalanin (**49**) wird dann mit Hilfe einer Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL)^[183-186] zur (*E*)-Zimtsäure (**54**) umgewandelt. (*E*)-Zimtsäure (**54**) ist ein Vorläufermolekül für Benzoessäure (**55**) und Salicylsäure (**56**), aber auch für Cumarsäure [(*E*)-Hydroxyzimtsäure] (**57**). Cumarsäure (**57**) dient als Ausgangsmolekül für eine Vielzahl an sekundären Pflanzenstoffen wie Cumarine **58** (siehe Abschnitt 3. 2.), Monolignol (**59**), Lignane **60** und Lignin (**61**), Flavonoide **62**, Phenylpropane **63**, Stilbene **63**, sowie die Styryllactone **1a** der *Goniothalamine*.^[187] Cumarsäure (**57**) wird über pflanzliche Polyketidsynthasen des Typs 3, auch Chalkon-Synthase-ähnliche PKS genannt, zu den Lactonen der *Goniothalamine* **1a** und **1f-m** und anderen sekundären Pflanzenstoffen umgewandelt (Schema 2).^[166]



Schema 3. Darstellung der Biosynthese der Goniothalamine-Derivate **47-56** nach Chang und Wu.^[179]

Die Arbeitsgruppen um Chang und Wu postulierten aufgrund der Isolation der Styryllactone **1a**, **1f-m** und **50** und **51** aus einer Pflanze (*Polyalthia parviflora*) einen Mechanismus zu deren Biosynthese (Schema 3). Im ersten Schritt beschreiben sie ausgehend von Zimtsäure-

CoA **65** und zwei Molekülen Malonyl-CoA **34** die Herstellung eines linearen Triketids **66**. Das Triketid **66** wird anschließend reduziert, zyklisiert und dehydratisiert um das 4-Styrylpyran-2-on **1f** hervorzubringen (vgl. Schema 1). Durch die Addition von Wasser kann dann das Lacton **1g** erhalten werden. Alternativ kann Pyranon **1f** zum *Goniotalamin* [(*S*)-**1a**] reduziert werden. Durch Epoxidierung der vinylischen Doppelbindungen wird aus dem *Goniotalamin* [(*S*)-**1a**] das entsprechende Epoxid **1h**. Anschließend postulieren sie eine von einer Haloperoxidase katalysierte Reaktion zur selektiven Öffnung des Epoxids **1h** wodurch das chlorierte Produkt **1i** entsteht. Alternativ kann das Epoxid **1h** sauer hydrolysiert werden, um das Diol **1j** zu bilden. Das Diol **1j** kann nun entweder durch Zyklisierung zu dem entsprechenden Phenylpyranopyron **50** oder durch Methylierung zu der entsprechenden Methoxy-Verbindung **1k** reagieren (Schema 3).^[179] Dieser von *Chang* und *Wu* postulierte Mechanismus erklärt die Beobachtung, dass die Styryllactone **1a**, **1f-m** und **50** und **51** zusammen aus der Pflanze *Polyalthia parviflora* isoliert werden konnten.

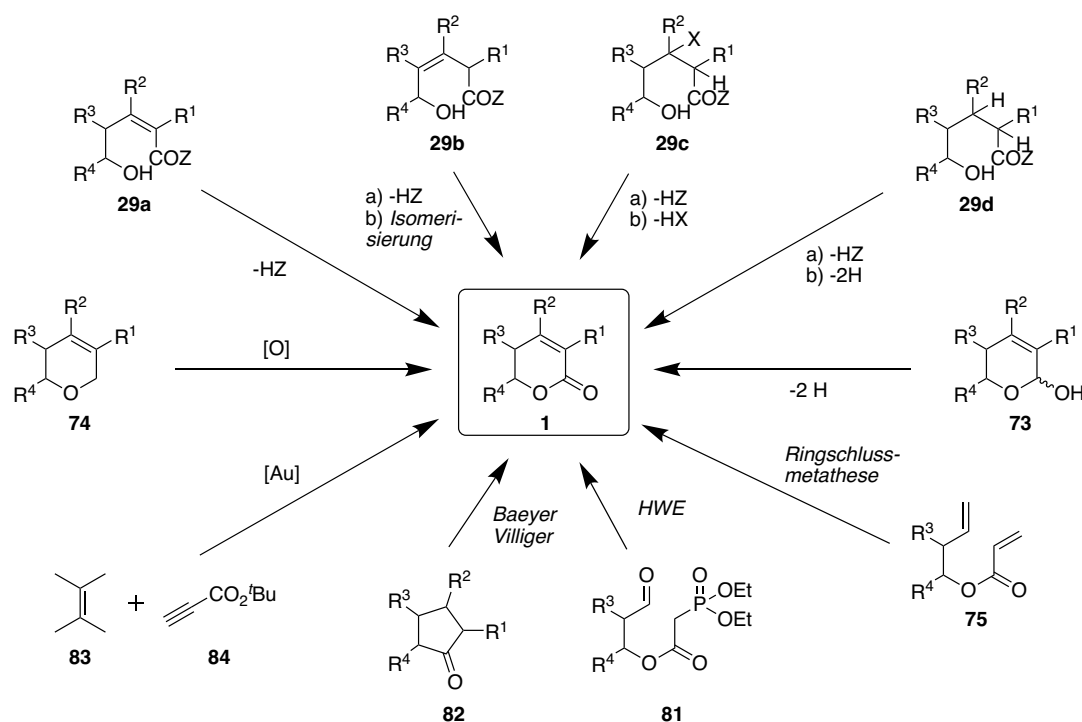
3. 1. 2. Chemische Synthese α,β -ungesättigter δ -Lactone

Für die chemische Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** stehen viele Methoden zur Verfügung. Eine der Natur nachempfundene Methode ist die Lactonisierung von substituierten δ -Hydroxycarbonsäuren **29**. Die Zyklisierung zu den δ -Lactonen **1** geschieht oftmals spontan.^[140] Die Hauptmechanismen der Lactonisierung von substituierten δ -Hydroxycarbonsäuren **29** sind in Schema 4 dargestellt.^[141] Besitzt die δ -Hydroxycarbonsäure **29a** eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung, so kann eine intramolekulare Veresterung zu den 5,6-Dihydropyran-2-onen **1** spontan stattfinden. Dies ist beispielsweise kürzlich von *Raghavan et al.* bei der Rückgratsynthese von *Phoslactomycin B* (**67**) angewendet worden^[188] oder auch bei der *Goniotalamin* (**1a**) Synthese von *Sabitha*.^[189] Ist die Doppelbindung jedoch in β,γ -Position wie bei Verbindung **29b**, so findet zwar eine Lactonisierung statt, um jedoch zu den Lactonen **1** mit konjugierter Doppelbindung zu gelangen muss eine Isomerisierung der Doppelbindung stattfinden.^[190] Liegt keine Doppelbindung in der δ -Hydroxycarbonsäure **29c** vor, so müssen gute Abgangsgruppen (X) in α - oder β -Position im Molekül vorhanden sein, um durch Lactonisierung und anschließender Eliminierung unter milden Bedingungen zum gewünschten Produkt **1** zu gelangen. Ein Anwendungsbeispiel ist hier die Synthese des *Massoialactons* (**68**)^[189] oder von *Callystatin A* (**69**).^[191] Besitzt eine δ -Hydroxycarbonsäure **29d** keine Doppelbindung und auch keine gute Abgangsgruppe in α - oder β -Position, so muss ein zusätzlicher Dehydrierungsschritt vorgenommen werden, um zu den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** zu gelangen. Hier kann als Beispiel die chemoenzymatische Synthese der δ -Lactone **1** von *Fischer* und *Pietruszka* genannt werden, in der das gesättigte Lacton mit Hilfe von *N*-*tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**70**) zum ungesättigten Lacton **1** oxidiert wird.^[5] Alternativ können auch Diphenyldisulfid (**71**)^[192] oder Benzolselenyl-Verbindungen **72**^[193] verwendet werden.

Als alternative Edukte können neben den δ -Hydroxycarbonsäuren **29** auch Lactole (2-Hydroxypyrene) **73** oder Dihydropyrene **74** verwendet werden (Schema 4). Besitzen die Lactole **73** bereits eine Doppelbindung in α,β -Position, so kann beispielsweise mit dem *Fétizon* Reagenz^[194, 195] zum Lacton **1** oxidiert werden. Handelt es sich bei dem Edukt um ein

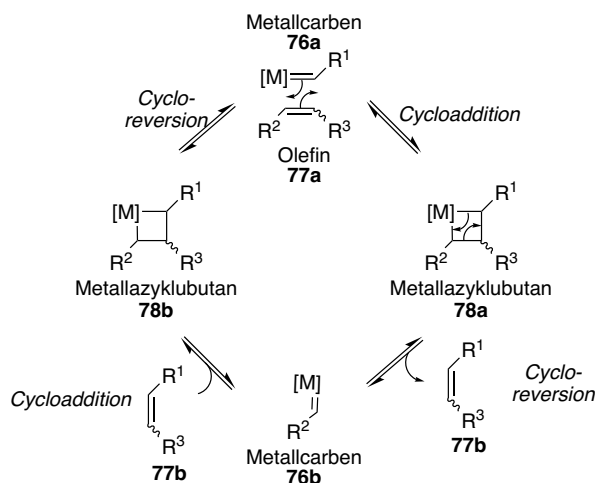
Dihydropyran **74**, muss dieses zum Lacton **1** oxidiert werden. Dafür kann beispielsweise PCC (Pyridiniumchlorochromat)^[196] genutzt werden.

Als weitere Methode zur Synthese von Lactonen kann die Ringschlussmetathese^[197-201] genannt werden. Zur Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** werden dabei meist Acrylate **75** verwendet (Schema 4).



Schema 4. Übersicht zur Synthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1**.

Die bei der Ringschlussmetathese verwendeten Katalysatoren werden in zwei Kategorien unterteilt, die Ruthenium-basierten *Grubbs*-Katalysatoren^[202, 203] und die Molybdän-basierten *Schrock*-Katalysatoren.^[204] Ausgehend von einem Metallcarben **76a** kann dieses zusammen mit einem weiteren Alken **77a** in einer [2+2]-Cycloaddition ein sogenanntes Metallazyklobutan **78a** bilden. Das Metallazyklobutan **78a** kann unter Ringöffnung ein neu verknüpftes Olefin **77b**, das Metatheseprodukt, und ein weiteres Metallcarben **76b** generieren, wodurch ein neuer Katalysezyklus ablaufen kann (Schema 5).^[198]



Schema 5. Mechanismus der Olefinmetathese nach Chauvin.

Die Arbeitsgruppe um *Gosh* publizierte 1998 eine der ersten Ringschlussmetathesen, die zu α,β -ungesättigten γ - und δ -Lactonen führte. Als Katalysator wurde der Grubbs I Ruthenium-Katalysator (10–15 mol%) in Anwesenheit von Titan(IV)-isopropoxid (0.3–3.0 Äquiv.) verwendet, was zu moderaten bis sehr guten Ausbeuten (54–98 %) führte. *Gosh et al.* erzielten durch die Verwendung von Titan(IV)-isopropoxid als Zusatz in der Ringschlussmetathese eine deutliche Ausbeutensteigerung. Sie verwendeten es nach dem Vorbild von *Fürstner* und *Langemann*, der durch den Zusatz dieser *Lewis*-Säure eine stabile und erhöhte Ausbeute bei Makrolactonisierungen erzielen konnte.^[205] Es wird postuliert, dass das Metallatom des Katalysators, in diesem Fall Ruthenium, einen sechs- oder siebengliedrigen Metall-Chelat-Komplex **79** und **80** ausbildet, welcher den Katalysator inaktiviert, der somit nicht mehr für die Metathese zur Verfügung steht. Dadurch kommt es zu Umsatz- und Ausbeuteverlusten (Abbildung 9).^[206]

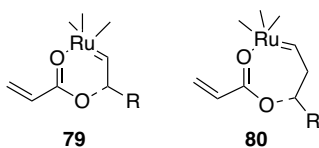


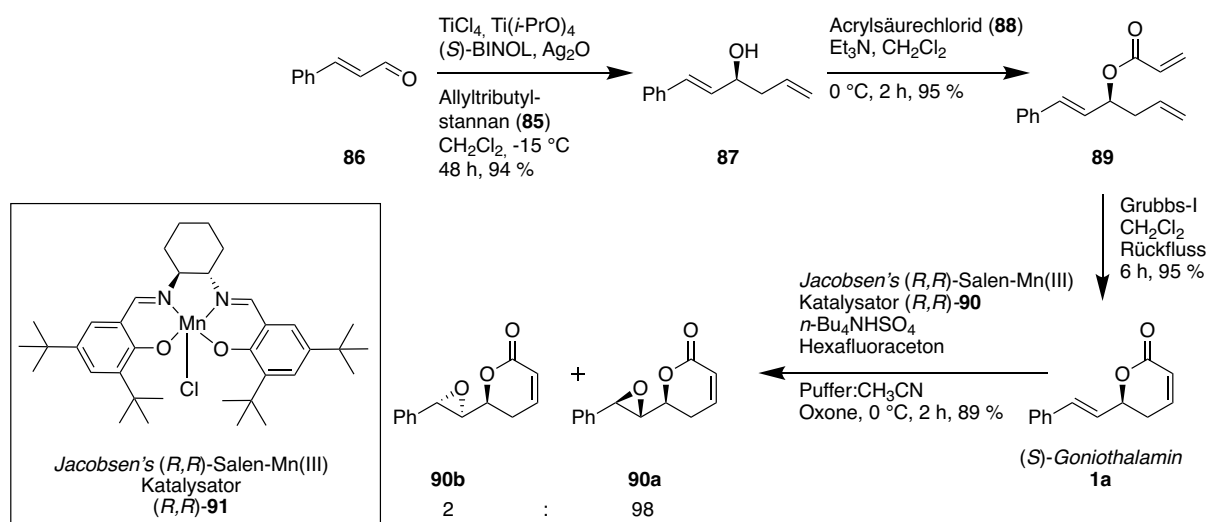
Abbildung 9. Sechs- bzw. siebengliedrige Metall-Chelat-Komplexe **79** und **80**, die zur Inaktivierung des Metathese-Katalysators führen können.

Die Arbeitsgruppe von *Alois Fürstner* postulierte, dass das Hinzufügen einer *Lewis*-Säure bei der gewünschten Makrolactonisierung mit dem Metallcarben in Konkurrenz um die Esterfunktionalität des Acrylats treten sollte. Sie selbst sollte dort koordinieren und den Katalysator verdrängen, wodurch er wieder „frei“ und damit aktiv werden würde. In Experimenten mit verschiedenen *Lewis*-Säuren konnten sie diese Hypothese bestätigen. Sie fanden heraus, dass nicht alle *Lewis*-Säuren geeignet sind. Sehr starke *Lewis*-Säuren, wie TiCl_4 , zerstören den Katalysator, wohingegen schwache Varianten wie Lithiumbromid keinen Effekt zeigen konnten. Titan(IV)-isopropoxid hingegen konnte als erfolgreiches Additiv aus den Experimenten hervor gehen, obwohl bekannt war, dass Alkoholate nur schwach an Ti(IV)-Spezies binden und die Gefahr bestand, dass dadurch die Aktivität des Katalysators nicht zurückgewonnen werden kann.^[205, 207]

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese α,β -ungesättigter δ -Lactone **1** stellt eine intramolekulare *Horner-Wadsworth-Emmons* (HWE) Reaktion dar (Schema 4). Ausgehend von Phosphonaten **81** kann in einer intramolekularen HWE-Reaktion das gewünschte δ -Lacton **1** gebildet werden. Diese Methode wird im Vergleich zu den zuvor genannten Methoden selten in der Literatur beschrieben.^[208-212] Ebenfalls wenig beschrieben wird die *Baeyer-Villiger* Reaktion von zyklischen Fünfring Ketonen **82** (Schema 4). Diese kann präparativ klassisch chemisch^[212-216] oder enzymatisch, mit sogenannten *Baeyer-Villiger* Monooxygenasen^[217-220] durchgeführt werden. Eine weitere eher selten verwendete Alternative bietet die intermolekulare Gold-katalysierte Reaktion von Alkenen **83** mit Propiolsäure-Derivaten **84** (Schema 4). Mit dieser Methode konnten gute Ausbeuten erzielt werden und es konnte beispielsweise *Goniothalamine* (**1a**) in einem Schritt aus (*E*)-1-Phenyl-1,3-butadien (**83a**) und Propiolsäure (**84a**) mit einer Ausbeute von 50% hergestellt werden.^[221]

Chemische Synthese von Goniiothalamin-Derivaten

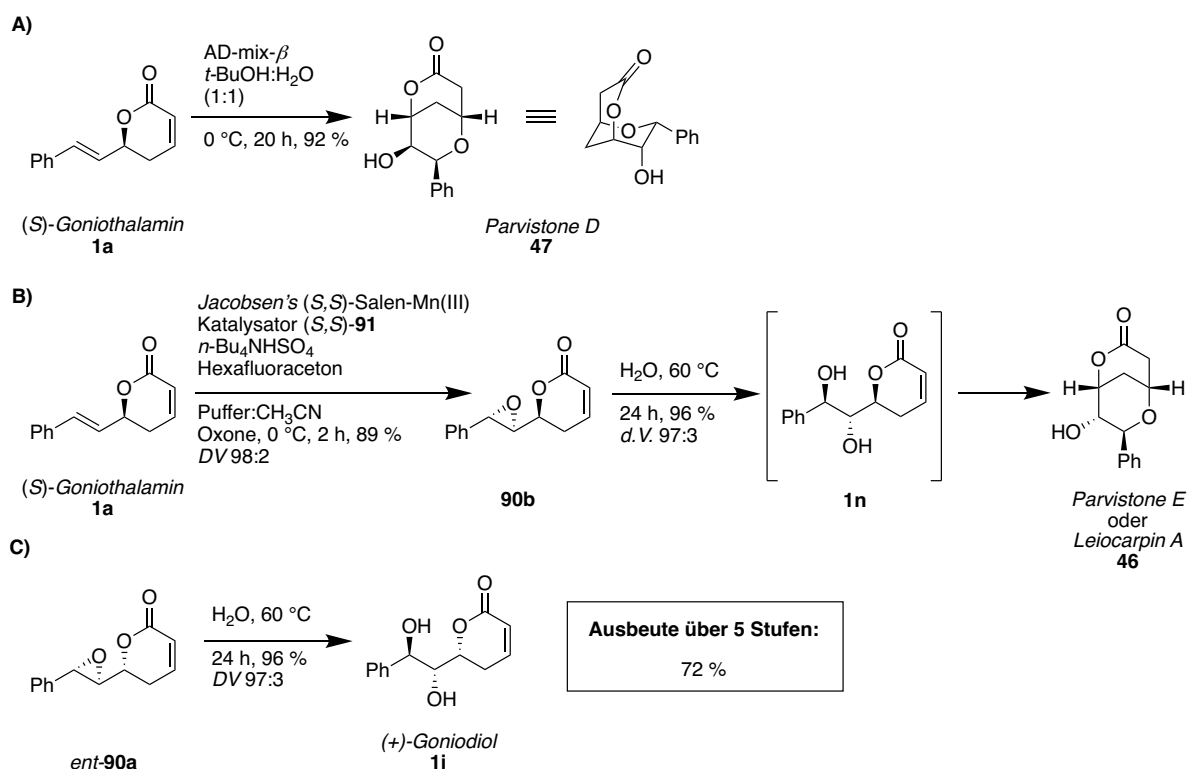
In dieser Arbeit wurden diverse *Goniiothalamin*-Derivate hergestellt, weshalb nun etwas genauer auf deren literaturbekannte Synthesen eingegangen werden soll. Ein aktuelles Beispiel stellt hier die Synthese bioaktiver Styrollactone von *Ramesh et al.* dar.^[222] Für die Synthese der *Goniiothalamin*-Derivate *Goniodiol 1j* und *Parvistone 46-47* wurde sich bei der *Goniiothalamin*-Biosynthese bedient (Schema 6 und 7). Ausgehend von Allyltributylstannan (**85**) und (*E*)-Zimtaldehyd (**86**), einem Zimtsäure-CoA-Analogon, wurde eine asymmetrische Keck-Allylierung durchgeführt.^[223] Der entstandene Alkohol **87** wurde mit Acrylsäurechlorid (**88**) zum entsprechenden zyklischen Dien **89** verestert. Eine anschließende Ringschluss-Metathese mit dem Grubbs-I Katalysator führte zum (*S*)-*Goniiothalamin* [(*S*)-**1a**] (vgl. 3. 1. 2., Schema 5).^[198] Die selektive Epoxidierung zu den entsprechenden Epoxiden **90a** und **90b** konnte erfolgreich mit einem in der Arbeitsgruppe von *Eric N. Jacobsen* entwickelten Katalysator **91**^[224-226] in sehr guter Diastereoselektivität und Ausbeute erhalten werden (Schema 6).^[227]



Schema 6. Biomimetische, stereoselektive Synthese von *Goniiothalamin 1a* und Derivaten **90** nach *Ramesh et al.*

Ausgehend vom (*S*)-*Goniiothalamin* [(*S*)-**1a**] können *Parvistone D 47* und *E 46* hergestellt werden. Mit Hilfe der von *Sharpless* etablierten asymmetrischen Dihydroxylierung von Doppelbindungen stellten *Ramesh et al.* *Parvistone D 47* dar. Sie nutzten dazu den kommerziell erhältlichen AD-Mix- β , welcher einen Osmium-Katalysator, stöchiometrische Mengen eines Oxidationsmittels ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) und einen Puffer beinhaltet.^[228, 229] Anschließend basische Aufarbeitung mit Natriumhydrogencarbonat lieferte ausschließlich *Parvistone D 51* in sehr guter Ausbeute von 92 % (Schema 7A). *Parvistone E 46* konnte aus (*S*)-*Goniiothalamin* [(*S*)-**1a**] am besten mit Hilfe des chiralen (*S,S*)-**91** Jacobsen-Katalysators **91** im ersten Schritt synthetisiert werden (vgl. Schema 6). Das Epoxid **90b** wurde anschließend mit heißem Wasser geöffnet und sofort mit Natriumhydrogencarbonat aufgearbeitet, sodass *Parvistone E 46* über die zwei Schritte mit einer Ausbeute von 85 % isoliert werden konnte (Schema 7B). Für die Synthese des *Goniodiols 1j* wurden verschiedene Ansätze getestet. Am erfolgreichsten war die Synthese nach der enantiokomplementären Route zu der in Schema 6 dargestellten. Dazu wurde im Vergleich das (*R*)-BINOL als Ligand

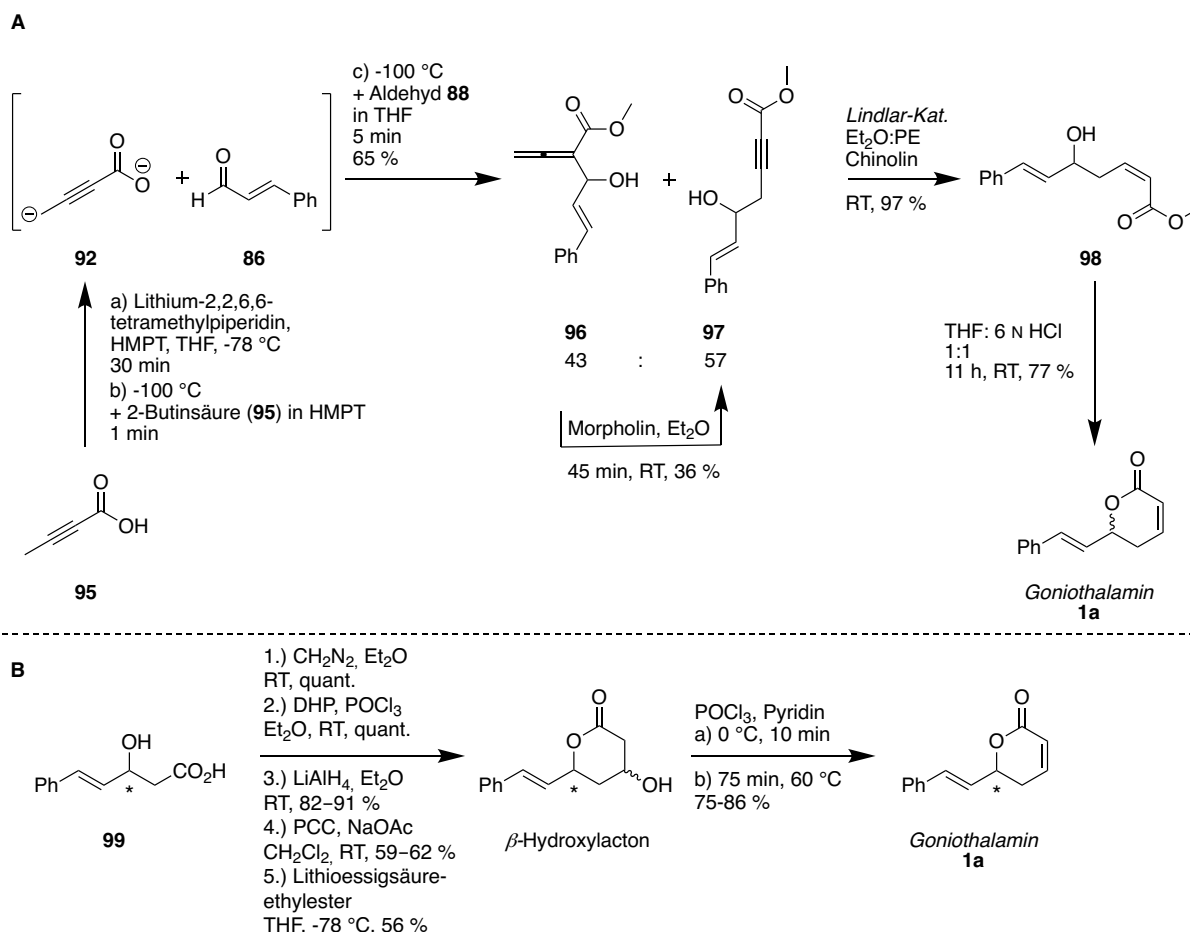
für die stereoselektive Allyladdition verwendet. Durch anschließende Veresterung und Ringschlussmetathese wurde das natürliche (*R*)-Goniotalamin [(*R*)-**1a**] hergestellt. Dieses konnte mit dem chiralen (*S,S*)-**91** Jacobsen Katalysator in sehr guter Diastereoselektivität (98:2) in das gewünschte Epoxid *ent*-**90a** überführt werden. Eine anschließende selektive Epoxidöffnung mit wässriger Aufarbeitung brachte das (+)-Goniodiol **1j** in sehr guter Ausbeute von 72 % über fünf Schritte hervor (Schema 7C). Angelehnt an diese Synthese kann auch *Parvistone D* **47** über das Epoxid **90a** hergestellt werden. Die Ausbeuten sind jedoch deutlich besser für die oben beschriebene asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless, weshalb die Autoren den Ansatz über das Epoxid **90a** verwarfen.



Schema 7. Stereoselektive Synthese der drei Naturstoffe *Parvistone D* **47**, *Parvistone E* **46** und (+)-Goniodiol **1j**.

Die erste Totalsynthese des Goniotalamins (**1a**) wurde 1978 von Hartmut H. Meyer durchgeführt.^[230] Die Synthese ist in Schema 8A dargestellt. Als Edukt dient das Dianion der 2-Butinsäure **92**,^[231] welches mit Aldehyden zu Naturstoffen mit 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on Struktur umgesetzt werden kann. Neben dem Goniotalamin (**1a**) synthetisierte Meyer auch das *Massoialacton* (**68**) und *Cryptocaryalacton* (**93**) sowie *Epicryptocaryalacton* (**94**). Seine Synthese war nicht stereoselektiv für das Stereozentrum des δ -Lactons **1**, aber für die vinyliche Doppelbindung, welche durch den (*E*)-Zimtaldehyd (**86**) als Edukt eingebacht wurde. Ausgehend von 2-Butinsäure (**95**) wird *in situ* das Dianion **92** hergestellt, welches direkt mit dem Aldehyd, in diesem Fall (*E*)-Zimtaldehyd (**86**), zu einem Produktgemisch aus dem 2,3-Butadiensäureester **96** und dem 2-Butinsäureester **97** reagiert. Der Diensäureester **96** kann mit Morpholin in den gewünschten 2-Butinsäureester **97** überführt werden, welcher anschließend mit Hilfe des Lindlar-Katalysators zum Dien **98** hydriert werden konnte. Das Dien **98** wurde dann sauer zum racemischen Goniotalamin (**1a**) lactonisiert (Schema 8A).^[230] Bereits ein Jahr später, im Jahre 1979, synthetisierte Hartmut H. Meyer selektiv beide

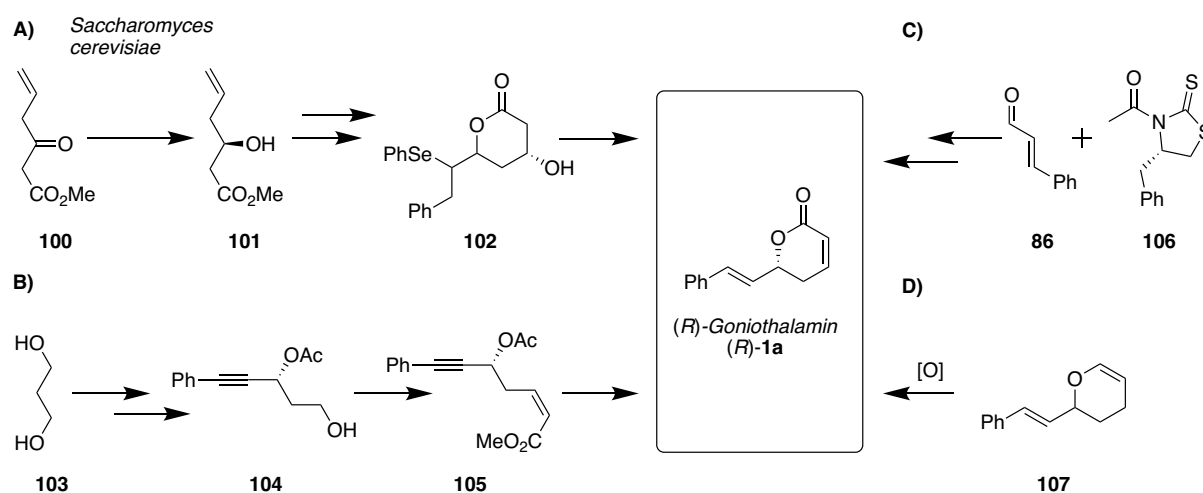
Enantiomere des *Goniotalamins* (**1a**) und konnte so durch Vergleich mit dem isolierten, natürlichen *Goniotalamin* (**1a**) seine absolute Konfiguration als (*R*)-konfiguriert bestätigen. Er verwendete für die stereoselektive Synthese beider Enantiomere die enantiomerenreinen Edukte (+)-(3*S*,4*E*)- und (-)-(3*R*,4*E*)-Hydroxy-5-phenyl-4-pentensäure (**99**). Zur Generierung der α,β -ungesättigten Doppelbindung wurde im letzten Schritt die Dehydratisierung der korrespondierenden diastereomeren β -Hydroxylactone durchgeführt (Schema 8B).^[4]



Schema 8. A) Darstellung der ersten Totalsynthese von *Goniotalamin* (**1a**) im Jahre 1978 von Meyer *et al.*^[230] B) Enantioselektive Synthese der beiden *Goniotalamine* **1a** von Meyer.^[4]

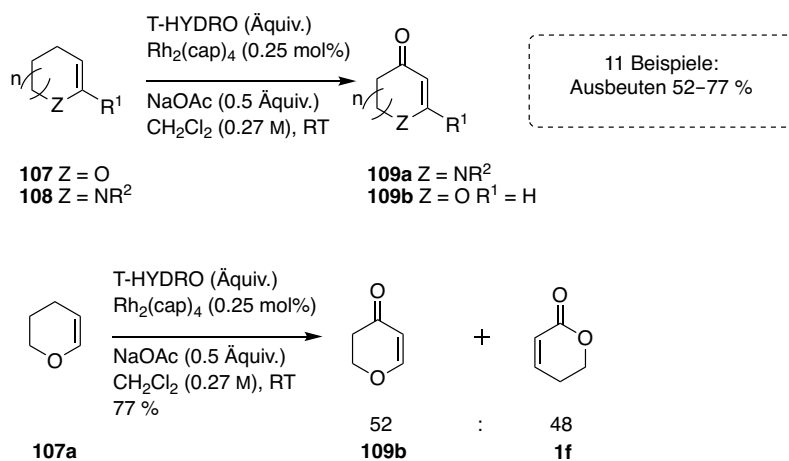
Bis heute gibt es viele verschiedene stereoselektive *Goniotalamin*-Synthesen, bei denen im letzten Schritt zum Aufbau der α,β -ungesättigten Doppelbindung meist eine Ringschlussmetathese^[232-234] oder die Dehydratisierung eines α - oder β -Hydroxylactons^[4, 235] eingesetzt wurde. Einige ausgewählte innovative Beispiele in Schema 9 sollen die Vielfalt der bisherigen Synthesen abbilden. Die erste chemoenzymatische stereoselektive *Goniotalamin*-Synthese wurde 1988 von der Arbeitsgruppe um David W. Knight etabliert. Sie nutzten die Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) um den Ketoester **100** selektiv zum Alkohol **101** zu reduzieren. Dieser wurde dann in mehreren Schritten, unter anderem durch eine Wittig Reaktion, in das entsprechende Selenlacton **102** umgewandelt. Dieses reagiert durch Oxidation und Dehydratisierung zum natürlichen *Goniotalamin* (**1a**) (Schema 9A).^[236, 237] Die Arbeitsgruppe um Das stellt mit 1,3-Propandiol (**103**) ein sehr kostengünstiges Edukt an den Anfang ihrer Synthesesequenz. Dieses wurde in mehreren Stufen unter anderem durch

eine selektive Reduktion mit einem chiralen Oxazaborolidin^[238] und Schützungs- sowie EntschützungsSchritten in das entsprechende Acetat-Derivat **104** umgewandelt. Acetat **104** kann dann in wenigen Schritten über eine (Z)-selektive *Still-Gennari* Variante^[239] der *Wittig* Reaktion in den offenkettigen α,β -ungesättigten Ester **105** umgewandelt werden und anschließend durch Lactonisierung zum *Goniiothalamin* (**1a**) reagieren (Schema 9B).^[240] Bei der 2014 veröffentlichten Synthese von *Yadav et al.* wurde (*E*)-Zimtaldehyd (**86**) mit Hilfe eines chiralen Auxiliars **106**, abgeleitet von 2-Mercaptothiazolin,^[241] in einer asymmetrischen Aldoladdition über eine *Wittig*-Reaktion und finale Ringschlussmetathese zum entsprechenden *Goniiothalamin* (**1a**) umgewandelt (Schema 9C).^[242] Eine auf Grund ihrer Giftigkeit heute selten genutzte Alternative der *Goniiothalamin*-Synthese stellt die einstufige Oxidation von leicht zugänglichen Dihydropyranen **107** mit einer Mischung aus dem Chromreagenz PDC (Pyridiniumdichromat) und *tert*-Butylhydroperoxid dar (Schema 9D).^[243, 244] Alternativ kann auch das weniger gesundheitsgefährdende Pyridiniumchlorochromat (PCC) verwendet werden.^[196]



Schema 9. Übersicht verschiedener seltener *Goniiothalamine* (**1a**) Synthesen durch A) Reduktion mittels Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) und folgender Oxidation und Dehydratisierung eines Selenlactons **102**; B) (Z)-selektive *Still-Gennari* Variante der *Wittig*-Reaktion des Acetats **104** aus Propandiol **103** und anschließende Lactonisierung; C) die Nutzung chiraler Auxiliare **106** in der asymmetrischen Aldoladdition an (*E*)-Zimtaldehyd (**86**); D) Oxidation von Dihydropyranen **107**.

Möchte man das giftige Oxidationsmittel PDC umgehen, so stellt eine kürzlich veröffentlichte Arbeit von *Doyle et al.* einen interessanten Ansatz für eine Alternative dar. In dieser Arbeit werden hauptsächlich Enamide **108** verwendet um die entsprechenden zyklischen Enon-Produkte **109a** mit Hilfe einer *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung und eines Rhodium-Katalysators in einer katalytischen allylischen Oxidation zu erhalten. Dabei zeigten die Autoren auch einige wenige Beispiele zur Oxidation von 3,4-Dihydro-2*H*-pyranen auf. Das einfache 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (**107a**) ergab dabei neben dem gewünschten 2*H*-Pyran-4-on **109b** auch das regioisomere α,β -ungesättigte Lacton **1f** in einer 1:1-Mischung mit 77 % Gesamtausbeute (Schema 10).^[245]



Schema 10. Synthese von Enon-Produkten **109a** und **109b** ausgehend von Enamiden **108** und 3,4-Dihydro-2*H*-pyranen **107** nach einer Vorschrift von *Doyle et al.*^[245]

3. 1. 3. Biologische Aktivität α,β -ungesättigter δ -Lactone

Für eine Vielzahl α,β -ungesättigter δ -Lactone **1** ist eine mannigfaltige biologische Aktivität bekannt, weswegen die Erforschung ihrer Biosynthese, chemischen Synthese und Wirkungsweise eine interessante Aufgabe darstellt. Beispielsweise haben sich über die Jahre viele Arbeiten mit der Zytotoxizität der 5,6-Dihydropyran-2-one **1** beschäftigt.^[222, 234, 246-252] Dabei sind gerade die Lactone **1a-e** der *Goniothalam*-Klasse besonders intensiv untersucht worden (siehe Abschnitt 3. 1. 3. 1). Neben der Zytotoxizität sind andere biologische Aktivitäten der Lactone beschrieben, unter anderem die Hemmung der HIV-Protease,^[253, 254] Induktion der Apoptose,^[255-257] Hemmung der Polymerase des Hepatitis C Virus,^[258] antimikrobielle^[250, 259] und immunsupprimierende^[260] sowie antiparasitäre^[261, 262] Eigenschaften. Manche dieser Eigenschaften sind nachweislich auf die α,β -ungesättigte Doppelbindung zurückzuführen. Diese kann durch ihren elektrophilen Charakter als *Michael*-Akzeptor dienen.^[263-267]

In diesem Abschnitt soll an ausgewählten Beispielen die Diversität der biologischen Aktivität verschiedener Lacton-Derivaten beschrieben werden (Abbildung 10). Das erste Beispiel ist das *Lovastatin* (**110**).^[268] Es ist das erste, 1987 von *Merck* in den USA zugelassene, kommerziell erhältliche Statin, welches zur Senkung des Cholesterins eingesetzt wurde.^[269] Es wurde 1979 erstmals aus *Monascus ruber* isoliert.^[270-272] Das heute am meisten verwendete Statin ist das vollsynthetische *Atorvastatin* (**111**) von *Pfizer*.^[273] Ein auf die Dauer zu hoher Cholesterinspiegel bringt ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen sowie Schlaganfälle mit sich. Durch eine cholesterinarme Ernährung und die Einnahme von Medikamenten, die den Cholesterinspiegel senken, wird dieses Risiko verringert.^[274]

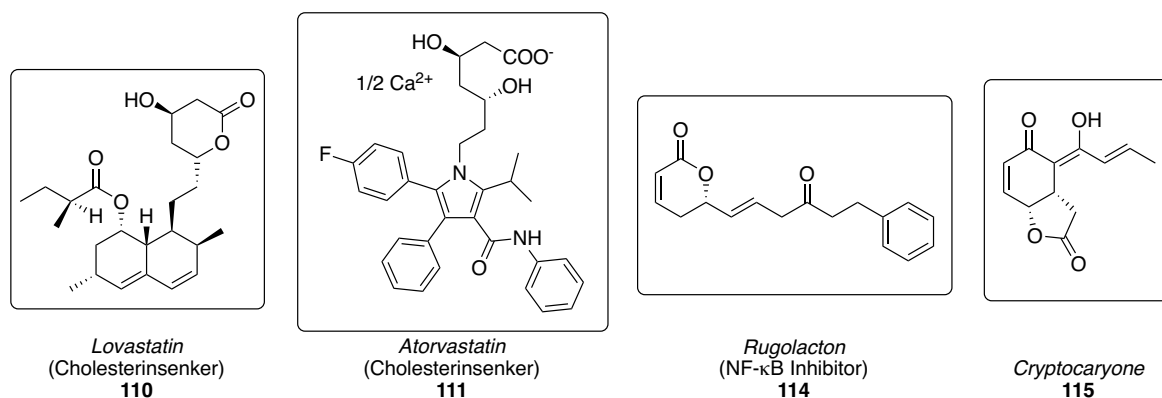
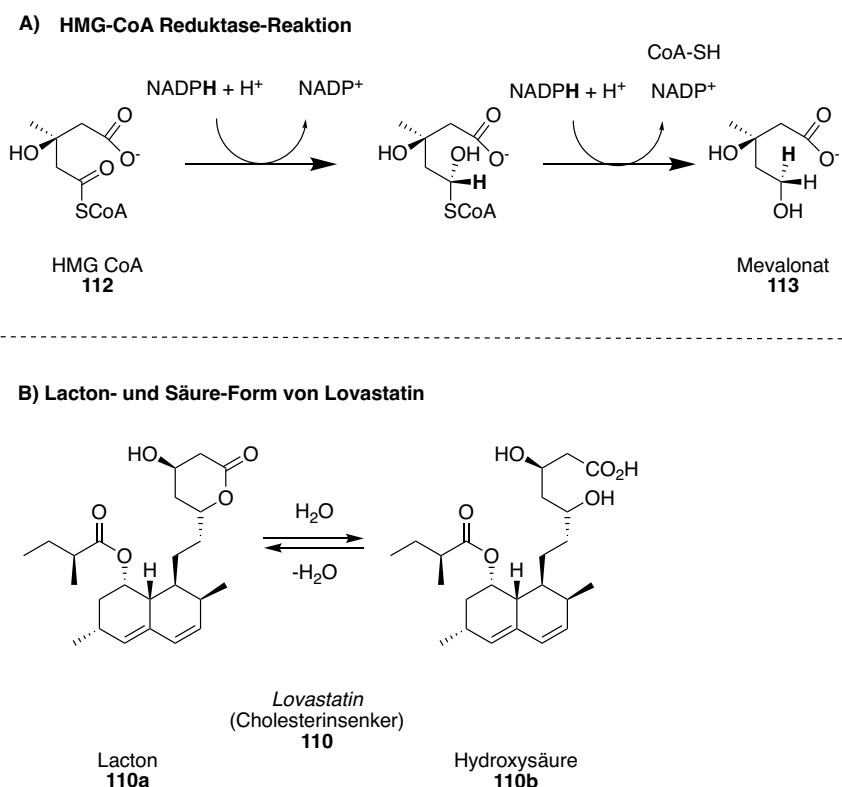


Abbildung 10. Übersicht über verschiedene Lacton-basierte Naturstoffe und Derivate, deren biologische Aktivität in der heutigen Medizin Anwendung findet.

Die Statine hemmen mit ihrer Wirkung die Oxidoreduktase HMG-CoA Reduktase (3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym A Reduktase, HMGR) in der Leber, welche Teil der Biosynthese des Cholesterins ist. Die HMG-CoA Reduktase katalysiert die Reduktion von HMG-CoA **112** zu Mevalonat (**113**) (Schema 11A), welcher ganz am Anfang der Cholesterinbiosynthese steht. *Lovastatin* (**110**) besitzt in seiner natürlichen Form ein Lacton **110a**, welches *in vivo* zur korrespondierenden Hydroxysäure **110b** hydrolysiert wird (Schema 11B). Vergleicht man die Struktur der Hydroxysäure **110b** des *Lovastatins* mit dem

natürlichen Substrat der HMG-CoA Reduktase, dem HMG-CoA **112**, so wird die strukturelle Ähnlichkeit sichtbar. Durch diese strukturelle Ähnlichkeit kann *Lovastatin* (**110**), wie auch alle anderen Statine, kompetitiv die HMG-CoA Reduktase inhibieren und somit den Cholesterinspiegel senken.^[275-278]

Viele der Statine werden als sogenannte *Prodrugs* verabreicht, welche in ihrer inaktiven Lacton-Form vorliegen und erst bei Einnahme durch enzymatische Hydrolyse in ihre korrespondierende aktive Säure-Form umgewandelt werden.^[279, 280]



Schema 11. A) Von der HMG-CoA Reduktase katalysierte Reaktion von HMG-CoA **112** zu Mevalonat **113**, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Cholesterinbiosynthese; B) Gleichgewicht zwischen Lacton **110a** und Hydroxysäure **110b** des *Lovastatins* (**110**).

Ein weiterer biologisch aktiver Naturstoff mit einem Lacton-Strukturmotiv stellt das *Rugolacton* (**114**) dar (Abbildung 10). Es wurde 2009 erstmals zusammen mit *Cryptocaryone* (**115**) aus der Pflanze *Cryptocarya rugulosa* isoliert, nachdem es in einem High-Throughput-Screening verschiedener Pflanzenextrakte positiv in einem Assay auf humanen Lymphom-Zelllinien getestet wurde.^[281] Die erste stereoselektive Totalsynthese des *Rugolactons* (**114**) wurde bereits 2010 publiziert. Bis heute sind weitere Totalsynthesen in der Literatur zu finden mit denen auch Zugang zu Derivaten geschaffen wurde.^[282-287]

Rugolacton (**114**) und seine Derivate zeigten in einem Zytotoxizitäts-Assay von Mohapatra und Yadav anti-proliferierende Eigenschaften in den getesteten Brustkrebszelllinien. Ihre IC₅₀-Werte lagen im niedrigen mikromolaren Bereich.^[284] Außerdem zeigen sie in einigen Tests eine Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- κ B (nuclear factor kappa light chain enhancer in B cells).^[281, 284] Der Transkriptionsfaktor NF- κ B spielt eine zentrale Rolle in verschiedenen intrazellulären Signalnetzwerken, beispielsweise bei der Immunantwort und bei Entzündungsreaktionen. Durch Studien der letzten Jahre steht er jedoch im Verdacht, bei der

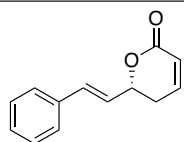
Entwicklung von Tumoren eine Rolle zu spielen. Die betroffenen Signalwege regulieren das Zellwachstums, die Entzündungshemmung, Differenzierung, Immunantwort, Apoptose, Invasion und Metastasenbildung.^[288-291] NF- κ B bindet als Dimer an die κ B-Position an den Promotoren und Enhancern verschiedener Gene und induziert bzw. unterdrückt damit die Transkription.^[292] Die Hemmung dieses Transkriptionsfaktors stellt somit ein wichtiges Ziel in der Bekämpfung von Krebserkrankungen dar. Zusätzlich konnten für *Rugolacton* (**114**) und seine Derivate auch eine antibiotische und antimykotische Wirkung nachgewiesen werden.^[282]

Biologische Aktivität von Goniothalamin und Derivaten

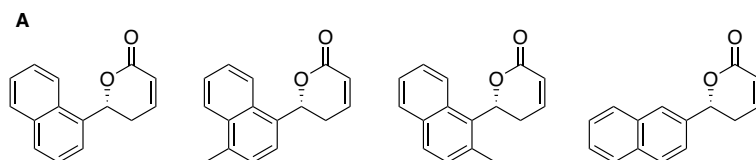
Das natürliche *Goniothalamin* [(*R*)-**1a**] stellt eines der Hauptstrukturmodule der in dieser Arbeit synthetisierten Lactone dar, weshalb seine vielfältig beschriebene biologische Aktivität hier etwas genauer zusammengefasst werden soll. Ein Überblick über die potentesten bislang in der Literatur beschriebenen Derivate ist in Abbildung 11 zu sehen. Die Arbeitsgruppe um *Kasaplar* veröffentlichte 2009 die Synthese von fünfzehn Naphthalin-*Goniothalamin*-Derivaten, unter anderem Verbindungen **116-119**, und testeten deren Zytotoxizität auf verschiedenen Krebszelllinien im Vergleich zum natürlichen *Goniothalamin* [(*R*)-**1a**]. Die untersuchten Zelllinien waren die drei humanen Prostatakrebszelllinien PC-3, DU-145 und LNCAP, sowie die Brustkrebszelllinie MCF-7. Naphthalin-Verbindung **118** zeigt dabei eine ungefähr achtzigfach höhere Aktivität auf der Prostatakrebszelllinie PC-3 und eine vierzigfach höhere Aktivität auf der Brustkrebszelllinie MCF-7 gegenüber dem natürlichen *Goniothalamin* [(*R*)-**1a**]. Aber auch die Bizeklen **116**, **117** und **119** zeigen eine erhöhte Zytotoxizität im Vergleich zum Naturstoff (*R*)-**1a**. Auf der metastasierenden Prostatakrebszelllinie der Lymphknoten (LNCAP) wurde lediglich Verbindung **119** getestet und zeigt ein um ein Drittel besseres Potential, im Vergleich zu (*R*)-**1a** (Abbildung 11A).^[293]

Im Jahr 2005 veröffentlichten *de Fatima et al.* ihre Arbeit zur Totalsynthese von (*R*)-*Goniothalamin* [(*R*)-**1a**] und Derivaten mit Evaluierung der biologischen Aktivität gegenüber humanen Krebszelllinien. Das interessanteste Ergebnis ist in Abbildung 11B zusammengefasst: Auf der Brustkrebszelllinie MCF-7 und der Lungenkrebszelllinie NCI460 konnte jeweils dreifach erhöhte Zytotoxizität gegenüber dem natürlichen *Goniothalamin* [(*R*)-**1a**] mit dem (*Z*)-konfigurierten Derivat (*R*)-(*Z*)-**1a** festgestellt werden (Abbildung 11B).^[294]

Rahman et al. griffen das (*Z*)-Derivat von **1a** acht Jahre später wieder auf, um eine Struktur-Aktivitätsbeziehung verschiedener *Goniothalamin*-Derivate aufzuzeigen. Dabei fiel neben der unterschiedlichen Zytotoxizität von synthetischem und isoliertem Naturstoff auch hier eine doppelt so starke Hemmung des Zellwachstums von Leukämiezellen (Jurkat E6.1) durch das racemische (*Z*)-*Goniothalamin* [*rac*-(*Z*)-**1a**] auf (Abbildung 11C).^[244] Neben den (*E*)/(*Z*)-Derivaten wurden von anderen Arbeitsgruppen auch verschieden substituierte und reduzierte Verbindungen **13a**, **120**, **1d** und **1c** hergestellt. Ihre Zytotoxizität wurde auf acht humanen Krebszelllinien evaluiert, wobei hier lediglich fünf Zelllinien verbesserte Zytotoxizität der Derivate gegenüber dem Naturstoff (*R*)-**1a** zeigten. Ein im nanomolaren Bereich befindliches Potential zur Inhibierung der Zellproliferation resistenter Brustkrebszellen (NCI.ADR) zeigte das *para*-Methoxy-*Goniothalamin* (*S*)-**1e**. Es hat eine ungefähr 600-fach erhöhte Zytotoxizität im Vergleich zum (*R*)-konfigurierten Naturstoff (*R*)-**1a**. Das Cyclohexyl-Derivat (*S*)-**1d** zeigt bei der Hemmung des Wachstums von Melanomzellen (UACC.62) ein siebenfach besseres Potential als (*R*)-**1a**. Zum Erstaunen der Autoren zeigte das Enantiomer des Naturstoffs [(*S*)-**1a**] bei Leberkrebszellen (786.0) eine 1600-fach erhöhte Zytotoxizität (4 nM), was auch mit dem Cyclohexyl-Derivat (*S*)-**1d** erzielt werden konnte (5 nM). Bei der Eierstockkrebszelllinie OVCAR03 konnte ebenfalls mit dem Cyclohexyl-Derivat (*S*)-**1d** ein sechsundzwanzigfach höheres Potenzial zur Inhibierung der Zellproliferation getestet werden im Vergleich zum Naturstoff (*R*)-**1a**.



(*R*)-Goniotalamin
(*R*)-1a



116

117

118

119

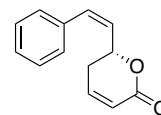
Kasaplar et al. (2009)

Prostatakrebszelllinie (PC-3)
Brustkrebszelllinie (MCF-7)
metastasierende Prostatakrebszelllinie (DU-145)
metastasierende Prostatakrebszelllinie der Lymphknoten (LNCAP)

IC₅₀ Werte (μM)

	PC-3	MCF-7	DU-145	LNCAP
(<i>R</i>)-1a	4.0	19.0	12.0	28.0
116	0.8	2.6	-	-
117	0.13	2.6	-	-
118	0.05	0.44	-	-
119	3.0	12.0	11.0	19.0

B



(*R*)-(Z)-1a

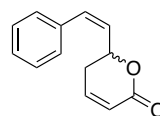
de Fatima et al. (2005)

Brustkrebszelllinie (MCF-7)
Lungenkrebszelllinie (NCI460)

IC₅₀ Werte μM

	MCF-7	NCI460
(<i>R</i>)-1a	10.5	6.4
(<i>R</i>)-(Z)-1a	3.3	1.8

C



rac-(Z)-1a

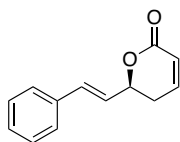
Rahman et al. (2013)

Leukämiekrebszelllinie (Jurkat E6.1)

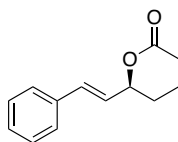
IC₅₀ Werte (μM)

	Jurkat E6.1
(<i>R</i>)-1a	22.0
rac-(Z)-1a	12.0

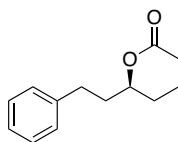
D



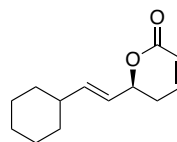
(*S*)-Goniotalamin
(*S*)-1a



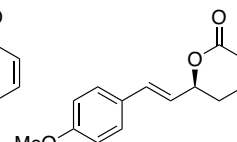
(*S*)-13a



(*S*)-120



(*S*)-1d



(*S*)-1c

de Fatima et al. (2006)

resistente Brustkrebszelllinie (NCI.ADR)
Melanom Zelllinie (UACC.62)
Nierenkrebszelllinie (786.0)
Eierstockkrebszelllinie (OVCAR03)
Darmkrebszelllinie (HT-29)

IC₅₀ Werte (μM)

	NCI.ADR	UACC.62	786.0	OVCAR03	HT-29
(<i>R</i>)-1a	2.3	17.4	6.4	39.0	4.2
(<i>S</i>)-1a	23.5	27.6	0.004	17.0	22.5
(<i>S</i>)-13a	0.1	5.5	19.0	3.5	8.5
(<i>S</i>)-120	>100	>100	>100	>100	1.9
(<i>S</i>)-1d	19.4	2.4	0.005	1.5	>100
(<i>S</i>)-1c	0.004	5.9	7.4	20.8	28.2

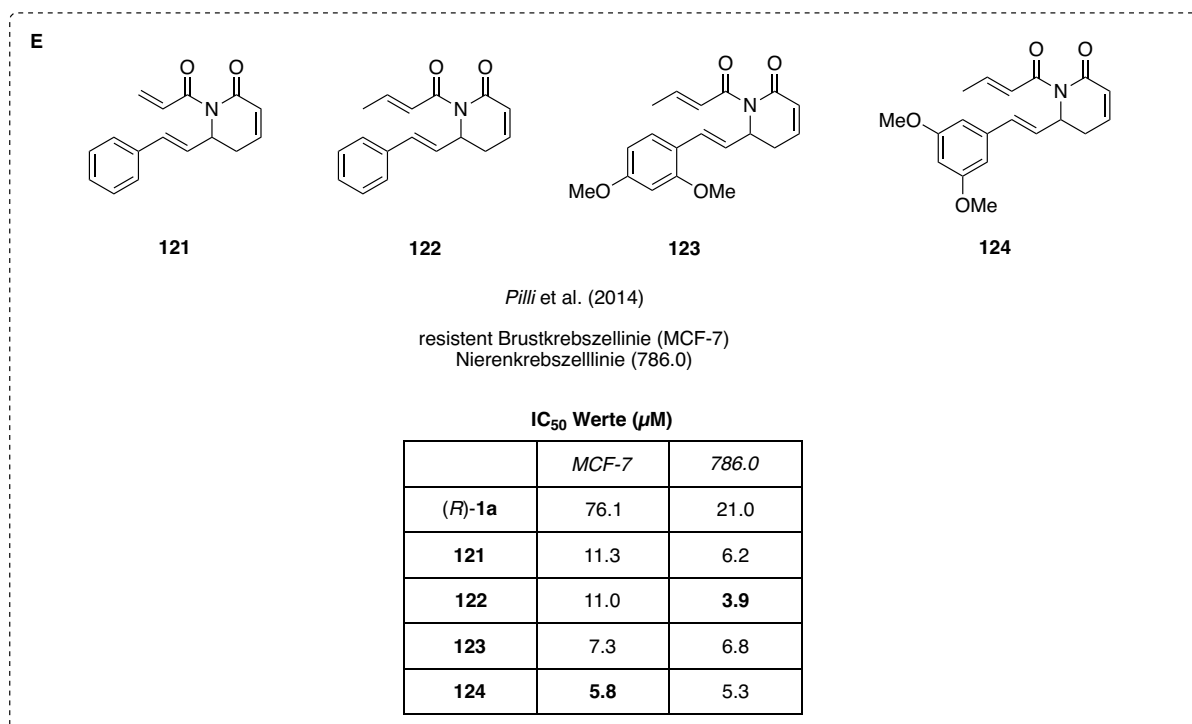


Abbildung 11. Zusammenfassung verschiedener *Goniothalamine*-Derivate und deren Zytotoxizitäten gegenüber humanen Krebszelllinien. A) Bicyklo-Derivate **116-119** von Kasaplar et al. (2009); B) und C) (*Z*)-*Goniothalamine* (**1a**) Derivate von de Fatima und Rahman; D) *Goniothalamine*-Derivate **13a**, **120**, **1d** und **1e** von de Fatima et al.; E) *N*-Acetylierte Aza-*Goniothalamine* **121-124** von Pilli et al.

Das reduzierte (*S*)-Derivat des *Goniothalamins* (*S*)-**120** zeigte lediglich auf der Darmkrebszelllinie HAT-29 antikanzerogene Aktivität, welche doppelt so hoch war, wie die des Naturstoffs (*R*)-**1a**. Zusammengefasst konnten die Autoren acht *Goniothalamine*-Derivate synthetisieren, welche zum Teil nanomolare IC₅₀-Werte lieferten. Sowohl fluoridierte als auch nitrierte Derivate hingegen zeigten keine verbesserte Zytotoxizität (Abbildung 11D).^[234] Einen innovativen Ansatz für neue *Goniothalamine*-Derivate veröffentlichten Pilli et al. 2014. Sie synthetisierten *N*-acetylierte Aza-*Goniothalamine*, von denen vier Verbindungen **121-124** ein im Vergleich zum natürlichen *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**] sieben- bis dreizehnfach erhöhtes Potenzial gegenüber humanen Brustkrebszellen (MCF-7) und ein drei- bis fünffach erhöhtes Potenzial zur Zellwachstumshemmung gegenüber Nierenkrebszellen (786.0) zeigen (Abbildung 11E).^[295] Es wurden ebenfalls CF₃-^[296] und Epoxid-*Goniothalamine*-Derivate^[297] synthetisiert und ihre biologische Aktivität im Vergleich zum Naturstoff **1a** evaluiert. Dabei konnten jedoch keine Verbesserungen gezeigt werden.

Zusammengefasst zeigen diese Beispiele, dass *Goniothalamine* (**1a**) und seine Derivate selbst in Konzentrationen im nanomolaren Bereich^[234] eine hohe Zytotoxizität gegen eine Vielzahl an Tumorzelllinien entfalten und deswegen einen vielversprechenden Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Chemotherapeutika darstellen.

3. 2. Isocumarine

3. 2. 1. Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese

Die Isocumarine **125** sind Konstitutionsisomere des Cumarins (**126**), einem 1,2-Benzopyron. Allgemein sind sie Bizeklen aus einem α -Pyron-Ring (6-Ring-Lacton) fusioniert in 5,6-Position mit einem Benzol-Ring. In der Natur kommen sie auch als 3,4-Dihydro-isocumarine **5** vor (Abbildung 12).

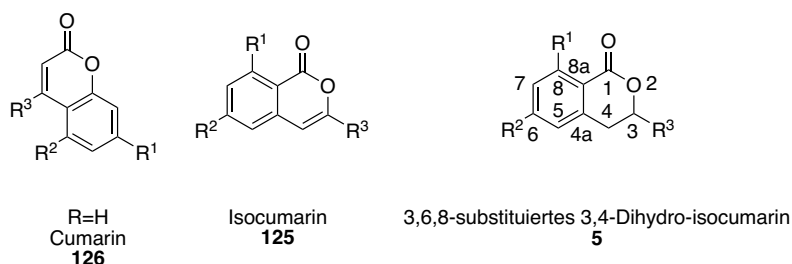
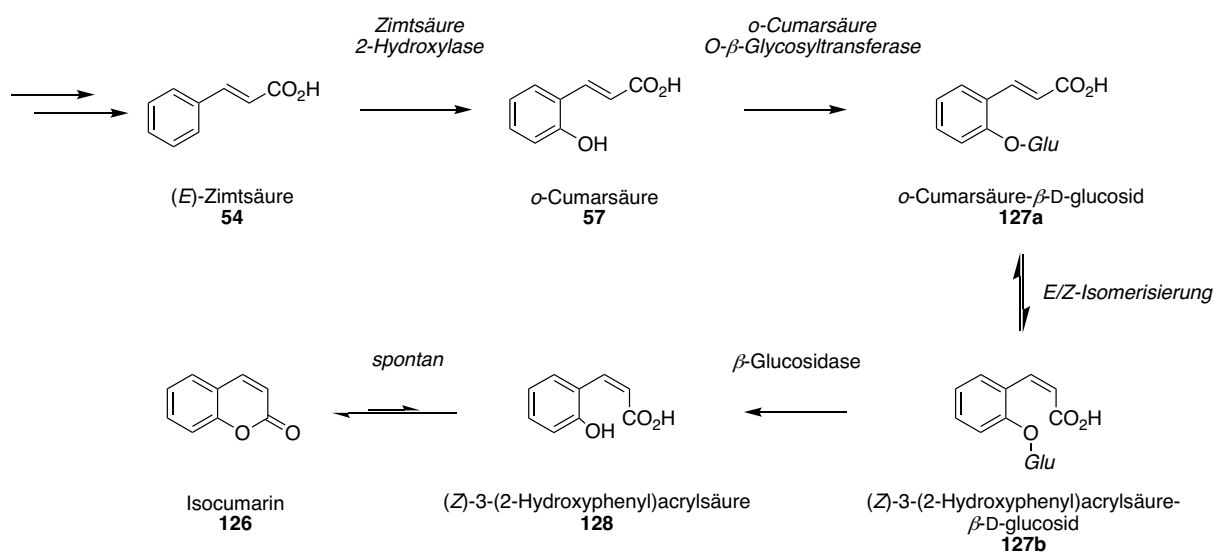


Abbildung 12. Übersicht über die Struktur von Cumarinen **126**, Isocumarinen **125** und 2,4-Dihydro-isocumarinen **5**.

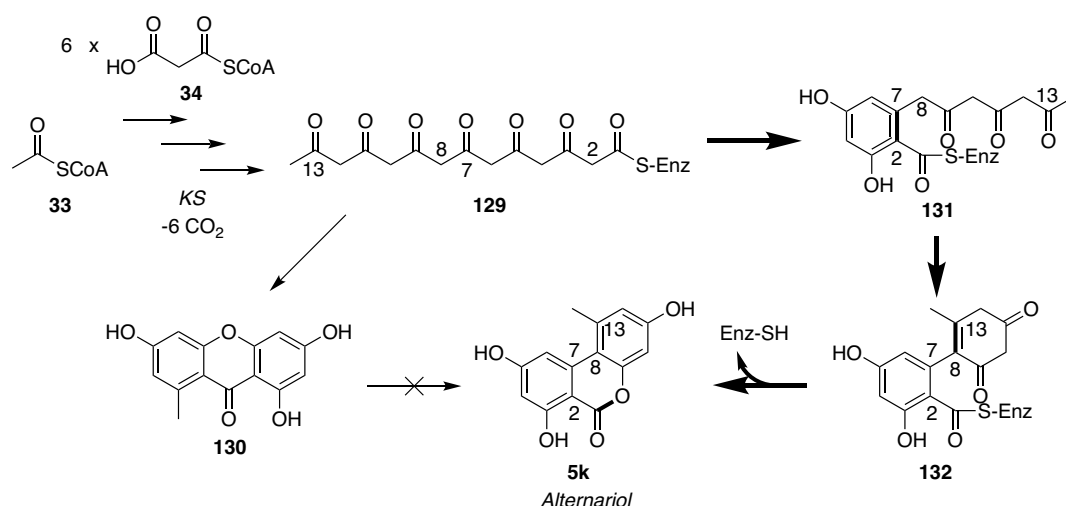
Neben den Pilzen kommen Isocumarine auch in höheren Pflanzen und Bakterien vor. In der Natur sind selten unsubstituierte Isocumarine zu finden, meistens haben sie Sauerstoff-Substituenten in 6- (R^2) oder 8-Position (R^3). Dies ist auf ihren Ursprung in der Phenylpropanoidbiosynthese und damit auf die diesem zugrundeliegenden Acetat-Einheiten zurückzuführen (vgl. Schema 2). Substitution an den restlichen Positionen wird in der Biosynthese durch Oxygenierung oder Alkylierung vorgenommen.^[298] In Pflanzen spielen Cumarine eine zentrale Rolle als sekundäre Pflanzenstoffe bei der Verteidigung gegen Pathogene, der Antwort auf Umwelteinflüsse, Regulation von oxidativem Stress und der Hormonregulation.^[299] Ihnen wird allgemein eine mannigfaltige biologische Aktivität nachgesagt, auf die an ausgewählten Beispielen in Kapitel 3. 2. 3. näher eingegangen wird. Sie werden unter anderem in der Nahrungs- und Futtermittelindustrie, der Kosmetikindustrie und der Pharmaindustrie eingesetzt.^[300, 301]



Schema 12. Postulierte Biosynthese des unsubstituierten Isocumarins **126** in *Mellilotus alba*.

Obwohl die Isocumarine solch vielfältige Eigenschaften besitzen, ist relativ wenig zu ihrer genauen Biosynthese bekannt. Wie in Schema 2 beschrieben, werden sie über den Phenylpropanoidweg ausgehend von L-Phenylalanin (**49**) und (*E*)-2-Cumarsäure (**57**) gebildet. Die ersten mechanistischen Untersuchungen für diesen Weg wurden bereits vor über fünfzig Jahren durchgeführt.^[302] In Schema 12 ist der postulierte Biosyntheseweg für das unsubstituierte Isocumarin **126** aus dem weißen Steinklee (*Mellilotus alba*) abgebildet. Über den Shikimatweg und L-Phenylalanin (**49**) wird die (*E*)-Zimtsäure (**54**) gebildet. Diese stellt den Ausgangspunkt für die Biosynthese dar. Durch Hydroxylierung in der *ortho*-Position der (*E*)-Zimtsäure (**54**) durch die Zimtsäure-2-Hydroxylase^[303] entsteht die *ortho*-Cumarsäure (**57**). Diese kann von einer *o*-Cumarsäure-O- β -Glycosyltransferase^[304] durch Transfer einer Glycosyleinheit von UDP-Glucose in das entsprechende (*E*)-Glucosid **127a** überführt werden. Durch eine *E/Z*-Isomerisierung der Doppelbindung entsteht das entsprechende (*Z*)-Glucosid **127b**. Für die Isomerisierung gibt es sowohl Hinweise auf einen rein photochemischen Vorgang, als auch auf Enzymkatalyse durch eine Licht-induzierte Isomerase.^[305] Das (*Z*)-Glucosid **127b** wird von der β -Glucosidase^[306] zur entsprechenden (*Z*)-3-(2-Hydroxyphenyl)acrylsäure (**128**) hydrolysiert, welche durch spontane intramolekulare Veresterung zum Isocumarin **126** lactonisiert.^[307]

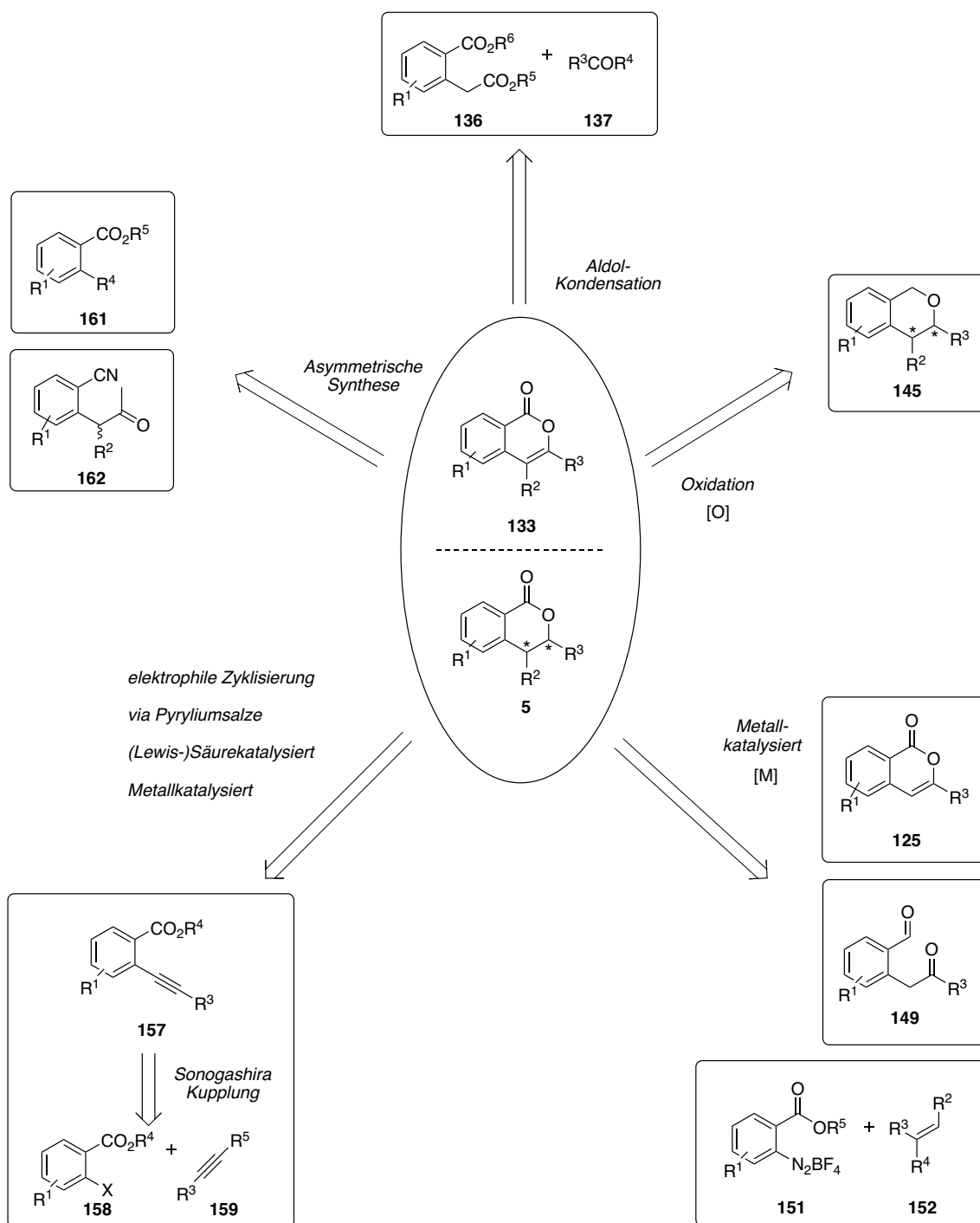
Ein trizyklisches Isocumarin stellt das *Alternariol* (**5k**) dar. Es kann aus Schimmelpilzen der *Alternaria* Gattung isoliert werden und ist ein Mykotoxin.^[308] Es wird in den Pilzen durch die Polyketidbiosynthese aus Acetyl-CoA **33** und Malonyl-CoA **34** hergestellt, was sein Substitutionsmuster erklären lässt. Zuerst wird ein Acetyl-CoA **33** mit sechs Malonyl-CoA **34** Einheiten in sechs durch Ketosynthasen (KS) katalysierten Kondensationsreaktionen mit anschließenden Decarboxylierungen zu einem Heptaketid **129** verlängert. Der postulierte Mechanismus beschreibt, dass das Heptaketid **129** in zwei Schritten zyklisiert. Dabei war lange Zeit ungewiss, welche Zyklisierung als erstes stattfindet. So ist es möglich, dass erst eine Aromatisierung durch die Kondensation der Positionen C-2 und C-7 und anschließend eine Zyklisierung der C-8- und C-13-Kohlenstoffatome mit anschließender Lactonisierung und Freisetzung des Enzyms stattfindet.^[309, 310] Ebenso bestand die Möglichkeit einer vorangehenden Kondensation von C-8 und C-13 mit anschließender Zyklisierung von C-2 und C-7 zum aromatischen Ring und anschließender Lactonisierung und Enzymfreisetzung.^[311] Alternativ wurde ein Mechanismus über ein Xanthon **130** postuliert, welches entweder durch eine Retro-Aldol Reaktion oder oxidative Spaltung zum *Alternariol* (**5k**) führt. Über Experimente mit isotoopenmarkiertem Natriumacetat konnte dieser Mechanismus jedoch ausgeschlossen werden.^[312] Der Biosyntheseweg verläuft nach heutigem Wissen über eine erste Zyklisierung zwischen den Positionen C-2 und C-7 des Heptaketids **129** zum aromatischen Zwischenprodukt **131**, anschließender Kondensation zwischen C-13 und C-8 zum Intermediat **132** und abschließender Lactonisierung unter Freisetzung des kondensierenden Enzyms (Ketosynthase, KS). Abschließend findet eine Oxidation zum *Alternariol* (**5k**) statt (Schema 13).^[313]



Schema 13. Schematische Darstellung der Biosynthese des *Alternariols* **5k** aus einem Molekül Acetyl-CoA **33** und sechs Malonyl-CoA-Einheiten **34** über den Polyketidbiosyntheseweg (CoA: Coenzym A; Enz-S: kondensierendes Enzym; KS: Ketosynthase).

3. 2. 3. Chemische Synthese von Isocumarinen

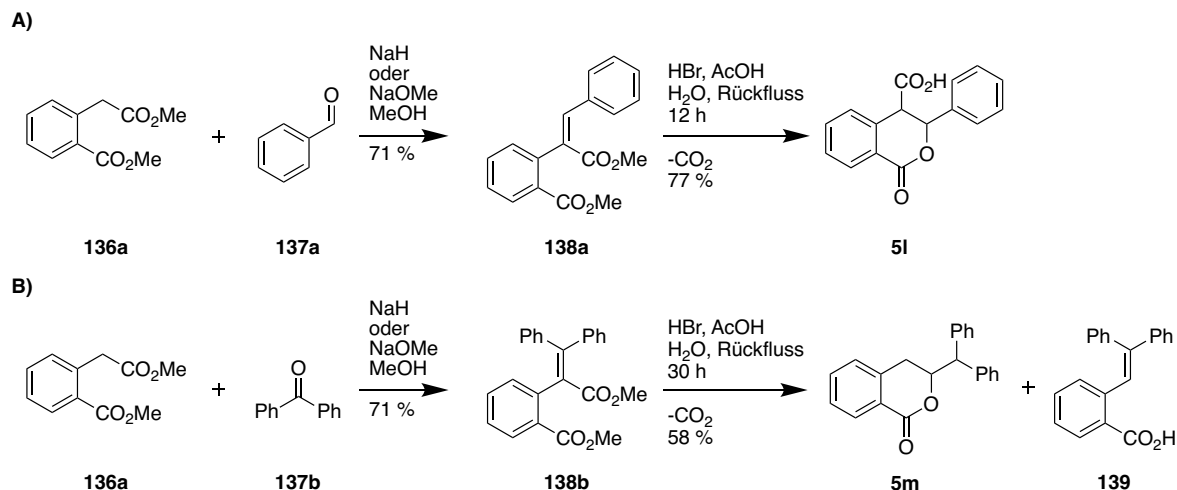
In der Literatur sind eine Vielzahl an Synthesen für Cumarine beschrieben. Die meisten beschäftigen sich dabei mit der Synthese der 1*H*-Isochromen-1-one **134** und der 1,2-Benzopyrone **126**.^[314, 315] Hier soll nun ein Überblick über Synthesen zu 3,4-Dihydroisocumarinen **5** gegeben werden. Der Aufbau des Pyran-2-on-Ringes erfolgt dabei meist nach den in Abschnitt 3. 1. 2. beschriebenen Methoden zur Pyran-2-on Synthese. Interessant sind hier die verschiedenen Vorläufer. Eine ausgewählte Übersicht verschiedener 3,4-Dihydroisocumarin **5** Synthesen ist in Schema 14 dargestellt.



Schema 14. Übersicht über verschiedenen Methoden zur Synthese von 3,4-Dihydro-isocumarinen **5** und 1*H*-Isochromen-1-onen **134**.

Eine der am längsten bekannten Methoden zur Isocumarin Synthese ist die Aldol-Typ Kondensation (Schema 14).^[316] Eine Abwandlung der Aldol-Kondensation stellt die *Stobbe*-Reaktion dar. Hier werden Homophthalsäure-Derivate **136** mit einem Aldehyd oder Keton **137** zum entsprechenden α,β -ungesättigten Kondensationsprodukt **138** umgesetzt und dieses kann anschließend zum entsprechenden 3,4-substituierten Isocumarin **5** zyklisieren. Zum Teil geschieht dies unter Decarboxylierung, sodass das in 4-Position unsubstituierte Kondensationsprodukt **125** entsteht. Ein Beispiel ist in Schema 15 dargestellt. Benzaldehyd (**137a**) kann mit Homophthalsäuredimethylester (**136a**) durch Natriummethanolat oder Natriumhydrid zum α,β -ungesättigten Kondensationsprodukt **138a** umgesetzt werden,

welches mit starken Säuren zum entsprechenden Isocumarin **5l** reagieren kann. Verwendet man Benzophenon (**137b**) anstatt Benzaldehyd (**137a**), so wird das decarboxylierte zyklische Produkt **5m** zusammen mit der Carbonsäure **139** gebildet. Die Reaktion erfolgt nicht stereoselektiv.^[317]

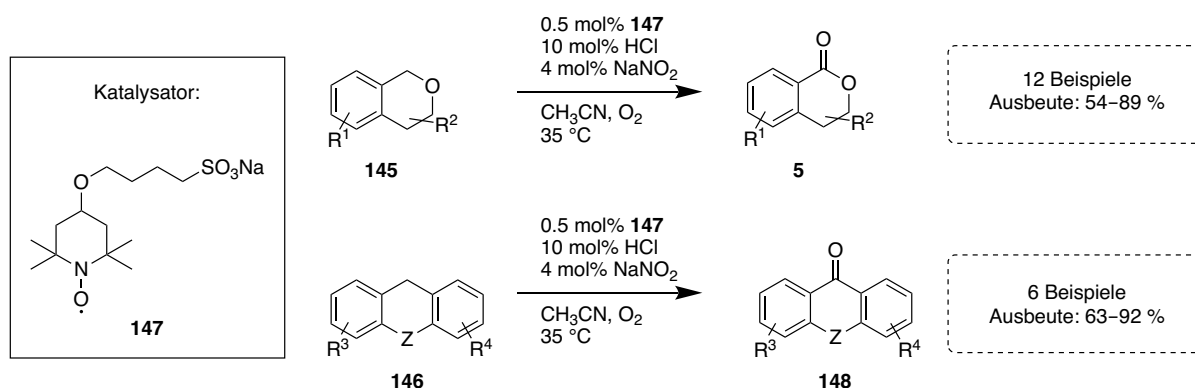


Schema 15. Stobbe-Reaktion von Homophthalsäuredimethylester (**136a**) zum entsprechenden Isocumarin **5l** und **5m** über die Kondensationsprodukte **138**.

Alternativ kann auch eine *Claisen* Kondensation der Homophthalsäure-Derivate **136** mit Ameisensäure- **140** oder Oxalsäure-Derivaten **141** durchgeführt werden. Die *Claisen*-Kondensation ist der von der Natur verwendete Reaktionstyp zur Kondensation zweier Acyl-Einheiten mittels Ketosynthese (KS) in der Fettsäure- und Polyketidbiosynthese.^[171, 318] Die Homophthalsäure (**136**) kann auch mit Zinkborhydrid in Anwesenheit von Trifluoressigsäure selektiv zum entsprechenden Alkohol reduziert werden und zyklisiert spontan zum Isocumarin **5**.^[319] Eine Alternative stellt eine *Passerini*-Aldol Sequenz dar. Ausgehend von 2-Carboxybenzaldehyd (**142**), Isocyaniden **143** und Arylglyoxal-Derivaten **144** konnten *Ma et al.* zeigen, dass Isocumarine **5** mit verschiedenen Substitutionsmustern an 3- und 4-Position abhängig vom Lösungsmittel entstehen können.^[320]

Eine schon sehr lange bekannte Reaktion ist die Oxidation von Isochromanen **145** (Schema 14). Zum Teil bis heute werden dafür die Oxidationsmittel Seldioxid,^[321] Chromtrioxid^[321, 322] oder Mangandioxid^[323, 324] verwendet. Es wurden jedoch auch unzählige Alternativen entwickelt, wobei gerade in den letzten fünf Jahren große Fortschritte erzielt wurden. Ein Beispiel ist die Oxidation von Isochromanen **145** mit molekularem Sauerstoff, katalysiert durch einen Cobalt(III)-Komplex,^[325] katalysiert von *N*-Hydroxyphthalimid (NHPI)^[326] oder photokatalytisch.^[327] Außerdem konnte gezeigt werden, dass mit Kaliumpermanganat,^[328] unterstützt durch Ultraschall und Kupfersulfat-Pentahydrat,^[329] mit Salpetersäure,^[330] mit *tert*-Butylhydroperoxid, katalysiert durch Eisen^[331] oder Kupfer,^[332, 333] mit Cobalt(II)perchlorat,^[334] mit einem heterogenen Mineral-Cobalt-Katalysator,^[335] mit einem *N*-heterozyklischen Carben (NHC)^[336] oder durch sichtbares Licht mit einem Iridium(III)-Komplex^[337] oder Riboflavintetraacetat und einem nicht-Häm-Eisen-Katalysator-Komplex^[338] die Oxidation von Isochromanen **145** durchgeführt werden kann. Die meisten dieser Beispiele oxidieren jedoch lediglich das unsubstituierte Isochroman **145** ($R^1 = R^2 = H$).

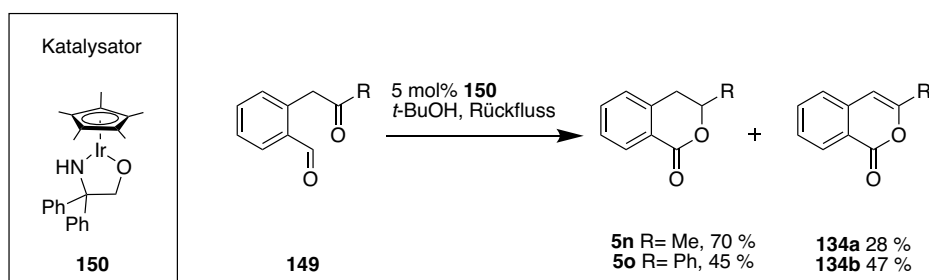
Aufgrund dieser Vielzahl an Möglichkeiten soll hier nun ein Beispiel speziell zur Oxidation von substituierten Isochromanen **145** näher beschrieben werden (Schema 16). Die Methode von Wang und Li beschäftigt sich mit der Oxidation von unterschiedlich substituierten Isochromanen **145** und Xanthen-Derivaten **146** durch molekularen Sauerstoff und mit Hilfe eines wiederverwertbaren, von TEMPO abgeleiteten Organokatalysators **147**. Den Cokatalysator stellen HCl oder NaNO₂ dar. Die Autoren konnten damit insgesamt zwölf Isocumarine **124** und sieben Xanthone **148** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Sie zeigten außerdem, dass im Falle des (*S*)-3-Methyl-isochromans **145a** (*ee* 96 %) als Edukt der Enantiomerenüberschuss unter den Reaktionsbedingungen erhöht wird (Produkt *ee* 99 %).^[339]



Schema 16. Oxidation von Isochromanen **145** und Xanthenen **146** durch den von TEMPO-abgeleiteten Organokatalysator **147**, cokatalysiert durch HCl und NaNO₂.

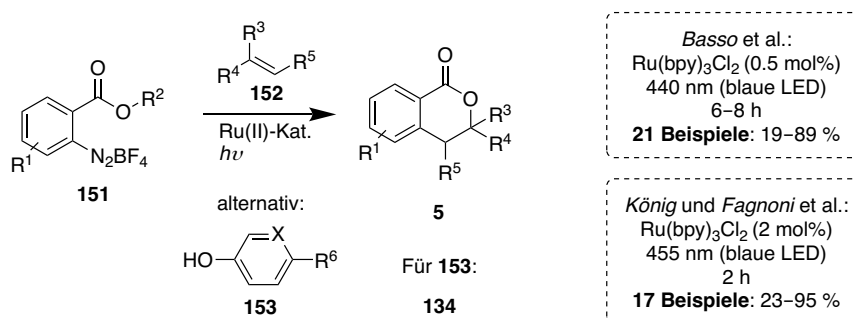
Zusätzlich zu diesen chemischen Methoden gibt es Ansätze zur enzymatischen Oxidation von Isochromanen **145** zu den entsprechenden Isocumarinen **5**. Einen ersten Ausgangspunkt stellt die enzymatische Oxidation von Isochroman **145** durch Gentili und Galli mit einer Laccase und TEMPO dar, wobei sie lediglich eine Ausbeute von 10 % erzielen konnten.^[340] Außerdem können Monooxygenasen genutzt werden. Hier stellt die Arbeit von Gotor mit einer durch Baeyer-Villiger Monooxygenasen katalysierten regioselektiven, kinetischen Racematspaltung von Indanonen einen Zugang zu Isocumarinen **5** mit guten Enantiomerenüberschüssen dar.^[217] Eine chemoenzymatische Methode zur stereoselektiven Synthese von *iso*-Curmarinen **124** entwickelten Kurtán *et al.* 2007. Dabei führten sie eine kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole durch, welche anschließend zum entsprechenden Isochroman **145** zyklisiert wurden und subsequent mit dem Jones-Reagenz oder DMDO (Dimethyldioxiran)^[341] zum korrespondierenden Isocumarin **5** oxidiert werden konnten.^[342] Diese Ansätze sind im Gegensatz zu den chemischen Methoden stereoselektiv.

Eine weitere gängige Methode zur Synthese von Isocumarinen **5** stellen Metall-katalysierte Reaktionen dar (Schema 14). Nennenswert ist die von Suzuki *et al.* entwickelte Methode zur Synthese von Isocumarinen **134** und 3,4-Dihydro-isocumarinen **5** über eine intramolekulare Tishchenko-Reaktion von δ -Ketoaldehyden **149**. Katalysiert wird die Reaktion von einem Iridium-Komplex **150** (Schema 17).^[343] Ausgehend von δ -Ketoaldehyden **149** können alternativ unter Ruthenium-Hydrid-Katalyse Lactone verschiedener Ringgrößen und Substitutionsmuster hergestellt werden.^[344]



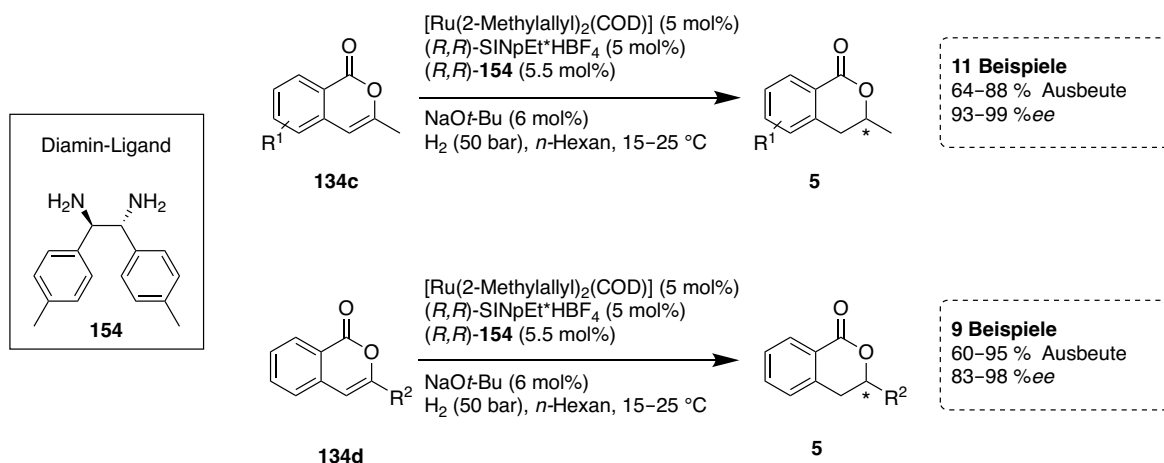
Schema 17. Synthese von 3,4-Dihydro-isocumarinen **5** und Isocumarinen **134** in einer *Tischtschenko*-Reaktion.

Eine weitere nennenswerte Methode stellt die Ruthenium(II)-katalysierte, photokatalytische *Meerwein*-Synthese von Isocumarinen **5** dar. Diese wurde 2017 nahezu zur gleichen Zeit von den Arbeitsgruppen um *Basso* und *König* mit *Fagnoni* entwickelt. Ausgehend von Diazoniumsalzen unterschiedlich substituierter Anthranilsäuren **151** mit diversen Alkenen **152** und Heteroaromaten **153** konnten mit einem Ruthenium(II)-Katalysator und blauem Licht in moderaten bis sehr guten Ausbeuten 3- und 3,4-substituierte Isocoumarine **5** synthetisiert werden (Schema 18).^[345, 346] Alternativ konnten *Obushak et al.* zeigen, dass die *Meerwein*-Arylierung in einer Ein-Topf-Reaktion von Diazoniumbromiden mit unterschiedlichen Olefinen unter Kupfer(I)-Katalyse ablaufen kann.^[347] Eine verwandte Reaktion stellt die Palladium-katalysierte *Heck-Matsuda* Reaktion dar, welche ebenfalls erfolgreich 3,4-Dihydro-isocoumarine **5** hervorbringen kann.^[348] All diese Ansätze sind jedoch nicht stereoselektiv.

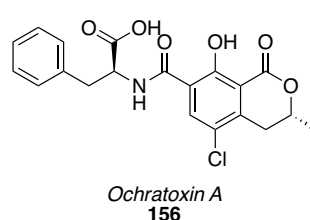
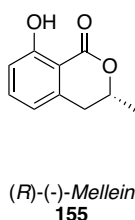


Schema 18. Ruthenium(II)-katalysierte Meerwein-Reaktion von Diazoniumsalzen **151** mit Olefinen **152** und Heteroaromaten **153** zu den entsprechenden Isocumarinen **5** und **134**.

Für die nicht stereoselektive Synthese von Isocumarinen **5** gibt es noch viele weitere Metall-katalysierte Methoden. Interessant sind jedoch die wenigen Ansätze, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, um stereoselektiv Isocoumarine **5** zu generieren. Eine innovative Methode wurde beispielsweise von der Arbeitsgruppe um *Frank Glorius* entwickelt. Die Autoren nutzten die nicht-chiralen Isochromane **134** und hydrierten diese selektiv mit einem Ruthenium-NHC Katalysator mit chiralem Diamin-Liganden **154** (Schema 19). Unter anderem konnte die Arbeitsgruppe die Naturstoffe (*R*)-(-)-*Mellein* **155** und das *Orchatoxin A* **156** mit dieser Methode herstellen.^[349]



Naturstoffe



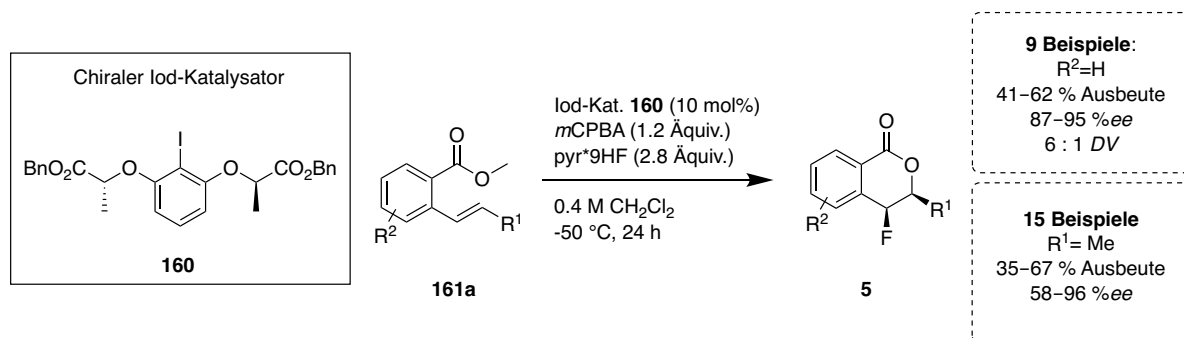
Schema 19. Stereoselektive Hydrierung der Isochromane **134** mit einem Ruthenium-NHC-Katalysator mit Diamin Ligand **154** zu den entsprechenden Isocumarinen **5** und den Naturstoffen **155** und **156**.

Eine weitere in der Literatur vielfältig zu findende Methode stellt die Nutzung von Alkinen als Produkte aus der *Sonogashira*-Kupplung^[350] dar (Schema 14). Beispielsweise kann die Zyklisierung des Alkins **157** unter *Lewis*-Säure Katalyse^[351] stattfinden, in Anwesenheit eines Rhodium(I)-, ^[352] Palladium(II)- ^[353] oder Gold(I)-Katalysators.^[354] Verwendet man ionische Flüssigkeiten wie 1-Butyl-3-methylimidazolhydroxid [(BmIm)OH], so kann man von der iodierten Benzoesäure **158** ausgehend mit einem Alkin **159** direkt zu den Isochromanen **134** gelangen.^[355, 356] Auch Palladium auf Kohle (Pd/C) katalysiert die direkte Kupplung von diversen substituierten *ortho*-Iodbenzoesäuren **158a** mit terminalen Alkinen **159**.^[357] Zusätzlich findet man in der Literatur elektrophile Zyklisierungen des *Sonogashira*-Produktes **157** zum entsprechenden Isochroman **134**.^[358-360]

Die bisher vorgestellten Methoden bringen in den wenigsten Fällen stereoselektiv die Isocumarine **5** hervor. Die asymmetrische Synthese der Isocumarine **5** stellt eine Herausforderung dar, weshalb bis jetzt nur relativ wenige Methoden etabliert werden konnten. Für die Synthese von beispielsweise Naturstoffen oder Pharmazeutika ist es jedoch unabdingbar enantiomerenreine Produkte generieren zu können. Im Folgenden sollen einige bisher sehr erfolgsversprechende asymmetrischen Methoden beschrieben werden.

Eine 2016 veröffentlichte Methode von *Eric N. Jacobsen* zur asymmetrischen Synthese von Isocumarinen **5** nutzt HF-Pyridin als nucleophile Fluorid-Quelle, einen chiralen Iod-Katalysator **160** und *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) als Oxidationsmittel zur Lactonisierung mit gleichzeitiger Fluorierung von Benzoesäure-Derivaten **161a**. Die Gruppe konnte insgesamt fünfundzwanzig in 4-Position fluorierte und in 3-Position unterschiedlich substituierte Isocumarine **5** mit moderaten Ausbeuten von 35–67 % und guten Enantiomerenüberschüssen bzw. Diastereomeren-Verhältnissen synthetisieren (Schema

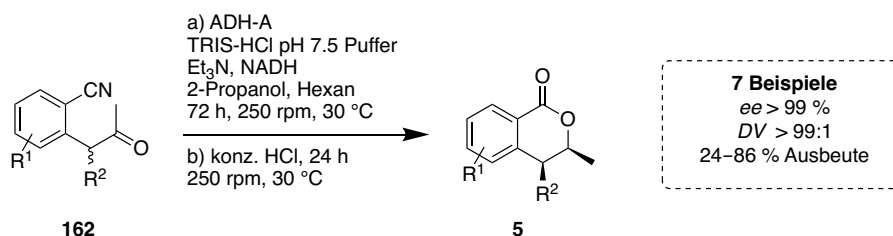
20).^[361] In vorangegangenen Arbeiten wurden elektrophile Fluor-Quellen genutzt, wobei die entsprechenden *iso*-Benzofuranone hergestellt werden konnten.^[362, 363]



Schema 20. Stereoselektive Synthese von Isocumarinen **5**, ausgehend von Benzoessäuremethylester **161**, katalysiert durch einen chiralen Iod-Katalysator **160**, *m*CPBA als Oxidationsmittel und HF*Pyridin.

Mit einem chiralen hypervalenten Iod(III)-Katalysator konnten *Fujita et al.* ebenfalls aus dem Benzoessäuremethylester **161a** die entsprechenden 3,4-substituierten Isocumarine **5** in moderaten bis guten Enantiomerenüberschüssen und Ausbeuten synthetisieren.^[364]

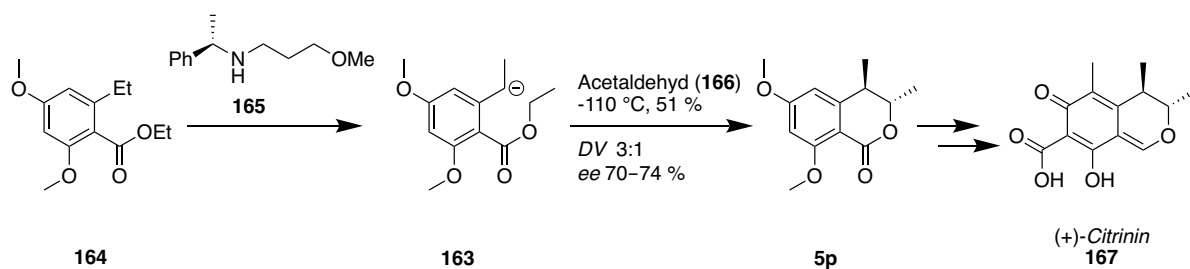
Einen chemoenzymatischen Ansatz zur Isocoumarin **5** Synthese etablierten *Gotor-Fernández et al.* Ausgehend von einem racemisch vorliegenden Keton **162** kann dieses in einer Eintopf-Sequenz mit einer Alkoholdehydrogenase aus *Rhodococcus ruber* (ADH-A) und basischer Katalyse, gefolgt von einer intramolekularen Zyklisierung unter sauren Bedingungen, zum entsprechenden 3,4-substituierten Isocoumarin **5** reagieren. Dabei handelt es sich bei dem reduktiven Schritt durch die ADH um einen dynamisch kinetischen reduktiven Prozess (Schema 21).^[365]



Schema 21. Stereoselektive chemoenzymatische Synthese von 3,4-substituierten Isocumarinen **5** ausgehend von einem racemischen Gemisch des Ketons **162**.

Einen weiteren enzymatischen Ansatz stellt die Verwendung von P450-BM3 Monooxygenasen dar. Hier können *ortho*-Propylbenzoessäure-Derivate **161b** durch eine Monooxygenase in die korrespondierenden 3-Methyl-isocumarine **5** umgewandelt werden. Bislang ist die Substratazeptanz jedoch limitiert und der Enantiomerenüberschuss für eine präparative Anwendung nicht ausreichend hoch genug.^[366]

Einen schon sehr lange bekannten Ansatz zur asymmetrischen Synthese von 3,4-substituierten Isocumarinen **124k** stellte 1987 *James Staunton* vor. Er konnte das Anion **163** aus 2-Ethyl-4,6-dimethoxybenzoessäureethylester (**164**) mit Hilfe der chiralen Base **165** generieren, welches er mit Acetaldehyd (**166**) bei -110 °C zum entsprechenden 6,8-Dimethoxy-3,4-dimethylisochroman-1-on (**124k**) umsetzen konnte. Das Diastereomerenverhältnis von 3 : 1 war ausreichend um mit dem gewünschten Diastereomer erfolgreich die asymmetrische Synthese des (+)-*Citrinins* (**167**) durchzuführen (Schema 22).^[367]



Schema 22. Asymmetrische Synthese von (+)-Citrinin **167** und damit verbundener stereoselektiver Synthese des Isocumarins **5p**, ausgehend von 2-Ethyl-4,6-dimethoxybenzoesäureethylester (**164**).

3. 2. 3. Biologische Aktivität von Isocumarinen

Die biologischen Eigenschaften der 3,4-Dihydro-isocumarine **5** und 1*H*-Isochromen-1-one **134** sind so vielfältig wie deren unterschiedliche Strukturen, Vorkommen und Synthesen.^[368] Beispielsweise ist eine wichtige Funktionen der Isocumarine **5** die Inhibierung diverser Proteasen,^[369] unter anderem der Serin-Proteasen,^[370, 371] welche an einer Vielzahl wichtiger physiologischer Prozesse beteiligt sind. Außerdem inhibieren sie die Produktion des β -Amyloid Peptids,^[372] welches in senilen Plaques zu finden ist, die in Verbindung mit der *Alzheimer* Erkrankung stehen. Zusätzlich sind antiangiogenetische Eigenschaften festgestellt worden.^[133, 373] Auch eine Inhibierung der Cholesterinesterase^[374] zur Senkung des Cholesterinspiegels, antivirale,^[135, 375-377] antibiotische,^[378-381] antimykotische^[382, 383] und entzündungshemmende^[384] Aktivitäten konnten aufgezeigt werden. Zudem wurden Isocumarine bei einer Reihe von Tests auf Zytotoxizität, gegen Malaria^[385] und gegen Tuberkulose^[385] positiv getestet.^[131, 132]

Hier sollen nun fünf Isocumarine **5** und ihre mannigfaltige biologische Aktivität näher beschrieben werden. Eines der simpelsten Isocumarine stellt *Mellein* **5q** dar (Abbildung 13). Es konnte 1933 erstmals aus dem Pilz *Aspergillus melleus* isoliert und charakterisiert werden.^[386] Ihm konnten beispielsweise die Hemmung der HCV-Protease (Hepatitis C Virus),^[387] antibiotische^[388] und antimykotische^[389] Wirkung nachgewiesen werden. *Mellein*-Derivate sind die *Angelicoine* A und B **5r** und **5d**, welche aus den Wurzeln der Pflanze *Pleurosporum angelicoides* des Himalaya Gebirges isoliert werden können (Abbildung 13). Sie werden in der Naturheilkunde gegen Typhus, Durchfallerkrankungen und zur Fiebersenkung verabreicht.^[22, 390]

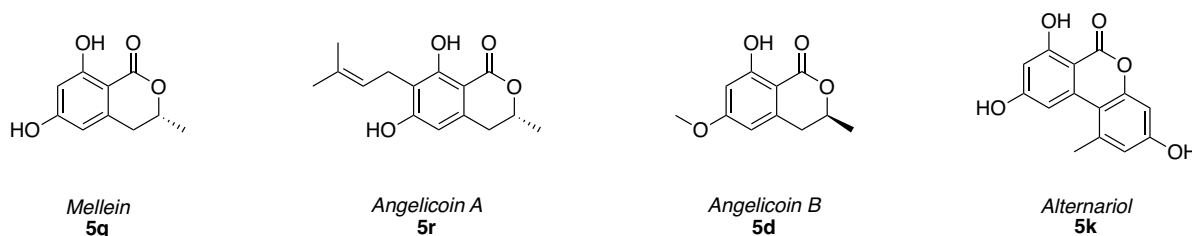


Abbildung 13. Chemische Struktur der drei Naturstoffe *Mellein* (**5q**), *Angelicoin* A (**5r**), *Angelicoin* B (**5d**) und *Alternariol* (**5k**).

Alternariol (**5k**) ist ein trizyklisches Pflanzenpathogen, welches beispielsweise Blattverlust bei Pflanzen verursacht (Abbildung 13).^[308, 391] Es kann aus Pilzen verschiedener *Alternaria*

Gattungen isoliert werden. Ihm und seinen Derivaten werden unterschiedliche biologische Aktivitäten zugeschrieben, beispielsweise eine antibiotische und antimykotische Wirkung, sowie Zytotoxizität gegen verschiedene humane Krebszellen.^[392] *Alternariol* (**5k**) kann weltweit in verschiedenen Getreiden und Früchten gefunden werden, was auf Grund seiner biologischen Aktivität nicht unbedenklich für die menschliche Gesundheit ist. Beispielsweise wurde in *in vitro* Assays herausgefunden, dass *Alternariol* (**5k**) DNA-Schäden durch Einzel- und Doppelstrangbrüche verursachen kann. Diese können durch die Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies (ROS) oder Interaktion mit der DNA-Topoisomerase hervorgebracht werden.^[393-395] Die Doppelstrangbrüche, welche durch die Hemmung der DNA-Topoisomerase im Translations- und Replikationsprozess hervorgerufen werden, aktivieren den DNA-Reparaturmechanismus, welcher zu einer Arretierung des Zellzyklus in der G₂-Phase führt, was reduzierte Zellproliferation in Säugetierzellen hervorruft.^[396, 397] Außerdem konnte beobachtet werden, dass bei längere Exposition mit *Alternariol* (**5k**) eine Differenzierung der Zellen stattfand, beispielsweise wurden polyploide Zellen und Zellen mit atypischen Zellkernen gefunden.^[397] Zusätzlich konnte in Makrophagen das vermehrte Auftreten von Autophagozytose und eine beschleunigte Seneszenz der dem *Alternariol* (**5k**) ausgesetzten Zellen beobachtet werden.^[398]

Ein weiteres Beispiel ist der marine Naturstoff *Psymberin* (**168**), auch *Irciniastatin A* genannt.^[399-406] Er wurde 2004 unabhängig von den beiden Arbeitsgruppen um Crews^[404] und Pettit^[405] aus den marinen Schwämmen *Psammocinia* sp. und *Ircinia ramosa* isoliert. Nachdem die erste Strukturaufklärung durchgeführt worden war, wurden die beiden Naturstoffe als Diastereomere eingestuft und unterschiedlich benannt. Ein Jahr nach der Isolation wurde die erste Totalsynthese von *de Brabander et al.* veröffentlicht, welcher die Stereochemie der beiden Naturstoffe aufklärte und dabei deren identische Struktur feststellte.^[401] Die Zytotoxizität des *Psymberins* (**168**) wurde auf 60 verschiedenen menschlichen Krebszelllinien getestet. Dabei konnten nanomolare LC₅₀-Werte auf verschiedenen Melanom-, Brustkrebs- und Darmkrebszelllinien für *Psymberin* (**168**) und *Irciniastatin B* **169** festgestellt werden (LC₅₀ < 2.5 · 10⁻⁹ M).^[404, 405] Durch die Synthese verschiedener *Psymberin*-Analoga wurde eine Struktur-Aktivitätsbeziehung erstellt, sodass die Wichtigkeit der verschiedenen Strukturelemente evaluiert werden konnte (Abbildung 14).^[407] Der Naturstoff *Pederin* (**170**) hat das gleiche mittlere Strukturgerüst wie *Psymberin* (**168**). Es ist selbst zytotoxisch.^[408] Um die Rolle der Dihydro-isocumarin Einheit und der restlichen Strukturelemente für die Zytotoxizität des *Psymberins* (**168**) zu ermitteln, synthetisierten *de Brabander et al.* verschiedene *Psymberin*-Analoga **171-174**, welche aus verschiedenen Einheiten des *Psymberins* (**168**) und *Pederin* (**170**) zusammengesetzt sind. Strukturell fehlen dem *Psympederin* (**171**) die Dihydro-isocumarin Einheit des *Psymberins* (**168**) und die Pyran-Einheit des *Pederins* (**170**). Die biologische Aktivität des Analogons **171** ist auf den getesteten humanen Krebszelllinien im Durchschnitt 1000-fach geringer im Vergleich zum Naturstoff **168**. Auch sein C-8 Epimer zeigt eine deutlich geringere Toxizität als *Psymberin* (**168**) selbst.^[409] Die Arbeitsgruppe um Paul E. Floreancig synthetisierte ebenfalls *Psymberin*-*Pederin* Chimäre, von denen *Pedestatin* (**172**) sowohl die Dihydro-isocumarin Einheit des *Psymberins* (**168**) und die Pyran-Einheit des *Pederins* (**170**) beinhaltet. *Pedestatin* (**172**) zeigte auf einer humanen Darmkrebszelllinie (HCT116) eine zehnfach verbesserte Aktivität (IC₅₀: 0.004 nM) im Vergleich zum Naturstoff **168** (IC₅₀: 0.052 nM) und

eine 100-fach erhöhte Aktivität im Vergleich zu *Pederin* (**170**) (IC_{50} : 0.6 nM).^[402] Dies lässt darauf schließen, dass die Dihydro-isocumarin Einheit des *Psymberins* (**168**) und die Pyran-Einheit des *Pederins* (**170**) essentiell für die Zytotoxizität der Verbindungen sind.

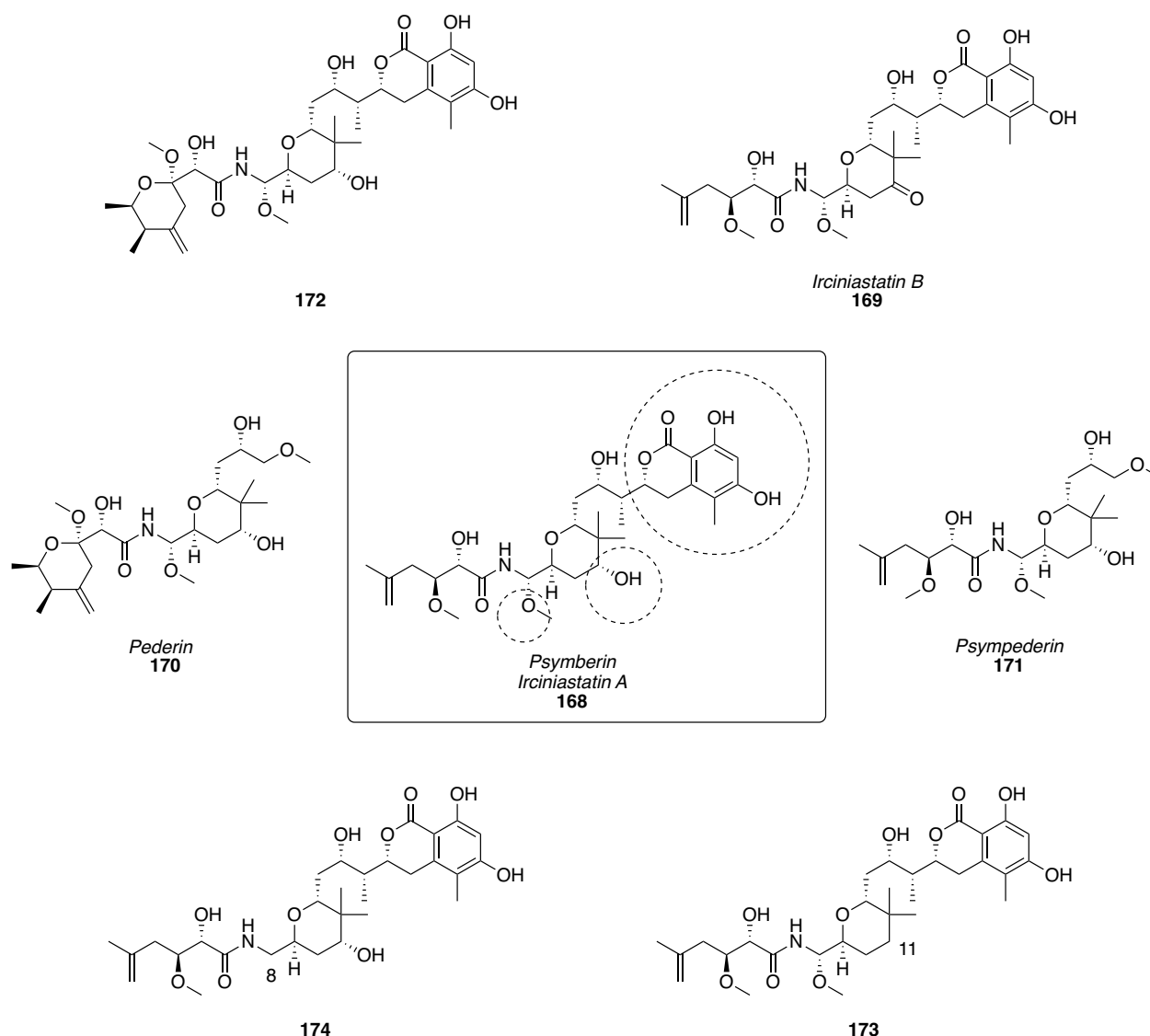


Abbildung 14. *Psymberin* **168** und Derivate **160-174**.

Um die Rolle der einzelnen Substituenten des *Psymberins* (**168**) zu evaluieren, eruierten *Floreancig et al.* und *Seidel-Dugan et al.* eine Reihe von *Psymberin*-Derivaten mit unterschiedlichen Substitutionsmustern im Bezug auf ihre biologische Aktivität (Abbildung 14). Eine dabei hergestellte Verbindung ist Verbindung **173**. Diese trägt keine Substituenten an Position C-11. Auf allen neun getesteten unterschiedlichen humanen Krebszelllinien zeigte dieses Derivat **173** eine höhere antiproliferierende Wirkung als das *Psymberin* (**168**).^[410] Die biologischen Daten für das an C-11 oxidierte *Ircinistatin B* (**169**) zeigen in allen Testreihen eine bessere Aktivität als das natürliche *Psymberin* (**168**).^[404, 405, 411] Dieses Ergebnis lässt schlussfolgern, dass der Substituent an C-11 Position keine zentrale Rolle für die biologische Aktivität besitzt. *Floreancig et al.* zeigten eine reduzierte biologische Aktivität von Derivat **174**, welchem die Methoxy-Gruppe der C-8-Position fehlt.^[402] Dies deutet auf eine wichtige Rolle des C-8-Substituenten hin. Ebenfalls scheint die Stereochemie des Substituenten eine

wichtige Rolle zu spielen.^[409] Weitere Modifikationen, wie eine Veränderung der terminalen Alken-Funktionalität und der Substituenten an Position C-4 und C-5, wurden von den Gruppen um *Seidel-Dugan* und *Iwabuchi* untersucht. Dabei wurde der terminalen Alken-Position wenig Flexibilität zum Erhalt der biologischen Aktivität eingeräumt. Sowohl eine Deletion des C-5-Substituenten, als auch eine Umkehr des Stereozentrums an C-4 reduzierten die biologische Aktivität drastisch, was auf essentielle Funktionalitäten hindeutet.^[410, 412]

3. 3. Naphthopyranone

3. 3. 1. Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese

Naphthopyranone **4** sind Trizyklen mit einem α -Pyron (δ -Lacton, Chromen-1-on (Abbildung 15). Sie können als um einen Benzolring erweiterte Isocumarine **5** angesehen werden. In der Natur kommen Naphthopyranone in verschiedenen Pilzen, Flechten und Pflanzen vor und können aus ihnen gewonnen werden.^[137, 413-415] Sie tragen meist Sauerstoffsubstituenten in Position C-7, C-9 und C-10, was ähnlich wie bei den Isocumarinen **5**, auf ihre Biosynthese über die Polyketidbiosynthese zurückzuführen ist. Zusätzlich liegen sie meist in der 3,4-Dihydro-Form vor und tragen einen Substituenten in der C-3-Position, wodurch ein Stereozentrum aufgebaut wird. Außerdem liegen sie des Öfteren als Dimer vor, wobei sie bevorzugt an C-6 oder C-8 verknüpft sind. Andere Verknüpfungen sind jedoch auch zu finden.^[413, 416] Durch eine symmetrische Verbrückung von C-6 zu C-6' wird eine chirale Achse in das Molekül eingeführt.

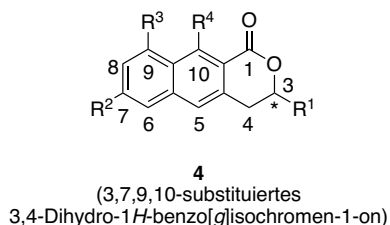
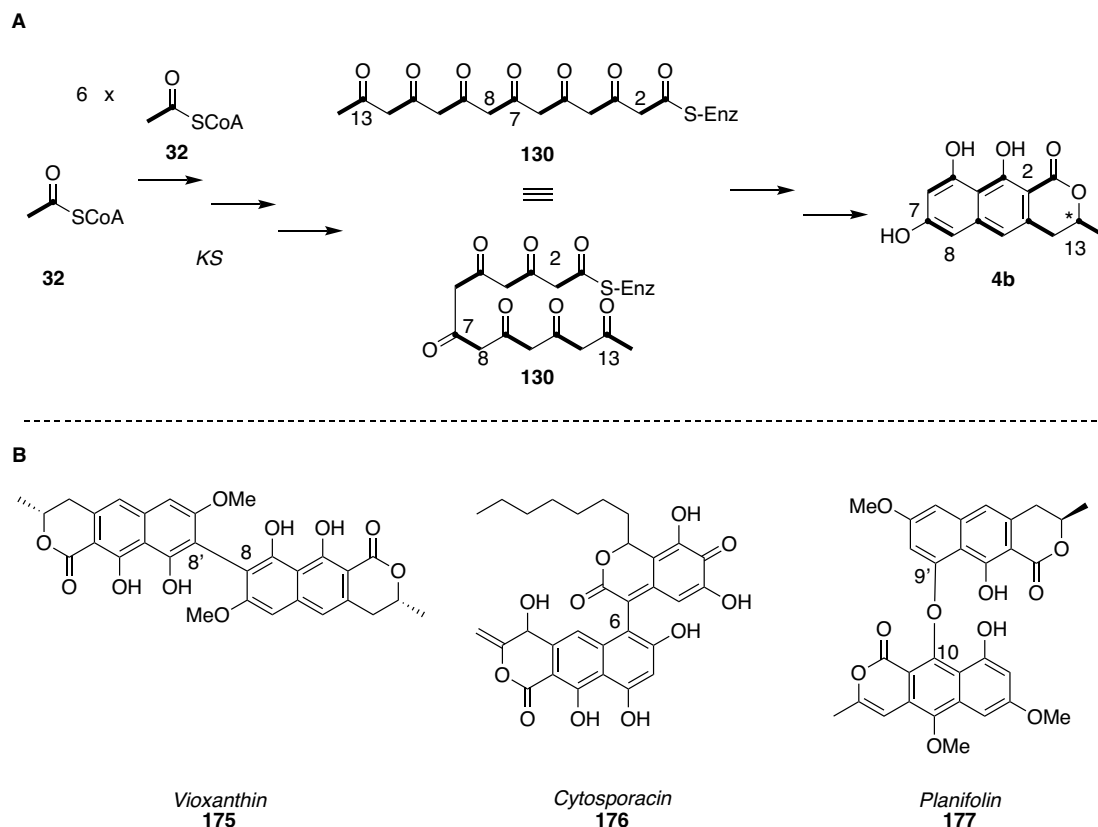


Abbildung 15. Chemische Struktur von Naphthopyranonen **4**.

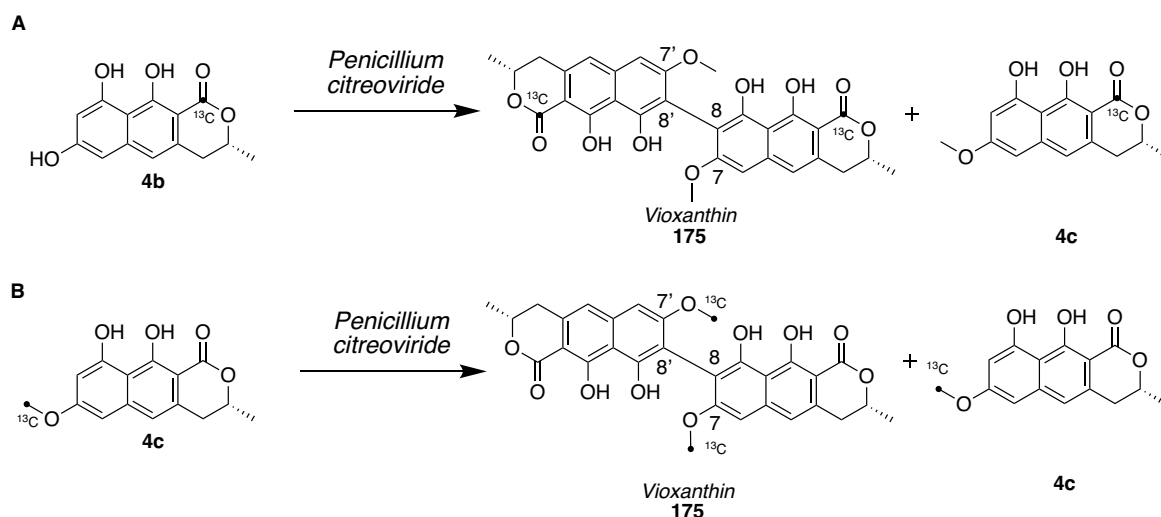
In der Natur gibt es eine Vielzahl unterschiedlich substituierter Naphthopyranone. In dieser Arbeit soll näher auf die an C-3, C-7, C-9 und C-10 substituierten Naphthopyranone **4** und zum Teil auf deren C-6 und C-8 Dimere eingegangen werden. Die Naphthopyranone **4** werden ähnlich wie die Isocumarine **5** und die δ -Lactone **1** über den Polyketidbiosyntheseweg aus sieben Acetyl-CoA-Einheiten **32** hergestellt (Schema 23A). Zur Biosynthese des an C-3 methylierten Naphthopyranons **4b** werden auf Acetyl-CoA **33** schrittweise mit Hilfe der Ketosynthase (KS) in einer *Claisen*-Typ Kondensation sechs weitere Acetyl-CoA-Einheiten **33** übertragen, sodass das Heptaketid **130** entsteht. Dieses führt in anschließenden Kondensationen und einer abschließenden Lactonisierung zum entsprechenden Naphthopyranon **4b** (Schema 23A).



Schema 23. A) Schematische Darstellung der Polyketidbiosynthese des Naphthopyranons **4b** (CoA: Coenzym A; S-Enz: kondensierendes Enzym; KS: Ketosynthase) (schwarze Punkt: ^{13}C -markiert, schwarzer Balken, eine Acetat-Einheit); B) Drei Naphthopyranon **4b** beinhaltende Naturstoffe **175-177**.

Die Aufklärung der Biosynthesewege erfolgte dabei dem Stand der Technik des jeweiligen Jahrzehnts gemäß. Früher fand hauptsächlich Isotopenmarkierung Verwendung, und heutzutage kommt häufig zusätzlich Enzymengineering zum Einsatz.^[157, 417-420] Das Grundgerüst des Naphthopyranon **4b** ist in einigen Naturstoffen zu finden, beispielsweise im *Vioxanthin* (**175**),^[36] *Cytosporacin* (**176**)^[421] oder *Planifolin* (**177**)^[136, 416] (Schema 23B). Die Arbeitsgruppe um *Haiyin He* konnte 2003 durch ^{13}C -Isotopenmarkierung in Kombination mit NMR-Experimenten herausfinden, dass Naphthopyranon **4b** aus sieben Acetyl-CoA **33** Einheiten besteht. Dafür wurde der *Cytosporacin* (**176**) produzierende Stamm *Cytospora rhizophorae* (ATCC38475) mit ^{13}C -markiertem Natriumacetat ($^{13}\text{CH}_3^{13}\text{COONa}$) fermentiert. Das daraus isolierte ^{13}C -markierte *Cytosporacin* (**176**) konnte in zwei aromatische Molekülteile aufgeteilt werden, von dem eines auf Naphthopyranon **4b** basiert. Nach Auswertung der ^{13}C -Kopplungskonstanten und Vergleich mit den Kopplungskonstanten des ^{13}C -markierten Natriumacetats konnten sieben Acetat-Einheiten in dem Naphthopyranon **4b** identifiziert werden.^[421] Die Arbeitsgruppe um *Michael Müller* beschäftigte sich mit der Synthese, Biosynthese und Aufklärung der absoluten Konfiguration von *Vioxanthin* (**175**), einem 8,8'-verknüpften Derivat des Naphthopyranos **4b**. Dabei wollten sie Erkenntnisse zur biosynthetischen Dimerisierung der zwei Naphthopyranon-Einheiten gewinnen. Zur Aufklärung des Mechanismus wurden zwei unterschiedlich ^{13}C -isotopenmarkierte Naphthopyranone **4b** und **4c** hergestellt. Naphthopyranon **4b** wurde am ^{13}C -1 markiert, Naphthopyranon **4c** wurde C-7-O ^{13}C markiert. Jedes der Naphthopyranone **4b** und **4c** wurden in zwei unabhängigen Ansätzen dem Kulturmedium von *Penicillium citreoviride* (ATCC

42743) beigemischt. Nach beendeter Fermentation wurden die Produkte isoliert und mittels NMR und Massenspektrometrie identifiziert (Schema 24). Das Experiment mit dem ^{13}C -1 markierten Naphthopyranon **4b** lieferte nach Fermentation zwei Produkte, zum einen den Naturstoff **175** mit einer Isotopenmarkierung am C-1 (20.2 % ^{13}C -markiert) und zum anderen das ^{13}C -1 einfach markierte Naphthopyranon **4c** (6.0 % ^{13}C -markiert) in einem Verhältnis von 1 : 2 (Schema 24A). Das zweite Fermentationsexperiment mit dem C-7-O $^{13}\text{CH}_3$ markierten Naphthopyranon **4c** lieferte die gleichen Produkte **4c** (16.6 % ^{13}C -markiert) und **175** (14.2 % ^{13}C -markiert). In diesem Fall wurde neben den beiden einfach C-7-O $^{13}\text{CH}_3$ markierten Produkten **175** und **4c** auch das doppelt markierte ^{13}C -1 und C-7-O $^{13}\text{CH}_3$ *Vioxanthin* (**175**) identifiziert (1.2 % ^{13}C -markiert) (Schema 24B). Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass in der Biosynthese des *Vioxanthins* (**175**) Naphthopyranon **4b** O-methyliert wird, wodurch semi-*Vioxanthin* (**4c**) entsteht, welches anschließend zum Naturstoff **175** dimerisiert wird. Eine direkte Dimerisierung von **4b** mit anschließender Methylierung konnte durch die Experimenten nicht nachgewiesen werden.^[36]



Schema 24. ^{13}C -Isotopenmarkierungs Experiment von M. Müller et al. *Penicillium citreoviride* wurde in zwei unabhängigen Experimenten mit den ^{13}C -markierten Naphthopyranonen **4b** und **4c** fermentiert, woraus die Produkte **4c** und **175** isoliert werden konnten.

Somit konnte von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen ein genauerer Einblick in die Biosynthese des *Vioxanthins* (**175**) durch Isotopenmarkierungs-Experimente gegeben werden.

3. 3. 2. Chemische Synthese von Naphthopyranonen

Obwohl die Naphthopyranone **4** mannigfaltig in der Natur vorkommen, sind in der Literatur wenige Synthesen beschrieben (Abbildung 16). Eine Möglichkeit Naturstoffe auf Naphthopyranon-Basis herzustellen ist die Semisynthese. Dabei wird ein Naturstoff isoliert und als Ausgangsmaterial für die Synthese eines weiteren Naturstoffs verwendet. Dies konnte die Arbeitsgruppe um Axel Zeeck 1979 am Beispiel des *Xanthomegnins* (**178**) aufzeigen. Er isolierte semi-*Vioxanthin* (**4c**) als Stoffwechselprodukt aus *Penicillium citreoviride* und setzte es in eine vierstufige Synthese zum *Xanthomegnin* (**178**) ein (Schema 25). Außerdem stellte er in weiteren Syntheseschritten Derivate her.

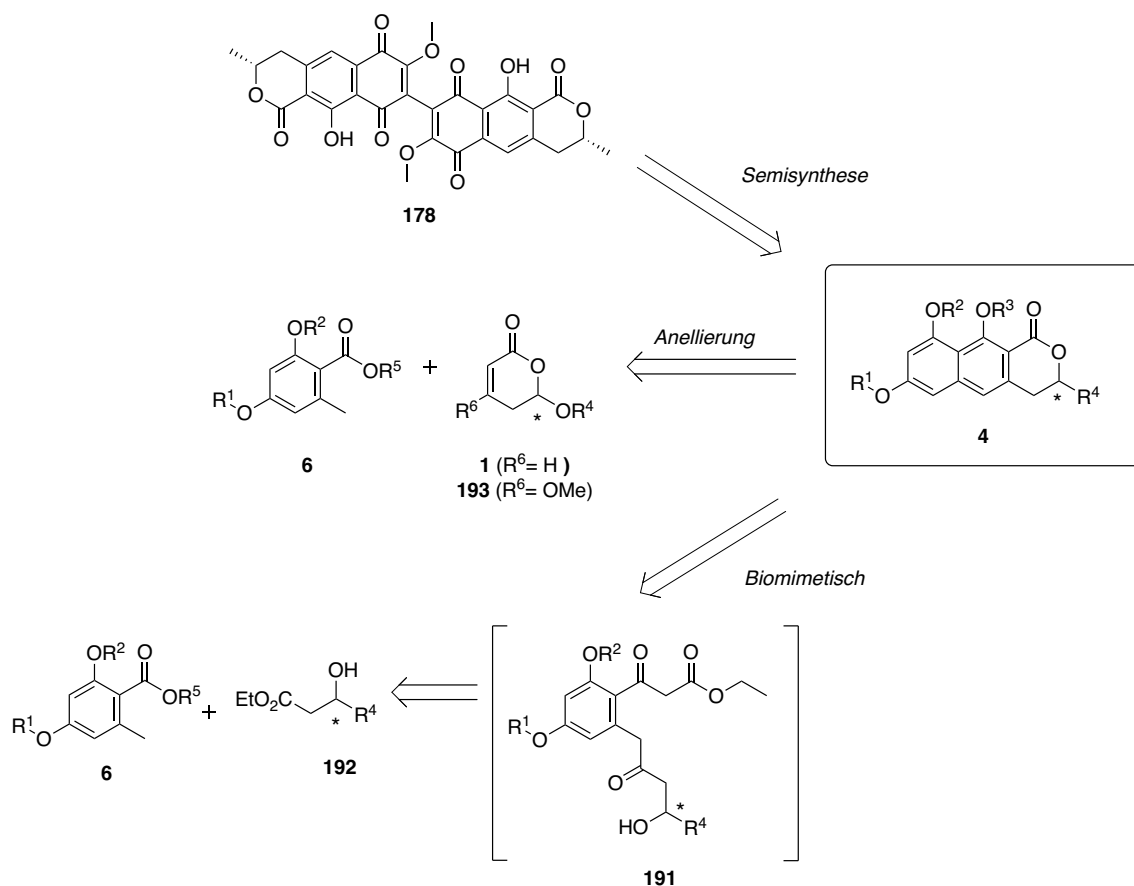
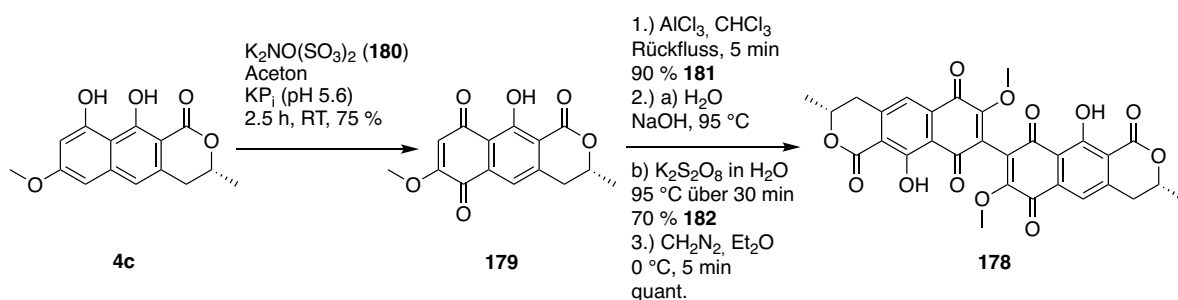


Abbildung 16. Übersicht über die verschiedenen Ansätze zur Synthese von Naphthopyranonen **4**.

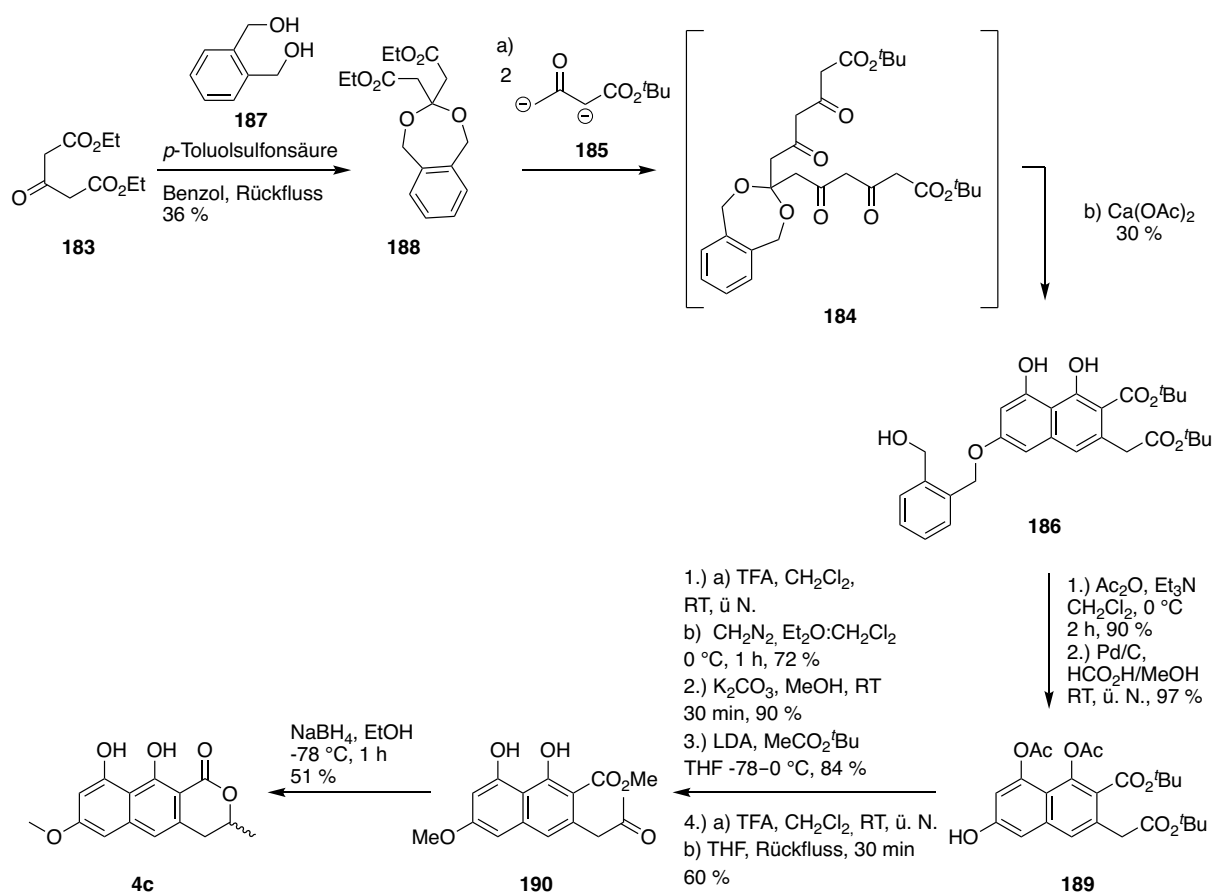
Ausgehend von (*R*)-semi-Vioxanthin (**4c**) wurde das Chinon semi-Xanthomegnin (**179**) mittels Fremy-Salz **180** [$K_2NO(SO_3)_2$] gewonnen. Durch Demethylierung des semi-Xanthomegnins (**179**) wurde das Chinon **181** hergestellt, welches mit Kaliumpersulfat/Natriumhydroxid dimerisiert werden konnte. Das entstandene Luteosporin (**182**) wurde mit Diazomethan methyliert, wodurch das dimere Xanthomegnin (**178**) gewonnen werden konnte (Schema 25).^[422]



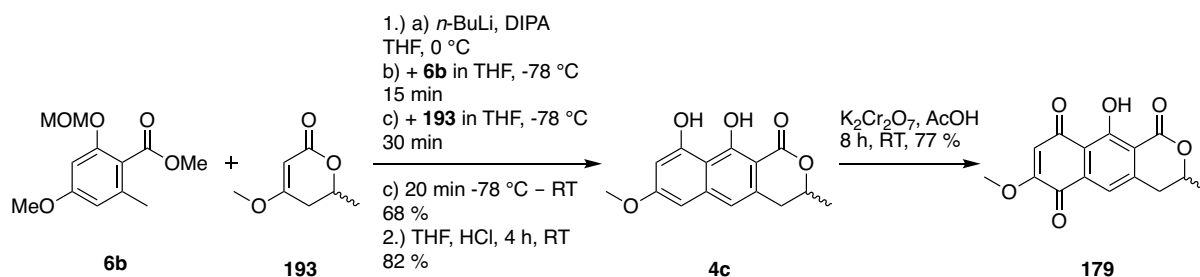
Schema 25. Semisynthese von Xanthomegnin (**178**) ausgehend von semi-Vioxanthin (**4c**) aus *Penicillium citreoviride*.

Die erste chemische Totalsynthese des semi-Vioxanthins (**4c**) konnte 1990 von der Arbeitsgruppe um Masahiko Yamaguchi publiziert werden. Angelehnt an die Biosynthese der Naphthopyranone **4** über den Polyketidweg wurde ausgehend von 3-Oxopentansäurediethylester **183** ein Polyketid **184** synthetisiert, welches zum gewünschten Trizyklus **4c** kondensiert wurde (Schema 26). Der Diester **183** konnte nicht direkt mit dem Dianion **185** zum gewünschten Naphthalin-Derivat **186** reagieren, weshalb erst eine

Acetalschützung mit dem Diol **187** durchgeführt werden musste. Das Acetal **188** konnte anschließend erfolgreich mit dem Dianion **185** und Calciumacetat zum entsprechenden Naphthalin-Derivat **186** über das Polyketid **184** umgewandelt werden. Nach anschließenden Schützungs-, Entschützungs-, Alkylierungs-, Umesterungs-, *Claisen*-Kondensations- und Decarboxylierungs-Reaktionen konnte das gewünschte Methylketon **190** gewonnen werden, welches durch Natriumborhydrid abschließend zum gewünschten semi-*Vioxanthin* (**4c**) reduziert werden konnte (Schema 26).^[423] Einen ähnlichen Ansatz über ein Polyketid **191** zur stereoselektiven Synthese von (*S*)-semi-*Vioxanthin*-9-O-Methylether **4d** konnten *Deshpanade et al.* 1996 aufzeigen (siehe Abbildung 16). Dabei gingen sie von einem Orsellinsäure-Derivat **6** aus, welches mit enantiomerenreinem (*S*)-3-Hydroxy-buttersäureethylester (**192**) reagiert und dadurch die Konfiguration des Stereozentrums für das Produkt vorgibt.^[424] Bereits drei Jahre zuvor konnte die Arbeitsgruppe um *Deshpanade* eine nicht-stereoselektive Synthese zum semi-*Vioxanthin* (**4c**) über eine *Staunton-Weinreb* Anellierung veröffentlichen. Dabei gingen sie von 4-Methoxy-2-methoxymethyl-6-methylbenzoesäuremethylester (**6b**) zusammen mit dem β -Methoxy-Lacton **193** aus. Durch Kondensation der beiden Verbindungen **6b** und **193** und anschließender Entschützung unter sauren Bedingungen lieferten sie semi-*Vioxanthin* (**4c**). Eine folgende Oxidation mit Kaliumdichromat ergab außerdem semi-*Xanthomegnin* (**179**) (Schema 27).^[425] Die Anellierungs-Reaktionen^[426] stellen neben den Semisynthesen und den biomimetischen Synthesen einen weiteren möglichen synthetischen Zugang zu den Naphthopyranonen **4** dar (Abbildung 16).



Schema 26. Erste biomimetische Totalsynthese von semi-*Vioxanthin* (**4c**) ausgehend von 3-Oxopentansäurediethylester **183** über das Polyketid **184**.



Schema 27. Darstellung von semi-Vioxanthin (**4c**) und semi-Xanthomegnin (**179**) aus Orsellinsäureester **6b** und β -Methoxy-Lacton **193**.

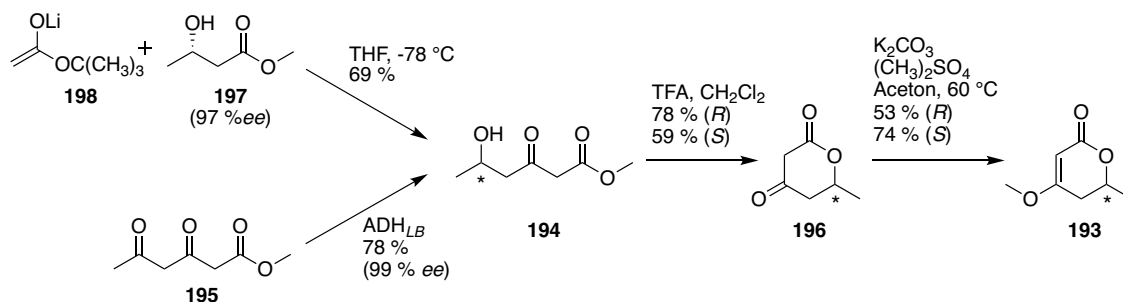
In den Anellierungs-Reaktionen wird das Orsellinsäure-Derivat **6** an der C-2-Methylgruppe deprotoniert und bildet das entsprechende Anion, welches mit α,β -ungesättigten Lactonen **1** oder **193** eine Sequenz von *Michael*-Addition und folgender *Dieckmann*-Kondensation durchlaufen kann, um die entsprechenden Naphthopyranone **4** hervorzubringen.^[426]

Die von *Deshpanade et al.* etablierte Anellierung wurde später zur stereoelektiven Synthese von (*R*)- und (*S*)-semi-Vioxanthin (**4c**) von der Arbeitsgruppe um *Michael Müller* aufgegriffen (Schema 28). Sie stellten die beiden enantiomeren β -Methoxy-Lactone (*R*)-**193** und (*S*)-**193** über die stereokomplementären Alkohole (*R*)-**194** und (*S*)-**194** her. Für das (*R*)-Enantiomer wurde 3,5-Dioxohexansäure-*tert*-butylester (**195**) als Edukt mit Hilfe der Alkoholdehydrogenase aus *Lactobacillus brevis* (ADH_{LB}) zum entsprechenden Alkohol (*R*)-**194** reduziert (*ee* > 99 %). Durch Umesterung mit Trifluoressigsäure wurde der Alkohol (*R*)-**194** zum Keto-Lacton (*R*)-**196** zyklisiert. Aus diesem konnte durch *O*-Methylierung mit Dimethylsulfat das enantiomerenreine Lacton (*R*)-**193** hergestellt werden. Das entsprechende (*S*)-konfigurierte Lacton (*S*)-**193** wurde durch eine *Claisen*-Kondensation vom kommerziell erhältlichen (*S*)-3-Hydroxybuttersäureethylester (97 %*ee*) (**197**) mit Essigsäure-*tert*-butylester (**198**) gewonnen und gemäß der Sequenz für die (*R*)-Verbindung in das korrespondierende (*S*)-Lacton (*S*)-**193** umgewandelt (Schema 28A). Beide Enantiomere (*R*)-**193** und (*S*)-**193** wurden anschließend in der sequentiellen *Michael*-Addition mit folgender *Dieckmann*-Kondensation mit einem Benzyloxymethyl-geschützten Orsellinsäure-Derivat **6c** eingesetzt. Im ersten Schritt wird dabei das Orsellinsäure-Derivat **6c** an der C-2-Methylgruppe durch LDA deprotoniert. Das gebildete Anion greift anschließend das Lacton **193** selektiv in β -Position an, wodurch ein intermediäres Enolat **199** entsteht, welches die Ester-Carbonylgruppe angreift und nach Erwärmen auf Raumtemperatur das gewünschte Ringsystem **200** bildet. Durch Entschützung wird semi-Vioxanthin (**4c**) in beiden Konfigurationen gewonnen (Schema 28B).^[427]

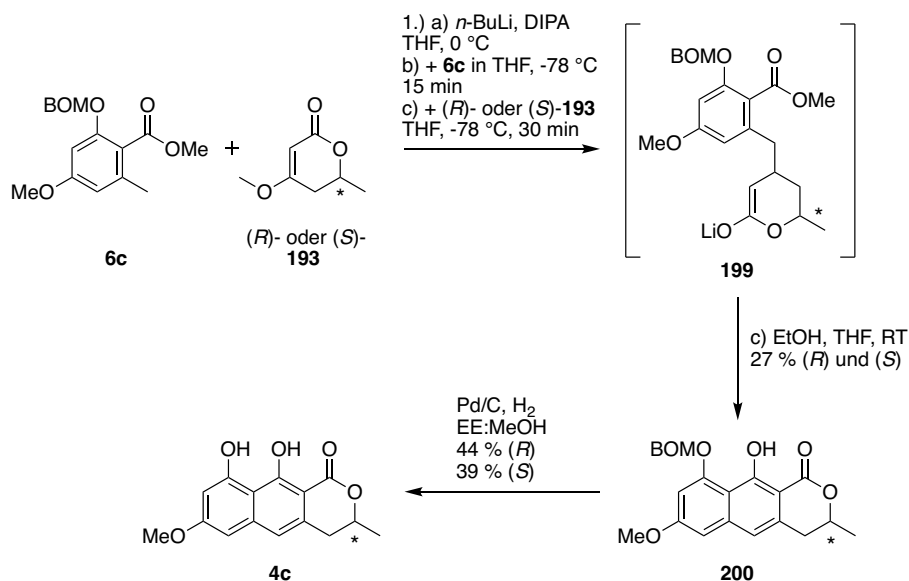
Analog zum semi-Vioxanthin (**4c**) wurde 2009 erstmals von der Arbeitsgruppe um *Christopher D. Donner* eine enantioselektive Synthese für das strukturell ähnliche semi-Viriditoxin (**4d**) veröffentlicht.^[428] Dieses Naphthopyranon **4d** aus dem Pilz *Aspergillus viridinutans* kommt wie das Vioxanthin (**175**) in dimerer Form vor und ist als Viriditoxin (**7a**) bekannt.^[139] Für die Synthese dimerisierter Naphthopyranone wie Viriditoxin (**7a**) und Vioxanthin (**175**) sind prinzipiell zwei Strategien in der Literatur beschrieben. Zum einen können Orsellinsäure-Derivate **6** dimerisiert werden und dann eine anschließende Anellierung an beiden Seiten des axial-chiralen Orsellin-Dimers **201** durchgeführt werden. Dieser Ansatz wurde beispielsweise von *Michael Müller et al.* für die Aufklärung der Biosynthese des Vioxanthins (**175**) angewendet (vgl. 3. 3. 1.) (Schema 28A).^[36] In vorangegangenen Arbeiten

wurde dafür sowohl die *Ullmann*-Kupplung zweier Iod-substituierter Orsellinsäuren **202** als auch oxidative Phenolkupplung der einfachen Orsellinsäure-Derivate **6** mit FeCl_3 für die Synthese dimerer Orsellinsäure-Derivate beschrieben.^[429, 430]

A



B

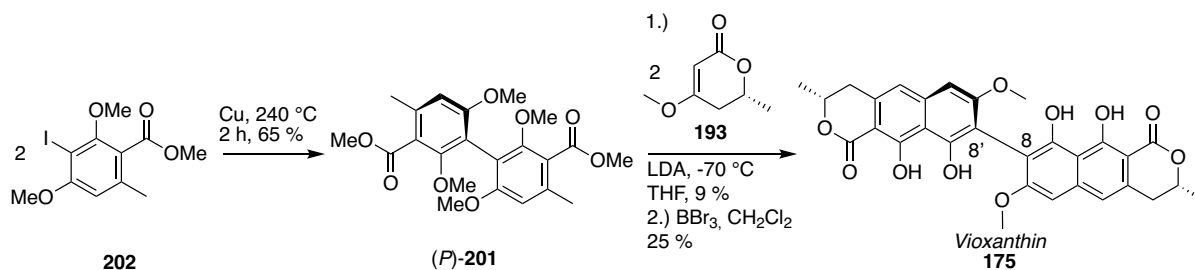


Schema 28. Stereoselektive Synthese beider Enantiomere des semi-*Vioxanthins* (**4c**) nach *M. Müller et al.* A) Stereoselektive Synthese beider Enantiomere des Lactons **193**; B) Sequentielle *Michael*-Addition mit anschließender *Dieckmann*-Kondensation zum gewünschten Naphthopyranon **4c** nach abschließender Entschützung.

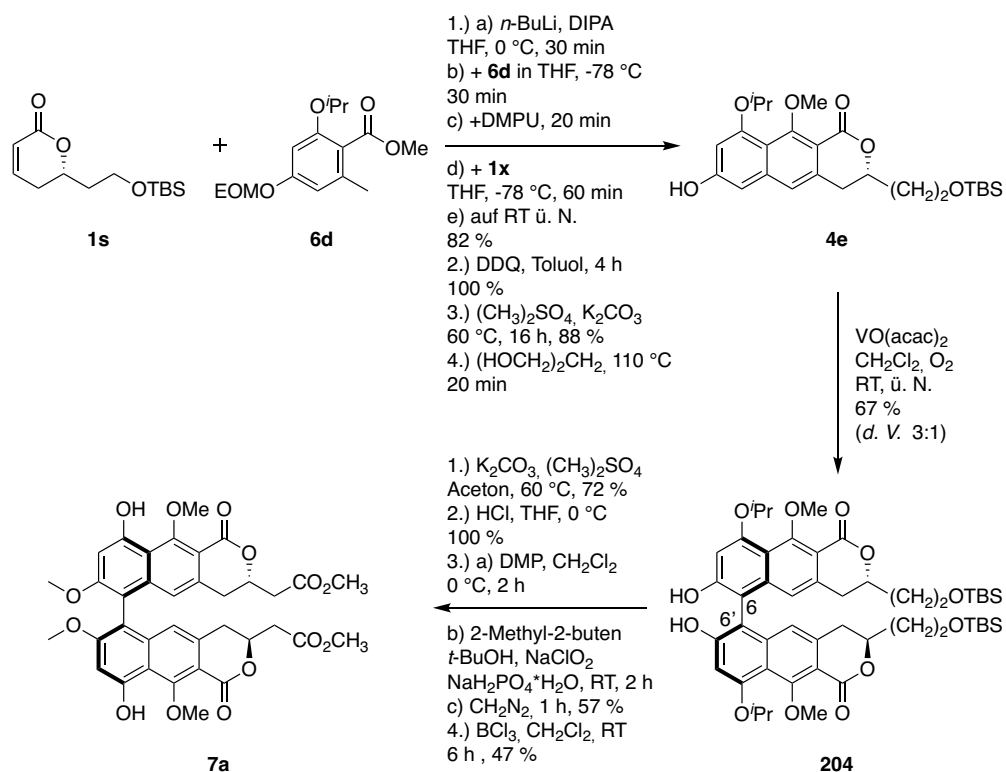
Alternativ kann die Dimerisierung der Naphthopyranone **4** nach deren vollständiger Synthese stattfinden. Dieser Methode bediente sich die Arbeitsgruppe um *Jared T. Shaw* für die erste Totalsynthese der *Viriditoxins* (**7a**) bedient.^[35, 431] Die Struktur von *Viriditoxin* (**7a**) wurde zunächst als 8,8'-verbunden publiziert, ähnlich zur Struktur des *Vioxanthins* (**175**).^[139] Dies wurde jedoch 1990 durch die Arbeit von *Ken-ichi Kawai* widerrufen. Dieser postulierte durch NMR-Experimente und CD-Spektren eine 6,6'-Verbindung und eine (*R*)-Konfiguration des C3-Stereozentrums.^[432] Durch die Substituenten an den einzelnen Naphthopyranon-Einheiten des Dimers **7a** kann keine freie Rotation um die 6,6'-Einfachbindung mehr stattfinden, wodurch eine axiale Chiralität in dem Molekül zu finden ist und das Molekül in zwei atropisomeren Formen vorliegen kann.^[433] Für die Totalsynthese des *Viriditoxins* (**7a**) orientierte sich die Arbeitsgruppe um *Jared T. Shaw* an den zuvor publizierten Naphthopyranon-Synthesen und etablierte eine sequentielle *Michael*-Addition mit anschließender *Dieckmann*-Kondensation zwischen dem Orsellinsäure-Derivat **6d** und dem enantiomerenreinen α,β -ungesättigten δ -Lacton **1s**. Nach einer Oxidation, Schützung und Entschützung konnte das Naphthopyranon **4e** mit Hilfe von $\text{VO}(\text{acac})_2$ dimerisiert werden. Da die Diastereoselektivität mit 3:1 nicht ausreichend war, wurden chirale, vom BINOL (**203**)

abgeleitete, Vanadium-Katalysatoren eingesetzt, wodurch die Diastereoselektivität auf 96:4 gesteigert werden konnte. Das Dimer **204** wurde anschließend in fünf Schritten durch Schützung, Entschützung, Oxidation, Veresterung und abschließender Entschützung zum *Viriditoxin* (**7a**) umgesetzt (Schema 29B).^[35]

A



B



Schema 29. A) Synthese des 8,8'-dimerisierten *Vioxanthins* (**175**) ausgehend von dem iodierten Orsellinsäure-Derivat **202** in einer *Ullmann*-Kupplung zum entsprechenden Dimer **201**, welches anschließend mit zwei Methoxy-Lactonen **193** zum gewünschten Produkt **176** anelliert wird; B) Synthese des 6,6-dimerisierten *Viriditoxins* (**7a**). Ausgehend vom α,β -ungesättigten δ -Lacton **1s** wird dieses in einer sequentiellen *Michael*-Addition mit sich anschließender *Dieckmann*-Kondensation und drei Folgeschritten zum Naphthopyranon **4e** umgesetzt. Dieses kann mit einem Vanadium-Katalysator zum Dimer **204** reagieren, welches nach fünf Folgeschritten das *Viriditoxin* (**7a**) hervorbringt.

Einige weitere Naphthopyranon-Naturstoffe mit chiraler 6,6'-Achse stellen das *Pigmentosin A* (**205**) [Konstitutionsisomer des *Vioxanthins* (**175**)], *Asteromin* (**206**) und die *Talaroderxine A* (**207**) und *B* (**208**), sowie *Aschernaphthopyranon A* (**209**) dar, welche zum Teil ebenfalls von der Arbeitsgruppe um *Jared T. Shaw* synthetisiert werden konnten.^[434-436]

3. 3. 3. Biologische Aktivität von Naphthopyranonen

Den Naphthopyranonen **4** werden viele unterschiedliche biologische Aktivitäten zugeschrieben, sowohl in ihrer monomeren als auch in ihrer dimeren Form. Beispielsweise können sie antibiotisch,^[437-441] zytotoxisch,^[136, 436, 442, 443] antimykotisch^[435] oder immunregulierend^[138] wirken. Außerdem sind Wirkungen als Antioxidans^[444] oder gegen Malaria^[436] beschrieben.

Dem monomeren Naphthopyranon *semi-Vioxanthin* (**4c**) konnte 2008 eine immunregulatorische Funktion nachgewiesen werden. Es reguliert über die zwei Signalwege NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) und MAPK (mitogen activated proteinkinase) den Tumornekrosefaktor α (TNF- α), welcher als Signalmolekül unter anderem in der menschlichen Immunantwort eine wichtige Rolle spielt.^[138] Für sein 6,6'-verknüpftes Dimer, das *Vioxanthin* (**175**), welches 1966 erstmals aus dem Pilz *Trichophyton violaceum* isoliert werden konnte,^[445] konnte beispielsweise eine antibiotische Wirkung gegen Gram-positive und einige Gram-negative Bakterien nachgewiesen werden.^[441] Außerdem konnte eine inhibierende Wirkung auf zwei Gewebe-Serin-Proteasen (Kallikrein 5 und 7) festgestellt werden.^[446]

Für *semi-Viriditoxin* (**4d**) sind bisher keine biologischen Aktivitäten bekannt. Dem 8,8'-verknüpfte Dimer, *Viriditoxin* (**7a**) hingegen wird eine antibiotische Wirkung auf Grund einer möglichen Inhibierung des bakteriellen Zellteilungsproteins FtsZ (filamenting temperature-sensitive mutant Z) zugeschrieben. Das FtsZ-Protein spielt eine wichtige Rolle in der bakteriellen Zellteilung und stellt deshalb einen möglichen Angriffspunkt für Antibiotika dar. Für die Zellteilung bilden FtsZ-Moleküle durch Polymerisation einen zentralen Ring aus, welcher einen Teil des Zellteilungsapparates darstellt. Anschließend werden weitere Zellteilungsproteine aktiviert.^[447-449] Mit Hilfe eines Fluoreszenz-FtsZ-Polymerase-Assays wurde für *Viriditoxin* (**7a**) aus über 100.000 Verbindungen von *Merck & Co.* 2003 ein IC₅₀-Wert von 8.2 μ g/mL ermittelt. Außerdem konnte eine Wirkung auf antibiotikaresistenten Bakterienstämmen gesehen werden. So wurde beispielsweise eine minimale Hemmkonzentration (MIC, minimal inhibitory concentration) von 4–8 μ g/mL gegen den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) veröffentlicht. Auch gegen andere Antibiotika-resistente Pathogene konnte eine Wirkung von *Viriditoxin* (**7a**) aufgezeigt werden.^[440] Fast zehn Jahre später veröffentlichte die Arbeitsgruppe um *Jared T. Shaw*, welche 2011 die erste Totalsynthese publizierte, ihre Ergebnisse zur antibiotischen Wirkung des *Viriditoxins* (**7a**). Im Gegensatz zu der von *Merck* 2003 veröffentlichten Arbeit konnte unter Standardbedingungen in ihrem Assay, keine FtsZ-Inhibierung bis zu einer Konzentration von 200 μ M gegen FtsZ-Proteine von *B. subtilis* sowie von *E. coli* beobachtet werden. Nach Prüfung der von *Merck* publizierten Bedingungen fiel ein Unterschied der Testbedingungen in der Zusammensetzung des Puffers auf. Auch unter den originalen Bedingungen von 2003 konnte bis zu einer *Viriditoxin*-Konzentration von 128 μ M keine Inhibierung beobachtet werden. Unter den Assaybedingungen fiel ihnen ein sehr starkes Signal-zu-Rausch-Verhältnis auf, welches durch die detektierte, stark reduzierte basale Enzymaktivität erklärt werden könnte. Damit können die Autoren eine FtsZ-Inhibierung oder sonstige Interaktion mit der Funktion des Proteins durch *Viriditoxin* (**7a**) nicht ausschließen,

sie berichten aber von einer Instabilität des *Viriditoxins* (**7a**), falls es nicht frei von Lösungsmittel und bei niedrigen Temperaturen gelagert wird.^[439] Die gleiche Gruppe konnte ein Jahr später zusammen mit der Arbeitsgruppe von Douglas B. Weibel eine Arbeit veröffentlichen, in der sie den Hemm-Mechanismus einiger postulierter FtsZ-Inhibitoren in den Bakterienzellen aufzuklären versuchen. Sie konnten zeigen, dass viele der Substanzen die Membranproteine, wie das FtsZ, delokalisieren, in dem sie die Membranpermeabilität beeinflussen oder das Membranpotenzial reduzieren. Unter den Testbedingungen konnten die Autoren unter anderem dem *Viriditoxin* (**7a**) einen Einfluss auf das Membranpotenzial und die Permeabilität nachweisen, und damit verbunden auf die Lokalisation der membranständigen ATPase MinD. MinD ist ein für die Zellteilung wichtiges Membranprotein in *E. coli* und reguliert unter anderem die FtsZ-Aktivität *in vivo*.^[450] Den Ergebnissen zufolge können kleine Moleküle wie das *Viriditoxin* (**7a**) die Membranfunktion bakterieller Zellen stören und damit Ergebnisse liefern, die ähnlich zu den Ergebnissen eines *in-vivo*-Assays zum Test der Hemmung von membranassoziierten Proteine, wie FtsZ, sind. Für *Viriditoxin* (**7a**) ergab die Studie einen MIC-Wert von 0.63 μM für *Bacillus subtilis*.^[438] Die breite antibiotische Wirkung des *Viriditoxins* (**7a**) konnte durch mehrere Arbeiten bestätigt werden, beispielsweise durch eine 2017 veröffentlichte Arbeit, die die antibiotische Wirkung des dimeren Naphthopyranons (**7a**) gegen Fischpathogene nachweist.^[437] Die Wirkung wurde in den neuesten Arbeiten jedoch nicht einer FtsZ-Inhibierung, sondern einer veränderten Membranfunktion zugeschrieben.

Bereits bei seiner ersten Isolation wurde die Giftigkeit des *Viriditoxins* (**7a**) beschrieben (Maus: LD₅₀ 2.8 mg/kg).^[139] Zusätzlich konnte ihm 1976 eine ATPase-Aktivierung und ein Anschwellen der Mitochondrien in der Rattenleber nachgewiesen werden. Die Autoren postulierten eine mögliche Chelatisierung von Calciumionen durch *Viriditoxin* (**7a**). Außerdem erwägen sie die Möglichkeit, dass das *Viriditoxin* (**7a**) membrangebundene Calciumionen für die Ca²⁺-Pumpen zugänglich macht, welche es in den Membranzwischenraum transportieren und so die beobachtete Schwellung verursacht.^[451] Des Weiteren gibt es Arbeiten zur Ermittlung der Zytotoxizität von *Viriditoxin* (**7a**). Es konnten nach 48 h Inkubation drei verschiedener Prostatakrebszelllinien (LNCaP, DU145, PC3) mit *Viriditoxin* (**7a**) (0.05–20 μM) IC₅₀-Werte im mittleren bis niedrigen mikromolaren Bereich ermittelt werden. Auch hier wurde das mögliche molekulare Target ermittelt. Die Arbeit zeigt, dass *Viriditoxin* (**7a**) sowohl Apoptose, als auch Autophagie und Zellzyklusarrest zur Inhibierung der Zellproliferation nutzen könnte.^[452]

4. Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene α,β -ungesättigte δ -Lactone **1**, Isocumarine **5** und Naphthopyranone **4** synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität getestet. Die biologischen Aktivitäten wurden von *Julia Sachs*¹ und *Katja Döhl*² im Rahmen eines Kooperationsprojektes ermittelt. Dabei wurden die Substanzen sowohl auf Zytotoxizität als auch auf die Fähigkeit zur Inhibierung von ABC-Transportern untersucht. Innerhalb des Syntheseprojektes für die Isocumarine **5** wurden zusätzlich DFT-Rechnungen angefertigt, welche unter der Aufsicht von *Martin Breugst*³ auf dem HPC-Cluster der Universität zu Köln durchgeführt wurden.

4. 1. α,β -Ungesättigte δ -Lactone

4. 1. 1. Chemische Synthese

*Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** unter Verwendung von Alkoholdehydrogenasen (ADH)*

Für die chemische Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** wurde sich unter anderem einer chemoenzymatischen stereoselektiven Synthese bedient, welche als Schlüsselschritt eine Reduktion mittels zweier stereokomplementärer Alkoholdehydrogenasen (ADH's) aufweist. Diese Methode wurde in einer vorangegangenen Dissertation von *Thomas Fischer* etabliert.^[5, 453] Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurde die Reproduzierbarkeit der Synthesesequenz getestet und für die Synthese verschiedener *Goniothalamine* angepasst, optimiert und im größeren Maßstab durchgeführt.

Die Synthese ist in Schema 30 dargestellt. Ausgehend von 4-Brombuttersäureethylester (**8**) wurde eine *Negishi*-Kupplung mit Acrylsäurechlorid (**210**) durchgeführt.^[454, 455] Die dafür benötigte Organozink-Verbindung wurde *in situ* aus dem Bromester **8** und durch Iod aktivierten Zinkstaub hergestellt. Im Gegensatz zu der von *Thomas Fischer* etablierten Reaktionssequenz, welche die Herstellung eines aktiven Zink-Kupfer-Paares bedarf.^[456] Als Katalysator diente Tetrakis(palladium(0)triphenylphosphan (**211**). Die Reaktion brachte zwischen 59 % und 89 % des gewünschten Vinylketons **9** hervor. Dieses wurde anschließend als Substrat in zwei enzymatische Reduktionen mit zwei stereokomplementären Alkoholdehydrogenasen (ADH's) eingesetzt. Für die Reduktion zum (*R*)-Vinylketon (*R*)-**10** wurde die Alkoholdehydrogenase aus *Thermoanaerobacter sp.* (ADH_T) verwendet.^[1] Für das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**10** wurde die ADH aus *Lactobacillus brevis* genutzt.^[2, 457] Zum Cofaktor-Recycling wurde Isopropanol verwendet. Dabei konnte die Reaktion in einer Ansatzgröße von bis zu 1 g des Vinylketons **9** durchgeführt werden und lieferte Enantiomerenüberschüsse von über 99 % und gute Ausbeuten von 85 % für das (*S*)-Enantiomer bzw. 87 % (*R*)-Enantiomer. Im Vergleich zur literaturbeschriebenen Methode musste jedoch eine größere Menge an Enzym eingesetzt werden, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen (246 U/mmol Substrat).^[456] Die entstanden Alkohole **10** wurden anschließend mit Lithiumhydroxid verseift

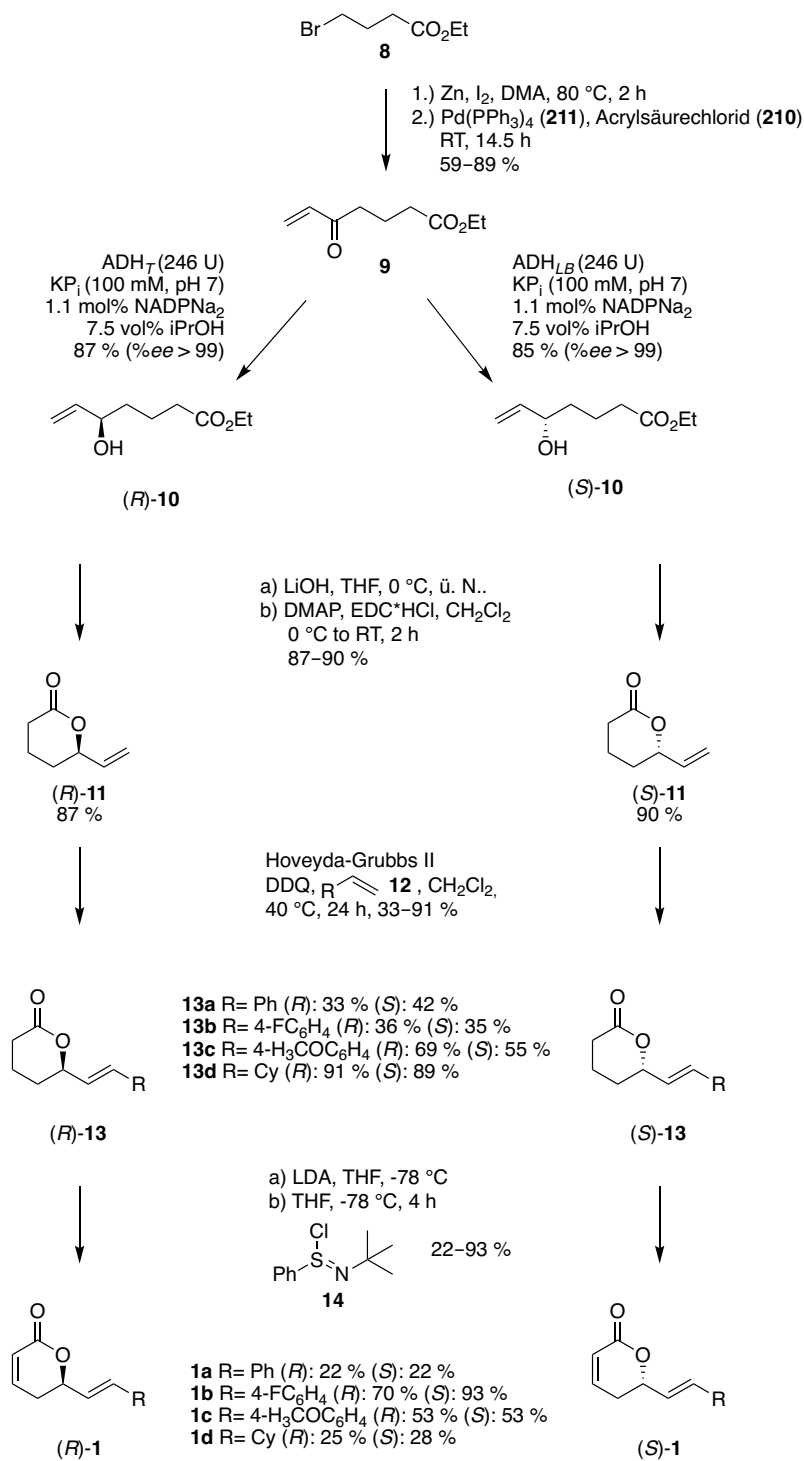
¹ TH Köln, Fakultät für Angewandte Naturwissenschaften, Prof. Dr. *Nicole Teusch*

² Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Institut für Biochemie 1, Prof. Dr. *Lutz Schmitt*

³ Universität zu Köln, Department für Chemie, Organische Chemie

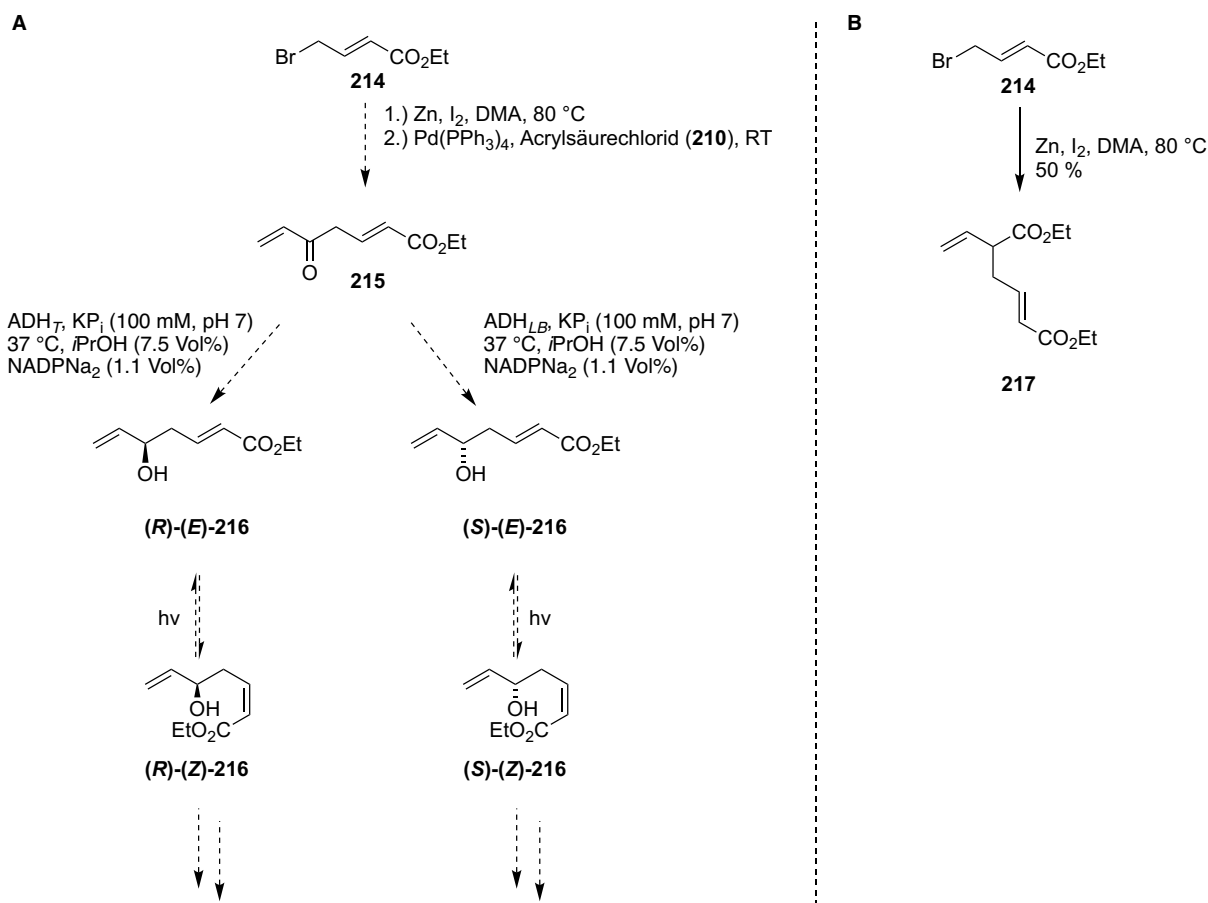
und direkt in eine *Steglich*-Veresterung mit 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) (**212**) und Ethyldimethylaminopropylcarbodiimid (EDC) (**213**) eingesetzt.^[458] Diese verlief mit sehr guten Ausbeuten von bis zu 90 % der Vinyllactone **11**. Diese wurden anschließend in eine Kreuzmetathese mit dem Ruthenium-Katalysator *Hoveyda-Grubbs* II und verschiedenen Styrol-Derivaten **12** eingesetzt, wodurch die entsprechenden (*E*)-*Goniothalam*-Derivate **13** synthetisiert werden konnten.^[198] Anders als in der etablierten Reaktionssequenz wurden hier katalytische Mengen DDQ hinzugefügt (äquimolar zur Katalysatorbeladung), was eine deutliche Ausbeutensteigerung bewirkte. Für das (*R*)-*para*-Methoxy-Derivat (*R*)-**13c** konnte die Ausbeute so beispielsweise von 14 % ohne DDQ auf 69 % mit DDQ erhöht werden. Es ist bekannt, dass der Ruthenium-basierte Katalysator nach einer gewissen Zeit aktive Ruthenium-Hydrid Spezies bildet und diese durch Additions- und Eliminierungsreaktionen die Doppelbindung isomerisieren können, was in Ausbeuteverlusten resultiert. Durch DDQ als Oxidationsmittel wird die Ruthenium-Hydrid Spezies oxidiert und damit inaktiviert.^[459, 460] So konnten für alle Derivate **13** moderate bis ausgezeichnete Ausbeuten von 55–91 % erzielt werden. Im letzten Schritt wurde das gesättigte δ -Lacton **13** mit Hilfe von *N*-*tert*-Butylbenzylsulfinimidoylchlorid (**14**)^[461, 462] zum entsprechenden α,β -ungesättigten δ -Lacton **1** oxidiert. Diese Reaktion stellt in der gesamten Reaktionssequenz den limitierenden Schritt dar. Alternativen wie Phenylselenenylhalogenide oder IBX lieferten schlechtere Ergebnisse.^[453] Insgesamt wurden acht *Goniothalam*-Derivate **1a–1d** mit Enantiomerenüberschüssen von über 99 % dargestellt (Schema 30).

4. 1. 1. Chemische Synthese α,β -ungesättigter δ -Lactone



Schema 30. Übersicht über die Synthese der *Goniothalam*-Derivate **1a–1d** mit Hilfe zweier stereokomplementärer Alkoholdehydrogenasen (ADH_{LB} und ADH_T).

Der Oxidationsschritt zu den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** stellt den limitierenden Schritt der Synthesesequenz dar. Um diesen zu umgehen wurde versucht, den kommerziell erhältlichen (*E*)-4-Bromcrotonsäureethylester (**214**) in die *Negishi*-Kupplung mit Acrylsäurechlorid (**210**) einzusetzen, um (*E*)-5-Oxohepta-2,6-diensäureethylester [(*E*)-**215**] zu erhalten. Dieser sollte mit Hilfe der ADH reduziert und in einer Photoisomerisierungsreaktion in das gewünschte (*Z*)-Isomer (*Z*)-**216** umgewandelt werden, um dieses anschließend zu lactonisieren (Schema 31A). Dieser Versuch schlug jedoch fehl, da anstelle der gewünschten *Negishi*-Kupplung das entsprechende Homokupplungsprodukt **217** entstand (Schema 31B). Das Additionsprodukt ist bereits nach 1 min via GC-MS detektierbar.

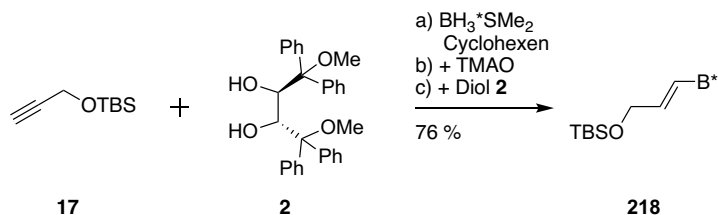


Schema 31. **A**) Geplante Synthese des (*Z*)-konfigurierten Alkohols (*Z*)-**216**; **B**) Ergebnis der geplanten *Negishi*-Kupplung des (*E*)-4-Bromcrotonsäureethylester **214**.

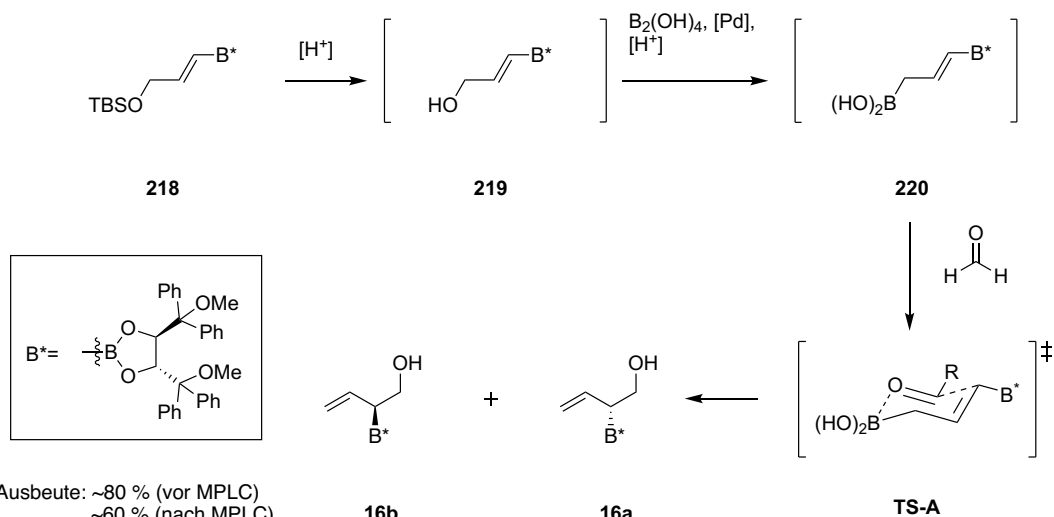
Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** unter Verwendung eines chiralen Auxiliars

Einen alternativen Weg zu Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** stellt die Verwendung eines chiralen Auxiliars dar. Diese Methode wurde unter anderem in der Dissertation von *Dietrich Böse* etabliert.^[460] Als Auxiliar wurde das (2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (**2**) verwendet, welches in fünf literaturbekannten Syntheseschritten aus L-(+)-Weinsäuredimethylester (**15**) gewonnen werden kann.^[6-8] Durch Hydroborierung des TBS-geschütztem Propargylalkohol **17** mit Borandimethylsulfid-Komplex, anschließender Oxidation mit TMAO (Trimethylamin-*N*-oxid) und abschließender Umesterung mit dem Diol **2** wurde das Diol **2** in den Boronsäureester **218** überführt (Schema 32A). Der TBS-geschützte Propargylalkohol **17** (TBS: *tert*-Butyldimethylsilyl) wurde nach literaturbekannter Vorschrift mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) hergestellt.^[7, 9, 10] Anschließend wurden die diastereomeren Allylalkohole **16** in einer dreistufigen Ein-Topf-Synthesesequenz hergestellt (Schema 32B). Dafür wurde der Boronsäureester **218** mit *para*-Toluolsulfonsäure entschützt. Der freie Alkohol **219** wurde Palladium-katalysiert mit Tetrahydroxydiboron boryliert, wodurch die entsprechende Boronsäure **220** entstand. Diese wurde in einer abschließenden Allyladdition mit Paraformaldehyd zu den gewünschten Allylalkoholen **16** umgesetzt.^[11] Die diastereomeren Allylalkohole **16a** und **16b** konnten als Gemisch in einem Verhältnis von 1.5 zu 1.0 isoliert werden. Durch Aufreinigung mittels MPLC wurden sie voneinander getrennt (Schema 32B). Es stellte sich heraus, dass die Trocknung des Tetrahydroxydiborons nach der Umkristallisation an der Luft und nicht am Hochvakuum essentiell für das Gelingen der Reaktion ist, da eine undefinierte Menge an Wasser wichtig für den reibungslosen Ablauf der Reaktion ist.^[463] Eine zweite Allyladdition der Allylalkohole **16** mit diversen Aldehyden **18** zu den entsprechenden Diolen **221** und anschließende Oxidation mit TEMPO/BAIB (2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy/Bis(acetoxy)iodbenzol)^[464, 465] konnte erfolgreich acht α,β -ungesättigte δ -Lactone **1** hervorbringen. Die Enantiomerenüberschüsse der Lactone **1** lagen dabei zwischen 91 und >99 % (Schema 32C).^[460] Der Reaktionsmaßstab für die dreistufige Ein-Topf-Synthese der Allylalkohole **16** konnte von 0.16 mmol auf 0.8 mmol erhöht werden, wobei die Trennung der Diastereomere **16** den limitierenden Schritt der gesamten Synthese darstellt.

A

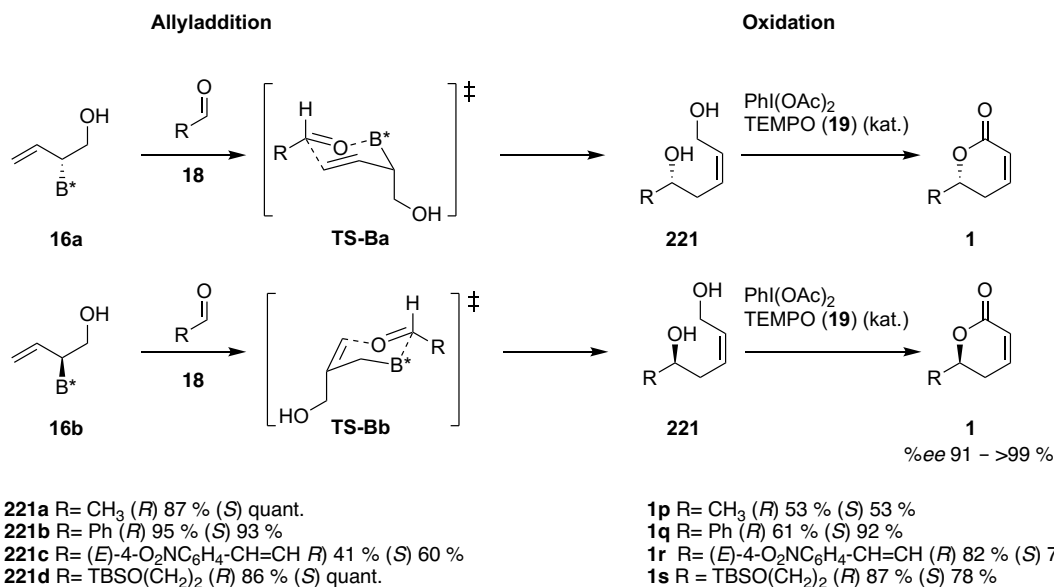


B



Ausbeute: ~80 % (vor MPLC)
 ~60 % (nach MPLC)
 DV 1.5 (**16b**) : 1.0 (**16a**)

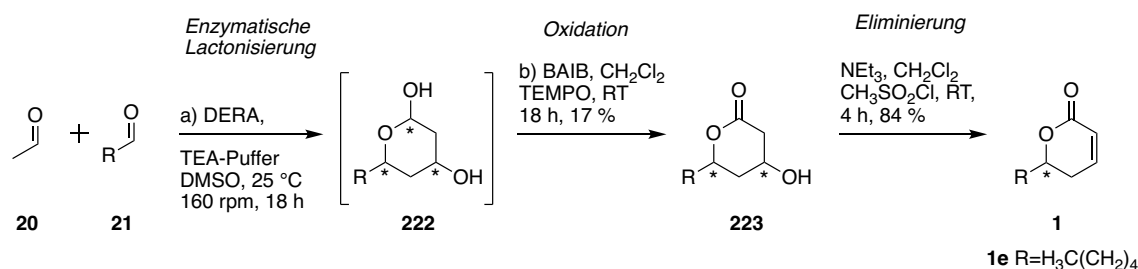
C



Schema 32. A) Hydroborierung des TBS-geschützten Propargylalkohols **17** mit anschließender Oxidation und Umesterung mit dem Diol **2**; B) Dreistufige Ein-Topf-Sequenz zur Synthese der Allylalkohole **16**; C) Allyladdition und Oxidation der Allylalkohole **16** mit verschiedenen Aldehyden **18** zu den gewünschten α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1**.

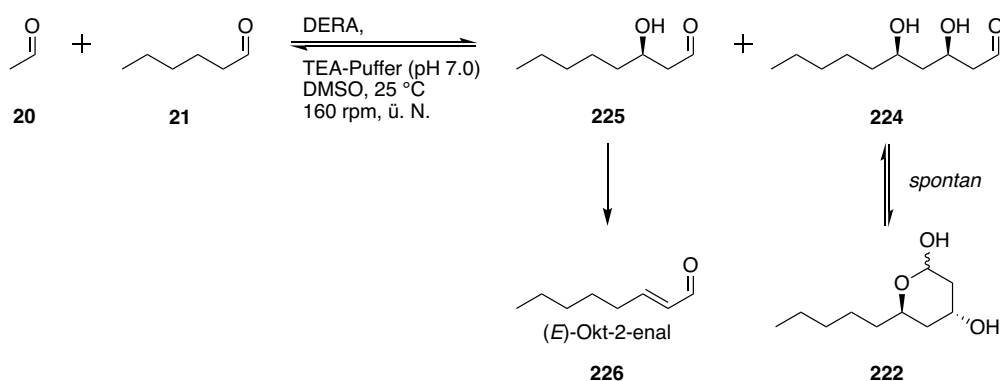
Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone 1 unter Verwendung einer Desoxy-ribose-5-phosphat Aldolase (DERA)

In Zusammenarbeit mit *Carolyn Bisterfeld* wurde versucht eine präparative Syntheseroute zu den gewünschten α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** mit Hilfe der Desoxy-ribose-5-phosphat Aldolase (DERA) zu etablieren.^[12, 13] Für die enzymatische Reaktion wurden Acetaldehyd (**20**), das natürliche Substrat der DERA, und Hexanal (**21**) als Substrate gewählt. Eine direkt anschließende Oxidation des instabilen Lactols **222** mit TEMPO/BAIB^[464, 465] zum β -Hydroxy- δ -lacton **223** und Eliminierung mit Methansulfonylchlorid brachte die α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** hervor (Schema 33). Für die enzymatische Reaktion wurden sechs Äquivalente Acetaldehyd (**20**) und ein Äquivalent Hexanal (**21**) zusammen mit 1000 U DERA pro mmol Substrat in Triethanolamin (TEA) Puffer zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde direkt mit TEMPO/BAIB oxidiert. So konnten 17 % des β -Hydroxylactons **223** gewonnen werden. Um eine Steigerung der Ausbeute zu erzielen wurde eine Optimierungsstudie mittels GC durchgeführt.



Schema 33. Chemoenzymatische Synthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** mit Hilfe der DERA-katalysierten Aldoladdition von Acetaldehyd (**20**) und Hexanal (**21**) zu den entsprechenden Lactolen **222**, welche direkt mit TEMPO/BAIB oxidiert werden. Die β -Hydroxy-Lactone **223** werden abschließend mit Methansulfonylchlorid eliminiert.

Zunächst waren einige Fragen zu beantworten: Welches Acetaldehyd (**20**) zu Hexanal (**21**) Verhältnis war das optimalste für die Reaktion? Welche Reaktionszeit ist ideal? Wie beeinflusst die Zugabe von zusätzlichem Acetaldehyd (**20**) oder Hexanal (**21**) die Reaktion? Dazu wurden GC-Optimierungen mit 2-Phenylethan-1-ol als internem Standard in Doppelbestimmung durchgeführt. In Schema 34 ist die DERA-Reaktion dargestellt. Dabei konnte neben dem gewünschten doppelten Additionsprodukt **224** auch das einfache Aldoladditionsprodukt **225** sowie das Kondensationsprodukt **226** detektiert werden. Das Diol **224** zyklisiert spontan zum gewünschten Lactol **222**. Die Referenzsubstanzen zur eindeutigen Identifizierung der Produkte für die GC-Optimierungsstudie wurden von *Carolyn Bisterfeld* im Rahmen ihres Dissertationsprojektes in racemischer Form angefertigt, 2-Okten-1-al (**226**) wurde kommerziell erworben. Außerdem konnte in Vorversuchen der Einsatz der DERA als Ganzzellextrakt etabliert werden.^[466] In der GC Studie wurden nun verschiedenen Ansätze mit unterschiedlichen Konzentrationen an Hexanal (**21**) und Acetaldehyd (**20**), unterschiedlichen Reaktionszeiten und Zugabe der Substrate zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Der Reaktionsverlauf wurde dabei mittels GC verfolgt. Die Hauptergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst.



Schema 34. GC-Optimierungsstudie der enzymatischen Aldoladdition von Hexanal (**21**) und Acetaldehyd (**20**) mit Hilfe der DERA.

Zunächst wurde das Verhältnis von Acetaldehyd (**20**) zu Hexanal (**21**) variiert. Dazu wurden Anfangsverhältnisse von 1:1, 2:1 und 4:1 (Acetaldehyd : Hexanal) getestet. Nach 23 h, 47 h und 120 h wurde zusätzlich ein Äquivalent Acetaldehyd zur Reaktion hinzugefügt, da für die hier verwendete natürliche DERA eine konzentrationsabhängige Inhibierung durch ihr eigenes Substrat, Acetaldehyd (**20**), bekannt ist.^[13] Die Ergebnisse zeigen, dass sich das einfache Additionsprodukt **225** bereits nach wenigen Minuten bildet und über die Zeit wieder abnimmt (Abbildung 17). Das doppelte Additionsprodukt **224** wird langsamer gebildet, nimmt über die Zeit jedoch zu. Außerdem wird ersichtlich, dass die gewünschte Verbindung **224** bei einem Verhältnis von 1:2 Hexanal zu Acetaldehyd am meisten gebildet wird (Abbildung 18).

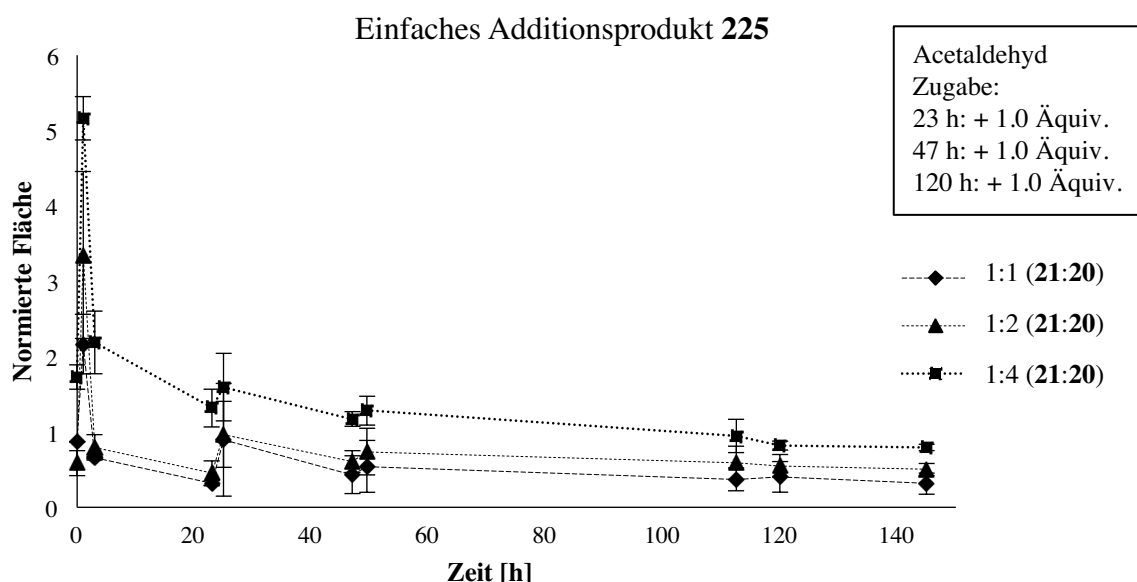


Abbildung 17. Ergebnisse einer DERA-GC-Studie für das einfache Additionsprodukt **225**. Die Ansätze wurden mit unterschiedlichen Hexanal (**21**) zu Acetaldehyd (**20**) Ausgangsverhältnissen in Doppelbestimmung durchgeführt. Nach 23 h, 47 h und 120 h wurde jeweils ein weiteres Äquivalent Acetaldehyd (**20**) hinzugefügt.

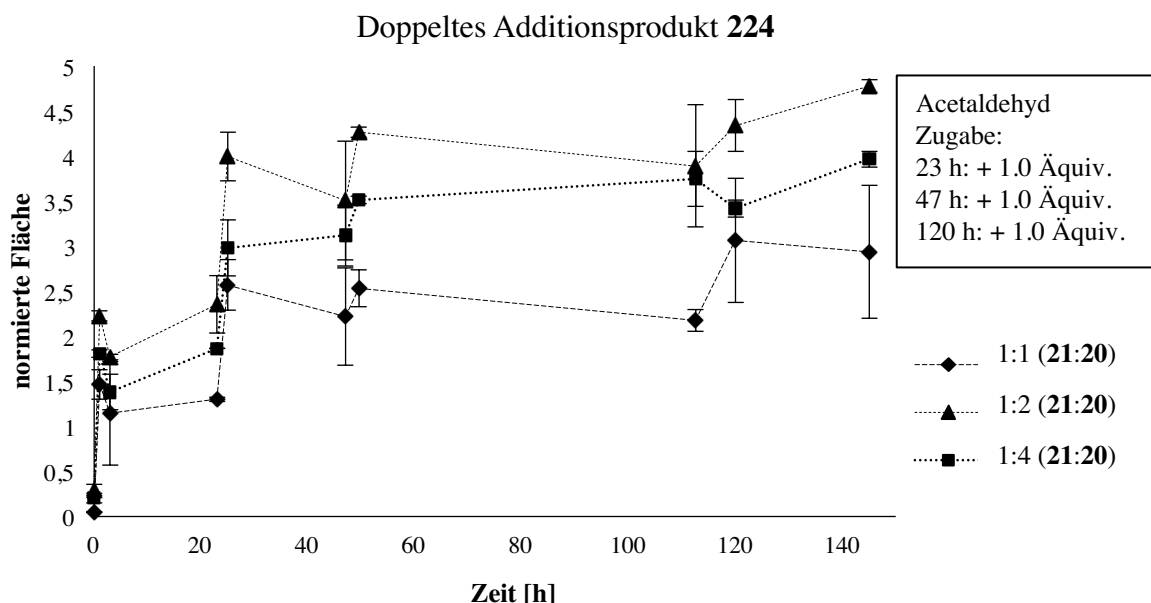


Abbildung 18. Ergebnisse einer DERA-GC-Studie für das doppelte Additionsprodukt **224**. Die Ansätze wurden mit unterschiedlichen Hexanal (**21**) zu Acetaldehyd (**20**) Ausgangsverhältnissen in Doppelbestimmung durchgeführt. Nach 23 h, 47 h und 120 h wurde jeweils ein weiteres Äquivalent Acetaldehyd (**20**) hinzugefügt.

Es wurde ein weiterer Ansatz mit einem Verhältnis von 2:1 (Acetaldehyd : Hexanal) durchgeführt, welchem nach 2 h, 6 h und 22 h jeweils ein weiteres Äquivalent Acetaldehyd (**20**) zugefügt wurde (Abbildung 19). Es ist ersichtlich, dass mit Abnahme der Verbindung **225** eine Zunahme des ungewollten Kondensationsproduktes **226** (Oktenal) zu verzeichnen ist. Zusätzlich zeigte sich, dass nach ca. 10 h kein weiterer Produktanstieg zu detektieren war (Abbildung 19). Als nächstes wurde versucht die gewünschte Bildung des doppelten Additionsproduktes **224** durch zusätzlich Zugabe von Enzym nach 8 h zu erhöhen. Dieser Ansatz führte jedoch nicht zu einer Verbesserung des in Abbildung 19 dargestellten Ergebnisses. Auch eine zusätzliche Zugabe von Hexanal (**21**) konnte keine Steigerung der Produktbildung hervorbringen.

Zusammengefasst konnte durch die Optimierungsstudie 2-Okten-1-al (**226**) als ein ungewünschtes Nebenprodukt identifiziert werden. Außerdem wurde gezeigt, dass ein Verhältnis von 1:2 Hexanal (**21**) zu Acetaldehyd (**20**) die bisher besten Ergebnisse ergab und dass eine kürzere Reaktionszeit von ca. 12 h die Ausbeute an doppeltem Additionsprodukt **224** steigern konnte. Alles in allem konnten 17 % Lactol über zwei Schritte isoliert werden, dies ist jedoch für den präparativen Einsatz nicht optimal. Eine mögliche Begründung für die schlechte Ausbeute ist möglicherweise die Instabilität der verwendeten DERA gegenüber großen Mengen Acetaldehyd (**20**)^[13] und eine hohe Flüchtigkeit der Edukte und Produkte.

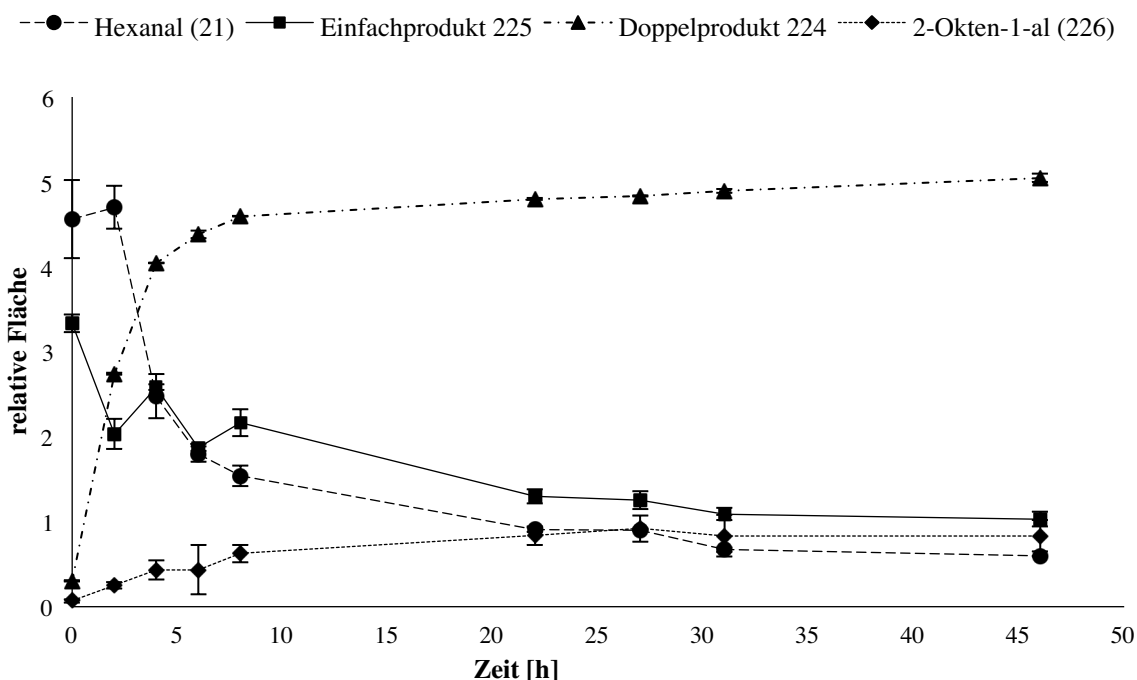


Abbildung 19. Ergebnisse der DERA-GC-Studie. Ansatz mit 1.0 Äquivalenten Hexanal (**21**) und 2.0 Äquivalenten Acetaldehyd (**20**). Nach 2 h, 6 h und 22 h wurde jeweils ein weiteres Äquivalent Acetaldehyd (**20**) hinzugefügt.

Vergleich der Syntheserouten

Vergleicht man die drei Synthesen im Hinblick auf ihren präparativen Einsatz, so haben alle Syntheserouten Vor- und Nachteile, die im Folgenden näher diskutiert und erläutert werden. Für die Verwendung der DERA ist eine eingeschränkte Empfehlung zur präparativen Anwendung auszusprechen. Dies ist nicht nur auf Grund der geringen Ausbeute und scheinbaren Instabilität des Enzyms gegenüber seinem Substrat gegeben, sondern vor allem wegen des Fehlens einer stereokomplementären DERA. Zur Zeit gibt es keine erfolgreichen Arbeiten zur Umkehr der Enantioselektivität des Enzyms, sodass mit diesem Ansatz lediglich das natürliche Enantiomer der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** hergestellt werden kann.^[12] Außerdem war es bisher nicht möglich die Reaktion in einem präparativen Maßstab mit Ausbeuten >20 % durchzuführen. Es ist allerdings zu erwähnen, dass diese Syntheseroute mit drei Stufen die kürzeste und preiswerteste der drei zu Vergleichenden ist. Aus diesem Grund erzielt diese Methode die beste Raum-Zeit-Ausbeute und kann für die Synthese natürlicher Alkylsubstituierter δ -Lactone empfohlen werden.

Vergleicht man die chemoenzymatische Synthese mit Hilfe der Alkoholdehydrogenasen (ADH_{LB} und ADH_T) und den Ansatz unter Verwendung des Diols **2** als chirales Auxiliar, so kann hier keine Präferenz unabhängig vom gewünschten Produkt ausgesprochen werden. Beide Synthesesequenzen haben ihre Vor- und Nachteile. Für die Synthese der vom *Goniothalam* abgeleiteten α,β -ungesättigter δ -Lactone **1**, ist die Synthese mittels ADH's zu empfehlen. Hier ist der größte Nachteil die abschließende Oxidation mit *N*-tert-Butylbenzylsulfonimidoylchlorid (**14**).^[461, 462] Eine Alternative zur Umgehung des Oxidationsschrittes mit (*E*)-4-Bromcrotonsäureethylester (**214**) als Edukt in der *Negishi*-Kupplung schlug fehl und lieferte lediglich das Homokupplungsprodukt **217**. Große Vorteile der Reaktion sind die trotz

enzymatischer Reduktion gute Skalierbarkeit und die ausgezeichneten Enantioselektivitäten beider ADH's (%*ee* >99). Als weiterer positiver Punkt ist der Einsatz des Enzyms ohne Reinigung zu nennen. Ein limitierender Faktor ist die durchgeführte Kreuzmetathese. Die Edukte dieses Reaktionsschrittes und die daraus resultierenden Produkte sind limitiert. Man erhält beispielsweise immer eine Doppelbindung. Ist diese unerwünscht, muss ein weiterer Reaktionsschritt, beispielsweise eine Hydrierung, angeschlossen werden. Auch die Ausbeuten der Kreuzmetathese sind stark von den Edukten abhängig und schwanken zwischen 33 und 91 %. Außerdem ist die Kostenintensität der Kreuzmetathesekatalysatoren als negativer Punkt zu nennen. Möchte man jedoch α,β -ungesättigte δ -Lactone **1** mit einer vinylischen (*E*)-konfigurierten Doppelbindung synthetisieren, so ist diese Methode zu empfehlen.

Auch die Verwendung des Diols **2** als chirales Auxiliar bringt Vor- und Nachteile mit sich. Der größte Nachteil ist die nicht sofortige Verfügbarkeit des Auxiliars. Für die Synthese des gewünschten Diols **2** bedarf es einer fünf-stufigen Synthese, welche 70 % hervorbringt. Auf der anderen Seite kann ein relativ großes Spektrum an Aldehyden **18** in die zweite Allyladdition eingebracht werden. Die vorangeschaltete dreistufige Ein-Topf-Sequenz ist hingegen relativ fehleranfällig und bedarf einiger Erfahrung, um reproduzierbar hohe Ausbeuten erzielen zu können. Es muss beispielsweise darauf geachtet werden, dass kein völlig trockenes Tetrahydroxydiboron verwendet wird, da die Reaktion eine gewisse, undefinierte Menge an Wasser benötigt. Unter wasserfreien Bedingungen ist eine Trimerbildung und damit Inaktivierung der Boronsäure **220** möglich, weshalb sie nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung stehen kann und dies in Ausbeuteverlusten resultiert.^[463] Außerdem ist die Trennung der Diastereomere **16** mittels MPLC ein limitierender Faktor. Hier ist eine gewisse Balance zwischen Effizienz und Genauigkeit gefragt. Wählt man ein zu unpolares Lösungsmittelverhältnis für die Trennung auf der MPLC, so verlängert sich die Elutionszeit der Produkte und macht den ohnehin kostenintensiven Prozess noch kostenintensiver. Wählt man ein zu polares Lösungsmittelverhältnis, so erhält man keine gute Trennung und damit am Ende einen schlechten Enantiomerenüberschuss in den Lactonen **1**. In diesem Fall wurde mit einem Lösungsmittelverhältnis von 93:7 Petrolether zu Essigsäureethylester das beste Ergebnis erzielt. Ein weiterer Nachteil ist die lange Reaktionszeit von 72 h der zweiten Allyladdition. Auf der anderen Seite kann das Diol **2** zu gewissen Teilen aus der Reaktion zurückgewonnen werden und nach Aufarbeitung wiederverwendet werden. Außerdem ist anzumerken, dass durch die gelungene Hochskalierung der dreistufigen Ein-Topf-Sequenz zu den Allylalkoholen **16** auf einen 0.8 mmol-Maßstab auch eine Synthese im größeren Maßstab möglich ist. Möchte man α,β -ungesättigte δ -Lactone **1** unabhängig von der Struktur des *Goniothalamins* (**1a**) synthetisieren, so ist der Weg über das chirale Auxiliar **2** zu empfehlen, da hier eine höhere Substratflexibilität geboten ist.

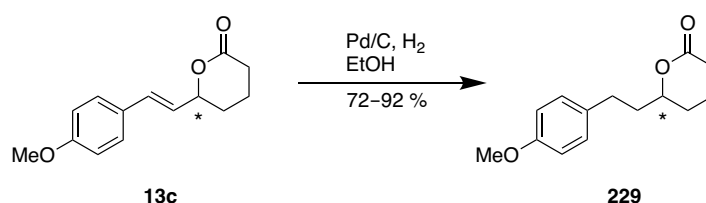
Abschließend ist noch zu sagen, dass sich alle drei Wege, individuell und abhängig vom Produkt, für den Einsatz in der chemischen Synthese, beispielsweise der Naturstoffsynthese eignen. Im Allgemeinen ist bei den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** eine gewisse Vorsicht beispielsweise bei der Aufarbeitung geboten. Die Lactone **1p**, **1q** oder **1e** sind relativ flüchtig und sollten deshalb bei Temperaturen bis maximal 30 °C behandelt werden, beispielsweise beim Einengen unter vermindertem Druck. Dies gilt dementsprechend auch für alle flüchtigen Vorstufen.

4. 1. 2. Die biologische Aktivität der α,β -ungesättigten δ -Lactone

Die biologische Aktivität der Substanzen wurde von *Julia Sachs*¹ und *Katja Döhl*² im Zuge eines Kooperationsprojektes vermessen. Dabei wurde die Zytotoxizität ausschließlich an der TH in Köln im Arbeitskreis von Frau *Nicole Teusch* vermessen und die Tests auf Inhibierung der ABC-Transporter sowohl bei Frau *Teusch* und im Institut für Biochemie 1 der HHU im Arbeitskreis von Herrn *Lutz Schmitt*.

Zytotoxizität der Goniothalamine

Um eine Struktur-Aktivitätsbeziehung verschiedener *Goniothalamine* zu ermitteln, wurden verschiedene Derivate³ auf ihre Zytotoxizität getestet. Die einzelnen Derivate sind in Abbildung 20 dargestellt. Die Verbindungen **229** wurden durch Reduktion der Kreuzmetatheseprodukte **13c** mit Palladium auf Kohle erhalten (Schema 35).



Schema 35. Hydrierung der Kreuzmetatheseprodukte **13c** zu den entsprechenden vollständig reduzierten gesättigten *Goniothalamine*-Derivaten **229**.

Die Verbindungen wurden auf sieben verschiedenen humanen Krebszelllinien in Dreifachbestimmung getestet.⁴ Dabei handelt es sich um humane Krebszellen der Lunge (A549, NCI-H69), des Darms (HCT-15), des Epithels (HBL-100) und zwei Krebszelllinien mit Resistenzen gegenüber zwei etablierten Zytostatika, dem Doxorubicin (H69AR, Lunge) und dem Mitoxantron (MCF-7/MX, Brust). Bei dem verwendeten Assay handelt es sich um den kommerziell erhältlichen CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay (Promega, Madison, WI, USA). Dabei wird der ATP-Gehalt, welcher proportional zur Anzahl lebender Zellen ist, mittels Luciferase-Reaktion gemessen. Die Zellen wurden in 384-Loch Platten in einem Robotor betriebenen Prozess in Zellkulturmedium ausgesät und 24 h bei 37 °C und 5 % CO₂ inkubiert. Anschließend wurden die Testsubstanzen hinzugefügt und die Zellen weitere 48 h inkubiert. Nach abgeschlossener Inkubation wurden die Substanzen des CellTiter-Glo[®] Assays hinzugefügt und die Lumineszenz gemessen. Die IC₅₀-Werte wurden ermittelt, indem die Lumineszenz-Werte gegen die logarithmische Konzentration der Testsubstanzen aufgetragen und nichtlinear gefittet wurden. Die Werte sind dabei Durchschnittswerte der Dreifachbestimmung mit angegebener Standardabweichung.

¹ TH Köln, Fakultät für Angewandte Naturwissenschaften, Prof. Dr. *Nicole Teusch*

² Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Institut für Biochemie 1, Prof. Dr. *Lutz Schmitt*

³ Die Zyklopropyl-Derivate **1t**, **1u**, **227** und **228** wurden im Rahmen des Dissertationsprojektes von *Anja C. M. Nordschild* (geb. *Rieche*) synthetisiert. Die anderen Verbindungen wurden in Zusammenarbeit mit *Dennis Schröder* hergestellt.

⁴ Assay durchgeführt und ausgewertet von *Julia Sachs*

Die Ergebnisse der Tests sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Das natürliche (*R*)-konfigurierte *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**] wies in allen Zelllinien Zytotoxizitäten im niedrigen mikromolaren Bereich auf. Dabei konnte bei der Lungenkrebszelllinie A549 die beste Aktivität ermittelt werden (Tabelle 1, Eintrag 1). Das (*S*)-Enantiomer [(*S*)-**1a**] hingegen zeigte lediglich in der Lungenkrebszelllinie A549 zytotoxische Aktivität, welche fünfzehnfach geringer war als die des natürlichen *Goniothalamins* [(*R*)-**1a**] (Tabelle 1, Eintrag 2).

Für die in *para*-Position fluoridierten Verbindungen **1b** konnten alleine für die (*R*)-konfigurierte Verbindung nennenswerte biologische Aktivitäten, mit IC₅₀-Werten zwischen 10 μ M und 76 μ M, ermittelt werden (Tabelle 1, Eintrag 3 und 4). In den Zelllinien NCI-H69 und H69AR wurde für (*R*)-**1b** eine höhere Zytotoxizität als für das natürliche *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**] gemessen. Der in der Epithelzelllinie HBL-100 erhaltene IC₅₀-Wert war halb so groß wie der des (*R*)-*Goniothalamins* (**1a**) (Tabelle 1, Eintrag 3).

Für die in *para*-Position Methoxy-substituierten Verbindungen **1c** wurde für das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**1c** eine geringe und für das (*R*)-Enantiomer (*R*)-**1c** keine antiproliferierende Aktivität festgestellt (Tabelle 1, Eintrag 5 und 6). Verändert man den Phenylsubstituenten und bringt ein Cyclohexyl an dessen Stelle, konnte für diese Derivate **1d** biologische Aktivität detektiert werden. Hier war die Aktivität des (*R*)-Enantiomers (*R*)-**1d** zwischen 25 % und 50 % höher als die des (*S*)-Enantiomers (Tabelle 1, Eintrag 7 und 8). Zusammenfassend konnte jedoch keine der Cyclohexyl-Verbindungen **1d** bessere antiproliferierende Eigenschaften aufweisen, als das natürliche *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**].

Die (*R*)-konfigurierte *para*-Nitro-Verbindung (*R*)-**1r** zeigte stark verbesserte Zytotoxizität im Vergleich zum natürlichen *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**]. Sie wies in allen Zelllinien, bis auf A549, eine doppelt bis dreifach stärkere antiproliferierende Wirkung auf. In der Epithelzelllinie HBL-100 wurde für (*R*)-**1r** ein ungefähr vierfach niedrigerer IC₅₀-Wert (6,7 μ M) ermittelt. Außerdem konnten für diese auf vier der sieben getesteten Zelllinien die niedrigsten IC₅₀-Werte ermittelt werden (Tabelle 1, Eintrag 9). Im Gegensatz dazu wurde für das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**1r** außer in der Lungenkrebszelllinie NCI-H69 keine nennenswerte biologische Aktivität festgestellt. Die Zytotoxizität in NCI-H69 war halb so groß wie die des natürlichen *Goniothalamins* [(*R*)-**1a**] (Tabelle 1, Eintrag 10).

Die zyklopropanierten Verbindungen **1t** zeigten alle antiproliferierende Wirkung in den sieben humanen Krebszelllinien. Die schwächste Wirkung wurde für das (*R,R,R*)-konfigurierte Derivat (*R,R,R*)-**1t** gemessen (Tabelle 1, Eintrag 11). Für fünf der Zelllinien wurden IC₅₀-Werte um die 50 μ M ermittelt (Tabelle 1, Eintrag 11). Das Enantiomer (*S,S,S*)-**1t**, wies in allen sieben humanen Krebszelllinien antiproliferierende Wirkung auf. Im Gegensatz zum natürlichen *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**] zeigte (*S,S,S*)-**1t** ähnliche bzw. leicht verbesserte zytotoxische Eigenschaften in der Lungenkrebszelllinie NCI-H69 und H69AR (Tabelle 1, Eintrag 12). Für das Zyklpropyl-Derivat (*S,S,R*)-**1t** wurde, im Vergleich zum natürlichen (*R*)-*Goniothalamine* [(*R*)-**1a**], auf fünf der sieben getesteten Zelllinien eine höhere Aktivität gemessen. In der Darmkrebszelllinie HCT-15 wurde für das Derivat (*S,S,R*)-**1t** im Vergleich zu allen getesteten Verbindungen die höchste Zytotoxizität beobachtet (IC₅₀: 15 μ M). Die restlichen Verbindungen, die α,β -gesättigten Verbindungen **13**, die im Lactonring gesättigten Zyklpropyl-Derivate **227** sowie die reduzierten Verbindungen **228** und **229** wiesen in den verwendeten Zelllinien keine erkennbare Zytotoxizität auf.

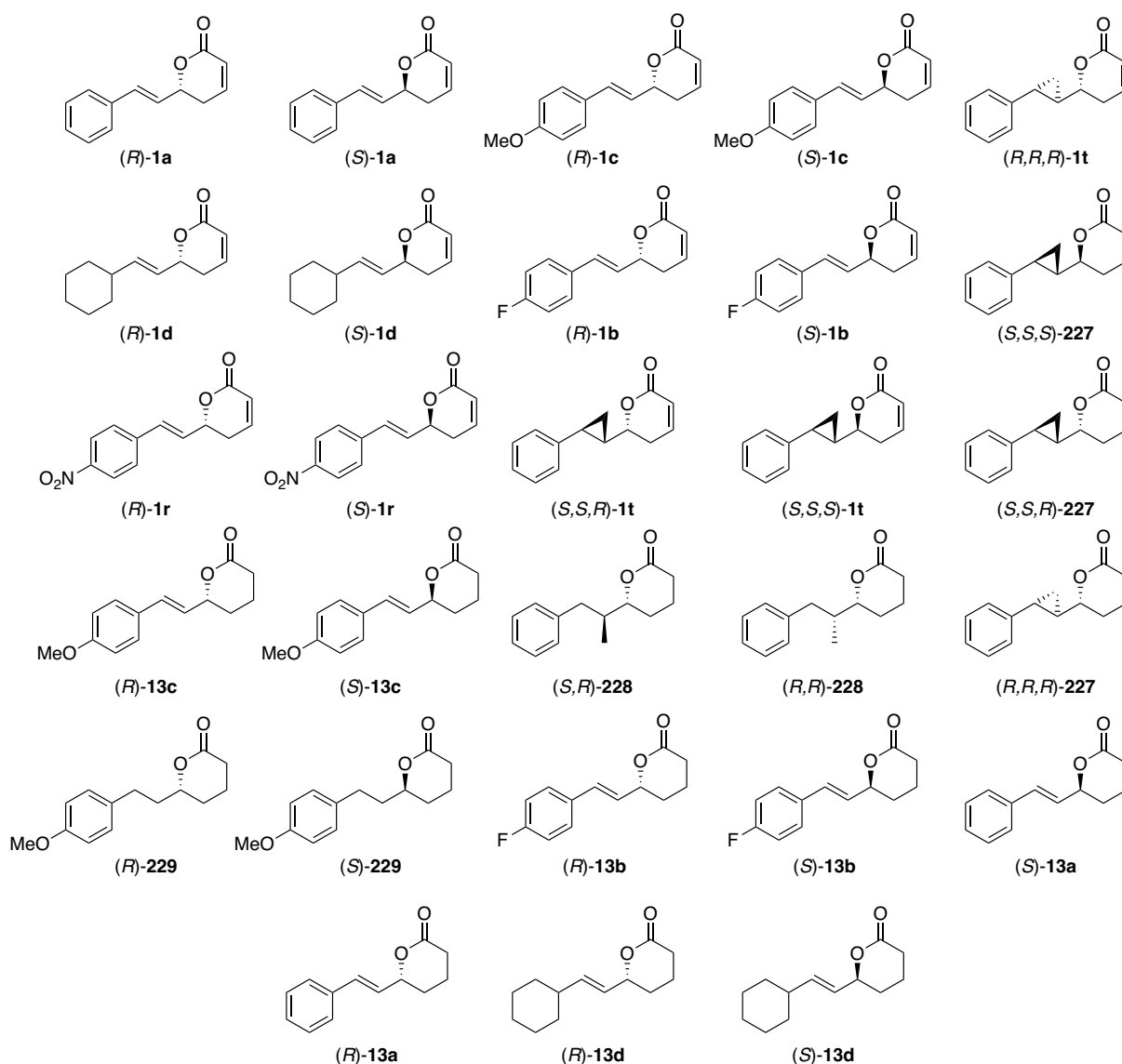


Abbildung 20. Übersicht über alle in diesem Projekt auf Zytotoxizität vermessenen *Goniotalamin*-Derivate.

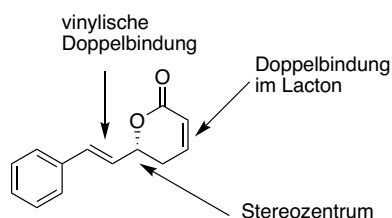
Tabelle 1. Ergebnisse des Zytotoxizitätsscreenings verschiedener *Goniotalamine* gegen humane Krebszelllinien bei 48 h Inkubation ($\pm$ Standardabweichung; Dreifachbestimmung; die besten IC_{50} -Werte sind dick gedruckt).

	IC_{50} (μM)						
	<i>HCT-15</i>	<i>A549</i>	<i>MCF-7</i>	<i>MCF-7/MX</i>	<i>NCI-H69</i>	<i>H69AR</i>	<i>HBL-100</i>
(R)-1a	30.0 $\pm$ 3.2	5.7 $\pm$ 1.5	55.5 $\pm$ 6.4	35.5 $\pm$ 5.3	29.2 $\pm$ 0.4	31.0 $\pm$ 0.7	20.9 $\pm$ 5.4
(S)-1a	>100	70.3 $\pm$ 14.4	>100	>100	>100	>100	>100
(R)-1b	20.8 $\pm$ 1.3	10.2 $\pm$ 0.3	76.2 $\pm$ 6.3	41.6 $\pm$ 6.2	22.2 $\pm$ 3.1	25.6 $\pm$ 0.5	14.1 $\pm$ 2.3
(S)-1b	>100	>100	>100	>100	76.6 $\pm$ 7.1	>100	>100
(R)-1c	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
(S)-1c	66.4 $\pm$ 4.0	>100	88.7 $\pm$ 5.6	64.4 $\pm$ 6.7	61.3 $\pm$ 3.3	>100	>100
(R)-1d	47.4 $\pm$ 1.8	31.0 $\pm$ 0.3	>100	48.3 $\pm$ 7.2	36.9 $\pm$ 3.3	44.5 $\pm$ 0.8	-
(S)-1d	60.0 $\pm$ 2.3	68.6 $\pm$ 0.5	>100	54.2 $\pm$ 2.3	60.7 $\pm$ 4.6	83.5 $\pm$ 2.0	-
(R)-1r	15.9 $\pm$ 1.8	15.4 $\pm$ 0.2	28.8 $\pm$ 2.3	37.9 $\pm$ 2.4	10.0 $\pm$ 0.7	12.0 $\pm$ 0.1	6.7 $\pm$ 0.5
(S)-1r	>100	>100	>100	>100	61.7 $\pm$ 4.6	>100	>100
(R,R,R)-1t	57.9 $\pm$ 3.1	62.8 $\pm$ 1.6	>100	>100	44.7 $\pm$ 3.1	43.6 $\pm$ 4.1	43.4 $\pm$ 2.8
(S,S,S)-1t	29.6 $\pm$ 3.3	15.2 $\pm$ 0.3	68.3 $\pm$ 9.7	44.7 $\pm$ 1.8	23.5 $\pm$ 1.4	30.3 $\pm$ 4.1	34.9 $\pm$ 1.5
(S,S,R)-1t	14.9 $\pm$ 2.2	11.6 $\pm$ 0.2	48.2 $\pm$ 2.0	62.7 $\pm$ 3.2	16.6 $\pm$ 0.6	15.3 $\pm$ 0.5	14.4 $\pm$ 0.5

Zusammengefasst zeigte das natürliche *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**] mit einem IC_{50} -Wert von 6 μM in der Lungenkrebszelllinie A549 die beste antiproliferierende Eigenschaft aller getesteten Verbindungen. Dies ist ebenfalls in der Brustkrebszelllinie MCF-7/MX zu verzeichnen (IC_{50} : 35 μM). Der niedrigste IC_{50} -Wert von 7 μM konnte für die *para*-Nitro-Verbindung (*R*)-**1r** auf der Epithelzelllinie HBL-100 eruiert werden. Das (*R,E*)-6-(4-Nitrostyryl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-**1r**] wies außerdem in drei weiteren Zelllinien die beste biologische Aktivität auf [IC_{50} : 29 μM (MCF-7), 10 μM (NCI-H69), 12 μM (H69AR)]. In der Darmkrebszelllinie HCT-15 wurde für die Zyklopropyl-Verbindung (*S,S,R*)-**1t** die beste antiproliferierende Wirkung gemessen (IC_{50} : 15 μM).

Betrachtet man die Ergebnisse im Hinblick auf die Struktur der *Goniothalamine*-Derivate so können folgende Strukturelemente als wichtig für die Zytotoxizität angesehen werden: Zum einen zeigen die Verbindungen mit einem (*R*)-konfigurierten δ -Lacton die bessere Aktivität gegenüber ihren (*S*)-Enantiomeren. Die einzige Ausnahme ist hier das (*R,E*)-6-(4-Methoxystyryl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-**1c**], welchem keine Zytotoxizität nachgewiesen wurde. Für sein (*S*)-Enantiomer (*S*)-**1c** hingegen konnte schwache zytotoxische Wirkung ermittelt werden. Alle Verbindungen, denen die Doppelbindung im Lactonring fehlt, zeigen keine zytotoxische Wirkung (Daten nicht gezeigt). Fehlt die vinyliche Doppelbindung, wie in den hydrierten Verbindungen **229** oder **228**, so ist ebenfalls keine biologische Aktivität auf den sieben humanen Krebszelllinien zu verzeichnen (Daten nicht gezeigt). Betrachtet man hingegen die Zyklopropyl-Derivate **1t** so sind gute IC_{50} -Werte messbar, zum Teil besser als die der natürlichen Verbindung (*R*)-**1a**.

Alles in allem scheinen drei Strukturelemente wichtig für die zytotoxische Wirkung der *Goniothalamine* zu sein. Es scheint, als sei die Doppelbindung des Lactons essentiell. Eine (*R*)-Konfiguration des δ -Stereozenentrums ist ebenfalls wichtig, sowie eine gewisse Starrheit an der Position der vinylichen Doppelbindung. Es spielt für die vinyliche Position allerdings keine Rolle wodurch die freie Drehbarkeit eingeschränkt wird. Es kann an dieser Stelle eine Doppelbindung vorhanden sein sowie ein Zyklopropylring oder auch ein Epoxid (Abbildung 21).^[467, 468] Diese Daten stimmen mit den in der Literatur gefundenen Ergebnissen überein.^[469, 470]



Wichtig für die biologische Aktivität:

- Doppelbindung im Lacton
- Gewisse Starrheit an vinylicher Position (Doppelbindung, Cyclopropyl, Epoxid)
- (*R*)-Konfiguration des Stereozenentrums

Abbildung 21. Übersicht über die wichtigsten Strukturelemente des *Goniothalamins* für die biologische Aktivität.

Inhibierung von ABC-Transportern durch Goniotalamine

Bei der Therapieresistenz gegen Chemotherapeutika spielt oftmals die Überexpression sogenannter ABC-Transporter (ATP-binding cassette) wie beispielsweise P-gp (ABCB1, P-glycoprotein), MRP1 (ABCC1, Multidrug resistance associated protein) oder BCRP1 (ABCG2, breast cancer resistance protein) eine Rolle.^[89, 471] Die ABC-Transporter sind eine der größten Familien von Membrantransportern in Pro- und Eukaryoten, welche aktiv Moleküle über die Membran transportieren. Dabei agieren sie oftmals als Effluxpumpen, wodurch Moleküle aus der Zelle hinaus transportiert werden. Durch den aktiven Transport beispielsweise von Chemotherapeutika aus der Zelle wird die Wirkung des Therapeutikums verringert oder gänzlich verhindert, sodass der gewünschte Therapieerfolg ausbleibt. Aus diesem Grund ist die Erforschung und Entdeckung neuer Inhibitoren für ABC-Transporter für die Therapie von Krankheiten, vor allem in der Chemotherapie, äußerst wichtig.^[472]

In einem Fluoreszenz-basierten Assay wurde eine inhibierende Wirkung der *Goniotalamine* auf die drei ABC-Transporter P-gp, MRP1 und BCRP1 ermittelt.¹ Bislang ist in der Literatur keine Wirkung von *Goniotalaminen* auf ABC-Transporter beschrieben. Die dem *Goniotalamin* ähnlichen Kavalactone *Dihydrokavain* (**230**), *Kavain* (**231**) oder *Desmethoxyyangonin* (**232**) zeigten in einem Assay von Weiss *et al.* eine moderate P-gp inhibierende Wirkung (Abbildung 22). Die Kavalactone stammen aus der Kava Pflanze (*Piper methysticum*). Für ihren Wurzelrohextrakt (Kava-Kava) wurde in den Versuchen dabei die beste P-gp Inhibierungswirkung festgestellt.^[473]

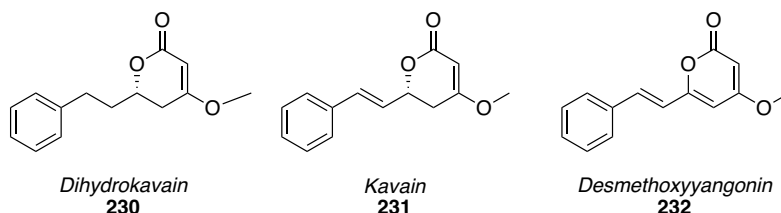


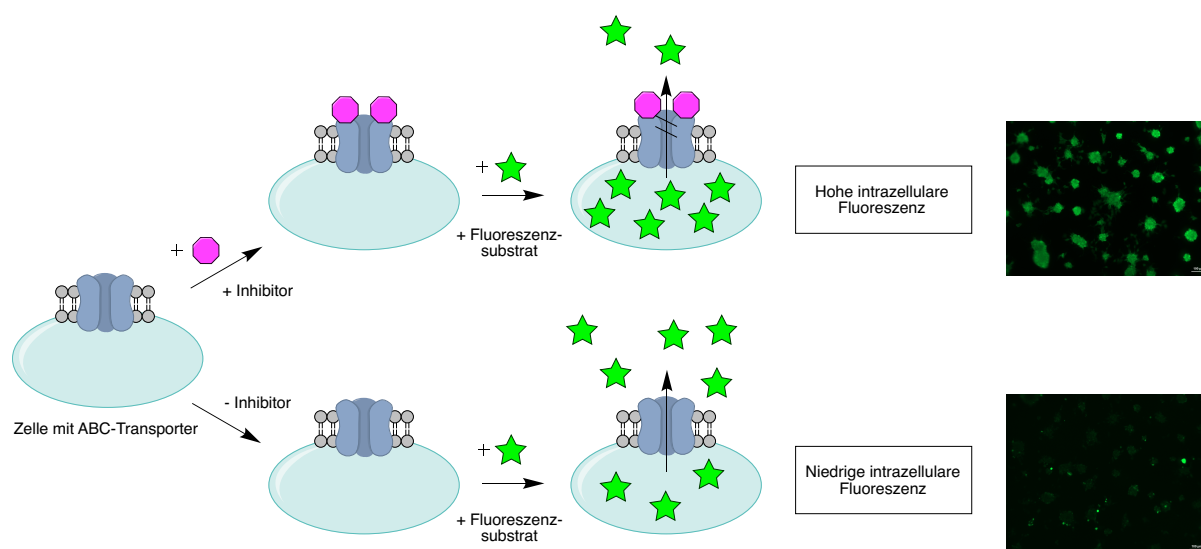
Abbildung 22. Chemische Struktur der aus der Kava Pflanze (*Piper methysticum*) gewonnenen Kavalactone *Dihydrokavain* (**230**), *Kavain* (**231**) und *Desmethoxyyangonin* (**232**).

In Abbildung 23A ist der Mechanismus des verwendeten Assays schematisch dargestellt. Der potentielle Inhibitor bindet an den ABC-Transporter und inhibiert ihn. Dadurch kann das fluoreszierende Substrat (P-gp & MRP1: Calcein-AM, BCRP1: Hoechst33342) nicht mehr aus der Zelle transportiert werden und es wird eine hohe intrazelluläre Fluoreszenz gemessen (Abbildung 23A, oben). Ohne Inhibitor wird das fluoreszierende Substrat durch die ABC-Transporter aus der Zelle hinaus transportiert und die messbare intrazelluläre Fluoreszenz ist niedrig (Abbildung 23A, unten). Für den Assay wurden drei verschiedene Zelllinien verwendet, die jeweils einen der drei ABC-Transporter überexprimieren und die anderen beiden nur schwach exprimieren [HCT-15 (Darm): P-gp, H69AR (Lunge): MRP1, MCF-7/MX (Brust): BCRP1]. Die Zellen wurden in einer 96-Loch Platte ausgesät und eine Nacht anwachsen gelassen. Am nächsten Tag wurde das Medium der Zellen gegen einen Puffer ausgetauscht und die Zellen für 30 min mit definierten Konzentrationen der Testsubstanzen (10 μM , 20 μM , 50 μM) oder einer Kontrollsubstanz inkubiert. Als Negativkontrolle diente DMSO, als Positivkontrolle jeweils der bekannte Inhibitor PSC833 (Valspodar). Nach 30 min

¹ Assay durchgeführt und ausgewertet von Julia Sachs

Inkubationszeit wurde ein fluoreszierendes Substrat des Transporters hinzugefügt und die intrazelluläre Fluoreszenz über 3 h gemessen. Wird der Transporter nicht inhibiert, bleibt die intrazelluläre Fluoreszenz niedrig, da das Substrat aus der Zelle transportiert wird. Bei einer Inhibition ist ein Anstieg der Fluoreszenz zu sehen, weil das Substrat in der Zelle akkumulieren kann. Die Ergebnisse der Testsubstanzen wurden normalisiert (DMSO = 0 % Inhibition; Positivkontrolle = 100 % Inhibition).

A



B

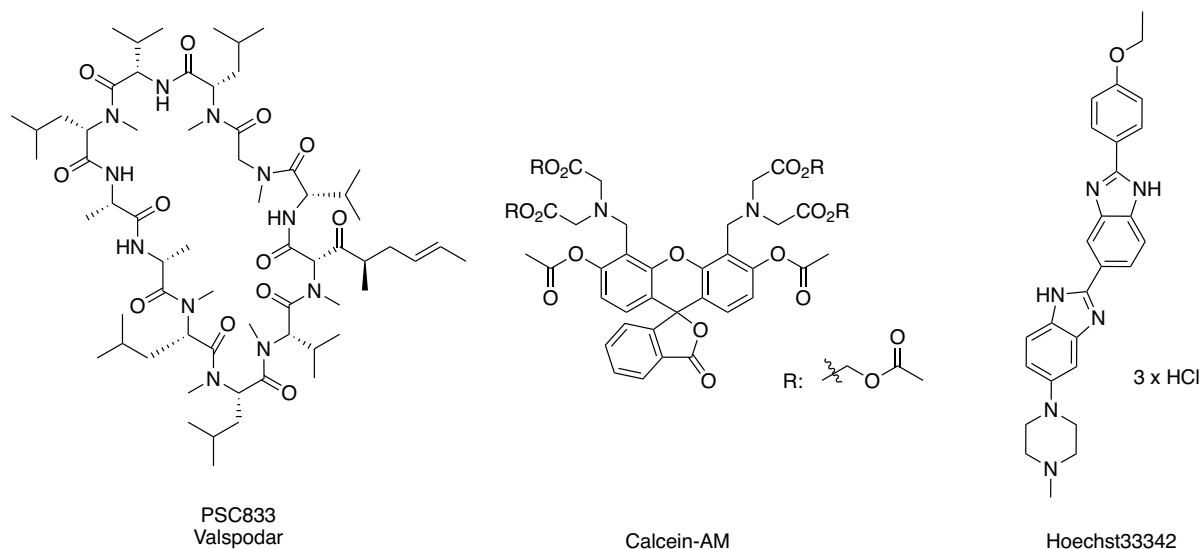


Abbildung 23. A) Schematische Darstellung des Fluoreszenz-basierten Assays zur Überprüfung der Inhibitionsfähigkeit verschiedener Substrate.¹ B) Darstellung des bekannten ABC-Transporter Inhibitors PSC833 (Valspodar) und der fluoreszierenden Substrate Calcein-AM und Hoechst33342.

¹ Fluoreszenzbilder mit freundlicher Genehmigung von *Julia Sachs*

Als Testsubstanzen wurden die in Abbildung 20 dargestellten *Goniothalamine*-Derivate **1a-1c** und **13a, 13c** sowie **13d** verwendet, welche bereits zuvor auf Zytotoxizität getestet wurden. In den ABC-Transporter exprimierenden Zelllinien (HCT-15, MCF-7/MX, H69AR) konnte eine ähnliche Zytotoxizität der getesteten Verbindungen wie auf den parental nicht-ABC-Transporter-exprimierenden Zelllinien beobachtet werden (vgl. Tabelle 1). Eine Ausnahme stellt hier das Ergebnis der Cyclohexyl-Verbindung (*R*)-**1d** dar. Diese zeigte im Zytotoxizitäts-Assay keine biologische Aktivität auf der parental MCF-7 Zelllinie (Tabelle 1, Eintrag 7). Auf der MCF-7/MX Zelllinie, welche den ABC-Transporter BCRP1 überexprimiert, wies sie jedoch eine doppelt so stark inhibierende Wirkung auf (IC_{50} 48 μ M). Dies gilt auch für das (*S*)-Enantiomer (vgl. Tabelle 1, Eintrag 7 und 8).

Die Ergebnisse des Transportassays sind im Folgenden zusammengefasst (Abbildung 24). Für den Transportassay in der HCT-15 Zelllinie, welche P-gp überexprimiert, wurde Calcein-AM als Fluoreszenzsubstrat verwendet.

Das natürliche (*R*)-*Goniothalamine* [(*R*)-**1a**] wies im Transportassay auf der P-gp-überexprimierenden Zelllinie HCT-15 eine zwischen 20 (10 μ M) und 40 % liegende (50 μ M) Inhibition des Transporters im Vergleich zum bekannten Inhibitor PSC833 (100 %) auf (Abbildung 24). Ein ähnliches Ergebnis konnte für das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**1a** ermittelt werden. Dieses Ergebnis ist ebenfalls bei den gesättigten Derivaten des natürlichen *Goniothalamins* **13a** zu verzeichnen. Für die *para*-Methoxy-Verbindungen **1c** wurde eine Inhibition zwischen 57 (10 μ M) und 98 % (50 μ M) für das (*R*)-Enantiomer und zwischen 43 (10 μ M) und 62 % (50 μ M) für das (*S*)-Enantiomer eruiert. Dies ist im Vergleich mit dem natürlichen *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**] eine 2,4- bis 3-fache Steigerung (Abbildung 24). Die beiden gesättigten *para*-Methoxy-Verbindungen **13c** zeigten im Vergleich zueinander eine ähnliche Inhibition. Im Vergleich zu den ungesättigten Verbindungen **1c** wurden für diese jedoch 9-fach (*R*) und 2,5-fach (*S*) niedrigere Inhibierungsstärken festgestellt. Die beiden reduzierten Verbindungen **229** wiesen eine ähnliche Inhibierungsstärke zueinander und zu der gesättigten Verbindung (*S*)-**13c** auf (vgl. Abbildung 24). Bei beiden *para*-Fluor-Derivate **1b** war eine Inhibition ähnlich dem natürlichen *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**] zu verzeichnen. Für die (*S*)-Verbindung (*S*)-**1b** konnte ein inhibierender Effekt zwischen 5 (10 μ M) und 26 % (50 μ M) gemessen werden. Das (*R*)-Enantiomer (*R*)-**1b** konnte eine höhere Inhibition von 22 % (10 μ M) und 55 % (50 μ M) aufzeigen. Die Inhibierungswirkung der beiden gesättigten Verbindungen **13b** war ähnlich wie die der ungesättigten Verbindungen **1b**. Auf der BCRP1-überexprimierenden Zelllinie MCF-7/MX und der MRP1-überexprimierenden Zelllinie H69AR konnte keine inhibierende Wirkung der *Goniothalamine*-Derivate festgestellt werden. Dies lässt auf eine selektive Inhibition von P-gp durch die *Goniothalamine* schließen.

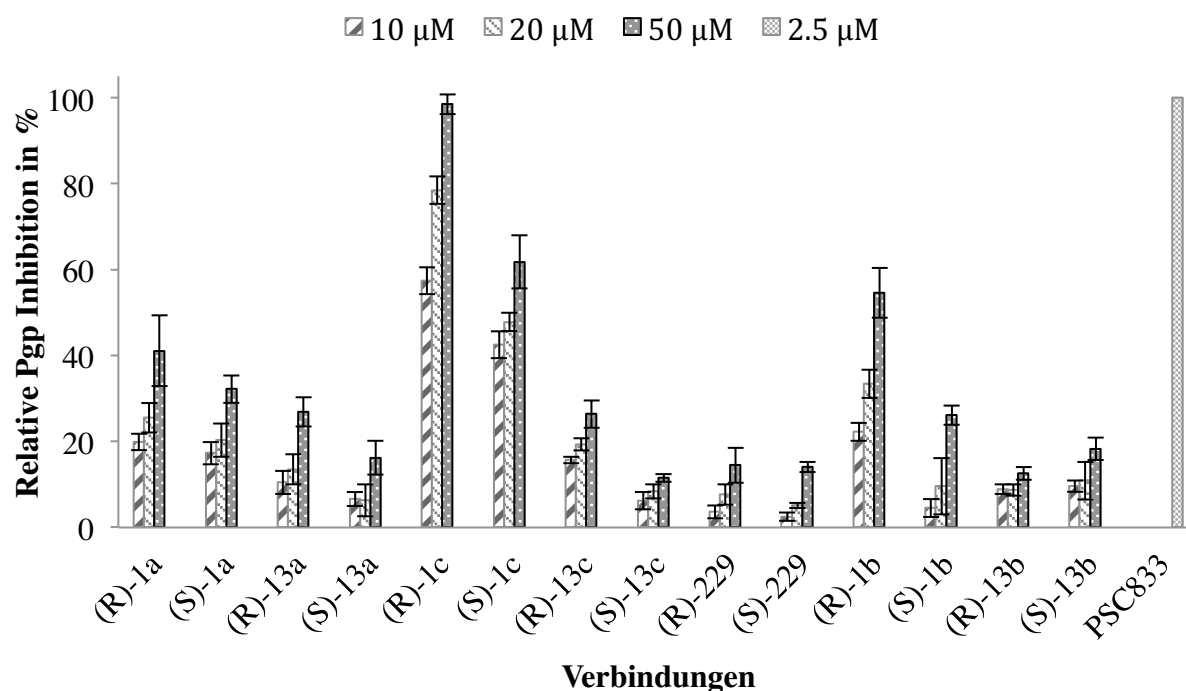


Abbildung 24. Darstellung der relativen Inhibition von P-gp (in HCT-15 Zellen) verschiedener *Goniothalamine*-Derivate im Vergleich zum bekannten Inhibitor PSC833 (Die PSC833 Inhibition wurde auf 100 % gesetzt).

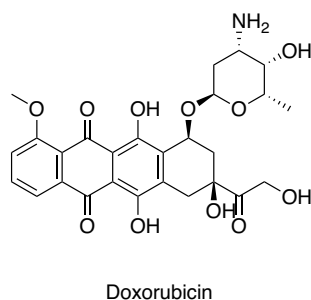
Um die These einer selektiven Inhibition von P-gp durch die *Goniothalamine* zu bekräftigen, wurde die Akkumulation von Doxorubicin, einem bekannten Chemotherapeutikum und P-gp-Substrat, analysiert. Die P-gp überexprimierenden HCT-15 Zellen wurden mit verschiedenen Konzentrationen der potentiell selektiven Inhibitoren **1c** und den gesättigten Derivaten **13c** mit geringerer P-gp Inhibierungswirkung inkubiert. Als Positivkontrolle diente erneut PSC833 und DMSO diente als Negativkontrolle.

Beide Enantiomere **1c** konnten im Vergleich zu den mit DMSO inkubierten Zellen eine messbar erhöhte intrazelluläre Fluoreszenz von Doxorubicin erreichen. Auch hier zeigt das (*R*)-Enantiomer (*R*)-**1c** im Vergleich zu seinem Enantiomer eine höhere Doxorubicin Akkumulation in den Zellen. Die gesättigten Verbindungen zeigten keinen Einfluss auf den Transport von Doxorubicin.

Weiterhin wurde der Einfluss der als Inhibitoren getesteten Verbindungen **1c** und deren gesättigter Analoga **13c** auf die Zytotoxizität von Doxorubicin auf HCT-15 Zellen getestet. Wie aus den Zytotoxizitäts-Messungen auf den sieben humanen Krebszelllinien hervorgegangen, zeigten die *para*-Methoxy Verbindungen **1c** und **13c** keine oder nur geringe Zytotoxizität (vgl. Tabelle 1). Der Einfluss der *Goniothalamine* **1c** und **13c** auf die Zytotoxizität des bekannten Zytostatikums Doxorubicin ist in Tabelle 2 dargestellt. Als Positivkontrolle diente auch hier der bekannte Inhibitor PSC833. Der IC_{50} -Wert von Doxorubicin ohne die Zugabe eines Inhibitors beträgt 7 μM (Tabelle 2, Eintrag 1). Wird nun der bekannte Inhibitor PSC833 (2.5 μM) hinzugefügt, so verringerte sich der gemessene IC_{50} -Wert um das 20-fache auf 0.40 μM (Tabelle 2, Eintrag 2). Bei der Zugabe der *para*-Methoxy *Goniothalamine* **1c** ist schon bei der geringsten Konzentration von 10 μM ein dreifach niedrigerer IC_{50} -Wert messbar im Vergleich zum Doxorubicin allein (Tabelle 2, Eintrag 3 und

6). Bei einer Konzentration von 50 μM konnte für die (*R*)-**1c** Verbindung sogar ein ähnlich niedriger IC_{50} -Wert wie für den bekannten Inhibitor PSC833 gemessen werden (IC_{50} : 0.5 μM) (Tabelle 2, Eintrag 5). Eine Zugabe des (*S*)-Enantiomers (*S*)-**1c** hingegen bewirkte eine vierfach verbesserte Zytotoxizität bei einer Konzentration von 50 μM im Vergleich zum Doxorubicin allein (Tabelle 2, Eintrag 8). Die gesättigten Verbindungen konnten selbst in der höchsten Konzentration von 50 μM keine Verbesserung der antiproliferierenden Eigenschaft von Doxorubicin nachweisen (Tabelle 2, Eintrag 9-14).

Tabelle 2. Zytotoxizität von Doxorubicin mit verschiedenen Zusätzen (PSC833, **1c**, **13c**) auf der P-gp-überexprimierenden HCT-15 Zelllinie ($\pm$ Standardabweichung; Dreifachbestimmung; beste Werte sind dick hervorgehoben)



Verbindung	Zusatz	IC_{50} (μM)
Doxorubicin	-	7.37 ± 0.83
Doxorubicin	+ 2.5 μM PSC833 (Inhibitor)	0.36 ± 0.04
Doxorubicin	+ 10 μM (<i>R</i>)- 1c	2.23 ± 0.12
Doxorubicin	+ 20 μM (<i>R</i>)- 1c	1.63 ± 0.21
Doxorubicin	+ 50 μM (<i>R</i>)- 1c	0.47 ± 0.06
Doxorubicin	+ 10 μM (<i>S</i>)- 1c	2.79 ± 0.21
Doxorubicin	+ 20 μM (<i>S</i>)- 1c	2.64 ± 0.49
Doxorubicin	+ 50 μM (<i>S</i>)- 1c	1.73 ± 0.47
Doxorubicin	+ 10 μM (<i>R</i>)- 13c	9.90 ± 1.04
Doxorubicin	+ 20 μM (<i>R</i>)- 13c	9.51 ± 1.60
Doxorubicin	+ 50 μM (<i>R</i>)- 13c	7.71 ± 1.87
Doxorubicin	+ 10 μM (<i>S</i>)- 13c	9.37 ± 1.79
Doxorubicin	+ 20 μM (<i>S</i>)- 13c	9.63 ± 1.62
Doxorubicin	+ 50 μM (<i>S</i>)- 13c	8.66 ± 1.62

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass die *Goniothalamine* eine inhibierende Wirkung auf ABC-Transporter besitzen. Von den drei getesteten Transportern P-gp, MRP1 und BCRP1 konnte lediglich für P-gp eine nennenswerte Inhibierung eruiert werden.

Im Hinblick auf die Struktur-Aktivitätsbeziehung lässt sich im Gegensatz zur Zytotoxizitätsstudie ein Substituenteneffekt erkennen. Im Fall von P-gp besitzt der *para*-Methoxy Substituent der Verbindungen **1c** die beste Inhibierungswirkung. Im Zytotoxizitäts-Assay konnte für die Verbindungen **1c** sehr geringe oder keine Zytotoxizität festgestellt werden. Vergleicht man die Inhibierungskraft im Calcein-P-gp-Transportassay unter den Enantiomeren, so wurde auch hier für die (*R*)-konfigurierte Verbindung (*R*)-**1c** die bessere Aktivität ermittelt. Betrachtet man die Doppelbindung im Lactonring, so scheint das Vorhandensein einen positiven Effekt für die Inhibierungswirkung zu haben. Dies gilt ebenso für das Vorhandensein der vinyllischen Doppelbindung. Im Allgemeinen zeigt das *para*-Methoxy *Goniothalamine* **1c** eine bessere Inhibierung von P-gp im Vergleich zum natürlichen

Goniothalamine (**1a**). Doch auch das natürliche *Goniothalamine* (**1a**) zeigt ein moderates konzentrationsabhängiges Inhibierungspotenzial.

Zusätzlich wurde gezeigt, dass im Einklang mit den Ergebnissen des Transportassays eine Akkumulation von Doxorubicin in den Zellen durch eine Inkubation mit den *para*-Methoxy-substituierten *Goniothalaminen* **1c** hervorgerufen werden konnte. Hier war zu beobachten, dass (*R*)-**1c** eine höhere intrazelluläre Doxorubicin-Ansammlung bewirkte als das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**1c**. Dies ist ebenfalls im Einklang mit den Ergebnissen des P-gp-Transportassays mit Calcein. Die reduzierten Verbindungen **13c** hatten hingegen keinen Einfluss auf die Doxorubicin-Akkumulation. Für diese wurde auch im Calcein-P-gp-Transportassay eine geringere Inhibierungsstärke ermittelt.

Des Weiteren konnte bei Zusatz der *Goniothalamine* **1c** zu dem bekannten Chemotherapeutikum Doxorubicin auf der HCT-15 Zelllinie eine konzentrationsabhängige Verringerung des IC₅₀-Wertes festgestellt werden. Den gesättigten Verbindungen **13c** konnte durch ihren Zusatz kein Effekt nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass durch Inhibierung des P-gp-Transporters durch die *para*-Methoxy-*Goniothalamine* **1c** eine Akkumulation des Doxorubicins in den Zellen stattfindet. Dadurch steigt die intrazelluläre Doxorubicin-Konzentration und damit erhöht sich dessen Wirkung.

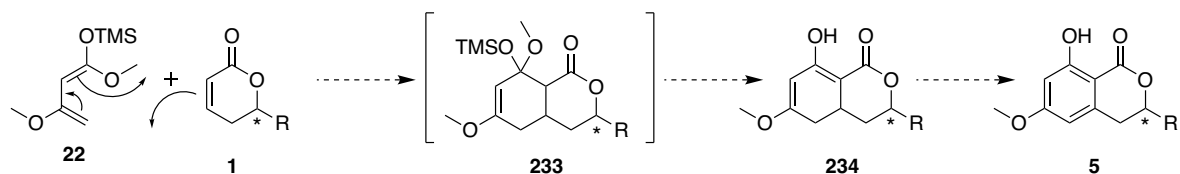
4. 1. 3. Kurzzusammenfassung der α,β -ungesättigten δ -Lactone

- Synthese von 18 α,β -ungesättigten δ -Lactonen über drei verschiedene Synthesewege
- Evaluation der Synthesewege:
 - ADH: 5 Stufen via ADH_T und ADH_{LB}, Oxidation zum α,β -ungesättigten δ -Lacton ist limitierender Schritt, *Goniothalamine*-ähnliche Produkte synthetisierbar, %ee >99, bis zu 58 % Ausbeute über 5 Stufen.
 - Diol: 6 Stufen (inkl. dreistufiger Ein-Topf-Sequenz), vorangestellte Diolsynthese in 5 Stufen, breites Produktspektrum, %ee 91 – >99, Ausbeuten bis zu 82 % über 6 Stufen.
 - DERA: 3 Stufen, beste Raum-Zeit-Ausbeute, Fehlen einer stereokomplementären DERA, präparativ eingeschränkt anwendbar (14 % Ausbeute über 3 Stufen), %ee >99.
 -
- Biologische Aktivität:
 - Zytotoxizität der Verbindungen auf 7 Zelllinien getestet
 - Struktur-Aktivitätsbeziehung: Doppelbindung in Lacton essentiell, (*R*)-Konfiguration wichtig, gewisse Starrheit an vinyli-scher Position nötig.
 - Inhibierung des P-gp-Transporters (ABC-Transporter) durch *para*-Methoxy-*Goniothalamine* (unabhängig von Konfiguration des Stereozentrums)

4. 2. Isocumarine

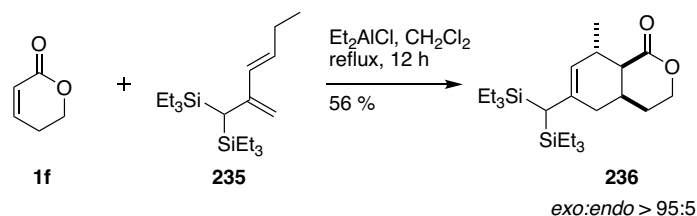
4. 2. 1. Chemische Synthese der Isocumarine

In der Literatur sind nur wenige stereoselektive Synthesen für Isocumarine **5** beschrieben (vgl. 3. 2. 2.).^[361, 364-367] Die anfängliche Idee in diesem Projekt war es, eine *Diels-Alder* Reaktion an den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** mit aktivierten Dienen, wie dem Brassard Dien **22** {1,3-Dimethoxy-1-[(trimethylsilyl)oxyl]-1,3-butadien}, durchzuführen (Schema 36). Die Lactone **1** würden die Stereoinformation mitbringen und es sollte über das *Diels-Alder*-Produkt **233** in einem Schritt möglich sein zu den gewünschten Bizyklen **234** zu gelangen. Nach Aufarbeitung und Oxidation sollten dann die aromatischen Isocumarine **5** erhalten werden.



Schema 36. Anfängliche Idee einer *Diels-Alder* Reaktion des Lactons **1** mit aktivierten Dienen, wie dem Brassard Dien **22**, zu den entsprechenden Isocumarinen **5** nach Aufarbeitung und Oxidation.

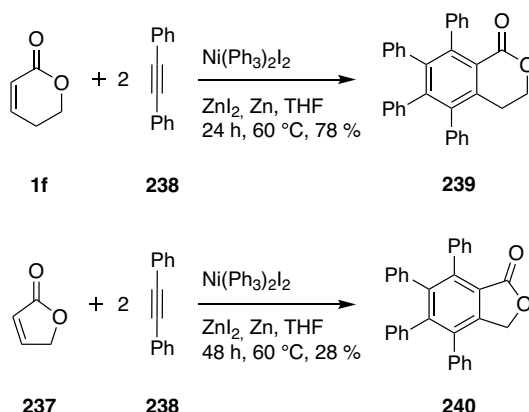
Die *Diels-Alder* [4+2]-Cycloaddition ist eine wertvolle Methode für die Knüpfung neuer C-C-Bindungen und die Bildung sechsgliedriger Ringsysteme. Sie ist deshalb in der Naturstoffsynthese, aber auch der industriellen Anwendung weit verbreitet.^[474, 475] Bis dato sind nur wenige Reaktionen bekannt, bei denen α,β -ungesättigte δ -Lactone **1** zu Isochromenonen reagieren. Darunter fallen Reaktionen mit unsubstituierten 1,3-Butadienen,^[476-478] Bis(SiEt₃)-substituierten Dienen^[479] und Alkinen.^[480] Die Reaktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Bis(SiEt₃)-substituierten Dienen wurde kürzlich von Song *et al.* als *exo*-selektive *Diels-Alder* Reaktion beschrieben. Bei den meisten Carbonyl-Verbindungen, welche als Dienophil dienen, handelt es sich um α,β -ungesättigte Ester, -Amide, zyklische und offene α,β -ungesättigte Ketone oder um Chinone. Sie beschreiben lediglich ein Beispiel, bei dem ein Lacton, das 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) mit (*E*)-(2-Methylenhex-3-en-1,1-diyl)bis(triethylsilan) (**235**) zu dem entsprechenden Isochromenon **236** reagiert. Die Reaktion ist *exo*-selektiv (> 95:5) und konnte mit moderater Ausbeute von 56 % durchgeführt werden (Schema 37).^[479]



Schema 37. *Diels-Alder* Reaktion des unsubstituierten δ -Lactons **1f** mit dem Bis(SiEt₃)-Dien **235** zu dem Isochromen **236** nach Song *et al.*^[479]

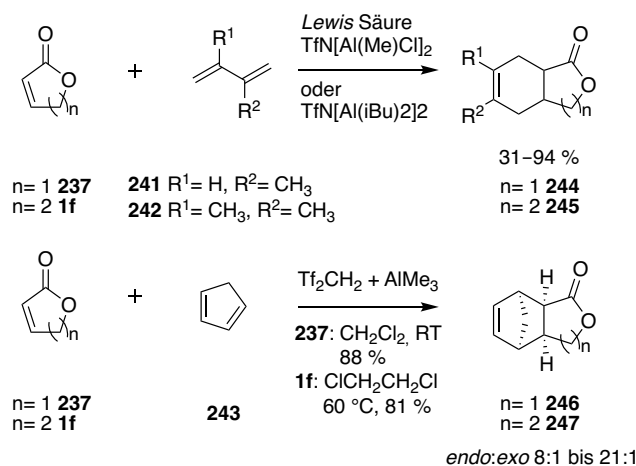
Die Arbeitsgruppe um Cheng konnte bereits vor fast zwanzig Jahren eine Reaktion von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit 1,6-Heptadiinen und Alkinen unter Nickel-Katalyse in einer [2+2+2]-Cycloaddition beschreiben. Dabei konnten sie an zwei Beispielen mit dem Fünfring Lacton Furan-2(5*H*)-on (**237**) und dem Sechsring Lacton 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-

on (**1f**) mit 1,2-Diphenylethin (**238**) die entsprechenden Bizyklen **239** und **240** synthetisieren (Schema 38).^[480]



Schema 38. Reaktion der Fünf- und Sechsring Lactone **1f** und **237** mit 1,2-Diphenylethin in einer [2+2+2]-Cycloaddition zu den entsprechenden Bizyklen **239** und **240**.^[480]

Die japanische Arbeitsgruppe um *Taguchi* beschäftigte sich mit der Reaktion von α,β -ungesättigten Fünf- und Sechsring Lactonen mit unfunctionalisierten Dienen wie Isopren (**241**), 2,3-Dimethyl-1,3-butadien (**242**) oder Cyclopentadien (**243**) zu den entsprechenden Cycloadditionsprodukten **244-247**. Dabei lag ihr Hauptaugenmerk auf den Fünfring Lactonen **237** sowie verschiedenen *Lewis*-Säuren als Katalysatoren (Schema 39). Sie postulieren eine *Diels-Alder* Reaktion und beschreiben hohe *endo*-Selektivitäten mit einem Verhältnis von bis zu 21:1.^[477, 478]

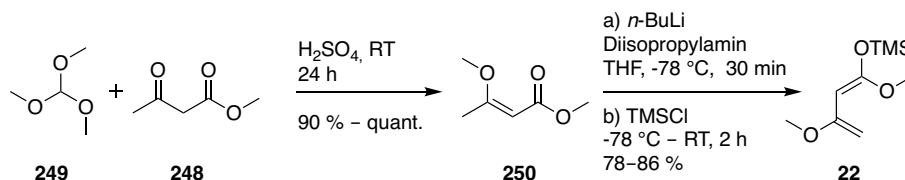


Schema 39. *Diels-Alder* Reaktion von Fünf- und Sechsring Lactonen **1f** und **237** mit den unfunctionalisierten Dienen **241-243** zu den entsprechenden Bizyklen **244-247**.^[477, 478]

Dabei beschreiben alle Publikationen eine konzertierte *Diels-Alder* Cycloaddition für die von ihnen publizierten Beispiele.

Als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer Isocumarin **5** Synthese diente die Modellreaktion zwischen Cyclopentadien (**243**) und dem kommerziell erhältlichen 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) (siehe Schema 39). Als Testreaktion wurde dazu jeweils die Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) mit dem Brassard Dien **22** unter den gleichen Bedingungen angesetzt (Schema 36). Die Synthese des Brassard Diens **22** erfolgte nach einer literaturbekannten Vorschrift von *Paul Brassard*.^[15] Die zweistufige Synthese beginnt im ersten Schritt ausgehend von Acetessigsäuremethylester (**248**) mit Orthoameisensäuretrimethylester (**249**) welches unter sauren Bedingungen in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten in das entsprechende Enol **250** umgewandelt werden kann. Eine

anschließende Deprotonierung mit LDA und Schützung mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) bringt das gewünschte Brassard Dien **22** in guten Ausbeuten (78–86 %) hervor (Schema 40). Das Dien **22** ist relativ empfindlich weshalb es bei -18 °C unter Argonatmosphäre gelagert werden sollte.

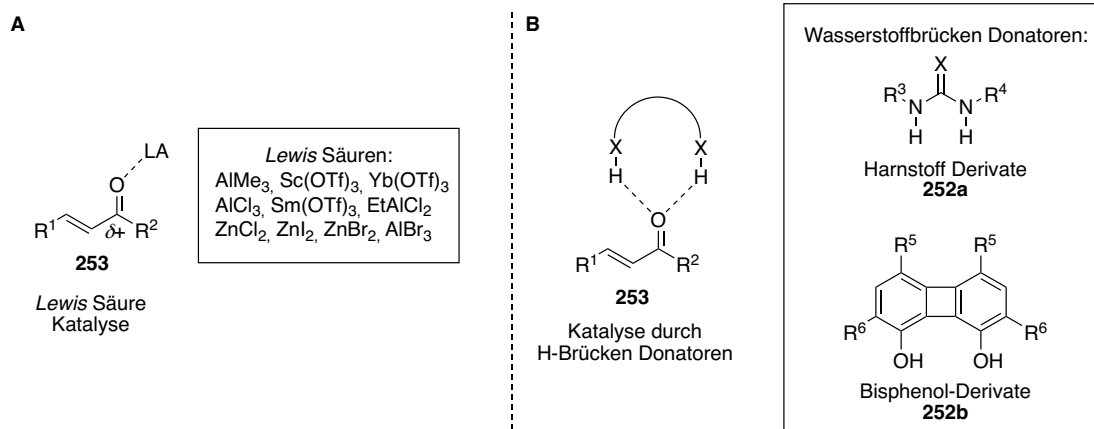


Schema 40. Zweistufige Synthese des Brassard Diens **22** aus Acetessigsäuremethylester (**248**).

Das Cyclopentadien (**243**) wurde durch thermische Spaltung des Dicyclopentadiens (**251**) bei 200 °C gewonnen und kann in seiner monomeren Form mehrere Wochen bei -18 °C gelagert werden.

Zunächst wurden verschiedene Katalysatoren für die gewünschte Reaktion zwischen dem 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) und Cyclopentadien (**243**) sowie dem Brassard Dien **22** getestet. Der Verlauf der Reaktion wurde dabei mittels Dünnschichtchromatographie (DC) und ¹H-NMR verfolgt. Ohne jeglichen Katalysator war in beiden Ansätzen keine Abnahme des Lactons **1f** zu beobachten. Nach einigen Stunden bei Raumtemperatur begann das Brassard Dien **22** sich zu zersetzen. Das Cyclopentadien (**243**) dimerisierte bei Raumtemperatur innerhalb weniger Stunden zu dem dimeren Dicyclopentadien (**251**), wodurch eine unkatalysierte Reaktion bei Raumtemperatur ausgeschlossen werden kann.

Für die Katalyse der Reaktion wurden zwei Katalysearten in Betracht gezogen. Zum einen wurden verschiedene Ansätze zur Katalyse mit *Lewis*-Säuren gemacht, zum anderen wurden Versuche zur Katalyse mittels Wasserstoffbrücken-Donoren durchgeführt. Der allgemeine Katalysemechanismus ist in Schema 41 dargestellt. Die Katalyse mit Wasserstoffbrücken Donoren **252** stellt dabei ein relativ neues Feld der Katalyse dar. Hier werden meist Harnstoff-Derivate **252a** oder Bisphenole **252b** verwendet, welche Wasserstoffbrücken-Bindungen zu Carbonylen, wie einem *Michael*-System **253**, ausbilden und diese dadurch für beispielsweise eine *Diels-Alder* Reaktion aktivieren.^[481]



Schema 41. A) Allgemeine Darstellung der *Lewis*-Säure Katalyse (Die aufgezählten *Lewis*-Säuren sind die in dieser Arbeit für die Reaktion getesteten); **B)** Allgemeine Darstellung der Katalyse durch Wasserstoffbrücken-Donoren. Die häufigsten Donoren sind dabei Harnstoff- **252a** oder Bisphenol-Derivate **252b**.

Die Verwendung von *Lewis*-Säuren für die Katalyse von *Diels-Alder* Reaktionen ist lange bekannt. Werden beispielsweise α,β -ungesättigte Carbonyle oder Nitrile verwendet, so koordiniert die *Lewis*-Säure an die freien Elektronenpaare der Carbonylgruppe. Dadurch wird die Energie des π -Orbitals gesenkt und es kommt zur Umverteilung der Elektronendichte in den Orbitalen. Dies konnte bereits 1972 von *Kendall N. Houk* und *Robert W. Strozier* rechnerisch am Beispiel von Acrolein (**254**) gezeigt werden. Als 'Modell' *Lewis*-Säure verwendet er ein Proton, welches an die Carbonylgruppe des Acroleins (**254**) gebunden ist. In seiner Arbeit berechnete er die Energien der Grenzorbitale (HOMO und LUMO) und die Orbitalkoeffizienten von Acrolein (**254**) und stellt diese in den direkten Vergleich zum protonierten Acrolein **255**. Dabei zeigen die Berechnungen, dass die Grenzorbitale des Acroleins (**254**) in etwas verzerrter Form ähnlich denen des Butadiens sind. Die Grenzorbitale des protonierten Acroleins **255** hingegen ähneln den Grenzorbitalen eines Allylkations gepaart mit einem Orbital eines freien Elektronenpaares des Sauerstoffs. In einer *Diels-Alder* Reaktion mit 'normalem' Elektronen-Bedarf reagiert das HOMO des Diens mit dem LUMO des Dienophils. Durch die Koordination der *Lewis*-Säure an das Dienophil, hier das *Michael*-System **253** wird dessen LUMO herabgesenkt, wodurch die Lücke zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils sich verringert und die Reaktion begünstigt wird.^[482] Auf diese Art und Weise katalysiert die *Lewis*-Säure die Reaktion.

Ähnlich der Aktivierung des Dienophils durch die *Lewis*-Säure, katalysieren Wasserstoffbrücken-Donoren eine Reaktion. Diese Ähnlichkeit konnte in kombinierten Experiment aus IR, NMR und *ab initio* Rechnungen von *Peter R. Schreiner* 2001 gezeigt werden.^[483] Beispielsweise konnten Hetero-*Diels-Alder* Reaktionen von Carbonyl-Verbindungen wie Acrolein (**254**) unter Verwendung von chiralem TADDOL **256**,^[484] einem chiralen Diol (BAMOL) **257**^[485] oder chiralen auf BINOL-basierten Phosphorsäuren **258**^[486] katalysiert werden.

Auf dieser Grundlage wurden zunächst verschiedene *Lewis*-Säuren (siehe Schema 41) und das kommerziell erhältliche TADDOL **256** sowie das als Auxiliar hergestellte Diol **2** als Katalysatoren für die Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) mit dem Brassard Dien **22** oder Cyclopentadien (**243**) getestet. Als Lösungsmittel wurden dabei Toluol und Dichlormethan verwendet und Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 120 °C. Das Dien wurde jeweils im Überschuss mit 3 bis 20 Äquivalenten hinzugefügt. Die Reaktionen wurden nach 15 h bis 48 h abgebrochen. Einige Reaktionen wurden in der Mikrowelle (150 W) mit Reaktionszeiten zwischen 15 min und 20 min durchgeführt. Die Reaktion wurde mittels DC und NMR verfolgt. Im NMR wurden dabei die Signale der beiden α,β -ungesättigten Protonen bei einer chemischen Verschiebung von 6.94 ppm (A, β -Proton) und 6.03 ppm (B, α -Proton)¹ zur Verfolgung der Reaktion gewählt (Abbildung 25I, unten). Diese Ansätze führten jedoch zu keinem Erfolg. In keinem Fall konnte eine Reaktion nachgewiesen werden. In den meisten Fällen mit Cyclopentadien (**243**) wurde das Dicyclopentadien (**251**) nach einigen Stunden als *Diels-Alder*-Produkt zweier Cyclopentadien Moleküle **243** identifiziert. Das Brassard Dien **22** hingegen zersetzte sich bei höheren Temperaturen.

¹ Messfrequenz: 600 MHz (Bruker Avance/DRX 600)

Das Screening nach einem geeigneten Katalysator war bis dahin mit keiner der getesteten *Lewis*-Säuren oder Wasserstoffbrücken-Donoren erfolgreich. Erste Erfolge konnten mit dem aus einer *Lewis*-Säure (AlMe_3) und einer *Brønsted*-Säure **26** (Tf_2CH_2) zusammengesetzt Katalysator von *Taguchi* erzielt werden. Die Bildung des Katalysators wurde von der Arbeitsgruppe um *Taguchi* in NMR-Experimenten untersucht. Wobei sie die kovalente Bindung des AlMe_3 an das CH_2Tf_2 unter Abspaltung von Methan beschreiben und den aktiven Katalysatorkomplex als $\text{Me}_2\text{AlCHTf}_2$ (**Y**) im NMR identifizieren konnten (Abbildung 25II).^[478]

Für die Herstellung des Katalysators wurden unter Stickstoffatmosphäre 10 mol% der *Brønsted*-Säure **26** (Tf_2CH_2) in Lösungsmittel gelöst, 20 mol% Trimethylaluminium hinzugefügt und das Gemisch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dabei kann der intakte Katalysator an einer klaren, farblosen Lösung identifiziert werden. Sollte die Katalysatorlösung trüb sein, so hat sich der Katalysator zersetzt.

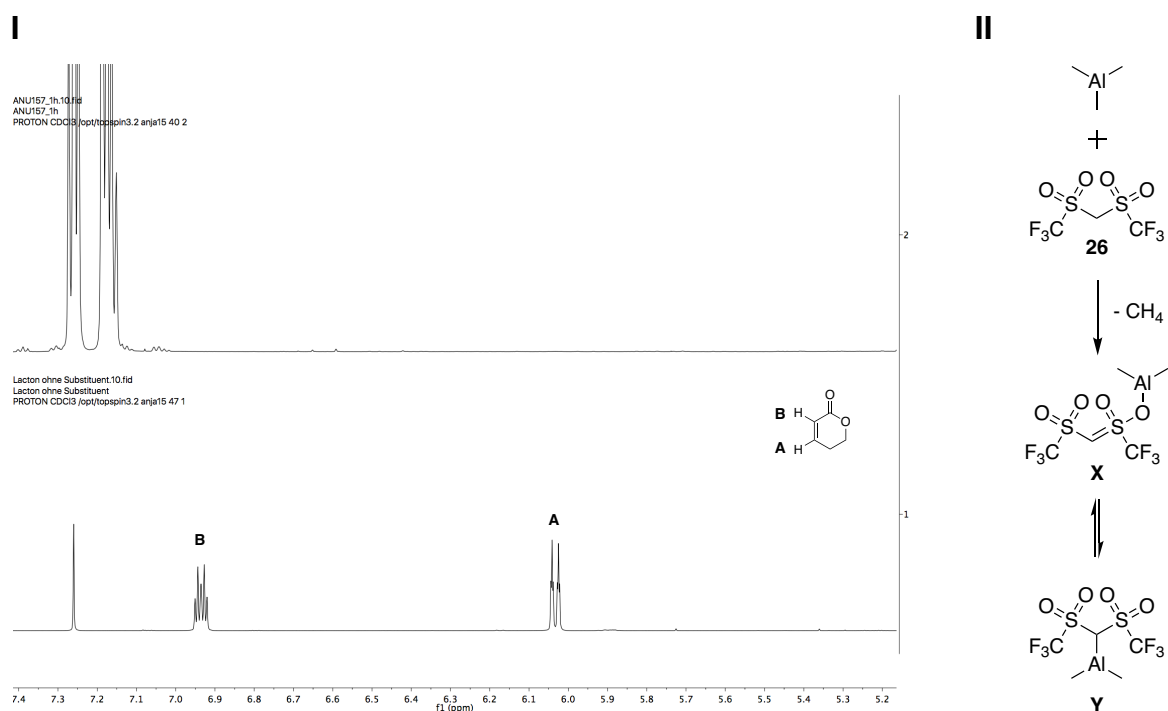


Abbildung 25. I) Oben: Roh-NMR der Reaktion zwischen dem α,β -ungesättigten δ -Lacton (**1f**) und dem Brassard Dien **22** nach 1 h Reaktionszeit; Unten: NMR des α,β -ungesättigten δ -Lactons (**1f**) A: β -Proton bei 6.94 ppm, B: α -Proton bei 6.03 ppm. II) Bildung des aktiven Katalysatorsystems aus Tf_2CH_2 (**26**) und Trimethylaluminium nach *Yanai et al.*^[478]

Der erste erfolgreiche Versuch einer Reaktion zwischen 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) und Cyclopentadien (**243**) konnte bei einer Temperatur von 60 °C und Dichlorethan als Lösungsmittel nach 3.5 h Reaktionszeit durchgeführt werden. Dabei wurden 10 mol% der *Brønsted*-Säure **26** (Tf_2CH_2) und 20 mol% Trimethylaluminium eingesetzt. Es konnte ein *endo*- zu *exo*-Verhältnis von 10:3 und eine Gesamtausbeute von 18 % des Produktes **247** isoliert werden (Tabelle 3, Eintrag 1). Der Versuch wurde in Toluol wiederholt, wodurch das *endo*- zu *exo*-Verhältnis auf 8:1 verändert wurde und die Ausbeute auf 31 % gesteigert werden konnte (Tabelle 3, Eintrag 2). Die Versuche die Reaktion allein mit einer *Brønsted*-Säure (Tf_2NH oder Tf_2CH_2) oder allein mit einer *Lewis*-Säure als Katalysator durchzuführen konnte kein Produkt hervorbringen (Tabelle 3, Eintrag 3–5). Verkürzt man die Reaktionszeit

von 4 h auf 2 h, so konnte ein *endo*- zu *exo*-Verhältnis von 10:1 und zwischen 69 % und 76 % des Produktes **247** isoliert werden (Tabelle 3, Eintrag 6). Diese Ausbeuten entsprechen in etwa der in der Literatur beschriebenen Ausbeute für diese Reaktion.^[478] Eine mögliche Erklärung für das Gelingen der Reaktion nur mit dem zusammengesetzten Katalysator kann die doppelte Aktivierung durch sowohl die *Lewis*-Säure, als auch die *Brønsted*-Säure sein.

Tabelle 3. Ergebnisse der Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) (1.0 Äquiv.) und Cyclopentadien (**243**) (20.0 Äquiv.) bei einer Temperatur von 60 °C.

Nr.	Kat.	Lösungsmittel	Zeit (h)	<i>endo:exo</i>	Ausbeute ^{***}
1	AlMe ₃ [*] + Tf ₂ CH ₂ ^{**}	Dichlorethan	3.5	10:3	18 %
2	AlMe ₃ [*] + Tf ₂ CH ₂ ^{**}	Toluol	4	8:1	31 %
3	Tf ₂ CH ₂ [*]	Toluol	4	-	-
4	Tf ₂ NH [*]	Dichlorethan	4	-	-
5	AlMe ₃ [*]	Dichlorethan	4	-	-
6	AlMe ₃ [*] + Tf ₂ CH ₂ ^{**}	Dichlorethan	2	10:1	69 - 76 %

^{*}(20 mol%); ^{**}(10 mol%); ^{***} Gesamtausbeute (*endo* + *exo*)

Nachdem die Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) und Cyclopentadien (**243**) erfolgreich verlaufen ist, wurde mit dem Katalysatorsystem aus Tf₂CH₂ und AlMe₃ versucht die Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) mit dem Brassard Dien **22** durchzuführen. Bereits nach 1 h wurde bei der Reaktion in Toluol und einem 2.5-fachen Überschuss des Brassard Diens **22** bei Raumtemperatur kein Edukt mehr festgestellt (Abbildung 25I, oben). Nach Abbruch der Reaktion nach 1 h durch 1.5 Äquivalente der leicht basischen, silylophilen Fluoridquelle TBAF (Tetrabutylammoniumfluorid)^[487] Trihydrat in Toluol (1.0 M) konnten 15 % des gewünschten Produktes **234a** isoliert werden (Tabelle 4, Eintrag 3). Es wurden zusätzlich verschiedene Katalysator-Verhältnisse getestet (Tf₂CH₂:AlMe₃ 1:1, 1:1.5, 1:2, 2:1), wobei ein Verhältnis von 1:2 die besten Ergebnisse lieferte (vgl. Tabelle 4). Um die Ausbeute zu steigern, wurde die Veränderung verschiedener Parameter in Betracht gezogen, unter anderem die Reaktionszeit, die Temperatur, die Katalysatorbeladung, das Verhältnis von Dien und Dienophil, die Oxidation zum Isocumarin **5** und die Aufarbeitung.

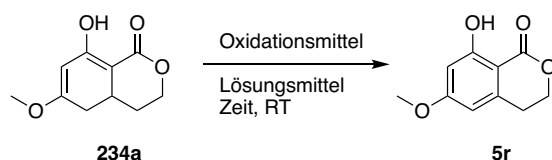
Tabelle 4. Übersicht über die Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) (1.0 Äquiv., 0.5 mmol) mit dem Brassard Dien **22** (2.5 Äquiv.) in verschiedenen Verhältnissen (Lösungsmittel: Toluol, RT, 30 min).

Nr.	Verhältnis Tf ₂ CH ₂ :AlMe ₃	Ausbeute zyklisches Produkt 234a
1	1:1	7 %
2	1:1.5	6 %
3	1:2	15 %
4	2:1	8 %

Für die Aufarbeitung kamen zwei mögliche Fehlerquellen in Betracht. Zum einen wurde sich die Hydrolyse des Silylacetals **233** genauer unter verschiedenen Bedingungen angesehen, zum anderen wurde die direkte Oxidation zu dem gewünschten Isocumarin **5r** etabliert.

Versuche zur Oxidation des Isochromenons **234** zum entsprechenden Isocumarin **5r** wurden mit DDQ, Cerammoniumnitrat (CAN) und Sauerstoff durchgeführt (Tabelle 5). Dabei konnten CAN (1.3 Äquiv.) und Sauerstoff, welcher direkt in die Reaktion geleitet wurde, mit lediglich 17–19 % nach einer Reaktionszeit von 16 h nicht überzeugen (Tabelle 5, Eintrag 1 und 2). Durch das giftige DDQ wurde nach 4 h quantitativ das gewünschte Isocumarin **5r** isoliert (Tabelle 5, Eintrag 3).

Tabelle 5. Ergebnisse der Versuche zur Oxidation des Isochromenons **234a** mit verschiedenen Oxidationsmitteln zu dem entsprechenden aromatischen Isocumarin **5r**.



Nr.	Oxidationsmittel	Lösungsmittel	Zeit	Ausbeute 5r
1	CAN (1.3 Äquiv.)	MeCN	16 h	19 %
2	O ₂ (direkte Begasung)	Toluol	16 h	17 %
3	DDQ (1.3 Äquiv.)	Toluol	4 h	quant.

Für die Aufarbeitung wurde der Zusatz verschiedener Säuren in Erwägung gezogen. Wiederholt man die Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) mit dem Brassard Dien **22** wie sie oben beschrieben ist mit einer TBAF Trihydrat-Aufarbeitung (Tabelle 6, Eintrag 1) und verringert die Reaktionszeit auf 30 min, so konnte **234a** in einer ähnlichen Ausbeute von 17 % isoliert werden (Tabelle 6, Eintrag 2). Somit scheint eine längere Reaktionszeit nicht zu besseren Ausbeuten zu führen. Um den leicht basischen Charakter des TBAF auszugleichen wurden verschiedene Säuren zugesetzt. Puffert man das basische TBAF Trihydrat mit den gleichen Äquivalenten Trifluoressigsäure (TFA) ab, so können 25 % des gewünschten Produktes **234** isoliert werden (Tabelle 6, Eintrag 3). Ein vierfacher Ansatz unter den gleichen Bedingungen lieferte 41 % des Isochromenons **234**, dieser Ansatz konnte jedoch nicht reproduziert werden (Tabelle 6, Eintrag 4). In späteren Ansätzen lag die Ausbeute für das Produkt **234** bei ungefähr 20 %. Oxidiert man das Roh-Produkt **234a** der Reaktion im Anschluss nach 30 min Reaktionszeit und TBAF/TFA-Aufarbeitung ohne Isolation mit DDQ zum entsprechenden Isocumarin **5r**, so können 16 % des Isocumarins **5r** isoliert werden (Tabelle 6, Eintrag 5). Verwendet man anstelle von TFA die stärkere Säure HCl oder die schwächere Säure H₃PO₄ so können nach direkter Oxidation mit DDQ 25 % bzw. 28 % des gewünschten Produktes **5r** isoliert werden (Tabelle 6, Eintrag 6 und 7). Der Versuch die Reaktion ausschließlich sauer mit 1.0 M HCl (1.5 Äquiv.) nach 30 min Reaktionszeit aufzuarbeiten ergab eine verringerte Ausbeute von lediglich 5 % des Produktes **234a** (Tabelle 6, Eintrag 8). Ein Versuch mit dem leicht sauren Kieselgel zur Aufarbeitung lieferte 4 % des gewünschten Produktes **234a** (Tabelle 6, Eintrag 9). Um die Eigenschaft des TBAF als Fluoridquelle zu überprüfen wurde die leicht saure Fluoridquelle HFxPyridin zur Aufarbeitung hinzugefügt. Mit dieser Aufarbeitung konnten jedoch lediglich 2 % des Produktes **234a** isoliert (Tabelle 6, Eintrag 10). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine saure Aufarbeitung in diesem Fall kontraproduktiv ist.

Versuche mit einer kommerziell erhältlichen TBAF-Lösung in Toluol (1.0 M) lieferten sowohl zusammen mit Phosphorsäure und Trifluoressigsäure nach direkter Oxidation mit

DDQ ungefähr 25 % des gewünschten aromatischen Cumarins **5r** (Tabelle 6, Eintrag 11 und 12). Die Verwendung der TBAF-Lösung ohne jeglichen Zusatz ergab jedoch das beste und reproduzierbarste Ergebnis von 30 % Ausbeute für das Isocumarin **5r** (Tabelle 6, Eintrag 13). Die Versuche deuten darauf hin, dass das TBAF in diesem Fall als silylophile Fluoridquelle und nicht als Base agiert. Ein saurer pH-Wert scheint negativen Einfluss zu haben.

Tabelle 6. Übersicht über die Ergebnisse des Screenings nach den geeignetsten Aufarbeitungsbedingungen (Lacton:Dien 1:2.5).

Nr.	Säure (Äquiv.)	TBAF (Äquiv.)	Zeit (h)	Ausbeute
1	-	TBAF x 3H ₂ O (1.5) ^a	1	15 %
2	-	TBAF x 3H ₂ O (1.5) ^a	0.5	17 %
3	TFA (1.5)	TBAF x 3H ₂ O (1.5) ^a	0.5	25 %
4	TFA (1.5)	TBAF x 3H ₂ O (1.5) ^a	0.5	20–41 % [*]
5	TFA (1.5)	TBAF x 3H ₂ O (1.5) ^a	0.5	16 % ^{**}
6	1.0 M HCl (1.5)	TBAF x 3H ₂ O (1.5) ^a	0.5	25 % ^{**}
7	H ₃ PO ₄ (1.5)	TBAF x 3H ₂ O (1.5) ^a	0.5	28 % ^{**}
8	1.0 M HCl (1.5)	-	0.5	5 %
9	SiO ₂ (1.5)	-	0.5	4 %
10	HF x Pyridin (1.5)	-	0.17	2 %
11	TFA (1.5)	TBAF ^b (1.5)	0.5	25 % ^{**}
12	H ₃ PO ₄ (1.5)	TBAF ^b (1.5)	0.5	28 % ^{**}
13	-	TBAF ^b (1.5)	0.5	30 % ^{**}

^a TBAF Trihydrat (1.0 M Lösung in Toluol); ^b kommerzielle TBAF-Lösung in THF (1.0 M); ^{*} nicht reproduzierbar;

^{**}aromatisiertes Produkt **5r** nach direkter Oxidation mit DDQ

Einen weiteren Optimierungsparameter stellt die Katalysatorbeladung dar. Diese wurde ebenfalls variiert. Hierfür wurden Beladungen zwischen 1 mol% und 20 mol% [2 (AlMe₃) : 1 (Tf₂CH₂)], sowie ein stöchiometrischer Ansatz getestet. Aus dem stöchiometrischen Ansatz konnten lediglich 5 % des gewünschten Produktes isoliert **234a** werden. Bei den anderen Ansätzen wurde bei variabler Katalysatorbeladung zwischen 1 mol% und 20 mol% für AlMe₃ [2 (AlMe₃) : 1 (Tf₂CH₂)] das Produkt **234a** mit einer Ausbeute zwischen 18–23 % isoliert. Dabei lieferte die in den Ansätzen zuvor gewählte Beladung von 10 mol% Tf₂CH₂ und 20 mol% AlMe₃ das beste Ergebnis mit einer Ausbeute von 23 %. Um eine Vergleichbarkeit der Ansätze herzustellen, wurde die Katalysatorbeladung für die weiteren Reaktionen bei dieser Beladung belassen.

Zusätzlich wurden verschiedene Reaktionstemperaturen für die Reaktion von 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (**1f**) mit dem Brassard Dien **22** zu dem entsprechenden Isochromenon **234a** getestet (Tabelle 7). Um ein miteinander vergleichbares Ergebnis zu erhalten, wurde die Reaktionszeit auf 10 min beschränkt, da hier schon vollständiger Umsatz des Lactons (**1f**) durch ¹H-NMR-Reaktionskontrolle in den einzelnen Reaktionen festgestellt werden konnte.

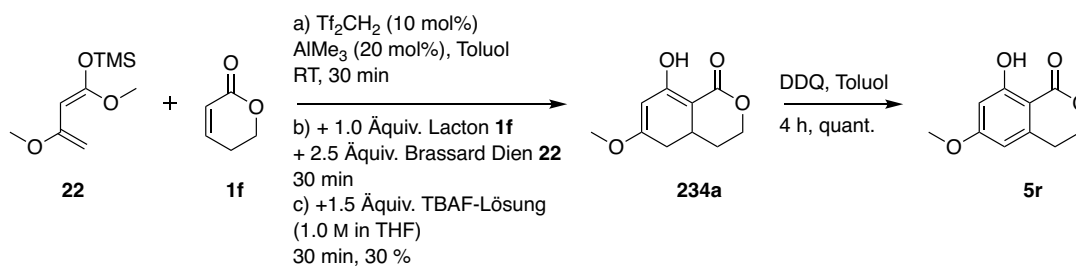
Bei höheren Temperaturen war bei längerer Reaktionszeit eine Zersetzung des Brassard Diens **22** zu beobachten. Für das Temperatur Screening konnte bei Raumtemperatur das beste Ergebnis mit einer Ausbeute des Produktes **234a** von 20 % nach 10 min Reaktionszeit erzielt werden. Die Reaktionen bei 0 °C, 40 °C, 60 °C und 80 °C lieferten alle Ausbeuten um die 15 %, lediglich eine weitere Erhöhung der Temperatur auf 100 °C ließ die Ausbeute des Produktes **234a** auf 7 % sinken (Tabelle 7). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Folgenden Ansätze bei Raumtemperatur durchgeführt.

Tabelle 7. Übersicht über die Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) (1.0 Äquiv., 0.5 mmol) mit dem Brassard Dien **22** (2.5 Äquiv.) bei verschiedenen Temperaturen (Lösungsmittel: Toluol, 10 mol% TiF_2CH_2 , 20 mol% AlMe_3 , 30 min).

Nr.	Temperatur	Ausbeute 234a
1	0 °C	14 %
2	RT	20 %
3	40 °C	16 %
4	60 °C	17 %
5	80 °C	15 %
6	100 °C	7 %

Der Optimierungsversuch durch ein Lösungsmittel Screening brachte keine Verbesserung der Ausbeute. Es wurde die Reaktion in Acetonitril (17 %), *n*-Pentan (15 %), Toluol (30 %) und Dichlormethan (30 %) durchgeführt. Sowohl für Toluol, als auch für Dichlormethan konnte die beste Ausbeute für das Produkt **234a** erzielt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde Toluol als Lösungsmittel für weitere Reaktionen gewählt.

Ein Austausch der *Brønsted*-Säure (TiF_2CH_2) zu TiF_2NH konnte ebenfalls keine signifikante Änderung der Ausbeute bezwecken (30 %). Alles in allem konnte die Ausbeute unter den besten Bedingungen auf reproduzierbare 30 % gesteigert werden. Die Stabilität des Brassard Diens **22** gegenüber den Reaktionsbedingungen (AlMe_3 20 mol%, TiF_2CH_2 10 mol%, Toluol, RT) wurde ebenfalls per ^1H -NMR bestimmt und kann über 2 h bestätigt werden. Schema 42 fasst die besten Bedingungen zusammen.



Ansatzgröße:
 0.5 mmol Lacton **1f**, 1.25 mmol Dien **22**, 1 mL Toluol,
 Katalysator: 0.1 mmol AlMe_3 (1.0 M in Hexan), 0.05 mmol TiF_2CH_2 ,
 Quenching: 1.0 mmol TBAF-Lösung (1.0 M in THF)

Schema 42. Übersicht über die bisher besten Bedingungen für die Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) mit dem Brassard Dien **22** zu dem entsprechenden Isochromenon **234a** und anschließender Oxidation zum gewünschten Isocoumarin **5r**.

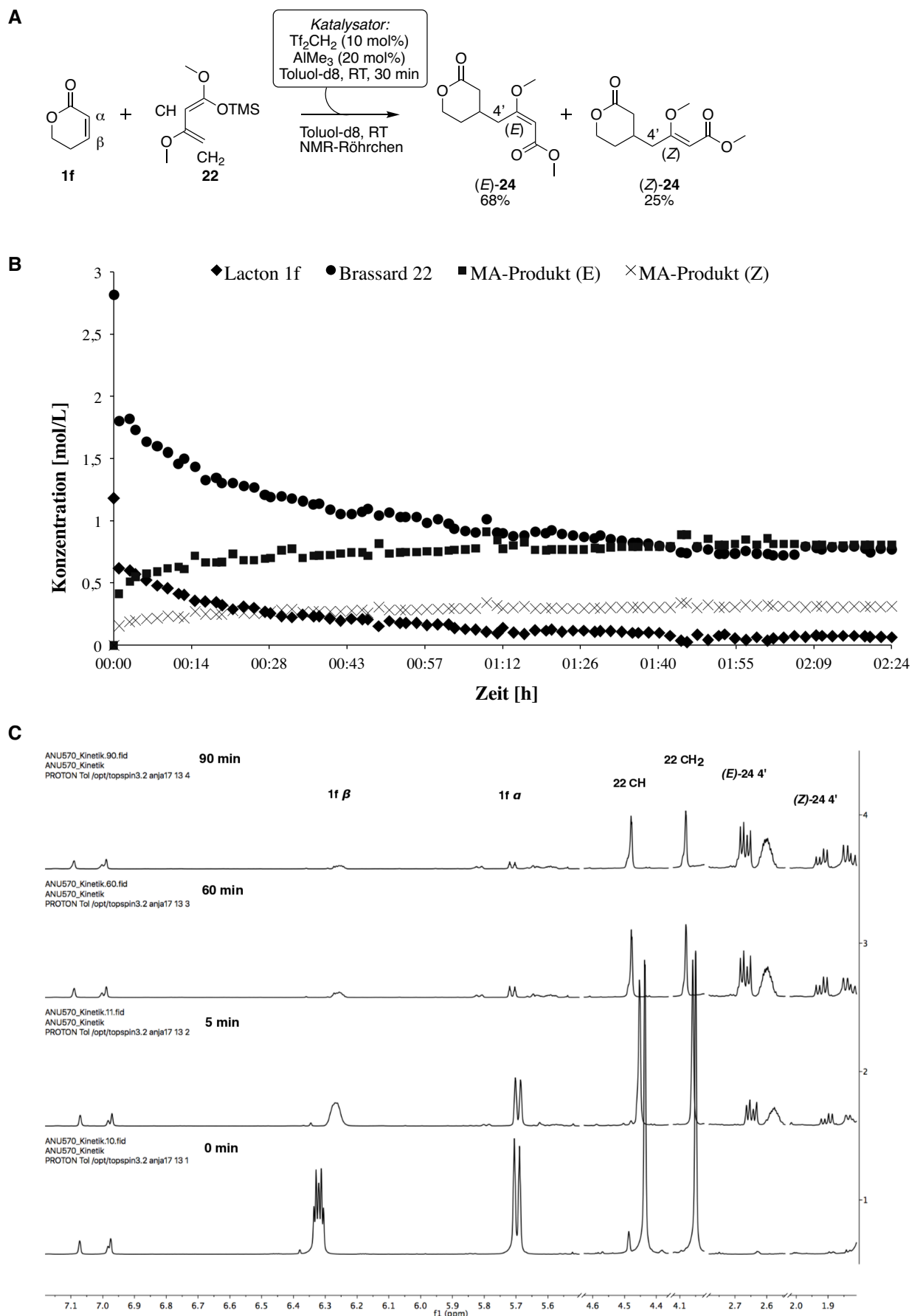


Abbildung 26. NMR-Kinetik. A) Reaktionsbedingungen und Produkte; B) Zu- und Abnahme der identifizierten Edukte und Produkte im 600 MHz ^1H -NMR; C) Ausschnitt aus dem Roh-NMR während der Reaktion nach 0 min, 5 min, 1 h und 1.5 h [Messfrequenz: 600 MHz (Bruker Avance/DRX 600)].

Unter den bisher getesteten Reaktionsbedingungen ließ sich die Ausbeute an Isocumarin **5r** durch Veränderung der Reaktionsbedingungen bis auf 30 % erhöhen. Um einen besseren Einblick in die Reaktion zu bekommen sollte der Reaktionsverlauf per $^1\text{H-NMR}$ nachvollzogen werden. In einem ersten Versuch konnte dabei bereits nach einer Minute unter den in Schema 42 dargestellten Bedingungen kaum noch Lacton **1f** detektiert werden.

Aus diesem Grund wurde die Reaktion verdünnt und mit einer Katalysatorbeladung von 1 mol% Tf_2CH_2 und 2 mol% AlMe_3 durchgeführt. Der Katalysator wurde in deuteriertem, über 4 Å Molekularsieb getrocknetem Toluol- d_8 unter Stickstoffatmosphäre hergestellt. Die beiden Edukte **1f** und **22** wurden in deuteriertem Toluol in einem Verhältnis von 1:2.5 vorgelegt, mit einer definierten Menge des Katalysators versetzt und über 2.5 h Datenpunkte im $^1\text{H-NMR}$ aufgenommen (Abbildung 26 A). Das Ergebnis ist in Abbildung 26B dargestellt. Es wurde dabei die Zeit in Stunden gegen die Konzentration in mol/L aufgetragen. Wie zu erkennen, nehmen sowohl das Lacton **1f** (♦) als auch das Brassard Dien **22** (•) in gleicher Weise ab. Nach ungefähr zwei Stunden ist kein Lacton **1f** (♦) mehr messbar. In der gleichen Art nimmt das Brassard Dien **22** ab, welches aber nach ungefähr zwei Stunden stagniert. Dies lässt darauf deuten, dass kein Lacton mehr vorhanden ist und das Dien **22** unter den Bedingungen für den Reaktionszeitraum von 2.5 h stabil ist. Im gleichen Maße nehmen in exponentieller Weise zwei Produkte zu (■, ×) (Abbildung 26 B und C). Nach Aufarbeitung gemäß der oben beschriebenen Methode mit einer 1.0 M TBAF-Lösung und Isolation konnten 25 % eines Produktes (×) und 68 % eines anderen Produktes (■) isoliert werden.

Nach vollständiger Analytik konnten die beiden Produkte als die vinylogenen *Michael*-Additionsprodukte **24** identifiziert werden. Über NOE-Experimente konnte das Hauptprodukt als das (*E*)-Produkt **24** und das Nebenprodukt als das (*Z*)-konfigurierte *Michael*-Additions-Produkt **24** identifiziert werden (Abbildung 26 A). Die Isolation des (*Z*)-Produktes war auf Grund seiner Instabilität recht schwierig und konnte mit einer schnellen, gekühlten Säule und direkter Analyse erfolgreich durchgeführt werden. Für das NOE-Experiment wurde das α -Proton an der 3-Position des Lactons und das Proton an der 2'-Position ausgewählt (Abbildung 27). Im Falle der (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung sind die beiden Protonen in räumlicher Nähe und eine Kopplung über den Raum wird sichtbar. Es wurde an dieser Stelle ebenfalls überprüft, ob sich das *Michael*-Produkt **24** auch ohne Katalysator und nur unter dem Einfluss des TBAF bildet. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden.

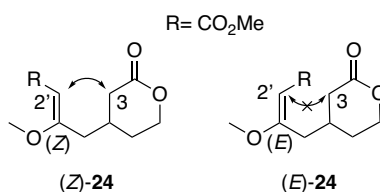


Abbildung 27. NOE-Kopplung zwischen dem α -Proton an der 3-Position und dem Proton an der 2'-Position des vinylogenen *Michael*-Produktes **24**.

Zunächst wurde darüber nachgedacht das (*Z*)-konfigurierte Produkt (*Z*)-**24** in das (*E*)-konfigurierte Produkt (*E*)-**24** umzuwandeln und dieses dann zum gewünschten Produkt **234a** zu zyklisieren.

Für die Umwandlung des (*Z*)-Produktes **24** in das (*E*)-konfigurierte Produkt **24** wurde ein photochemischer Ansatz gewählt. Die beiden Produkte (*E*)- und (*Z*)-**24** wurden isoliert und

unabhängig voneinander in einem Photoreaktor bei 254 nm bestrahlt. Nach 8 h und 24 h wurde jeweils ein Roh-NMR gemessen. Das Ergebnis ist in Abbildung 28 zu sehen. In den oberen beiden Spektren sind die beiden Edukte vor der Bestrahlung zu sehen (Abbildung 28, Spektrum 5 und 6). Man kann die beiden Produkte deutlich an den Signalen bei 2.65 ppm (*E*: 3-H_b) und 2.73 ppm (*Z*: 3-H_b), sowie bei 2.98 ppm (*Z*: 2'-H) und 5.10 ppm (*E*: 2'-H) unterscheiden. Nach 8 h der Bestrahlung bei 254 nm erkennt man, dass sich das (*Z*)-Produkt **24** in das (*E*)-Produkt **24** umgewandelt hat (1 : 3.5 *Z* : *E*), das Verhältnis kann auch durch längere Bestrahlung (24 h) nicht verändert werden (Abbildung 28 Spektrum 3 und 4). Schaut man sich im Vergleich das (*E*)-Produkt an, welches ebenfalls bei 254 nm bestrahlt wurde, so erkennt man ein verändertes *E* zu *Z*-Verhältnis von 2 zu 1 (Abbildung 28, Spektrum 1 und 2). Aufgrund der Instabilität des (*Z*)-Produktes **24** bilden sich nach einigen Stunden bei Lagerung der Verbindung bei Raumtemperatur Nebenprodukte, von denen eines auch das gewünschte (*E*)-Produkt **24** ist. Die Isolation ergibt jedoch nur wenige Prozent des (*E*)-Produktes (5–10 %). Dies ist ebenfalls bei der Isolation der photochemischen Reaktion des (*Z*)-Produktes festzustellen. Hier übersteigen die nicht-identifizierten Nebenprodukte den Anteil an isolierbarem (*E*)-Produkt (10 % Ausbeute). Aufgrund der Tatsache, dass ebenfalls das gewünschte (*E*)-Isomer **24** isomerisiert und sich dadurch das Verhältnis effektiv in einem nicht-isolierten Ansatz aus beiden Isomeren nicht verändert, wurde die photochemische Isomerisierung eines Gesamtansatzes nicht weiter für die Reaktionssequenz zu den gewünschten Isocumarinen **5** in Betracht gezogen.

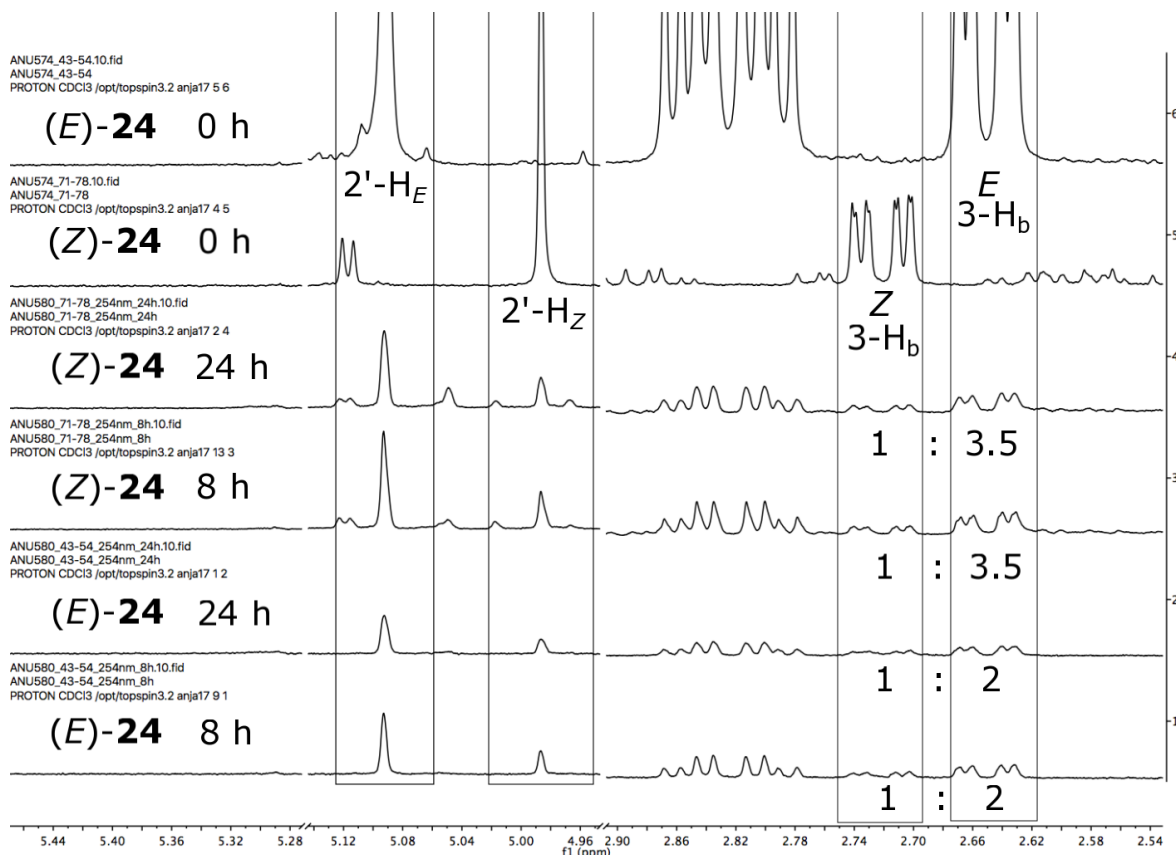


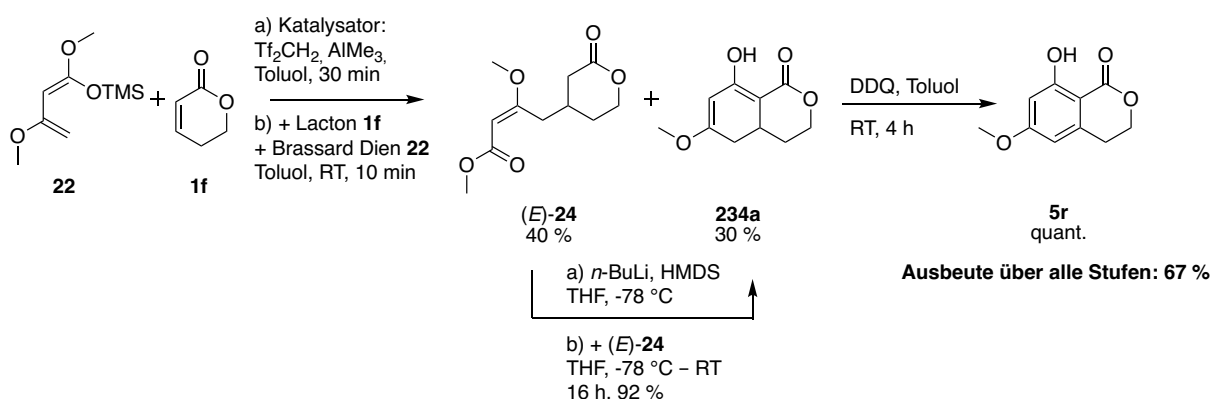
Abbildung 28. Ausschnitt eines (Roh-) ¹H-NMR für die Bestrahlung der (*E*)- und (*Z*)-Michael-Produkte bei 254 nm über 24 h. Nach 8 h und 24 h wurden Proben genommen und als Roh-¹H-NMR vermessen, danach wurde das relative Verhältnis der (*E*)- und (*Z*)-Produkte ermittelt [Messfrequenz: 600 MHz (Bruker Avance/DRX 600)].

Um das (*E*)-*Michael*-Produkt **24** in das gewünschte Produkt **234a** zu überführen wurde eine Zyklisierung durch Deprotonierung und anschließenden nucleophilen Angriff in Betracht gezogen. Dazu wurde das (*E*)-*Michael*-Produkt **24** unter den Einfluss diverser starker Basen gebracht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Verwendet man frisch hergestelltes LDA, so können nach 4.5 h Reaktionszeit 20 % des gewünschten Produktes **234a** isoliert werden (Tabelle 8, Eintrag 1). Setzt man die etwas schwächere Base K^tBuO ein, so wurden weniger als 60 % isoliert, da das isolierte Produkt **234a** verunreinigt war (Tabelle 8, Eintrag 2). Unter dem Einfluss von Natriumethanolat und Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) konnte keine Reaktion per ¹H-NMR-Reaktionskontrolle beobachtet werden (Tabelle 8, Eintrag 3 und 4). Durch das strukturell sehr ähnliche Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS) konnten bei einer Temperatur zwischen -78 °C und -10 °C und bei Verwendung von 1.1 Äquivalenten nach 3.5 h 58 % des sauberen zyklischen Produktes **234a** hergestellt werden (Tabelle 8, Eintrag 5). Da die Deprotonierung und Zyklisierung mit LHMDS das beste Ergebnis lieferte, wurden anschließend verschiedene Bedingungen für die Deprotonierung und Zyklisierung mit LHMDS getestet (Tabelle 8, Eintrag 6 – 9). Zunächst wurde mehr LHMDS verwendet, indem 1.25 Äquivalente anstatt 1.1 Äquivalente des genutzt wurden. Zusätzlich wurde die Reaktion etwas erwärmt, indem sie auf Raumtemperatur gebracht wurde. Unter diesen Bedingungen konnten 70 % des gewünschten Produktes **234a** synthetisiert werden (Tabelle 8, Eintrag 6). Verwendet man 1.5 Äquivalente, bringt die Reaktion jedoch nur auf -25 °C, so konnte eine weitere Steigerung der Ausbeute verzeichnet werden. Unter diesen Bedingungen wurden 85 % des gewünschten zyklisierten Produktes **234a** isoliert (Tabelle 6, Eintrag 7). Lässt man den Ansatz unter diesen Bedingungen auf Raumtemperatur erwärmen, so können 92 % des zyklischen Produktes **234a** isoliert werden (Tabelle 8, Eintrag 8). Erhöht man die LHMDS Konzentration auf 2.0 Äquivalente, so sinkt die Ausbeute auf 40 % (Tabelle 8, Eintrag 9). Dies könnte an möglichen Nebenreaktionen und Zersetzungsprozessen durch den noch weiter erhöhten Überschuss an starker Base liegen. Das (*Z*)-*Michael*-Produkt (*Z*)-**24** kann aufgrund seiner Konformation nicht zyklisiert werden.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Zyklisierungsversuche des (*E*)-konfigurierten *Michael*-Produkt **24** zum entsprechenden zyklischen Produkt **234a**.

Nr.	Base	Äquiv. Base	Temperatur	Zeit	Ausbeute 234a
1	LDA	1.1	-78 °C – RT	4.5 h	20 %
2	K ^t BuO	1.1	-40 °C – RT	2 h	59 %*
3	NaOEt	1.1	-78 °C – RT	16 h	-
4	KHMDS	1.1	-78 °C – 10 °C	19 h	-
5	LHMDS	1.1	-78 °C – -10 °C	3.5 h	58 %
6	LHMDS	1.25	-78 °C – RT	3.5 h	70 %
7	LHMDS	1.5	-78 °C – -25 °C	2 h	85 %
8	LHMDS	1.5	-78 °C – RT	16 h	92 %
9	LHMDS	2.0	-78 °C – -10 °C	3.5 h	40 %

Mit den gewonnenen Erkenntnissen aus dem Screening nach Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen, der Kinetik, der Photoisomerisierung und der Deprotonierungs-Zyklisierungs-Reaktion wurde eine Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) mit dem Brassard Dien **22** durchgeführt, welche die besten Bedingungen vereint (Schema 43). Die initiale Reaktion mit dem *Lewis*- und *Brønsted*-Säure Katalysator brachte nach lediglich 10 min Reaktionszeit als Hauptprodukt das (*E*)-*Michael* Additionsprodukt (*E*)-**24** mit 40 % und das gewünschte zyklische Produkt **234a** mit einer Ausbeute von 30 % hervor. Das (*E*)-*Michael*-Produkt (*E*)-**24** konnte anschließend mit LHMDS in guter Ausbeute von 92 % cyclisiert werden. Die vereinigten Produkte **234a** wurden abschließend mit DDQ zu dem gewünschten Isocumarin **5r** oxidiert. Über diese drei Stufen konnten schlussendlich 67 % des Isocumarin **5s** synthetisiert werden.



Schema 43. Finale Reaktionssequenz des α,β -ungesättigten δ -Lactons **1f** mit dem Brassard Dien **22** mit einer Gesamtausbeute von 67 % über drei Stufen.

Um verschiedenen Produkte zu synthetisieren wurden diverse Diene **259-265** und δ -Lactone **1** in der Reaktionssequenz getestet. In Abbildung 29 sind zum Überblick die unterschiedlichen Diene dargestellt.

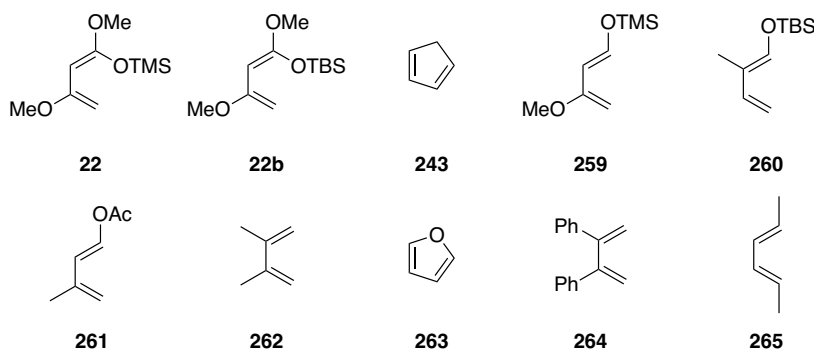
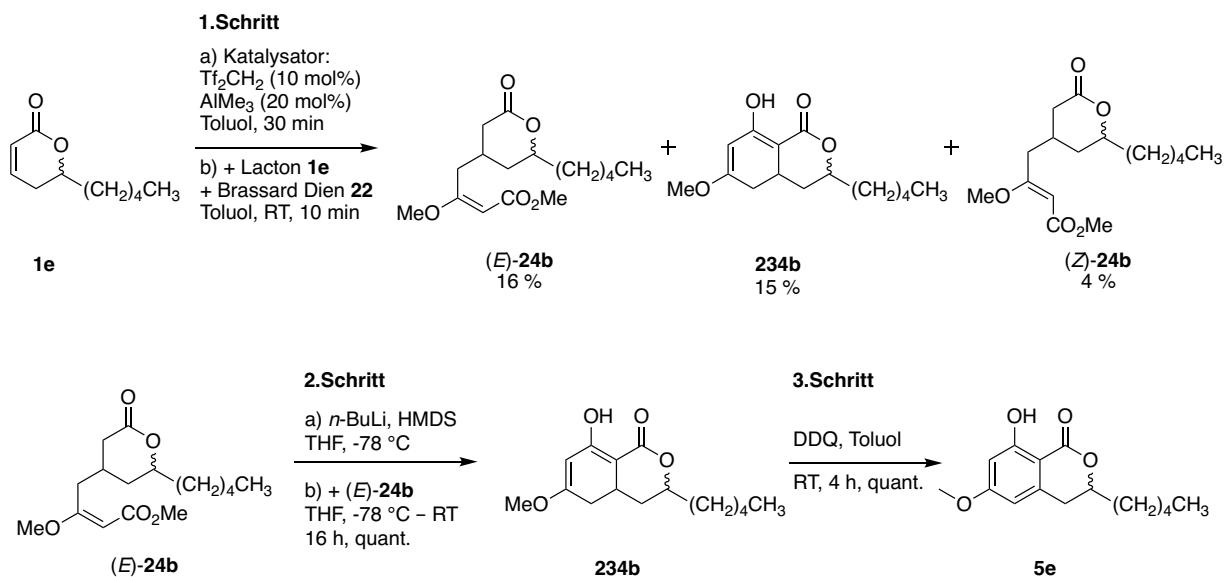


Abbildung 29. Übersicht über alle verwendeten Diene für die Reaktionssequenz mit dem α,β -ungesättigten δ -Lacton **1f**.

Leider konnte mit keinem der Diene **22b**, **259-265** eine Reaktion mit dem Lacton **1f** beobachtet werden. Auch unter dem Einsatz des kommerziell erhältlichen Fünfring Lactons Furan-2(5*H*)-on konnte keine Reaktion mit dem Brassard Dien **22** verzeichnet werden.

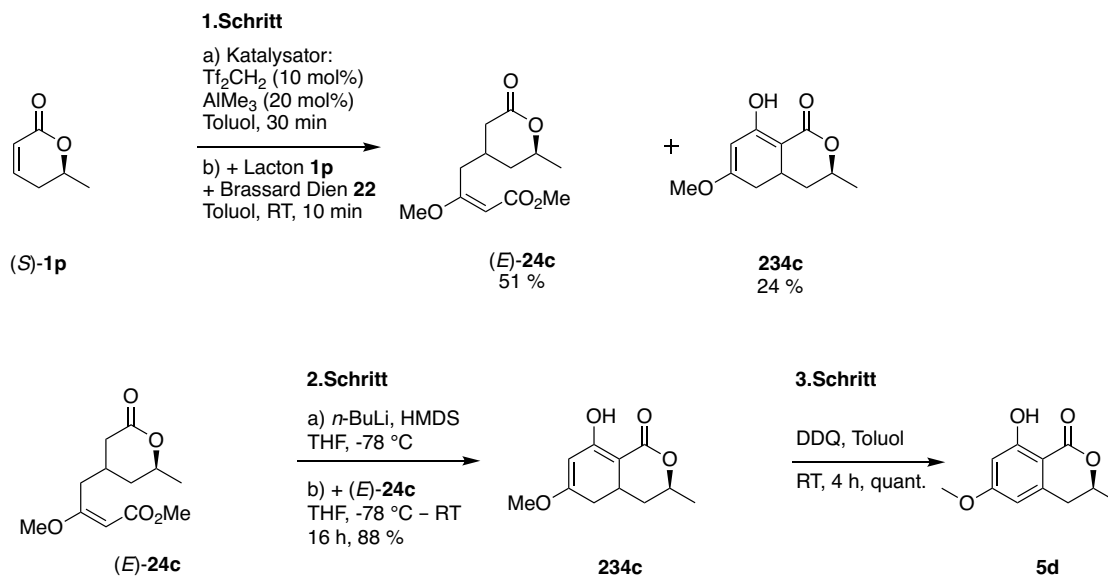
Neben diversen Dienen wurden auch verschiedene Dienophile in die Reaktion zur Synthese der Isocumarine **5** eingesetzt. Dazu wurden verschiedene Lactone getestet und deren Ergebnis soll im Folgenden näher besprochen werden. Zunächst wurden die δ -Lactone **1** nach den in Kapitel 4. 1. beschriebenen Methoden synthetisiert. Für die Synthese von *Angelicoin B* ähnlichen Isocumarinen **5a-c** wurden sechs Lactone **1** verwendet.

Als erstes wurde die Sequenz mit dem kommerziell erhältlichen δ -Pentyl Lacton **1e** getestet. Dabei konnten über die drei Stufen lediglich 30 % des gewünschten Isocumarins **5e** isoliert werden (Schema 44). Grund dafür sind die schlechten Ausbeuten des ersten Reaktionsschrittes mit dem Katalysator aus Ti_2CH_2 und AlMe_3 , dabei konnten lediglich 15 % des zyklischen Produktes **234b** und 16 % des *Michael*-Produktes (*E*)-**24b** sowie 4 % des (*Z*)-*Michael*-Produktes (*Z*)-**24b** isoliert werden. Der Umsatz des *Michael*-Produktes **24b** zum gewünschten zyklischen Produkt **234b** verlief quantitativ, ebenso die Oxidation der vereinigten Produkte **234b** mit DDQ.



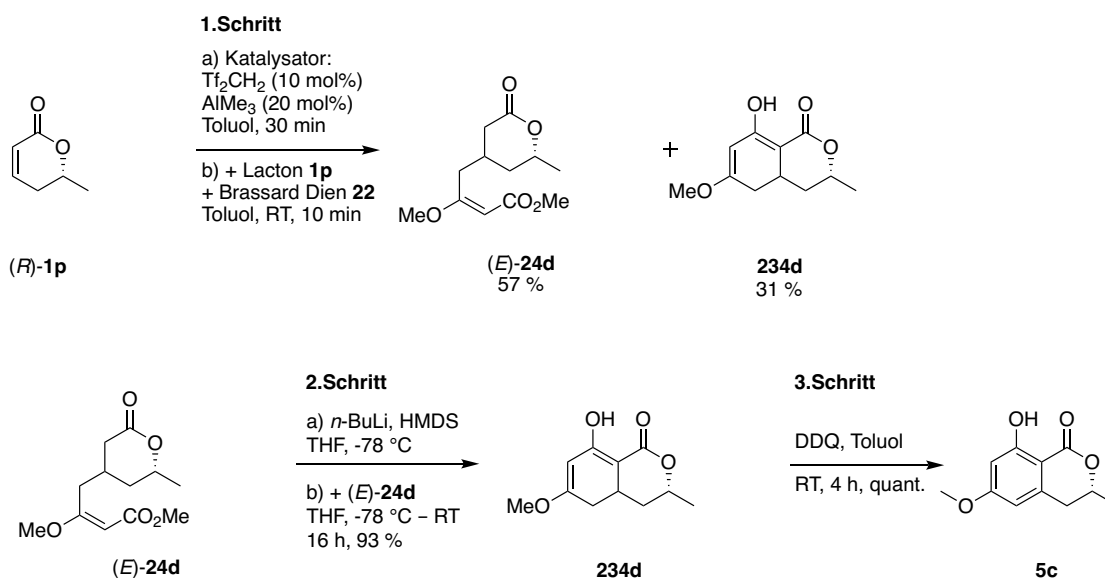
Schema 44. Synthese des Isocumarins **5e** ausgehend vom Pentyl- δ -Lacton **1e** mit einer Gesamtausbeute von 30 % über 3 Stufen.

Um die Naturstoffe *Angelicoin B* (**5d**) und 6-Methoxy *Mellein* **5c** herzustellen, wurden die beiden enantiomeren Methyl- δ -Lactone **1p** verwendet. Das *Angelicoin B* **5d** konnte mit einer Ausbeute von 68 % über drei Stufen hergestellt werden (Schema 45). Der erste Reaktionsschritt ergab 24 % des Isochromenons **234c** und 51 % des (*E*)-konfigurierten *Michael*-Produktes (*E*)-**24c**. Die Zyklisierung des *Michael*-Produktes (*E*)-**24c** mit LHMDs erfolgte mit einer Ausbeute von 88 % und die Oxidation zum *Angelicoin B* **5d** konnte quantitativ durchgeführt werden.



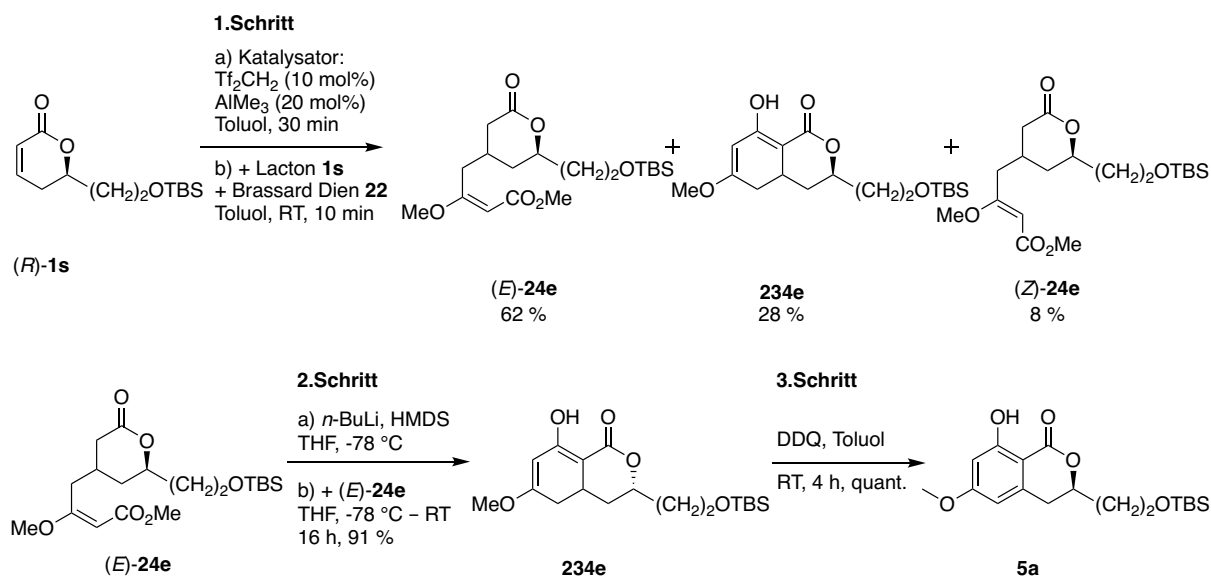
Schema 45. Synthese von *Angelicoin B* (**5d**) ausgehend vom δ -Lacton (S)-**1p** mit einer Gesamtausbeute von 68 % über 3 Stufen.

Das 6-Methoxy *Mellein* **5c** konnten über drei Stufen mit einer Ausbeute von 84 % synthetisiert werden (Schema 46). Im ersten Schritt der Synthese wurden 57 % des (E)-konfigurierten *Michael*-Produktes (E)-**24d** und 31 % des Isochromenons **234d** hergestellt. Die Zyklisierung des (E)-konfigurierten *Michael*-Produktes (E)-**24d** mit LHMDS brachte in 93 % Ausbeute das Produkt **234d** hervor, welches quantitativ oxidiert werden konnte.



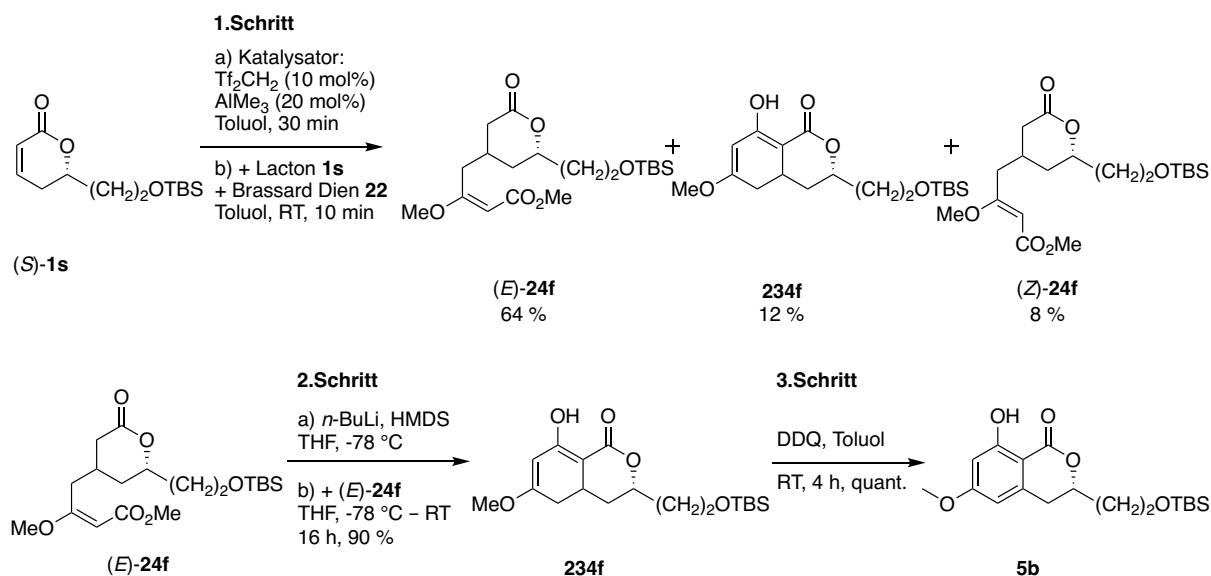
Schema 46. Synthese des *Mellein* Derivates **5c** ausgehend vom δ -Lacton (R)-**1p** mit einer Gesamtausbeute von 84 % über 3 Stufen.

Die Isocumarine **5a** und **5b** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten über drei Stufen hergestellt werden. Das (R)-Enantiomer (R)-**5a** wurde mit einer Gesamtausbeute von 84 % isoliert (Schema 47). Dabei konnten im ersten Syntheseschritt 62 % des (E)-konfigurierten *Michael*-Produktes (E)-**24e**, 8 % des Produktes (Z)-**24e** und 28 % des zyklischen Produktes **234e** hergestellt werden. Das *Michael*-Produktes (E)-**24e** konnte mit einer Ausbeute von 91 % zyklisiert und die vereinigten Isochromenone **234e** quantitativ zum gewünschten Isocumarin (R)-**5a** oxidiert werden.



Schema 47. Synthese des Isocumarins **5a** ausgehend vom δ -Lacton (*R*)-**1s** mit einer Gesamtausbeute von 84 % über 3 Stufen.

Das (*S*)-Enantiomer (*S*)-**5b** wurde über die drei Stufen mit einer Ausbeute von 69 % isoliert (Schema 48). Im ersten Schritt der Sequenz wurden 12 % des Produktes **234f**, 64 % des (*E*)-konfigurierten *Michael*-Produktes (*E*)-**24f** und 8 % des (*Z*)-konfigurierten *Michael*-Produktes (*Z*)-**24f** synthetisiert. Das Produkt (*E*)-**24f** konnte mit LHMDS zu 90 % in das gewünschte zyklische Produkt **234f** umgewandelt werden. Die vereinigten Isochromenone **234f** wurden quantitativ mit DDQ zum entsprechenden Isocumarin (*S*)-**5b** oxidiert.



Schema 48. Synthese des Isocumarins **5b** ausgehend vom δ -Lacton (*S*)-**1s** mit einer Gesamtausbeute von 69 % über 3 Stufen.

Insgesamt konnten sechs *Angelicon B* ähnliche Isocumarine **5a-e** und **5r** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 30–84 % über drei Stufen hergestellt werden. Die verwendeten Lactone **1** sind zum Teil kommerziell erhältlich. Vergleicht man dies mit den in der Literatur beschriebenen Synthesen, so ist hier eine sehr kurze und effiziente Syntheseroute etabliert worden. Die Synthese von *Angelicoin B* **5d** wurde beispielsweise von der Arbeitsgruppe um Anthony G. M. Barrett über sieben Stufen in 15 % Gesamtausbeute veröffentlicht.^[22]

Für die *Michael*-Produkte **24** mit $R \neq H$ konnte auf einer chiralen HPLC eine induzierte Diastereoselektivität erkannt werden. Bereits die Methylgruppe in *d*-Position des Lactons **1p** konnte eine Selektivität in den Produkten (*E*)-**24c** und (*E*)-**24d** induzieren. Dabei sind vier Peaks in der HPLC zu erkennen, welche alle bei 230 nm detektiert werden können (Abbildung 30). Die Peaks 3 und 4 sind dabei sehr klein, was auf eine hohe Selektivität für den Aufbau des zweiten Stereozentrums an der β -Position des Lactons schließen lässt. Da in der weiteren Synthesesequenz der Isocumarine **5** das Stereozentrum durch Zyklisierung und Oxidation wieder entfernt wird, wurden keine weiteren Untersuchungen zu diesem Verhalten der Reaktion angestellt.

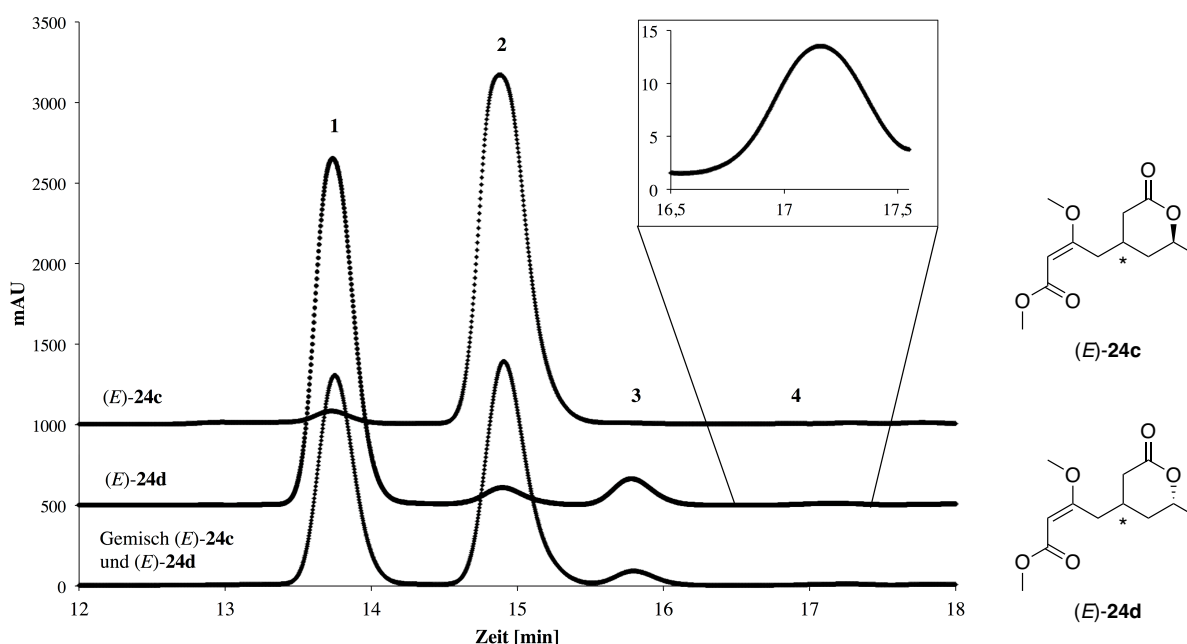


Abbildung 30. HPLC-Chromatogramm der *Michael*-Produkte (*E*)-**24c** und (*E*)-**24d** und eines Gemisches aus beiden Verbindungen.

Die *Angelicoin B* ähnlichen Produkte **5a-e** und **5r** können anhand ihrer charakteristischen Peaks im 1H - und ^{13}C -NMR identifiziert werden. Das Grundgerüst der Isocumarine **5a-e** und **5r** und die darin befindlichen Protonen bzw. Kohlenstoffe geben dabei die typischen Signale. Das Grundgerüst der Isocumarine **5** und die Benennung der wichtigsten Protonen und Kohlenstoffe ist in Abbildung 31 dargestellt. Außerdem ist exemplarisch das Protonen-NMR des *Angelicoin B* **5d** gezeigt (Abbildung 31).

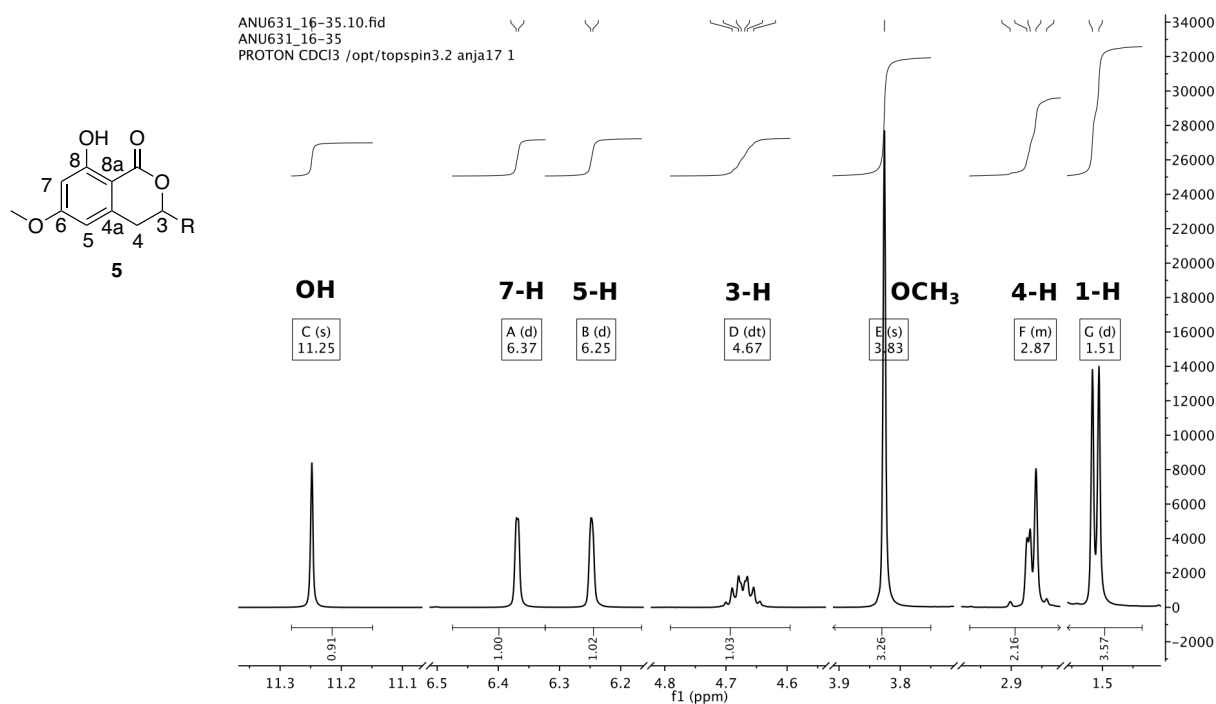


Abbildung 31. Exemplarische Ausschnitte eines ¹H-NMR des Isocumarins **5d** zur Darstellung der charakteristischen Signale für die Isocumarine **5a-e** [Messfrequenz: 600 MHz (Bruker Avance/DRX 600)].

Charakteristisch für die Isocumarine **5a-e** und **5r** sind dabei die Hydroxylgruppen, welche eine chemische Verschiebung von ca. 11.3 ppm in den Produkten aufweisen. Die beiden aromatischen Protonen haben eine Verschiebung von ungefähr 6.4 ppm (7-H) und 6.3 ppm (5-H). Das 3-H Proton des Stereozentrums ist charakteristisch bei ca. 4.7 ppm zu finden. Die Methoxygruppe an 6-Position ist in der Regel bei einer chemischen Verschiebung von 3.8 ppm zu sehen. Die beiden diastereotopen Protonen der 4-Position können bei 2.8 ppm identifiziert werden. In Tabelle 9 ist eine Übersicht über charakteristische chemische Verschiebungen im ¹H-NMR aller *Angelicoin B* ähnlichen Produkte **5a-e** und **5r** zusammengestellt.

Tabelle 9. Übersicht über die chemische Verschiebung der Protonen der Isocumarine **5a-e** und **5r** (¹H-NMR-Spektren: Lösungsmittel CDCl₃, Lock δ 7.26 ppm, 600 MHz, Bruker Avance/DRX 600).

Nr.	3-H (ppm)	4-H (ppm)	5-H (ppm)	7-H (ppm)	6-OCH ₃ (ppm)	OH (ppm)
5a/5b	4.71	2.90	6.25 (⁴ J _{5,7} = 2.3 Hz)	6.37 (⁴ J _{7,5} = 2.3 Hz)	3.82	11.24
5c/5d	4.67	2.87	6.25 (⁴ J _{5,7} = 2.3 Hz)	6.37 (⁴ J _{7,5} = 2.3 Hz)	3.83	11.25
5e	4.51	2.86	6.25 (⁴ J _{5,7} = 2.2 Hz)	6.37 (⁴ J _{7,5} = 2.2 Hz)	3.82	11.25
5r	4.52	2.99	6.28 (⁴ J _{5,7} = 2.4 Hz)	6.38 (⁴ J _{7,5} = 2.4 Hz)	3.83	11.19

Im ¹³C-Spektrum können ebenso charakteristische Signale der Isocumarin Kernstruktur identifiziert werden. Eine Zusammenfassung der Signale ist in Tabelle 10 dargestellt. Sehr charakteristisch ist die Verschiebung des Carbonylkohlenstoffes C-1 bei ungefähr 170 ppm. Ebenfalls signifikant für die Isocumarine ist die chemische Verschiebung der beiden quaternären Kohlenstoffe C-4a und C-8a bei ungefähr 141 ppm und 102 ppm. Auch die aromatischen Kohlenstoffe C-5 bis C-8 zeigen prägnante Signale bei 106 ppm (C-5), 166 ppm

(C-6), 99 ppm (C-7) und 165 ppm (C-8). Lediglich die beiden Kohlenstoffe C-3 und C-4 zeigen chemische Verschiebungen in größeren Bereichen von 67 ppm bis 79 ppm und 28 ppm bis 35 ppm, abhängig vom Substituenten.

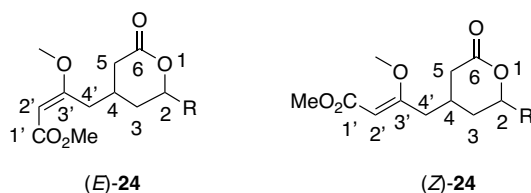
Tabelle 10. Übersicht über die chemische Verschiebung der Kohlenstoffe der Isocumarine **5a-e** und **5r** (^{13}C -NMR-Spektren: Lösungsmittel CDCl_3 , Lock δ 77.2 ppm, 151 MHz, Bruker Avance/DRX 600).

Nr.	C-1 (ppm)	C-3 (ppm)	C-4 (ppm)	C-4a (ppm)	C-5 (ppm)	C-6 (ppm)	C-7 (ppm)	C-8 (ppm)	C-8a (ppm)
5a/5b	169.9	75.5	34.9	140.9	106.2	165.8	99.4	164.6	101.6
5c/5d	169.8	75.3	33.4	141.1	106.2	165.8	99.7	164.6	101.8
5e	170.0	79.2	33.2	141.1	106.2	165.7	99.4	164.5	101.9
5r	169.5	67.6	27.9	141.2	106.1	165.8	99.5	164.7	101.9

Auf die gleiche Weise können die (*E*)- und (*Z*)-konfigurierten *Michael*-Produkte **24** und **24b-f** anhand ihrer Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR charakterisiert und identifiziert werden (Tabelle 11). Für die (*E*)-Verbindung ist dabei das Singulett des Protons an 2'-Position mit einer chemischen Verschiebung um 5.1 ppm am prominentesten. Für die (*Z*)-Verbindung ist dieses bei einer chemischen Verschiebung von ungefähr 5.0 ppm zu finden. Außerdem ist das Multiplett des Protons der 2-Position bei einer chemischen Verschiebung von 4.50 ppm charakteristisch für die (*E*)-Verbindung. Bei der (*Z*)-Verbindung kann dieses bei einer chemischen Verschiebung zwischen 4.30 ppm und 4.60 ppm beobachtet werden. Für das in 2-Position unsubstituierte *Michael*-Produkt **24** sind die beiden Protonen diastereotop und geben zwei Signale. Die beiden diastereotopen Protonen der 3-Position haben eine charakteristische Verschiebung zwischen 1.60 ppm und 2.00 ppm, wobei sie zum Teil zu einem Multiplett zusammenfallen. Dies trifft sowohl auf das (*E*)- als auch auf das (*Z*)-Produkt zu. Ebenfalls charakteristisch für beide Verbindungen sind die diastereotopen Protonen der 5-Position, welche in der Regel zwischen 2.30 ppm und 2.80 ppm in zwei Signalen identifiziert werden können. Außerdem weisen die diastereotopen 4'-Protonen eine chemische Verschiebung zwischen 2.20 ppm und 2.90 ppm für das (*E*)-*Michael*-Produkt auf. Diese müssen nicht zwangsläufig zwei klar getrennte Signale geben, sondern können auch in einem Signal zusammen liegen. Für das (*Z*)-*Michael*-Produkt liegen die Signale der diastereotopen 4'-Protonen weiter ins Hochfeld verschoben bei ungefähr 2.25 ppm. Die (*Z*)-*Michael*-Produkte der Methylverbindung **24b** und **24c** waren sehr instabil und konnten nicht isoliert werden.

4. 2. 1. Chemische Synthese der Isocumarine

Tabelle 11. Übersicht über die chemische Verschiebung der Protonen der (*E*)- und (*Z*)-*Michael*-Produkte **24** und **24b-f** (¹H-NMR-Spektren: Lösungsmittel CDCl₃, Lock δ 7.26 ppm, 600 MHz, Bruker Avance/DRX 600).



Nr.	R	2-H (ppm)	3-H (ppm)	4-H (ppm)	5-H (ppm)	4'-H (ppm)	2'-H (ppm)
(<i>E</i>)- 24	H	4.25/4.43	1.65/1.93	2.35	2.28/2.66	2.81/2.87	5.10
(<i>E</i>)- 24b/24c	CH ₃	4.59	1.72	2.45	2.30/2.54	2.86	5.10
(<i>E</i>)- 24d	(CH ₂) ₄ CH ₃	4.40	1.72	2.43	2.32/2.54	2.88	5.11
(<i>E</i>)- 24e/24f	(CH ₂) ₂ OTBS	4.61	1.74/1.89	2.44	2.84/2.90	2.32/2.54	5.10
(<i>Z</i>)- 24	H	4.26/4.43	1.55/2.01	2.36	2.21/2.74	2.21/2.29	5.00
(<i>Z</i>)- 24d	(CH ₂) ₄ CH ₃	4.35	1.69/1.81	2.36	2.25/2.61	2.25	4.99
(<i>Z</i>)- 24e/24f	(CH ₂) ₂ OTBS	4.58	1.74/1.87	2.37	2.26/2.62	2.26	4.99

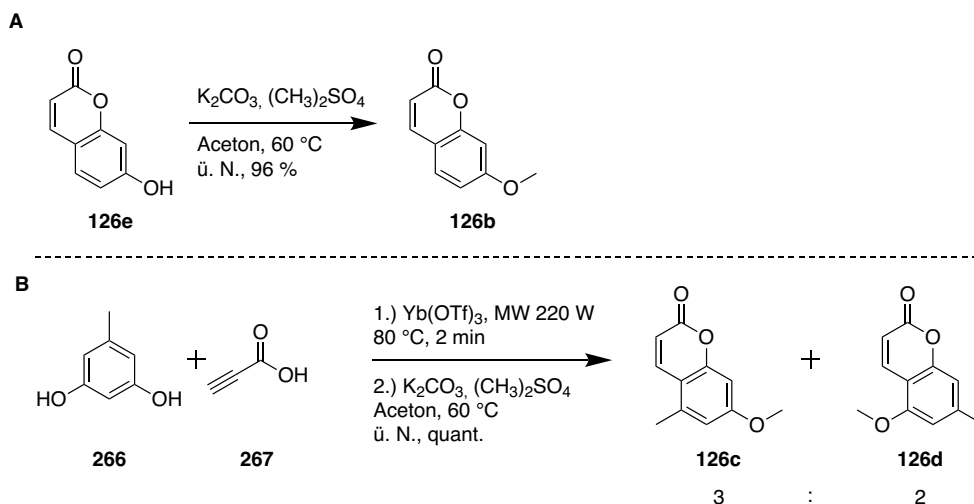
Tabelle 12. Übersicht über die chemische Verschiebung der Kohlenstoffe der (*E*)- und (*Z*)-*Michael*-Produkte **24** und **24b-f** (¹³H-NMR-Spektren: Lösungsmittel CDCl₃, Lock δ 77.2 ppm, 151 MHz, Bruker Avance/DRX 600).

Nr.	R	C-2 (ppm)	C-3 (ppm)	C-4 (ppm)	C-5 (ppm)	C-6 (ppm)	C-1' (ppm)	C-2' (ppm)	C-3' (ppm)	C-4' (ppm)
(<i>E</i>)- 24	H	68.5	28.7	30.4	36.0	171.0	173.1	92.0	167.9	37.3
(<i>E</i>)- 24b/c	CH ₃	73.6	34.6	27.4	34.8	172.4	167.9	92.1	173.2	37.1
(<i>E</i>)- 24d	(CH ₂) ₄ CH ₃	77.3	32.9	27.5	35.0	172.7	173.3	92.1	167.9	37.1
(<i>E</i>)- 24e/f	(CH ₂) ₂ OTBS	74.3	38.4	27.6	37.2	172.4	173.2	92.1	167.8	35.0
(<i>Z</i>)- 24	H	68.3	28.4	29.7	36.1	170.2	167.7	97.6	165.2	41.3
(<i>Z</i>)- 24d	(CH ₂) ₄ CH ₃	77.2	32.5	27.0	35.3	171.5	168.0	97.5	165.3	41.0
(<i>Z</i>)- 24e/f	(CH ₂) ₂ OTBS	74.0	32.7	27.1	35.3	171.5	167.9	97.5	165.2	41.2

In Tabelle 12 sind die spektroskopischen Daten der ¹³C-Messungen der (*E*)- und (*Z*)-*Michael*-Produkte **24** und **24b-f** dargestellt. Auch diese sind charakteristisch für das Grundgerüst der Verbindungen. Auffällig ist die unterschiedliche Verschiebung der C-1' und C-6 Kohlenstoffe der (*E*)- und der (*Z*)-Verbindung. Bei der (*E*)-Verbindung ist der Carbonylkohlenstoff der Estergruppe C-1' etwas weiter ins Tieffeld verschoben, im Vergleich zum C-6 des intramolekularen Esters. Bei der (*Z*)-Verbindung hingegen ist die Situation umgekehrt und die C-6 Kohlenstoffe sind am weitesten ins Tieffeld verschoben. Der C-4' Kohlenstoff der (*Z*)-Verbindung ist ebenfalls um ungefähr 4 ppm weiter ins Tieffeld verschoben im Vergleich zur (*E*)-Verbindung.

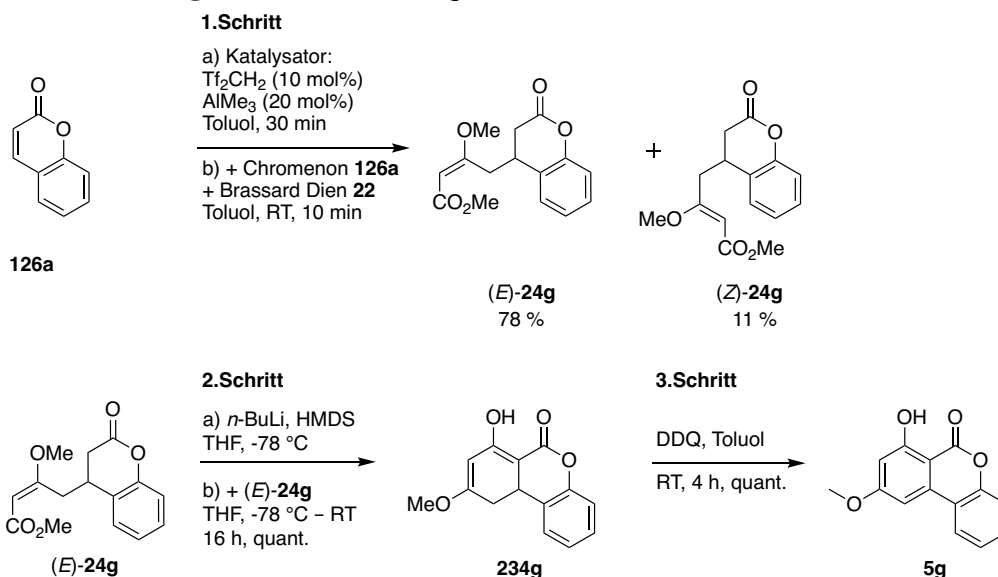
Für die Synthese von *Alternariol* ähnlichen Produkten **5g-j** wurden die 2*H*-Chromen-2-one **126a-d** als Edukte verwendet. Das verwendete 2*H*-Chromen-2-on **126a** ist kommerziell erhältlich. Das Methoxy geschützte Umbelliferon **126b** und die beiden Methoxy-Methyl-2*H*-chromen-2-one **126c** und **126d** wurden wie in Schema 49 beschrieben synthetisiert. Die Schützung des Umbelliferons **126e** konnte in sehr guter Ausbeute von 96 % mit

Dimethylsulfat durchgeführt werden (Schema 49A). Die beiden Methoxy-Methyl-Derivate **126c** und **126d** wurden in einer *Pechmann* Reaktion synthetisiert. Dazu konnte das beste Ergebnis in einer Mikrowellenreaktion aus 1,3-Dihydroxy-5-methylbenzol (**266**) mit Propiolsäure (**267**) und anschließender Schützung mit Dimethylsulfat erzielt werden.^[488] Es wurden die beiden Methoxy-Methyl-Derivate **126c** und **126d** in quantitativer Ausbeute in einem Verhältnis von 3:2 über zwei Stufen isoliert (Schema 49B).



Schema 49. A) Methyl-Schützung des Umbelliferons **126e**; B) *Pechmann* Reaktion von 1,3-Dihydroxy-5-methylbenzol (**266**) mit Propiolsäure (**267**) zu den Methoxy-Methyl-Derivaten **126c** und **126d**.

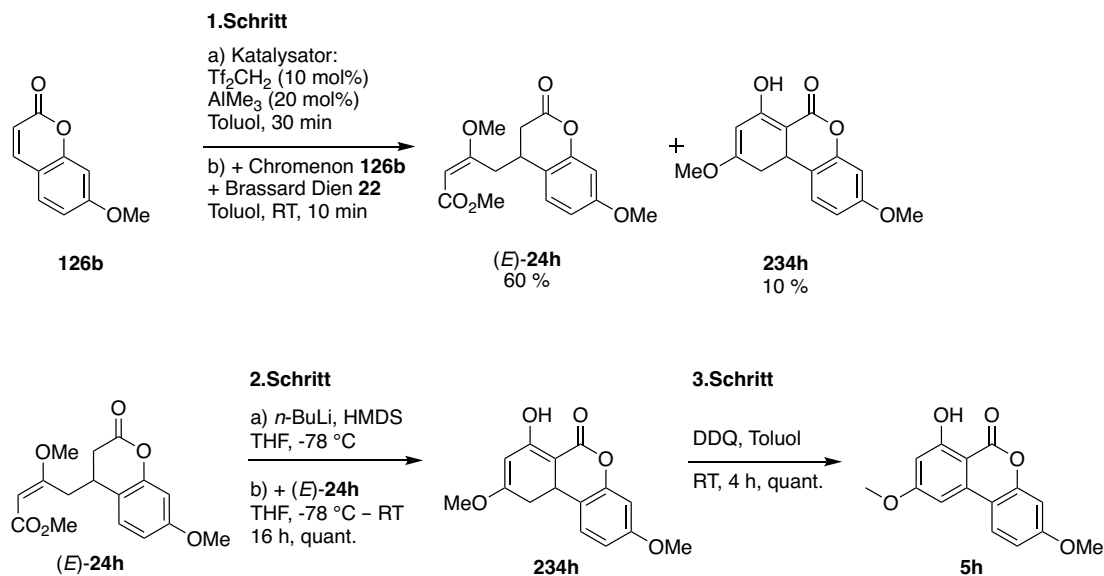
Das 2*H*-Chromen-2-on **126a** konnte in der Tf_2CH_2 und AlMe_3 katalysierten Reaktion mit einer Ausbeute von 78 % in das (*E*)-*Michael*-Produkt (*E*)-**24g** und zu 11 % in das (*Z*)-*Michael*-Produkt (*Z*)-**24g** umgewandelt werden ohne direkte Isolation des zyklischen Produktes **234g**. Dieses konnte mit Hilfe von LHMDs quantitativ in das gewünschte zyklische Produkt **234g** und anschließend quantitativ mit DDQ oxidiert werden (Schema 50).



Schema 50. Synthese des *Alternariol* Derivates **5g** ausgehend vom Chromenon **126a** mit einer Gesamtausbeute von 78 % über 3 Stufen.

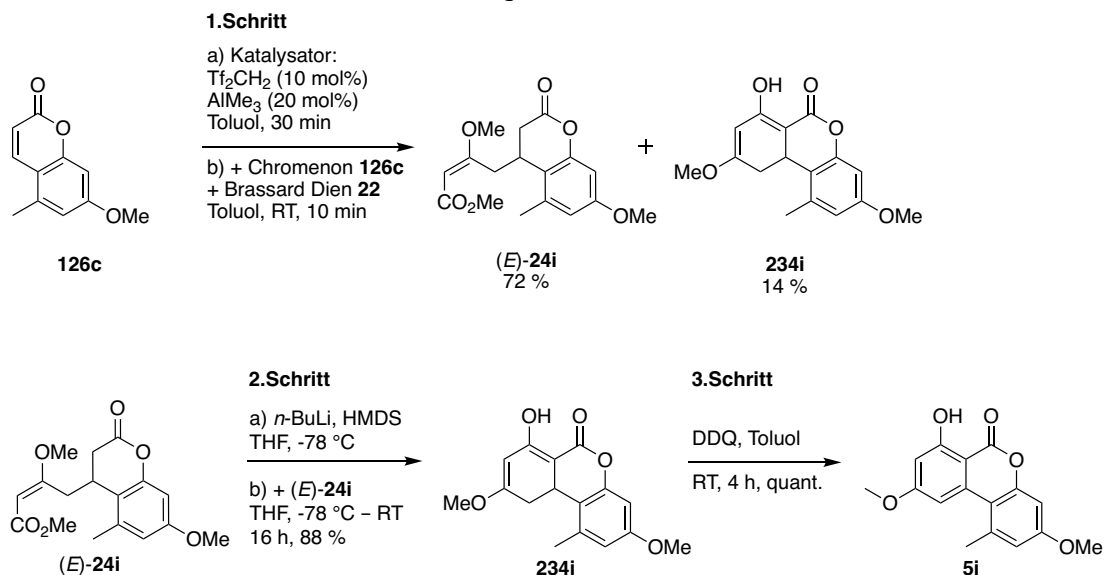
Das Methoxy-Umbelliferon **126b** konnte in der Reaktion mit dem Brassard Dien **22** unter Katalyse von Tf_2CH_2 und AlMe_3 mit einer Ausbeute von 10 % das zyklische Produkt **234h** und 60 % des (*E*)-*Michael*-Produktes **24h** hervorbringen. Das zyklische Produkt wurde

anschließend quantitativ zyklisiert und die vereinigten zyklischen Produkte **234h** konnten zu dem gewünschten *Alternariol* Derivat **5h** oxidiert werden (Schema 51).



Schema 51. Synthese des *Alternariol* Derivates **5h** ausgehend vom Chromenon **126b** mit einer Gesamtausbeute von 70 % über 3 Stufen.

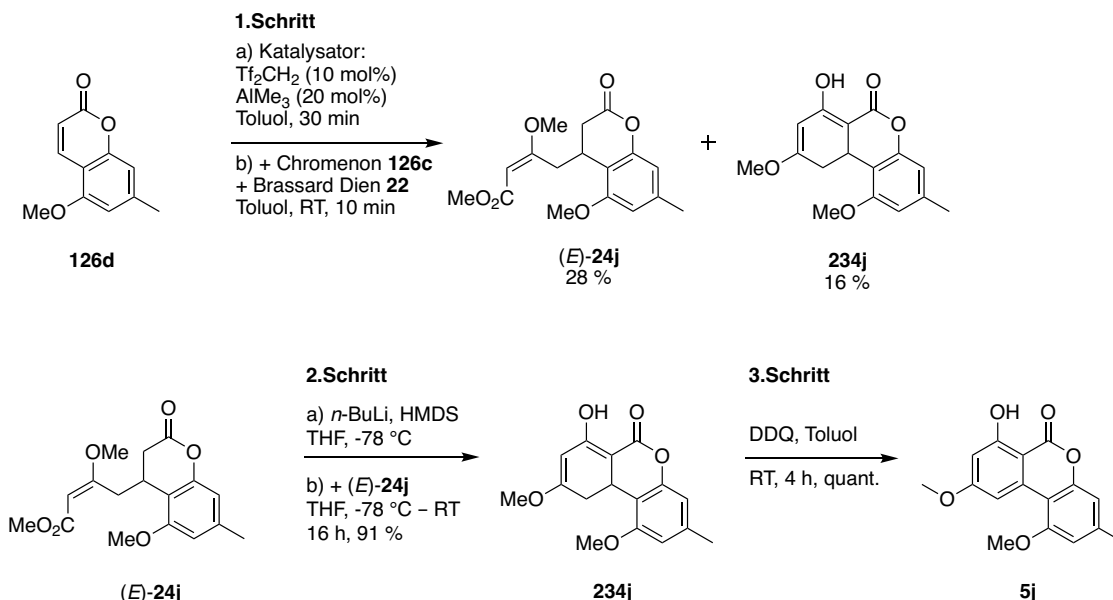
Das 3,9-Dimethoxy-*Alternariol* **5i** konnte ausgehend von 7-Methoxy-5-methyl-2*H*-chromen-2-on (**126c**) über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 72 % isoliert werden. Im ersten Schritt konnten 14 % des zyklischen Produktes **234i** und 66 % des (*E*)-konfigurierten vinylogenen *Michael*-Produkt **24i** isoliert werden. Die Deprotonierung und Zyklisierung des (*E*)-*Michael*-Produktes **24i** zu dem Produkt **234i** erfolgte mit einer Ausbeute von 88 %. Die anschließende Oxidation mit DDQ verlief quantitativ (Schema 52).



Schema 52. Synthese des *Alternariol* Derivates **5i** ausgehend vom Chromenon **126c** mit einer Gesamtausbeute von 72 % über 3 Stufen.

Das vierte *Alternariol* ähnliche Produkt **5j** konnte zu 40 % über drei Stufen ausgehend von 5-Methoxy-7-methyl-2*H*-chromen-2-on (**126d**) isoliert werden. Dabei verlief der erste Reaktionsschritt lediglich mit einer Ausbeute von 16 % für das zyklische Produkt **234j** und 28 % für das (*E*)-konfigurierte *Michael*-Produkt **24j**. Das *Michael*-Produkt **24j** konnte mit

einer Ausbeute von 91 % zyklisiert und die Produkte **234j** zusammen quantitativ durch DDQ oxidiert werden (Schema 53). Das Produkt **234j** ist jedoch instabil und zersetzt sich bei Raumtemperatur sehr schnell. Selbst eine Lagerung bei niedrigeren Temperaturen und eine gekühlte, schnelle Säule konnte kein komplett reines Produkt hervorbringen.

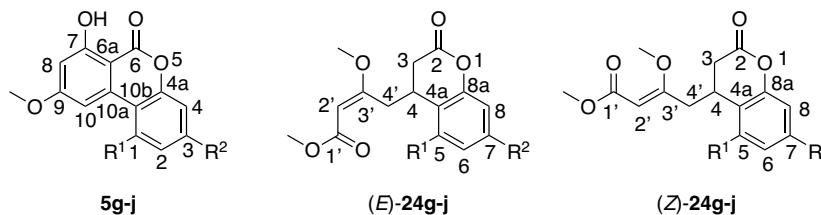


Schema 53. Synthese des instabilen *Alternariol* Derivates **5j** ausgehend vom Chromenon **126d** mit einer Gesamtausbeute von 40 % über 3 Stufen.

Zusammengefasst konnten vier *Alternariol* Derivate **5g-j** isoliert und charakterisiert werden. Das 7-Hydroxy-1,9-Dimethoxy-3-Methyl-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-on (**5j**) ist jedoch instabil, weshalb es sowohl bei Raumtemperatur, als auch bei niedrigeren Temperaturen und unter Argon nicht rein isoliert werden konnte. Die restlichen Produkte konnten in guten Ausbeuten von 70–78 % über drei Stufen hergestellt werden. Eine vergleichbare Synthese des *Alternariols* (**5k**) von der Arbeitsgruppe um *Joachim Podlech* konnte 31 % des Produktes über 7 Stufen synthetisieren. Sie gingen dabei ebenfalls vom 1,3-Dihydroxy-5-Methylbenzol (**266**) aus.^[23]

Die *Alternariol* Derivate **5g-j** können anhand ihrer Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR Spektrum charakterisiert und identifiziert werden (Tabelle 13A und B). Beispielsweise sind die Protonen der Methoxygruppe an der 9-Position bei einer chemischen Verschiebung um 3.90 ppm zu finden. Die Hydroxygruppe an der 7-Position weist eine charakteristische chemische Verschiebung um ungefähr 11.50 ppm auf. Auch die Protonen des aromatischen Grundgerüsts 2-H, 4-H, 8-H und 10-H sind zwischen 6.50 ppm und 7.20 ppm zu finden (Tabelle 13A).

Tabelle 13. Übersicht über die chemische Verschiebung der Protonen der Cumarine **5g-j**, der (*E*)-*Michael*-Produkte **24g-j** und der (*Z*)-*Michael*-Produktes (*Z*)-**24g** (¹H-NMR-Spektren: Lösungsmittel CDCl₃, Lock δ 7.26 ppm, 600 MHz, Bruker Avance/DRX 600).

**A**

Nr.	2-H (ppm)	4-H (ppm)	8-H (ppm)	10-H (ppm)	7-OH (ppm)	9-OCH ₃ (ppm)
5g	7.36	7.97	6.60	7.08	11.55	3.95
5h	6.92	7.84	6.53	6.94	11.48	3.93
5i	6.76	6.76	6.55	7.27	11.96	3.92
5j	6.67	6.81	6.55	8.02	11.84	3.91

B

Nr.	3-H (ppm)	4-H (ppm)	6-H (ppm)	8-H (ppm)	2'-H (ppm)	4'-H (ppm)
(<i>E</i>)- 24g	2.99/3.12	3.46	7.26	7.10	5.10	2.79
(<i>E</i>)- 24h	2.95/3.08	3.40	7.14	6.60	5.09	2.76
(<i>E</i>)- 24i	2.67/2.82	3.51	6.53	6.46	5.08	2.98
(<i>E</i>)- 24j	2.66/2.83	3.70	6.44	6.48	5.01	2.83/3.23
(<i>Z</i>)- 24g	2.85	3.34	7.13	7.19	4.92	2.33/2.53

Die (*E*)-*Michael*-Produkte (*E*)-**24g-j** zeigen ebenfalls durch die Protonen 3-H, 6-H, 8-H ihres Chromen-2-on-Grundgerüsts charakteristische Signale im ¹H-NMR. Besonders das neugebildete Stereozentrum 4-H hat eine eindeutige chemische Verschiebung zwischen 3.40 ppm und 3.70 ppm. Für das (*Z*)-Konformer (*Z*)-**24g** liegt dieses etwas weiter im Hochfeld bei einer chemischen Verschiebung von 3.34 ppm. Das Proton der 2'-Position der (*E*)-*Michael*-Produkte liegt ähnlich der Isocumarine **5a-e** zwischen 5.00 ppm und 5.10 ppm. Auch hier ist das 2'-Proton der (*Z*)-Verbindung etwas weiter ins Hochfeld verschoben und ist bei 4.90 ppm zu finden (Tabelle 13B). Die (*Z*)-*Michael*-Produkte **24h-j** der Isochromenone **126b-d** konnten aufgrund ihrer Instabilität nicht isoliert werden.

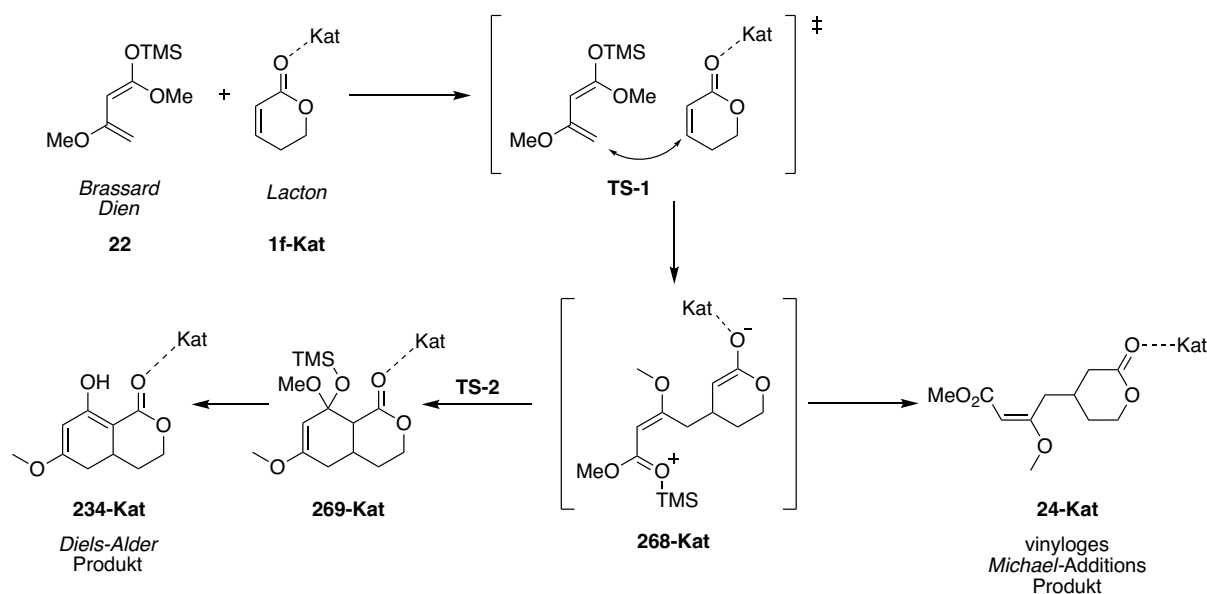
Zusammenfassend wurde eine dreistufige Reaktionssequenz zu den gewünschten Isocumarinen **5** etabliert, wobei sowohl *Angelicoin B* ähnliche Isocumarine **5a-e** und **5r**, als auch *Alternariol* Derivate **5g-j** hergestellt werden konnten (30–82 % Ausbeute). Dabei konnten zwar keine Bedingungen für eine alleinige konzertierte *Diels-Alder* Reaktion gefunden werden; unter allen getesteten Bedingungen stellte eine vinyloge *Michael*-Addition die Hauptreaktion dar. Nichtsdestotrotz war es durch geschickte und dennoch simple Folgeschritte möglich, den vordergründigen Nachteil der etablierten Methodik zu überwinden und eine äußerst effiziente Synthese hin zu einer Vielfalt an Naturstoffen und entsprechenden Derivaten zu ermöglichen. Namentlich gelang es, die (*E*)-*Michael*-Produkte (*E*)-**24** mit LHMDS zu den Isochromenonen **234** zu zyklisieren und gemeinsam mit dem bereits im

ersten Schritt erhaltenen Isochromenon **234** *via* DDQ zu den gewünschten Isocumarinen **5** zu oxidieren. Somit können nun, einhergehend mit einer deutlichen Reduzierung der Schrittzahl im Vergleich zu etablierten Synthesen, zum Teil sehr gute Gesamtausbeuten erstmals die Beforschung biologisch sehr potenter Naturstoffe durch Bereitstellung entsprechender Stoffmengen gewährleistet werden. Neben einer allgemeinen Vollanalytik, konnte über dies die Konfiguration der *Michael*-Produkte **24** durch NOE-Experimente und den Versuch zur Zyklisierung bestimmt werden. Synthetisch ist es dabei interessant zu wissen, dass eine Verdünnung der Reaktion, neben dem (*E*)-*Michael*-Produkt **24** auch das (*Z*)-*Michael*-Produkt **24** liefert, wobei dieses instabil ist, bereits bei Raumtemperatur zerfällt und in manchen Fällen gar nicht isoliert werden konnte.

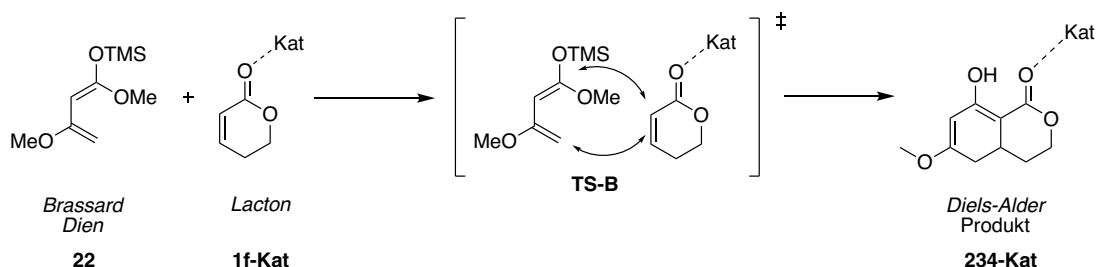
4. 2. 2. DFT-Rechnungen

Um den Mechanismus der Reaktion zu den Isocumarinen **5** aufzuklären wurden DFT-Rechnungen angefertigt¹. Der postulierte Mechanismus ist in Schema 54 dargestellt. Der Katalysator koordiniert an den Sauerstoff der Carbonylgruppe des Lactons. Dieser Komplex **1f-Kat** reagiert mit dem Brassard Dien **22** unter Ausbildung der ersten Bindung über den ersten Übergangszustand **TS-1** zum Zwitterion **268-Kat**. Dieses kann nun entweder durch Desilylierung zum *Michael*-Produkt **24-Kat** oder über den zweiten Übergangszustand **TS-2** zum *Diels-Alder*-Produkt **269-Kat** reagieren. Dieses wird entschützt und bildet das sogenannte *Diels-Alder*-Produkt **234-Kat** (Schema 54, oben). Alternativ können das Brassard Dien **22** und das Lacton in einem konzertierten Mechanismus unter die Ausbildung zweier C-C-Bindungen zum *Diels-Alder* Produkt **269-Kat** reagieren. In diesem Fall verläuft die Reaktion über einen Übergangszustand **TS-B** in dem zwei C-C-Bindungen geknüpft werden (Schema 54, unten).

Stufenweiser Mechanismus



Konzertierter Mechanismus



Schema 54. Schematische Darstellung des stufenweisen und konzertierten Mechanismus der Reaktion des Lactons **1f** mit dem Brassard Dien **22** unter Katalyse (Kat: Katalysator).

¹ Angefertigt und ausgewertet von der Autorin, unter dem Mentoring von PD Dr. Martin Breugst (Universität zu Köln, HPC-Cluster)

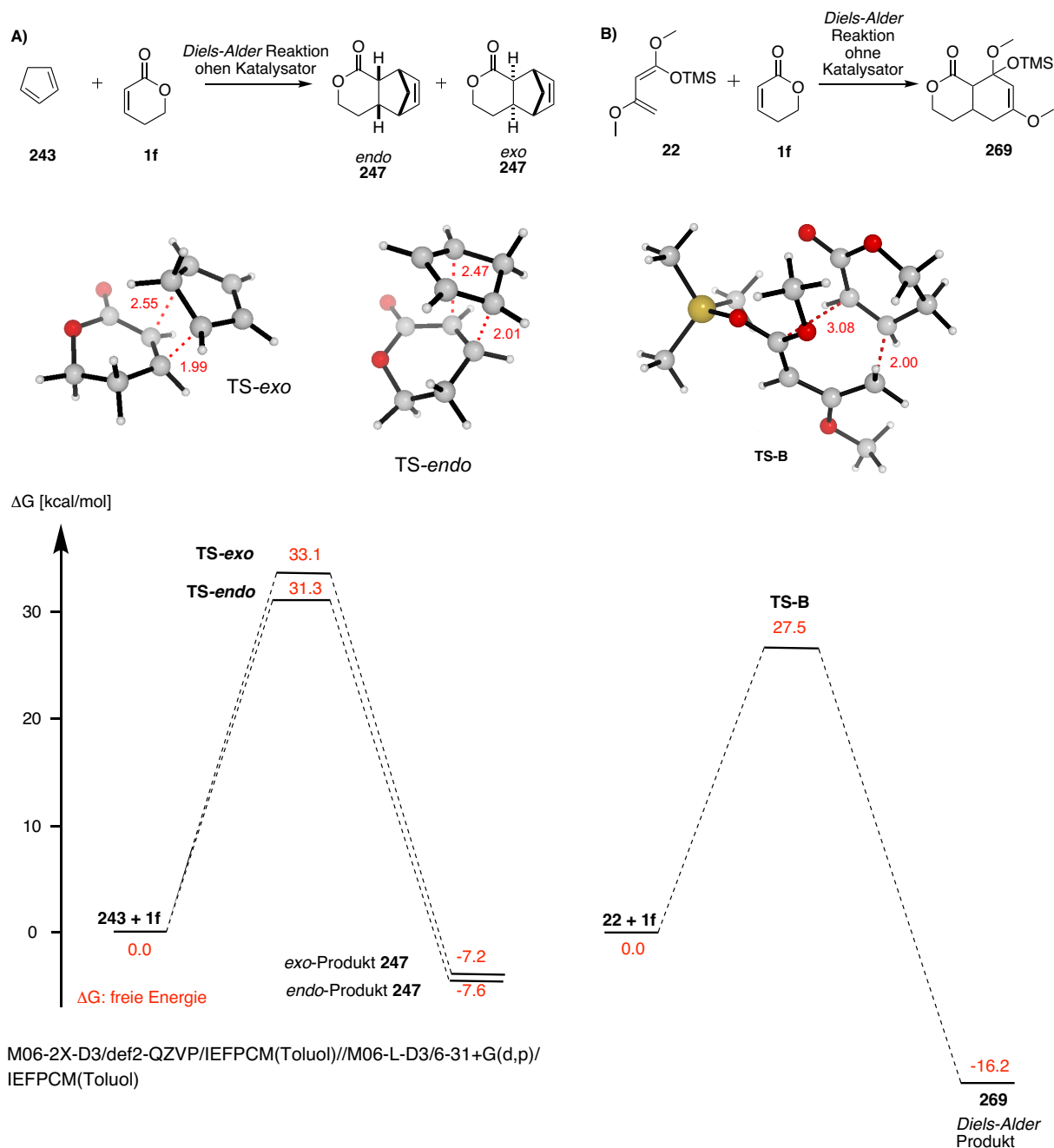


Abbildung 32. A) Gibbs Energieprofil der *Diels-Alder* Reaktion des Lactons **1f** mit Cyclopentadien **243** unkatalysiert in Toluol; B) Gibbs freie Energie Profil der *Diels-Alder* Reaktion des Lactons **1f** mit dem Brassard dien **22** unkatalysiert in Toluol (Die freien Energien ΔG^0 sind in kcal mol⁻¹ angegeben).

Zunächst wurde die Reaktion des Lactons **1f** mit Cyclopentadien **243** ohne Katalysator berechnet. Das Energieprofil ist in Abbildung 32A dargestellt. Die unkatalysierte Reaktion verläuft über einen konzertierten Mechanismus, welcher typisch für [4+2]-Cycloadditionen ist. Die Rechnungen zeigen, dass sowohl der *endo*-Übergangszustand **TS-endo**, als auch das *endo*-Produkt **247** jeweils energetisch günstiger sind, als die entsprechenden *exo*-Isomere. Die experimentell genutzte Reaktionstemperatur von 60 °C ist mit der Barrierehöhe der beiden Übergangszustände **TS-endo** und **TS-exo** zu erklären.^[478] Bei Raumtemperatur können Barrieren von ca. 20 kcal mol⁻¹ überwunden werden, ist die Barriere höher, so kann keine spontane Reaktion stattfinden. Dieses theoretische Ergebnis zeigt, dass die Reaktion bei Raumtemperatur nicht stattfinden kann. Aus den Experimenten geht hervor, dass die Reaktion

des Lactons **1f** mit Cyclopentadien (**234**) erst bei einer Temperatur von 60 °C unter Zugabe eines Katalysators stattfindet. Dies stimmt ebenfalls mit den in der Literatur beschriebenen experimentellen Bedingungen für diese Reaktion überein.^[477, 478, 489]

Schaut man sich vergleichend die unkatalysierte Reaktion des Lactons **1f** mit dem Brassard Dien **22** an, so ist auch hier ein konzertierter Übergangszustand **TS-B** ($\Delta G^\ddagger$: 27.5 kcal mol⁻¹) berechnet worden, welcher zu dem gewünschten *Diels-Alder* **234** Produkt führt. Vergleicht man die Abstände von 2.00 Å und 3.08 Å der beiden zu knüpfenden Bindungen im Übergangszustand **TS-B** miteinander, so ist in diesem konzertierten Übergangszustand eine Asynchronität zu erkennen (Abbildung 32B). Es konnte ebenfalls ein Zwitterion **268** berechnet werden. Dieses liegt in der freien Energie (ΔG : 42.0 kcal mol⁻¹) jedoch deutlich über der freien Energie des konzertierten Übergangszustandes, sodass ein stufenweiser Mechanismus hier ausgeschlossen werden kann. Die hohe berechnete Aktivierungsenergie stimmt ebenfalls mit den experimentell beobachteten Ergebnissen überein, wobei keine Reaktion ohne Hinzufügen eines Katalysators stattfindet. Eine Erhöhung der Temperatur kam auf Grund der Instabilität des Brassard Diens **22** für die experimentellen Untersuchungen nicht in Betracht. Die Bildung des Regioisomers des *Diels-Alder*-Produktes konnte experimentell nicht beobachtet werden. Diese Alternative kann ebenfalls durch die Rechnungen ausgeschlossen werden, da der Übergangszustand zum regioisomeren Cycloaddukt 11.8 kcal mol⁻¹ über **TS-B** liegt (siehe Experimenteller Teil für die Strukturen).

Um einen genaueren Einblick in die Reaktion des Lactons **1f** mit dem Brassard Dien **22** zu bekommen, wurden verschiedenen Katalyse-Mechanismen berechnet. Zum einen wurde eine *Brønsted*-Säure-Katalyse durch verschiedene Säuren (HCl, CF₃SO₃H und Tf₂CH₂) quantenmechanisch untersucht. Des Weiteren wurde eine *Lewis*-Säure-Aktivierung durch Trimethylaluminium und eine Mischung aus AlMe₃ und Tf₂CH₂ berechnet.

Für die *Brønsted*-Säure-katalysierte Reaktion wurde ein stufenweiser Mechanismus mit einem ersten Übergangszustand **TS-1H⁺** zu einem kationischen Intermediat **268-H⁺** gefunden. Die Aktivierungsenergie liegt je nach Gegenion bei 52.3–76.5 kcal mol⁻¹ ($\Delta G^\ddagger$) und führt in einem endergonen Reaktionsschritt zu dem Intermediat **268-H⁺** (ΔG : 14.1–38.3 kcal mol⁻¹). In Abbildung 33 ist das Gibbs Energieprofil der energieärmsten Reaktion mit CF₃SO₃⁻ als Gegenion dargestellt. Dieser Übergangszustand **TS-1H⁺** hat Abstände der beiden zu knüpfenden Bindungen von 2.33 Å und 4.45 Å, was auf einen stufenweisen Verlauf der Reaktion hindeutet. Übergangszustände mit unterschiedlicher Konformation (Rotation um die zu knüpfende C-C-Bindung) liegen energetisch mindestens 8 kcal mol⁻¹ höher als **TS-1AlMe₃** (siehe Experimenteller Teil für die Strukturen). Von dort aus sind zwei Reaktionspfade möglich: Zum einen kann durch Desilylierung das (*E*)-*Michael*-Produkt (*E*)-**24-H⁺** gebildet werden (ΔG : 1.0–25.3 kcal mol⁻¹). Alternativ kann ein zweiter Übergangszustand **TS-2H⁺** mit einer Barriere von 27.2–51.4 kcal mol⁻¹ überwunden werden. Dieser liefert das *Diels-Alder*-Produkt **269-H⁺** (ΔG : 12.8–37.0 kcal mol⁻¹). Der Übergangszustand zum protonierten Zwitterion **TS-1H⁺** ist dabei der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion zwischen dem Brassard Dien **22** und dem protonierten Lacton **1f-H⁺**. Das Proton dient in diesem Fall nur der Illustration eines säurekatalysierten Mechanismus und findet experimentell nicht in dieser Form statt. Der Mechanismus macht jedoch deutlich, dass die Reaktion stufenweise und nicht konzertiert stattfindet. Experimentell zeigte sich, dass bei der Verwendung der

Brønsted-Säure Tf_2CH_2 allein keine Reaktion stattfand. Die Rechnungen mit einem Proton als *Brønsted*-Säure und Tf_2CH^- als Gegenion bestätigen dies mit einer Barriere von $60.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ für den ersten Übergangszustand **TS-1H⁺**.

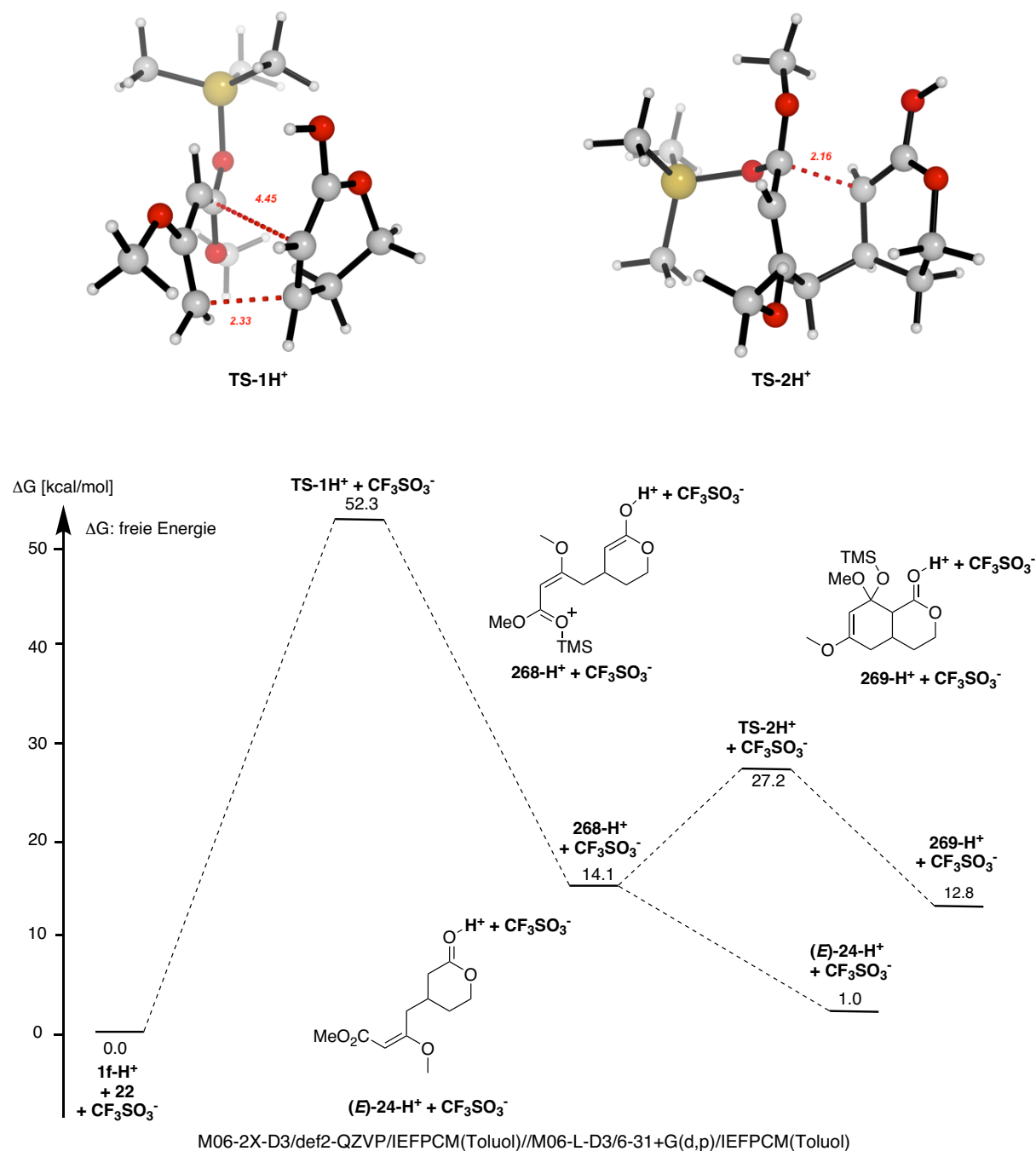


Abbildung 33. Gibbs Energieprofil (ΔG in kcal mol^{-1}) in Toluol der Reaktion des Brassard Diens **22** mit dem durch $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ koordinierten Lacton **1f-H⁺**. Oben sind die beiden Übergangszustände **TS-1 H⁺** und **TS-2 H⁺** abgebildet.

Für den Mechanismus mit Trimethylaluminium als *Lewis*-Säure Katalysator wurde ebenfalls ein stufenweiser Mechanismus berechnet. Der erste Übergangszustand **TS-1AlMe₃** hat dabei eine freie Energie von 16.4 kcal mol⁻¹ und führt endergon zum AlMe₃ koordinierten Zwitterion **268-AlMe₃** (ΔG : 4.5 kcal mol⁻¹). Für diesen Übergangszustand **TS-1AlMe₃** lassen sich Abstände von 2.14 Å und 3.14 Å der beiden zu knüpfenden Bindungen berechnen. Was die stufenweise Knüpfung der beiden Bindungen und damit die Bildung des zwitterionischen Intermediates **268-AlMe₃** zur Folge hat. Übergangszustände mit unterschiedlicher Konformation (Rotation um die zu knüpfende C-C-Bindung) liegen energetisch mindestens 10 kcal mol⁻¹ höher als **TS-1AlMe₃** (siehe Experimenteller Teil für die Strukturen).

Ausgehend von dem AlMe₃ koordinierten Zwitterion **268-AlMe₃** kann zum einen ein zweiter Übergangszustand **TS-2AlMe₃** ($\Delta G^\ddagger$: 6.0 kcal mol⁻¹) zu dem entsprechenden exergonen Trimethylaluminium-koordinierten *Diels-Alder*-Produkt **269-AlMe₃** (ΔG : -17.3 kcal mol⁻¹) durchlaufen werden. Dieser liegt lediglich 1.5 kcal mol⁻¹ über dem Zwitterion **268-AlMe₃**, was für die Kurzlebigkeit dieses Intermediates spricht und eine schnelle Zyklisierung zur Folge haben kann. Das Phänomen einer stufenweisen Reaktion mit ionischen oder zwitterionischen Intermediaten und kleinen Aktivierungsbarrieren zur Knüpfung einer zweiten Bindung ist in der Literatur beschrieben.^[490, 491] Alternativ führt die Desilylierung des Zwitterions **268-AlMe₃** exergon zum entsprechenden AlMe₃-koordinierten (*E*)-*Michael*-Produkt (*E*)-**24-AlMe₃** (ΔG : 33.6 kcal mol⁻¹). Der erste Übergangszustand **TS-1AlMe₃** zur Bildung des AlMe₃ koordinierten Zwitterions **268-AlMe₃** stellt auch in diesem Mechanismus den geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion dar (Abbildung 34).

Experimentell zeigte sich, verwendet man lediglich Trimethylaluminium, so kann zwar eine Abnahme des Lactons **1f** verzeichnet werden, die Reaktionszeit beträgt jedoch 120 min bis zum vollständigen Umsatz und die Ausbeuten lagen bei ungefähr 10 % für das *Diels-Alder*-Produkt **234a**. Eine Aktivierungsbarriere von 16.4 kcal mol⁻¹ bei Raumtemperatur und 1.0 M Lösung lässt auf Reaktionszeiten von unter einer Minute schließen. Eine Mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist die in diesem Mechanismus berechnete monomere Form des Trimethylaluminiums, wohingegen es in Lösung, das heißt im Experiment, als Dimer koordiniert vorliegt.^[492, 493]

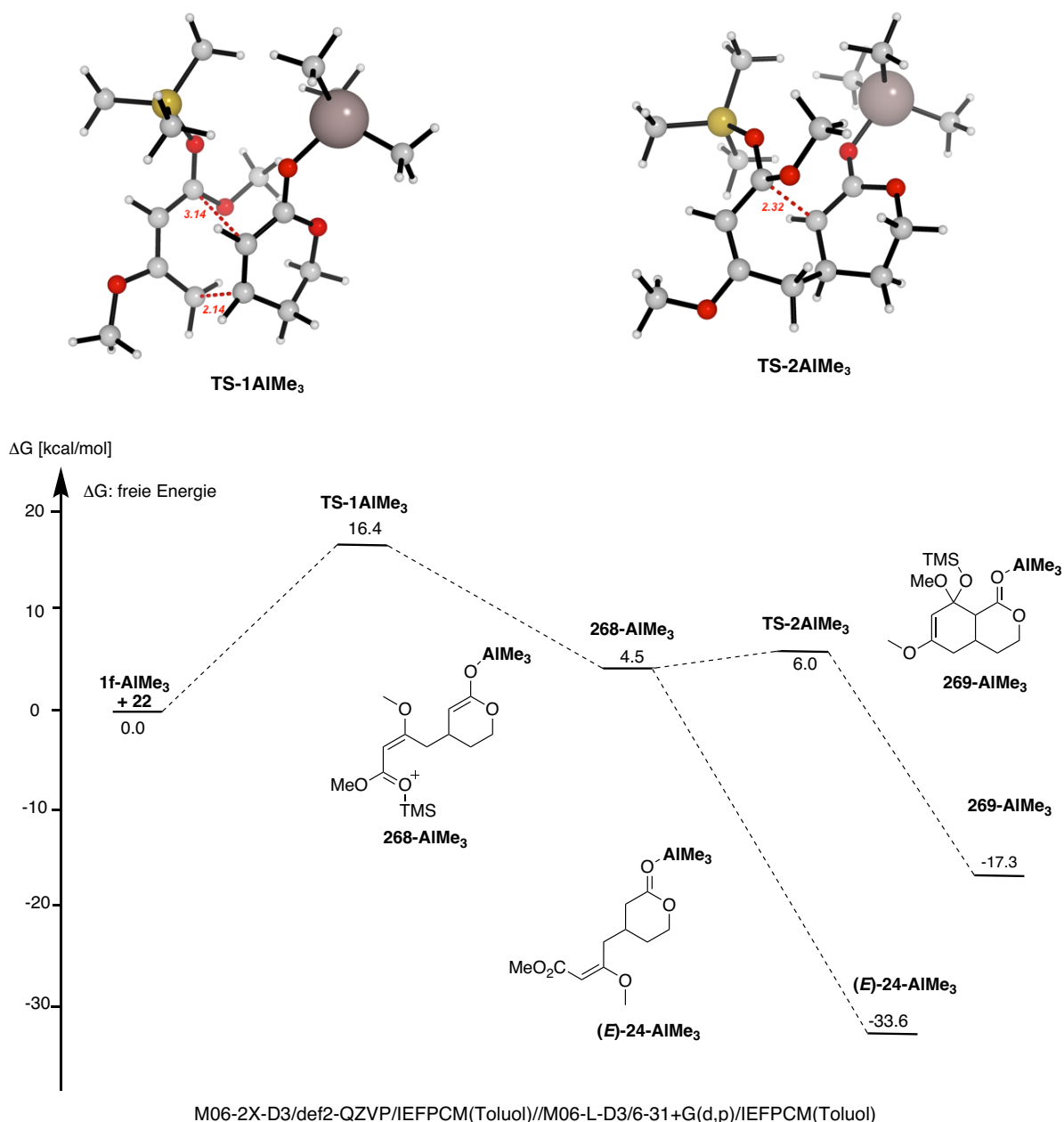
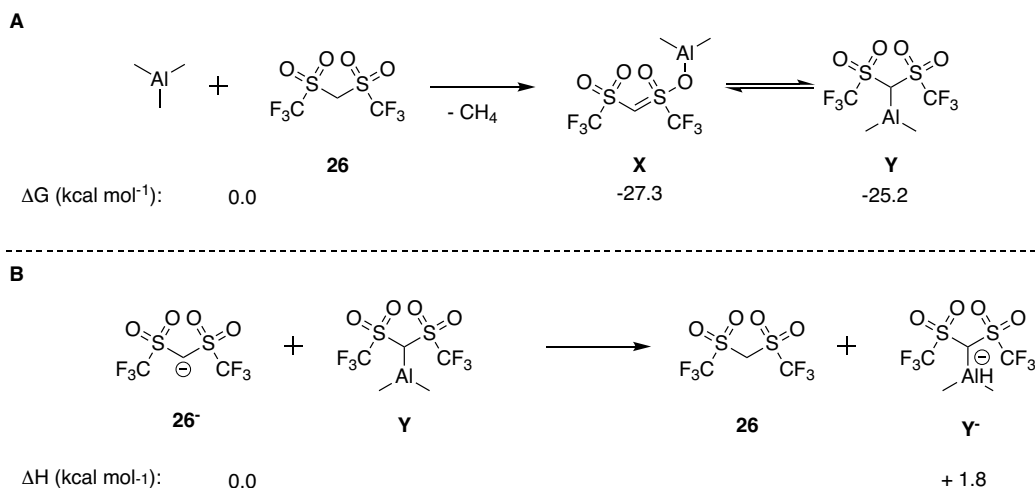


Abbildung 34. Gibbs Energieprofil (ΔG in kcal mol⁻¹) in Toluol der Reaktion des Brassard Diens **22** mit dem durch AlMe₃ koordinierten Lacton **1f-AlMe₃**. Oben sind die beiden Übergangszustände **TS-1AlMe₃** und **TS-2AlMe₃** abgebildet.

Die Berechnungen des Mechanismus der durch die *Brønsted*-Säure Tf₂CH₂ und die *Lewis*-Säure AlMe₃ katalysierten Reaktion setzt zunächst die Bildung des aktiven Katalysatorkomplexes Tf₂CHAlMe₂ voraus. Die Berechnungen zeigen eine exergone Bildung des aktiven Katalysatorkomplexes ($\Delta G < 0$ kcal mol⁻¹) (Schema 55 A). Zusätzlich konnten die Berechnungen zeigen, dass die Deprotonierung des aktiven Katalysators Tf₂CHAlMe₂ durch die verwendete *Brønsted*-Säure Tf₂CH₂ ($pK_s = 2.07$ in DMSO^[494]) einen endothermen Prozess darstellt ($\Delta\Delta H: 1.8$ kcal mol⁻¹) (Schema 55 B). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass durch die Deprotonierung kein aciderer Katalysator geschaffen wird. Dadurch kann darauf geschlossen werden, dass der Katalysator wahrscheinlich als *Lewis*-Säure fungiert. Das Ergebnis ist im Einklang mit den experimentellen Ergebnissen, bei denen keine *Brønsted*-Säure (Tf₂CH₂, Tf₂NH) die Reaktion katalysieren konnte. Die Berechnungen zeigen

außerdem, dass ein Protonentransfer von der Methylengruppe des $\text{F}_3\text{CCH}_2\text{F}_3$ auf eine Methylgruppe des Trimethylaluminiums stattfindet und dadurch Methan abgespalten wird, was zur Bildung des aktiven Katalysators führt. Dies ist im Einklang mit dem von Yanai *et al.* postulierten Mechanismus der Katalysatorbildung.^[478]



Schema 55. A) Bildung des aktiven Katalysatorsystems aus $\text{F}_3\text{CCH}_2\text{F}_3$ (**26**) und Trimethylaluminium mit den freien Energien (ΔG). B) Reaktionsenthalpie (ΔH) der Deprotonierung des aktiven Katalysators **Y** durch das Anion der Brønsted-Säure **26**.

Die Berechnungen des Mechanismus der durch die Brønsted-Säure $\text{F}_3\text{CCH}_2\text{F}_3$ und die Lewis-Säure AlMe_3 katalysierten Reaktion des Brassard Diens **22** und des koordinierten Lactons **1f-AlMe₂CHTf₂** stellen ebenfalls einen stufenweisen Reaktionsverlauf dar. Den geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt stellt auch hier die Bildung **TS-1AlMe₂CHTf₂** des vom Katalysator-koordinierten Zwitterions **268-AlMe₂CHTf₂** (ΔG : -1.0 kcal mol⁻¹) dar. Der Übergangszustand **TS-1AlMe₂CHTf₂** hat dabei eine freie Energie von 14.9 kcal mol⁻¹ und besitzt für die beiden zu knüpfenden Bindungen Abstände von 3.46 Å und 2.27 Å. Dies unterstützt die stufenweise Bildung des Produktes **269-AlMe₂CHTf₂** und damit die Bildung des Zwitterions **268-AlMe₂CHTf₂**. Übergangszustände mit unterschiedlicher Konformation (Rotation um die zu knüpfende C-C-Bindung) liegen energetisch mindestens 14 kcal mol⁻¹ höher als **TS-1 AlMe₂CHTf₂** (siehe Experimenteller Teil für die Strukturen). Die Bildung des Zwitterions **268-AlMe₂CHTf₂** ist fast isoenergetisch. Vom Zwitterion **268-AlMe₂CHTf₂** aus gibt es auch in diesem Energieprofil die beiden Möglichkeiten jeweils durch Desilylierung zum (*E*)-Michael-Produkt (*E*)-**24-AlMe₂CHTf₂** oder über einen zweiten Übergangszustand **TS-2-AlMe₂CHTf₂** zum Diels-Alder-Produkt **269-AlMe₂CHTf₂** zu gelangen. Die Desilylierung stellt einen exergonen Prozess zu dem (*E*)-Michael-Produkt (*E*)-**24-AlMe₂CHTf₂** dar (ΔG : -34.1 kcal mol⁻¹). Der Übergangszustand **TS-2-AlMe₂CHTf₂** zum entsprechenden Diels-Alder-Produkt **269-AlMe₂CHTf₂** hat dabei eine freie Energie von 10.5 kcal mol⁻¹ (Abbildung 35).

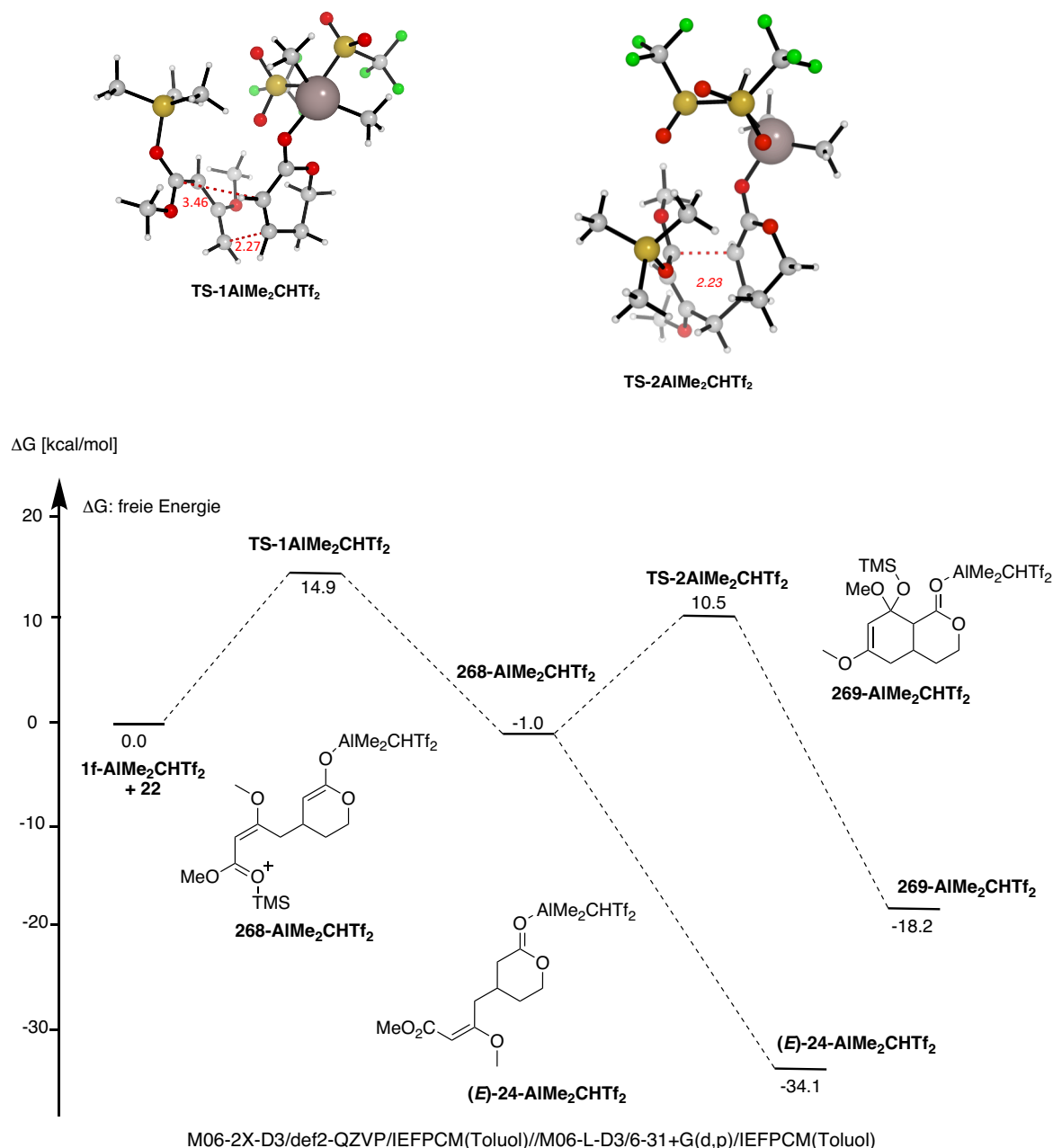


Abbildung 35 Gibbs Energieprofil (ΔG in kcal mol⁻¹) in Toluol der Reaktion des Brassard Diens **22** mit dem durch Tf₂CHAlMe₂ koordinierten Lacton **1f-AlMe₂CHTf₂**. Oben sind die beiden Übergangszustände **TS-1-AlMe₂CHTf₂** und **TS-2AlMe₂CHTf₂** des dargestellten Reaktionsprofils abgebildet.

Die experimentellen Daten zeigen, dass der kombinierte Katalysator aus Tf₂CH₂ und AlMe₃ die schnellste Reaktion (10 min) und die beste Ausbeute der Reaktion des Lactons **1f** mit dem Brassard Dien **22** liefert. Dies wird auch von den theoretischen Daten gestützt. Vergleicht man die freien Energien des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes **TS-1-Kat** der Bildung des Zwitterions **268-Kat**, so liegt dieser für die Tf₂CH₂ und AlMe₃ katalysierte Reaktion um 1.5 kcal mol⁻¹ unter dem für die durch AlMe₃ katalysierte Reaktion (Tabelle 14, Eintrag 5). Verwendet man nur die Brønsted-Säure Tf₂CH₂, so kann experimentell keine Reaktion verzeichnet werden, was die Rechnungen mit einem Proton als Brønsted-Säure und Tf₂CH⁻ als Gegenion bestätigen. Für Tf₂CH⁻ als Gegenion konnte für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt eine Barriere in der freien Energie von 60.5 kcal mol⁻¹ ermittelt werden (Tabelle 14, Eintrag 3). Die Reaktion mit Trimethylaluminium als

Katalysator ist für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, der Bildung des Zwitterions **268-AlMe₃**, endergon ($\Delta\Delta G$ zu Edukten: +4.5 kcal mol⁻¹) und dadurch wenig bevorzugt im Vergleich zur nahezu isoenergetischen Bildung des Zwitterions **268-AlMe₂CHTf₂** mit dem kombinierten Katalysator ($\Delta\Delta G$ zu Edukten: -1.0 kcal mol⁻¹) (Tabelle 14, Eintrag 4 und 5).

Tabelle 14. Übersicht über die freien Energien (ΔG) der unterschiedlichen Reaktionen.

Nr.	Kat.	$\Delta G^\ddagger$ TS-1Kat (kcal mol ⁻¹)	ΔG Zwitterion 268-Kat (kcal mol ⁻¹)
1	H ⁺ (Cl ⁻)	76.5	38.3
2	H ⁺ (CF ₃ SO ₃ ⁻)	52.6	14.1
3	H ⁺ (Tf ₂ CH ⁻)	60.5	22.3
4	AlMe ₃	16.4	4.5
5	AlMe ₂ Tf ₂ CH	14.9	-1.0

Die experimentellen Daten zeigen außerdem eine Bevorzugung des (*E*)-*Michael*-Produktes (**(E)-24**) im Vergleich zum (*Z*)-konfigurierten Produkt (**(Z)-24**) in der Reaktion des Brassard Diens **22** mit dem 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**). Diese Beobachtung kann ebenfalls mit den theoretischen Daten belegt werden (Abbildung 36). Für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion **TS-1AlMe₂CHTf₂**, die Bildung des Zwitterions **268-AlMe₂CHTf₂**, ergeben die Rechnungen einen um 2.3 kcal mol⁻¹ in der freien Energie begünstigteren Übergangszustand für das (*E*)-konfigurierte Zwitterion **268-AlMe₂CHTf₂-(E)** im Vergleich zum (*Z*)-konfigurierten Übergangszustand **TS-1AlMe₂CHTf₂-(Z)**. Die freie Energie des (*E*)-konfigurierten Zwitterions **268-AlMe₂CHTf₂-(E)** selbst liegt 2.1 kcal mol⁻¹ in der freien Energie unter dem des (*Z*)-Zwitterions **268-AlMe₂CHTf₂-(Z)**, wodurch dieses thermodynamisch bevorzugt wird und das experimentelle Auftreten als Hauptprodukt erklärt werden kann.

Zusammengefasst konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass sowohl experimentell, als auch theoretisch die Reaktion von 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) mit dem Brassard Dien **22** durch Tf₂CH₂ und AlMe₃ katalysiert, eine stufenweise Reaktion durchlaufen wird und keine konzertierte *Diels-Alder* typische Reaktion, wodurch die konkurrierende vinyloge *Michael*-Addition möglich wird. Die Experimente zeigen, dass das Hauptprodukt der Reaktion das (*E*)-konfigurierte *Michael*-Produkt (**(E)-24**) ist, welches sowohl bei NOE-, als auch bei Deprotonierungs-Zyklisierungs-Experimenten bestätigt werden konnte. Das (*E*)-*Michael*-Produkt (**(E)-24**) kann mit Hilfe von LHMDs in einem Schritt in das *Diels-Alder*-Produkt **234** umgewandelt werden. Die Oxidation der *Diels-Alder*-Produkte **234** mit DDQ liefert die gewünschten Isocumarine **5**. Alles in allem konnten sechs *Angelicoin B* ähnliche Produkte und vier *Alternariol* Derivate in moderaten bis guten Ausbeuten über drei Schritte (30–84 %) hergestellt werden. Die DFT-Rechnungen unterstreichen die experimentellen Ergebnisse. Das Profil der freien Energien zeigt einen stufenweisen Mechanismus auf. Im Vergleich der Katalysatorsysteme zeigt der kombinierte Katalysator auf Tf₂CH₂ und AlMe₃ das energetisch günstigste Reaktionsprofil.

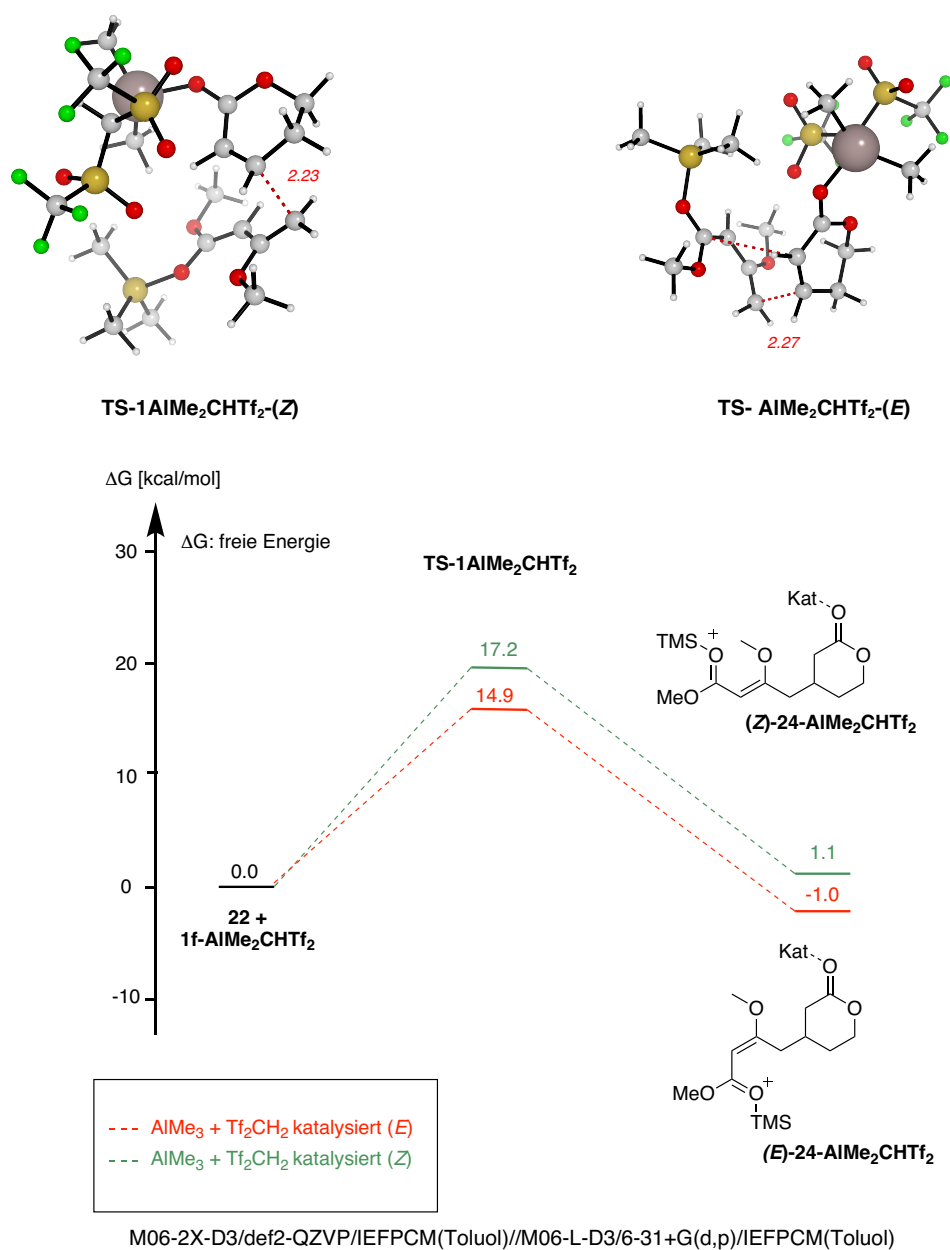
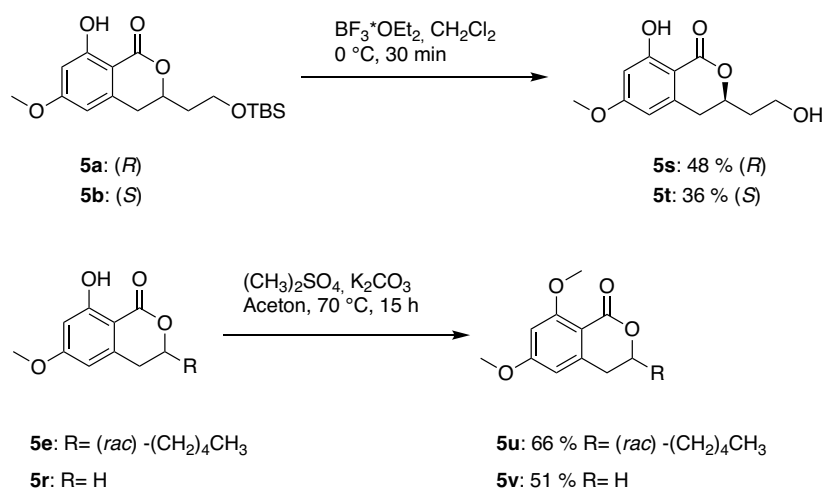


Abbildung 36. Reaktionsprofil der freien Energien (ΔG in kcal mol⁻¹) in Toluol der Reaktion des Brassard Diens **22** mit dem durch einen Katalysator koordiniertes Lacton **1f-AI Me₂CHTf₂**.

4. 2. 3. Biologische Aktivität der Isocumarine

Die biologischen Daten wurden von *Julia Sachs*¹ erhoben. Dazu wurden die Isocumarine **5** und zum Teil auch die *Michael*-Produkte **24** auf ihre Zytotoxizität und ihr Potenzial zur Inhibierung von ABC-Transportern getestet. Die getesteten Verbindungen sind in Abbildung 37 dargestellt. Die TBS-entschützten Isocumarine **5s** und **5t** sowie das doppelt Methoxy-geschützte Isocumarin **5u** und **5v** wurden zuvor aus den Isocumarinen **5a**, **5b** und **5e** gewonnen (Schema 56). Die Entschützung der TBS-Isocumarine **5a** und **5b** konnte mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in moderaten Ausbeuten von 48 % (**5s**) und 36 % (**5t**) durchgeführt werden. Die Methylschützung mit Dimethylsulfat des mono-geschützten Isocumarins **5e** wurde mit 66 % Ausbeute zum entsprechenden Produkt **5u** durchgeführt. Das doppelt Methoxy-geschützte Isocumarin **5v** wurde durch Schützung des unsubstituierten Isocumarins **5r** mit Dimethylsulfat gewonnen (51 % Ausbeute).



Schema 56. Synthese der TBS-entschützten Isocumarine **5s** und **5t** sowie des doppelt Methoxy-geschützten Isocumarins **5u** und **5v**.

¹ TH Köln, Fakultät für Angewandte Naturwissenschaften, Prof. Dr. *Nicole Teusch*

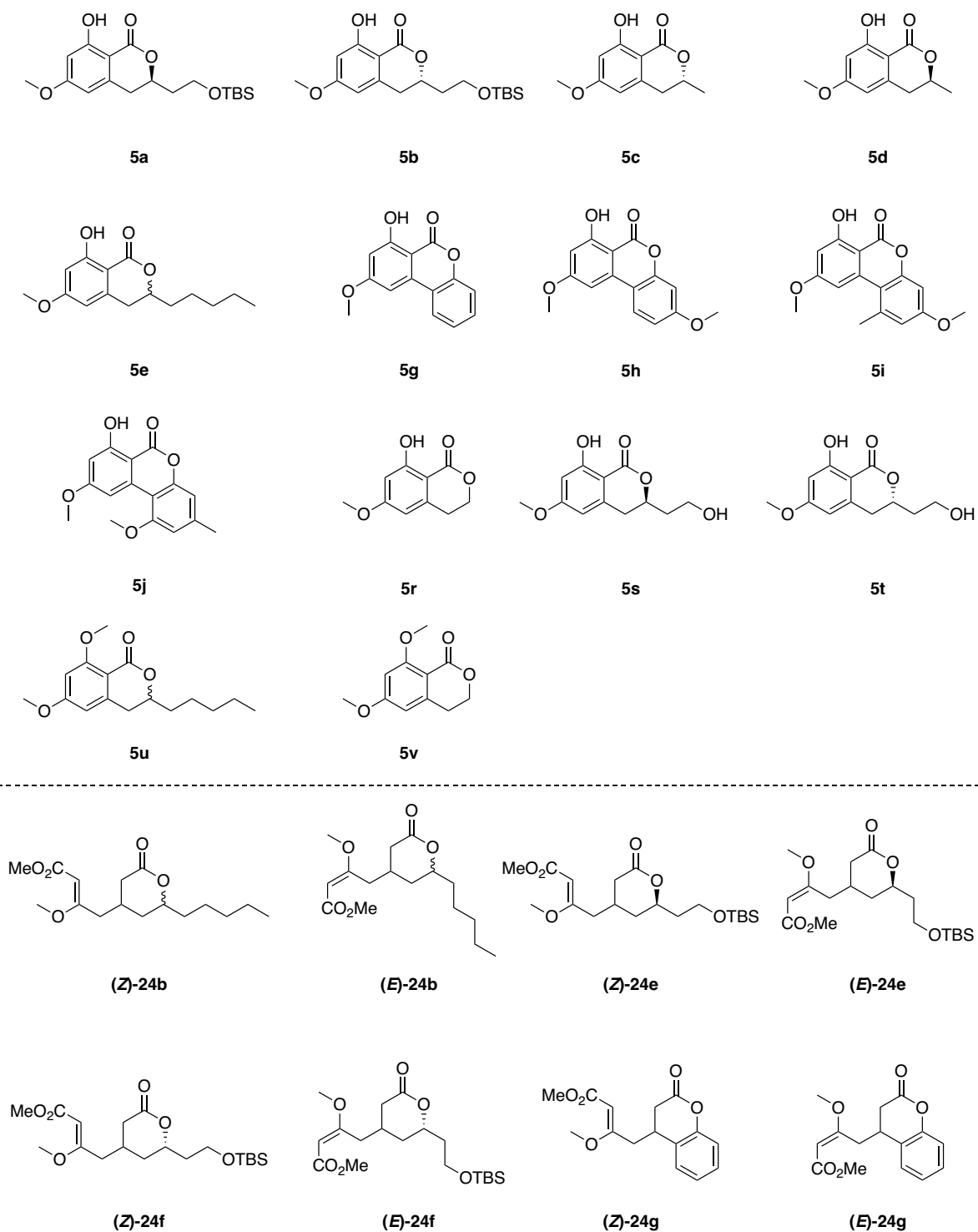


Abbildung 37. Übersicht über alle Isocumarine **5** und *Michael*-Produkte **24**, für die die biologische Aktivität bestimmt wurde.

Zytotoxizität

Zur Bestimmung der Zytotoxizität wurden alle in Abbildung 37 dargestellten Verbindungen eingesetzt. Dabei fielen die *Alternariol* Derivate **5h-j** unter den verwendeten Bedingungen aus und konnten nicht vermessen werden. Die anderen Verbindungen wurden auf den beiden humanen Krebszelllinien A549 (Lunge) und HCT-15 (Darm) getestet und zeigten keine oder nur sehr geringe antiproliferierende Wirkung ($> 40 \mu\text{M}$).

Inhibierung von ABC-Transportern

Die Fähigkeit der Isocumarine **5** die Aktivität von ABC-Transportern zu hemmen, wurde auf drei verschiedenen ABC-Transportern P-gp, MRP1 und BCRP1 ermittelt.¹ Sie wurden dazu dem gleichen Assay unterzogen, wie die *Goniothalamine* (siehe 4. 1. 3. 2.). Für die ABC-Transporter Inhibierung wurden lediglich die Isocumarine **5a-e**, **5g-j** und **5r-v** verwendet und nicht die *Michael*-Produkte **24**. Die *Alternariol* ähnlichen Verbindungen **5h-j** fielen dabei unter den Assay Bedingungen aus und konnten nicht vermessen werden. Das *Alternariol*-Derivat **5g** konnte im MRP1 und P-gp-Assay verwendet werden, im BCRP1-Assay hingegen zeigte es eine zu starke Eigenfluoreszenz und konnte in diesem Fall nicht ausgewertet werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 38 zusammengefasst. Auf dem MRP1 Transporter konnte keine Aktivität der Verbindungen festgestellt werden, weshalb die Daten hier nicht dargestellt sind. Die Aktivität des bekannten ABC-Transporter Inhibitors PSC833 wurde jeweils bei einer Konzentration von $2.5 \mu\text{M}$ vermessen und auf 100 % Aktivität gesetzt. Die Ergebnisse der Isocumarine **5** wurden dazu ins Verhältnis gesetzt. Es wurden für jede Verbindung drei Konzentrationen ($10 \mu\text{M}$, $20 \mu\text{M}$, $50 \mu\text{M}$) gemessen und eine Dreifachbestimmung durchgeführt.

Die beiden TBS-geschützten Isocumarine **5a** und **5b** zeigen eine moderate Inhibitionsfähigkeit für das P-glycoprotein. Bei der höchsten Konzentration von $50 \mu\text{M}$ konnte für das (*R*)-Enantiomer **5a** eine Hemmung von ungefähr 47 % ermittelt werden im Vergleich zum bekannten Inhibitor PSC833 (100 %). Bei der niedrigsten Konzentration von $10 \mu\text{M}$ konnte eine Inhibitionsstärke von ungefähr 24 % ermittelt werden. Das (*S*)-Enantiomer **5b** wies in allen drei gemessenen Konzentrationen eine Inhibitionsstärke von ungefähr 35 % auf (Abbildung 38, oben). Für den BCRP1-Transporter wurde für die Enantiomere **5a** und **5b** ebenfalls ein inhibierender Effekt festgestellt. Hier zeigt jedoch das (*S*)-Enantiomer **5b** eine höhere Inhibitionsstärke im Vergleich zum (*R*)-Enantiomer **5a**. Bei der höchsten Konzentration von $50 \mu\text{M}$ wurde eine Inhibierung von 54 % im Vergleich zum PSC833 erzielt. Bereits die geringste Konzentration von $10 \mu\text{M}$ wies eine 42 %ige Inhibierungswirkung auf. Das (*R*)-Enantiomer **5a** inhibierte BCRP1 in der niedrigsten Konzentration von $10 \mu\text{M}$ zu 13 % und in der höchsten Konzentration von $50 \mu\text{M}$ zu 45 % (Abbildung 38, unten). Den beiden *Mellein* und *Angelicoin B* Derivate **5c** und **5d** konnte auf beiden Transportern keine bis geringe Inhibitionswirkung von ungefähr 10 % für P-gp und 0 % für BCRP1 nachgewiesen werden.

¹ Assay durchgeführt und ausgewertet von Julia Sachs (TH Köln)

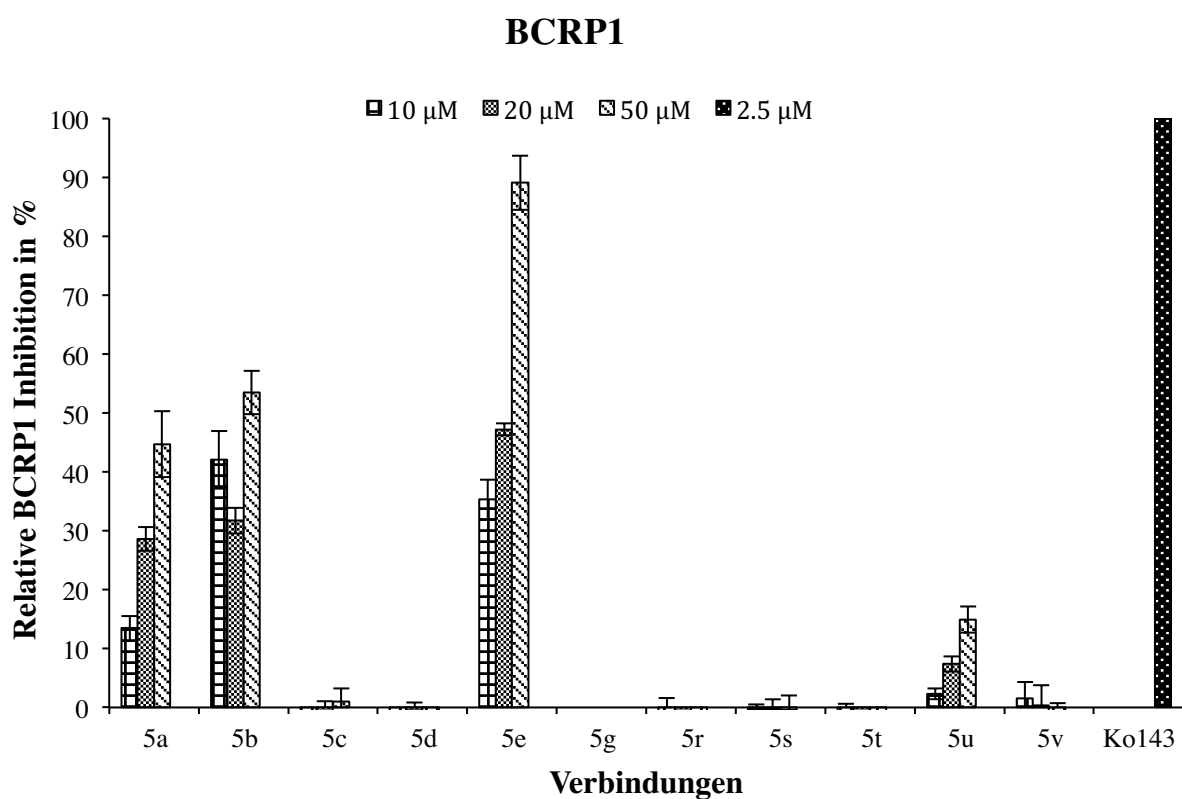
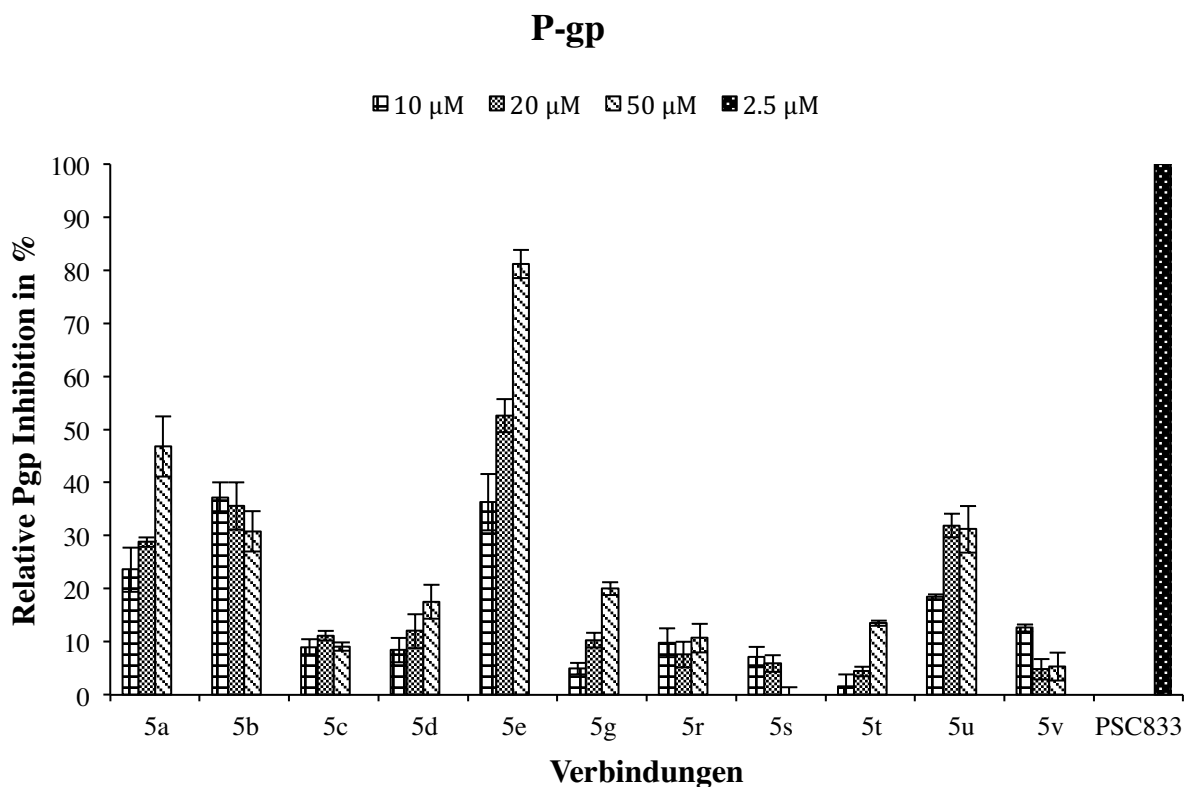


Abbildung 38. Darstellung der relativen Inhibition von P-gp (oben) und BCRP1 (unten) verschiedener Isocumarine **5** im Vergleich zum bekannten Inhibitor PSC833 und Ko143 (Die PSC833/Ko143 Inhibition wurde auf 100 % gesetzt). Die Messungen wurden in Dreifachbestimmung durchgeführt (Standardabweichung ist angegeben).

Das racemische Gemisch des Isocumarins **5e** hatte auf dem P-gp- und BCRP1-Transporter die höchste für die Isocumarine gemessene Inhibitionsfähigkeit. Die höchste Konzentration von 50 μM konnte dabei auf beiden Transportern die stärkste Hemmung erzielen. Das Pentylisocumarin **5e** inhibierte den P-gp-Transporter bei 50 μM zu 81 % und den BCRP1-Transporter sogar zu 89 %, im Vergleich zur Inhibition des bekannten PSC833 (100 %). Schon bei der geringsten Konzentration von 10 μM konnte auf beiden Transporter eine Inhibierungswirkung von ungefähr 35 % festgestellt werden (Abbildung 38). Das *Alternariol*-Derivat **5g** zeigte eine mäßige Inhibierung des P-gp-Transporters von bis zu 20 % bei einer Konzentration von 50 μM . Für den BCRP1-Transporter konnte keine Hemmung eruiert werden, da die Eigenfluoreszenz des Moleküls die Fluoreszenz des Assay Farbstoffs Hoechst33342 beeinflusste. Das unsubstituierte Isocumarin **5r** zeigte ebenfalls nur moderate Inhibitionswirkung für den P-gp-Transporter (50 μM : ungefähr 10 %) und keine Inhibierung des BCRP1-Transporters. Ebenso konnte das doppelt Methyl-geschützte unsubstituierte Isocumarin **5v** keine Inhibierung des BCRP1-Transporters und nur sehr geringe Hemmung des P-gp-Transporters (50 μM : ungefähr 5 %) aufweisen. Um eine Struktur-Aktivitätsbeziehung aufzustellen wurden von den drei erfolgreich getesteten Isocumarine **5a**, **5b** und **5e** die Derivate **5s-u** hergestellt. Dafür wurden die TBS-geschützten Isocumarine **5a** und **5b** entschützt und die daraus resultierenden zwei Hydroxy-isocumarine **5s** und **5t** auf ihre Fähigkeit zur Inhibition der ABC-Transporter getestet. Sowohl für P-gp, als auch für den BCRP1-Transporter konnte eine kaum nennenswerte Inhibitionswirkung gemessen werden. Im Vergleich zu dem bekannten Inhibitor PSC833 konnten die beiden Enantiomere **5s** und **5t** den P-gp-Transporter zu ungefähr 6 % hemmen. Den BCRP1-Transporter hemmen beide nicht. Dies bedeutet einen Verlust der Inhibitionsfähigkeit von mehr als 90 % durch die Entschätzung der Verbindungen. Als Derivat für das am stärksten inhibierende Pentylisocumarin **5e** wurde das entsprechende doppelt Methyl-geschützte Derivat **5u** hergestellt und auf seine Inhibierungswirkung gegenüber den ABC-Transportern getestet. Für den P-gp-Transporter konnte eine ungefähre Inhibierung von 30 % bei einer Konzentration von 20 μM und 50 μM durch **5u** festgestellt werden. Dies ist im Vergleich zur mono-methylierten Verbindung **5e** eine Abnahme um zwei Drittel. Der BCRP1-Transporter konnte durch das doppelt Methyl-geschützte Derivat **5u** zu ungefähr 14 % inhibiert werden. Dies ist sogar eine Abnahme um ungefähr 83 % im Vergleich zur einfach-methylierten Verbindung **5e**.

Zusammengefasst konnten die Isocumarine **5a**, **5b** und **5e** die beste Inhibierungswirkung der beiden ABC-Transporter P-gp und BCRP1 im Vergleich zu allen getesteten Verbindungen, abgesehen vom PSC833, zeigen. Ihre Derivate **5s**, **5t** und **5u** wiesen keine höhere Hemmkraft auf. Die Verbindungen inhibieren in ihrer aktiven Form beide Transporter in ungefähr dem gleichen Maße. Eine duale Inhibition der ABC-Transporter BCRP1 und P-gp ist bislang noch nicht beschrieben. Außerdem gibt es für die in dieser Arbeit hergestellten Isocumarine **5** und deren Derivate in der Literatur keine Daten zur Hemmung von ABC-Transportern. Die Inhibierung des P-gp-Transporters ist für Cumarine beschrieben welche strukturell den Umbelliferon-Derivaten **126a-d**, den Edukten der *Alternariol* Synthesesequenz, ähneln.^[24-28, 30, 31, 495] So veröffentlichten beispielsweise 2006 Raad et al. eine Studie mit 32 synthetischen und natürlichen Umbelliferon-ähnlichen Cumarinen. Diese konnten auf humanen Leukämiezelllinien, welche den ABC-Transporter P-gp überexprimieren, positiv auf ihre Inhibitionsfähigkeit bei einer Konzentration von 10 μM getestet werden.^[32]

Für die Umbelliferon-ähnlichen Cumarine ist außerdem nur eine Publikation zur Inhibierungswirkung für BCRP-1 veröffentlicht worden.^[29]

4. 2. 4. Kurzzusammenfassung der Isocumarine

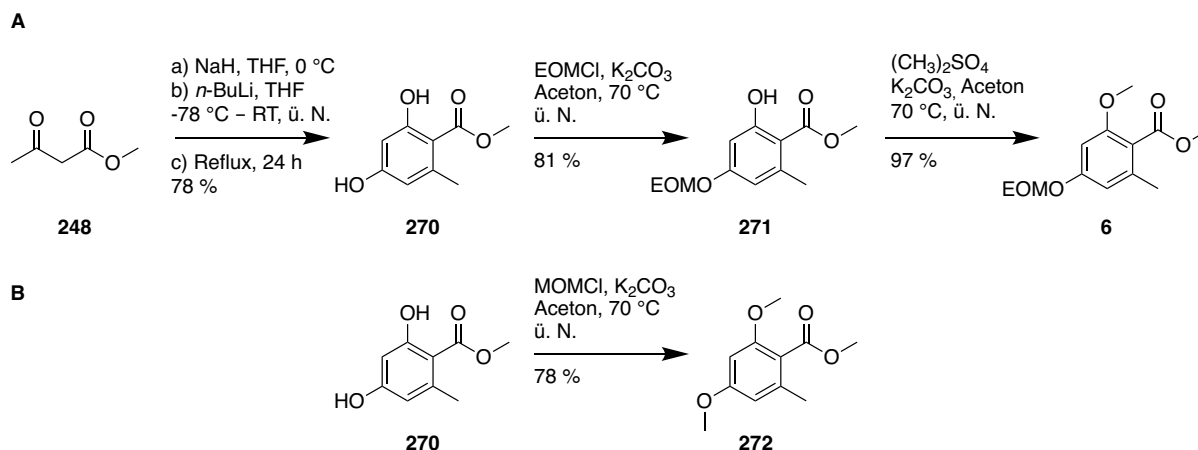
- Synthese von 10 Isocumarinen über einen neu etablierten Syntheseweg
 - Sechs *Angelicoin B* Derivate: 30–84 % Ausbeute
 - Vier *Alternariol* Derivate: 40–78 % Ausbeute
- Syntheseweg:
 - 3 Stufen
 - Edukte: α,β -ungesättigte δ -Lactone **1** und Brassard Dien **22**
 - Katalysator: TiF_2CH_2 (*Brønsted*-Säure), AlMe_3 (*Lewis*-Säure)
 - *Michael*-Produkt als Hauptprodukt, zyklisches Produkt als Nebenprodukt → Durch Deprotonierung und Zyklisierung mit LHMDs und anschließender Oxidation mit DDQ können die Isocumarine gewonnen werden
- DFT-Rechnungen:
 - Stufenweiser Mechanismus mit Bildung eines Zwitterions **268-Kat** als Intermediat
 - Übergangszustand zu Zwitterion **TS-1-Kat** ist geschwindigkeitsbestimmender Schritt (höchste Barriere)
 - Reaktionsprofil mit AlMe_3 und TiF_2CH_2 als Katalysator ist am günstigsten in der freien Energie
 - (*E*)-Selektivität gegenüber (*Z*)-Selektivität der *Michael*-Produkte kann über niedrigere Barriere erklärt werden ($\Delta\Delta G$: 2.4 kcal mol⁻¹)
- Biologische Aktivität:
 - Keine messbare Zytotoxizität der Verbindungen auf zwei humanen Zelllinien
 - Duale Inhibierung des P-gp- und BCRP1-Transporters (ABC-Transporter) durch das Pentyl-isocumarin **5e** und die beiden TBS-geschützten Isocumarine **5a** und **5b**.

4. 3. Naphthopyranone

An diesem Projekt wurde zusammen mit *Dennis Schröder*¹ gearbeitet. Dabei wurden von ihm diverse Startmaterialien nach bekannten Vorschriften hergestellt und nachgezogen.

4. 3. 1. Chemische Synthese der Naphthopyranone

Den Schlüsselschritt der Synthese der Naphthopyranone **4** stellt eine *Michael*-Addition mit konsekutiver *Dieckmann*-Kondensation dar. Dafür wurde zunächst der *Michael*-Donor **6** in drei Schritten aus Acetessigsäuremethylester **248** hergestellt (Schema 57). Hierzu wurde die Schutzgruppenstrategie von *Jared T. Shaw et al.* abgewandelt und eine regioselektive Schützung der Hydroxygruppen vorgenommen.^[35] Die Synthese erfolgte folgendermaßen: Im ersten Schritt wurde die Orsellinsäure (**270**) in guter Ausbeute von 78 % hergestellt.^[33] Diese wurde anschließend mit EOMCl (Ethoxymethylchlorid) in das mono-geschützte Orsellinsäure-Derivat **271** und anschließend mit Dimethylsulfat in den *Michael*-Donor **6** umgewandelt. Es wurde auch eine Schützung mit MOMCl anstelle von EOMCl versucht, hier zeigte sich jedoch eine Instabilität des Produktes nach wenigen Stunden bei Lagerung bei Raumtemperatur. Bei direktem Einsatz in die später beschriebene *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion (DMD) konnte jedoch das gewünschte Produkt erhalten werden. Es wurde ebenfalls der doppelt Methyl-geschützte Donor **272** durch Schützung der Orsellinsäure **270** mit Dimethylsulfat in 78 % Ausbeute hergestellt (Schema 57).



Schema 57. A) Dreistufige Synthese des *Michael*-Donors **6** aus Acetessigsäuremethylester **248**. B) Synthese des doppelt Methyl-geschützten Donors **272**.

¹ Auszubildender im dualen System des *Forschungszentrums Jülich*

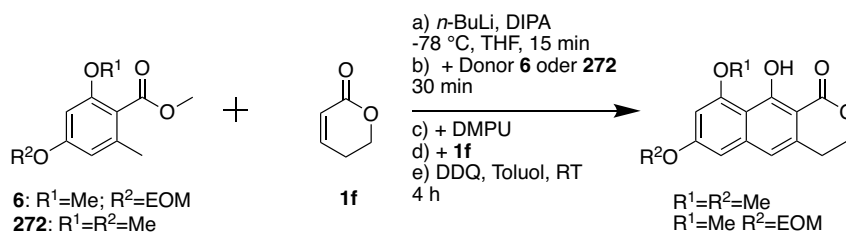
Als *Michael*-Akzeptor dienten auch hier die α,β -ungesättigten δ -Lactone **1**. Um die Reaktion der stabilen *Michael*-Donoren **6** und **272** und der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** zu etablieren wurde zunächst das kommerziell erhältliche, unsubstituierte Lacton **1f** als Testsubstrat verwendet. Zunächst wurden die von *Jared T. Shaw* und seiner Arbeitsgruppe für die Synthese von *Viriditoxin* (**7a**) etablierten Reaktionsbedingungen für die *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion mit dem Zusatz von DMPU getestet (Tabelle 15, Eintrag 1-4).^[35] Die Reaktion unter den gleichen Bedingungen von *Shaw* sah vor das DMPU nach 30 min Deprotonierung des Donors **6** oder **272** hinzuzufügen. Diese beiden Ansätze ergaben 17 % Ausbeute mit dem symmetrisch geschützten Donor **272** und 2 % Ausbeute mit dem unsymmetrisch geschützten Donor **6** (Tabelle 15, Eintrag 1 und 3). Um eine direkte Solvatisierung der Lithium Ionen des LDAs zu bewirken wurde anschließend das DMPU direkt mit dem Donor **6** oder **272** zum LDA hinzugefügt. In diesem Versuch verringert sich die Ausbeute auf 6 % mit dem symmetrisch geschützten Donor **272** bzw. es war keine Reaktion für den Ansatz mit dem unsymmetrisch geschützten Donor **6** zu verzeichnen (Tabelle 14, Eintrag 2 und 4). Um den Einfluss des DMPU in der Reaktion zu ermitteln wurde ein Ansatz ohne DMPU durchgeführt. Außerdem wurde ein Überschuss des Lactons **1f** im Gegensatz zum Donor verwendet. In diesem Ansatz konnten 35 % des Produktes isoliert werden (Tabelle 15, Eintrag 5). Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass der Zusatz des DMPU die Reaktion nicht positiv beeinflusst und ein Überschuss des Akzeptors **1f** förderlich für die Reaktion ist. Anschließend sollte der Einfluss einer verlängerten Deprotonierungszeit eruiert werden. Ließ man den unsymmetrisch geschützten Donor **6** bei einem Donor zu Akzeptor Verhältnis von 1 zu 1.5 90 min lang deprotonieren und gab kein DMPU hinzu, so konnten 4 % des gewünschten Produktes isoliert werden (Tabelle 15, Eintrag 6). Das Ergebnis zeigt, dass eine verlängerte Reaktionszeit kontraproduktiv für die Reaktion ist. Setzte man unter den besten Bedingungen für den unsymmetrisch geschützten Donor **6** (Tabelle 15, Eintrag 5) den symmetrisch geschützten Donor **272** ein, so konnten 13 % des Produktes isoliert werden (Tabelle 15, Eintrag 7). Als nächstes sollte der Einfluss der Temperatur während der Deprotonierung festgestellt werden. Erhöht man die Deprotonierungstemperatur auf -20 °C oder auf Raumtemperatur, so konnte kein Produkt isoliert werden (Tabelle 15, Eintrag 8 und 9). Verkürzte man die Deprotonierungszeit auf 2 min und bleibt bei -78 °C als Deprotonierungstemperatur, so konnte das beste Ergebnis von 23 % für den Donor **272** erzielt werden (Tabelle 15, Eintrag 10). Neben DMPU wurde der Deaggregations-Effekt von TMEDA in der Reaktion getestet. Unter den besten Reaktionsbedingungen des EOM-Donors **6** konnten jedoch lediglich 31 % des gewünschten Produktes isoliert werden (Tabelle 15, Eintrag 11). Eine vollständige Deprotonierung des Donors kann dabei an einer tief roten Farbe nach Zugabe des Donors zum LDA ausgemacht werden. Außerdem scheint die Reaktion entgegen der Literatur ohne DMPU besser zu funktionieren und eine kürzere Deprotonierungszeit scheint ebenfalls förderlich zu sein. Das TMEDA scheint wie das DMPU keinen Einfluss auf die Reaktion zu haben.

Vergleichbare Ausbeuten um die 30–40 % für diesen Reaktionsschritt werden von der Arbeitsgruppe um *Michael Müller* beschrieben. Diese setzten ebenfalls einen Überschuss an Akzeptor und kein DMPU ein und erzielten damit reproduzierbare Ausbeuten um die 40 %.^{[36,}

427]

4. 3. 1. Chemische Synthese der Naphthopyranone

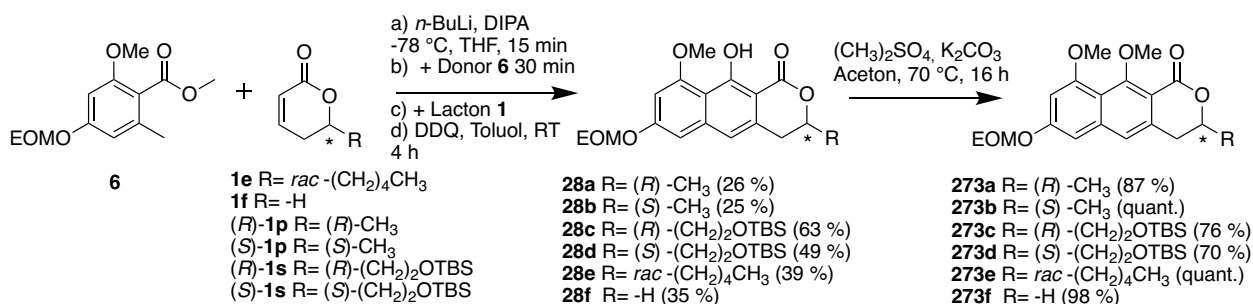
Tabelle 15. Übersicht über die Etablierung der Bedingungen für die *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion zwischen dem kommerziell erhältliche Lacton **1f** und dem Donor **6** oder **272**.



Nr.	Donor	DMPU (Äquiv.)	Deprotonierungszeit	Deprotonierungs- temperatur	Donor:Akzeptor	Ausbeute
1	272	2	30 min	-78 °C	1:1	17 %
2	272	2*	30 min	-78 °C	1:1	6 %
3	6	2	30 min	-78 °C	1:1	2 %
4	6	2*	40 min	-78 °C	1:1	-
5	6	-	30 min	-78 °C	1:1.5	35 %
6	6	-	90 min	-78 °C	1:1.5	4 %
7	272	-	30 min	-78 °C	1:1.5	13 %
8	272	-	30 min	RT	1:1.5	-
9	272	-	30 min	-20 °C	1:1.5	-
10	272	-	2 min	-78 °C	1:1.5	23 %
11	6	-	30 min + 30 min (TMEDA)	-78 °C	1:1.5	33 %

* DMPU-Zugabe direkt mit Donorzugabe

Um die gewünschten *Viriditoxin* (**7a**) oder *semi-Vioxanthin* (**4c**) ähnlichen Derivate herzustellen, wurden verschiedenen α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** mit dem regioselektiv geschützten Donor **6** in die Reaktion eingesetzt (Schema 58). Der Donor **272** wurde auf Grund seiner einfachen Synthese für die Etablierung der *Domino-Michael-Dieckmann* Reaktion hergestellt, wird aber wegen seiner symmetrisch geschützten Hydroxy-Gruppen nicht für die Synthese der Derivate verwendet. Hier wird ein regioselektiv geschützter Donor verwendet, um später selektiv die Hydroxygruppe der 7-Positon zu entschützen und im weiteren Verlauf die Dimerisierung über eine oxidative Phenolkupplung durchführen zu können.



Schema 58. Übersicht über die Synthese verschiedener Naphthopyranone **28** mittels *Domino-Michael-Dieckmann* Reaktion verschiedener Lactone **1** mit dem asymmetrisch geschützten Donor **6** und anschließender Schützung zum entsprechenden Naphthopyranon **273**.

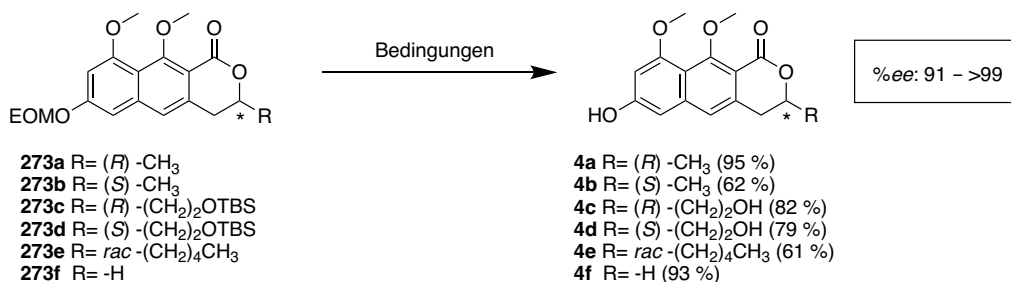
Die Ergebnisse der Naphthopyranon-Synthese sind in Schema 58 zusammengefasst. Verwendet man das kommerziell erhältliche racemische δ -Pentylacton **1e** so können 39 % des gewünschten Naphthopyranons **28e** gewonnen werden. Die beiden Methyl-Verbindungen **1p** bringen 25 % bzw. 26 % der Naphthopyranone **28a** und **28b** hervor. Verwendet man die TBS-geschützten Lactone **1s**, so können die besten Ausbeuten für die Naphthopyranone **28c** und **28d** von 63 % und 49 % erzielt werden. Der Enantiomerenüberschuss der Ausgangsverbindungen **1** bleibt dabei im Produkt bestehen.

Im nächsten Schritt hin zum Grundgerüst des *Viriditoxins* (**7a**) wurde die freie Hydroxygruppe der 9-Position mit Dimethylsulfat geschützt und somit die vollständig geschützten Naphthopyranone **273** erhalten. Für das unsubstituierte Naphthopyranon **273f** verlief dies mit sehr guter Ausbeute von 98 %. Das racemische Pentyl-Naphthopyranon **273e** konnte quantitativ geschützt werden. Die beiden TBS-geschützten Naphthopyranone **273c** und **273d** wurden mit guter Ausbeute von 70 % bzw. 76 % hergestellt. Die Methylverbindungen **273a** und **273b** wurden ebenfalls quantitativ bzw. mit 87 % Ausbeute aus den Naphthopyranonen **26a** und **28b** hergestellt.

Anschließend sollte eine selektive Entschützung der EOM-Gruppe an der 7-Position erfolgen, um im darauffolgenden Schritt eine oxidative Phenolkupplung an der 6-Position durchführen zu können. Die Entschützung der EOM-Gruppe gestaltete sich jedoch schwieriger als gedacht. Zunächst wurden die pH-neutralen Bedingungen von *Shaw et al.* mit 1,3-Propandiol bei 150 °C für 20 min getestet.^[35] Unter diesen Bedingungen konnte jedoch kein Produkt für das unsubstituierte Naphthopyranon **273f** und die Methyl-Naphthopyranone **273a** und **273b** isoliert werden (Tabelle 17, Eintrag 1, 2 und 6). Verlängerte man die Zeit für die Entschützung auf 1.5 h bis 5.5 h, so dass die Entschützung der EOM-Gruppe an der 7-Position via NMR als vollständig detektiert werden konnte, so wurden die TBS-geschützten Naphthopyranone **273c** und **273d** von der EOM-Gruppe entschützt. Leider wurden bei dieser Methode auch die beiden TBS-Gruppen abgespalten, sodass die beiden Enantiomere 7-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (**4c**) und (**4d**) mit einer Ausbeute von 66 % [(*S*)-**4d**] und 79 % [(*R*)-**4c**] hergestellt wurden (Tabelle 17, Eintrag 3 und 4). Für das unsubstituierte Naphthopyranon **273f** und die Pentyl-Verbindung **273e** konnte die EOM-Gruppe mit 1 M HCl in MeOH bei 60 °C^[434] innerhalb von ungefähr 4 h entschützt werden. Dies geschah mit sehr guter Ausbeute für das unsubstituierte Naphthopyranon **4f** von 93 % und 23 % für das Pentyl-Naphthopyranon **4e** (Tabelle 17, Eintrag 5 und 6). Das Pentyl-Derivat **273e** konnte ebenfalls mit 1,3-Propandiol und einer Ausbeute von 61 % entschützt werden (Tabelle 17, Eintrag 5). Unter dem Einfluss von HCl in MeOH konnten nach 1.5–3 h und 60 °C die beiden Methyl-Derivate **273a** und **273b** hergestellt werden. Die entschützten Methyl-Derivate **4a** und **4b** konnten mit guten Ausbeuten von 62 % (*R*) und 95 % (*S*) isoliert werden (Tabelle 17, Eintrag 1 und 2). Verwendet man für die TBS-geschützten Derivate ebenfalls HCl, so wird auch hier neben der gewünschten EOM-Entschützung der primäre Alkohol entschützt. Dies gelang mit 82 % für das (*S*)-Derivat **273d** (Tabelle 17, Eintrag 3). Für das (*R*)-Derivat **273c** konnte kein Produkt identifiziert werden (Tabelle 17, Eintrag 4). Da in diesem Fall der primäre Alkohol geschützt bleiben sollte, wurde im weiteren Verlauf über eine andere Silylschutzgruppe nachgedacht.

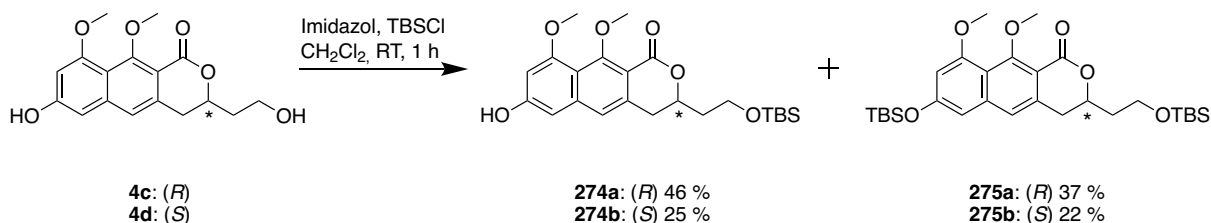
4. 3. 1. Chemische Synthese der Naphthopyranone

Tabelle 16. Übersicht über die Bedingungen für die Entschützung der EOM-Gruppe der verschiedenen Naphthopyranone **273a-273f**.



Nr.	Edukt	1 M HCl in MeOH, 60 °C	1,3-Propandiol, 150 °C
1	273a	1.5 h, 95 %, 4a	-
2	273b	3 h, 62 %, 4b	-
3	273c	2 h, 82 %, 4c	1.5 h, 66 %, 4c
4	273d	2 h, 0 %, 4d	5.5 h, 79 %, 4d
5	273e	4 h, 23 %, 4e	1.5 h, 61 %, 4e
6	273f	3.5 h, 93 %, 4f	-

Um den primären Alkohol der Naphthopyranone **4c** und **4d** zu schützen bzw. geschützt zu lassen, wurden zwei Strategien simultan bestritten. Zum einen wurden die doppelt entschützten Verbindungen **4c** und **4d** versucht doppelt mit TBSCl und Imidazol zu schützen. Bei vollendeter Reaktion fällt Imidazolchlorid als weißer Feststoff aus und kann somit als Indikator für eine vollständige Reaktion genutzt werden. Da die phenolische Hydroxygruppe der 7-Position reaktiver ist als der primäre Alkohol, musste hier eine Doppelschützung durchgeführt werden und anschließend sollte die phenolische Hydroxygruppe selektiv durch Kieselgel entschützt werden. Dies konnte erfolgreich mit beiden Naphthopyranonen **4c** und **4d** durchgeführt werden. Dabei konnten aus dem (*R*)-konfigurierten Naphthopyranon **4c** das am primären Alkohol einfach geschützte Naphthopyranon **274a** mit einer Ausbeute von 46 % und das doppelt geschützte Derivat **275a** mit einer Ausbeute von 37 % isoliert werden. Das (*S*)-Enantiomer **4d** lieferte 25 % des einfach geschützten Naphthopyranons **274b** und 22 % der doppelt TBS-geschützten Verbindung **275b** (Schema 59). Die Zuordnung der Produkte geschah anhand von Vergleichen mit in der Literatur bekannten einfach bzw. doppelt TBS-geschützten Verbindungen mit primären und phenolischen Hydroxygruppen.^[496]



Schema 59. Schützung der Naphthopyranone **4c** und **4d** zu den einfach- und doppelt geschützten Verbindungen **274** und **275**.

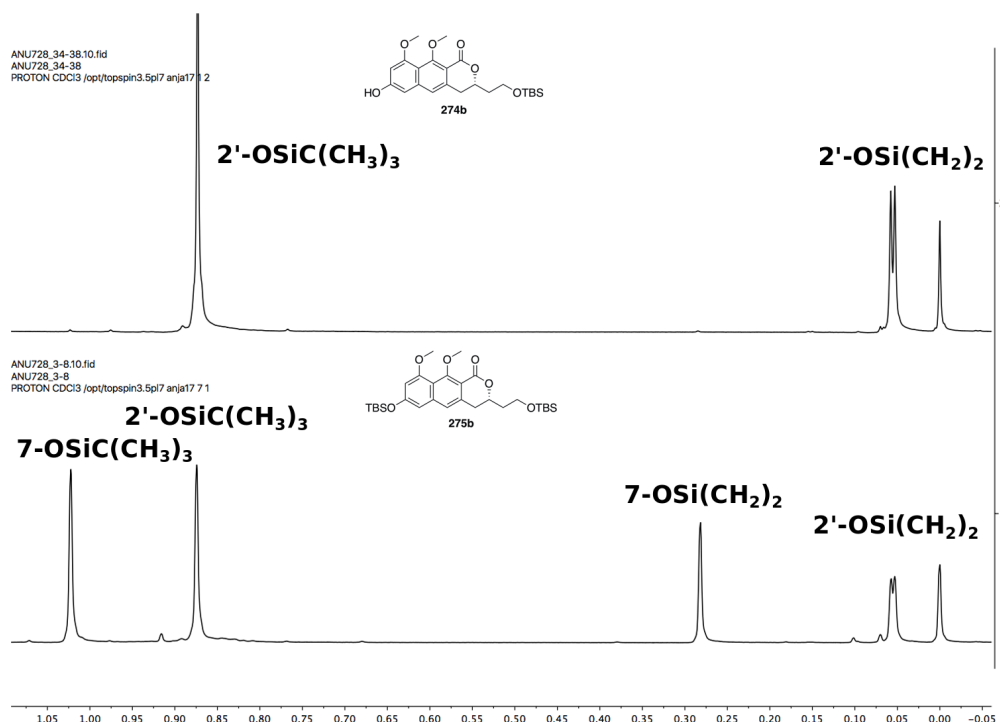
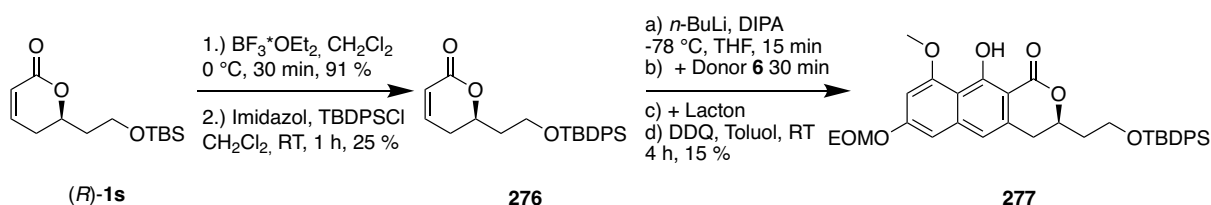


Abbildung 39. Darstellung der ^1H -NMR Verschiebungen der Silylschutzgruppen der einfach- und doppeltgeschützten Verbindungen **274b** und **275b** (^1H -NMR-Spektren: Lösungsmittel CDCl_3 , Lock δ 7.26 ppm, 600 MHz, Bruker Avance/DRX 600).

Abbildung 39 zeigt die chemischen Verschiebungen der Silylschutzgruppen. Dabei sind die phenolischen TBS-Gruppen weiter ins Tieffeld verschoben und haben eine chemische Verschiebung von 0.28 ppm für die beiden Silizium-gebundenen Methylgruppen und 1.03 ppm für die *tert*-butyl-Protonen. Die TBS-Schutzgruppe des primären Alkohols ist weiter ins Hochfeld verschoben im Vergleich zur phenolischen TBS-Gruppe. Hier sind die beiden Silizium-gebundenen Methylgruppen bei 0.05 ppm zu finden und spalten in zwei ineinander liegende Singulets auf. Die *tert*-butyl-Gruppe der TBS-Gruppe ist bei 0.87 ppm zu finden. Dies stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Daten für mono- bzw. di-TBS-geschützten Verbindungen mit phenolischen Hydroxygruppen und primären Alkoholen überein.^[496]

Als Alternative zur Schützung der doppelt entschützten Verbindungen **4c** und **4d** wurde simultan ein Versuch unternommen eine stabilere Schutzgruppe bereits auf der Stufe des Lactons **1** einzuführen. Dazu wurde das TBS-geschützte Lacton (*R*)-**1s** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ entschützt. Es konnten 91 % des entschützten (*R*)-konfigurierten Lactons **1v** isoliert werden. Durch anschließende Schützung mit TBDPSCl (*tert*-Butyldiphenylsilylchlorid) konnten 25 % des gewünschten Produktes **276** isoliert werden. Die anschließende *Domino-Michael-Dieckmann* Reaktion konnte mit einer Ausbeute von 15 % durchgeführt werden (Schema 60). Der anschließende Versuch der Methyl-Schützung scheiterte jedoch durch Zersetzung des Eduktes **277**.



Schema 60. Drei-Stufen-Synthese des TBDPS-geschützten Naphthopyranons.

Die geschaffenen *semi-Vioxanthin* Derivate **4** sollten im weiteren Verlauf miteinander an der 6-Position dimerisiert werden. Zur Testung funktionierender Reaktionsbedingungen wurde das unsubstituierte Naphthopyranon **4f** verwendet. Zunächst wurde eine Vorschrift von *Michael Müller* und seiner Arbeitsgruppe mit Eisen(III)chlorid auf Kieselgel zur Dimerisierung zweier Phenol-Derivate verwendet.^[497, 498] Dieser Ansatz schlug jedoch fehl und es konnte kein Umsatz detektiert werden. Ein Protokoll von *Nakajima et al.* mit katalytischen Mengen Kupfer(I)chlorid und TMEDA konnte ebenfalls kein Produkt hervorbringen.^[499] Eine Methode von *Daniel T. Gryko et al.* bei der katalytische Mengen FeCl₃ und stöchiometrische Mengen Di-*tert*-butyl-Peroxid zur oxidativen Phenolkupplung verwendet wurden führte ebenfalls zu keinem Umsatz.^[500] Durch dem Einsatz der Laccase aus *Agaricus bisporus* konnte auch kein Produkt hergestellt werden. Erst die Verwendung einer Vanadium(II)-Spezies zeigte Erfolg und es konnte Umsatz des Eduktes detektiert werden.^[35] Für das unsubstituierte Naphthopyranon **4f** konnten 56 % des 6,6'-dimerisierten Produktes **7b** nach 72 h bei Raumtemperatur mit VO(acac)₂ und unter Sauerstoffatmosphäre isoliert werden (Tabelle 17, Eintrag 4). Der Reaktionsverlauf konnte dabei mittels Protonen-NMR verfolgt werden. In Abbildung 40 ist eine Übersicht dargestellt. Die drei aromatischen Protonen 5-, 6- und 8-H des Edukts **4f** konnten dabei verfolgt werden (5-H: 7.27 ppm; 6-H: 6.55 ppm; 8-H: 6.07 ppm). Bereits nach 16 h konnte ein Edukt zu Produkt Verhältnis von 10 zu 6 detektiert werden. Dabei entstehen die beiden aromatischen Protonen an 5- und 8-Position des Produktes **7b** bei 6.50 ppm (8-H) und 6.79 ppm (5-H). Nach 48 h war bereits ein Verhältnis von 1 zu 3 zu sehen. Nach 72 h war kein Edukt **4f** mehr zu detektieren und es konnten 56 % des gewünschten Produktes **7b** isoliert werden (Tabelle 17, Eintrag 4).

Neben dem unsubstituierten Naphthopyranon **4f** wurden ebenfalls die beiden Enantiomere **4a** und **4b** in die oxidative Phenolkupplung eingesetzt. Dabei konnte ein diastereomeren Verhältnis von 3:1 und die Produkte in guten Ausbeuten von 86 % und 74 % isoliert werden (Tabelle 17, Eintrag 1 und 2). Die beiden doppelt geschützten Naphthopyranonen **4c** und **4d** konnten unter den Bedingungen innerhalb von fünf Tagen nicht dimerisiert werden. Das racemische Pentyl-Naphthopyranon **4e** konnte mit einer Ausbeute von 53 % und einem Diastereomerenverhältnis von 1 zu 1 dimerisiert werden (Tabelle 17, Eintrag 3). Ebenso konnten die einfach geschützten TBS-Derivate **274a** und **274b** nicht unter den gefundenen Bedingungen innerhalb von fünf Tagen dimerisiert werden.

4. 3. 1. Chemische Synthese der Naphthopyranone

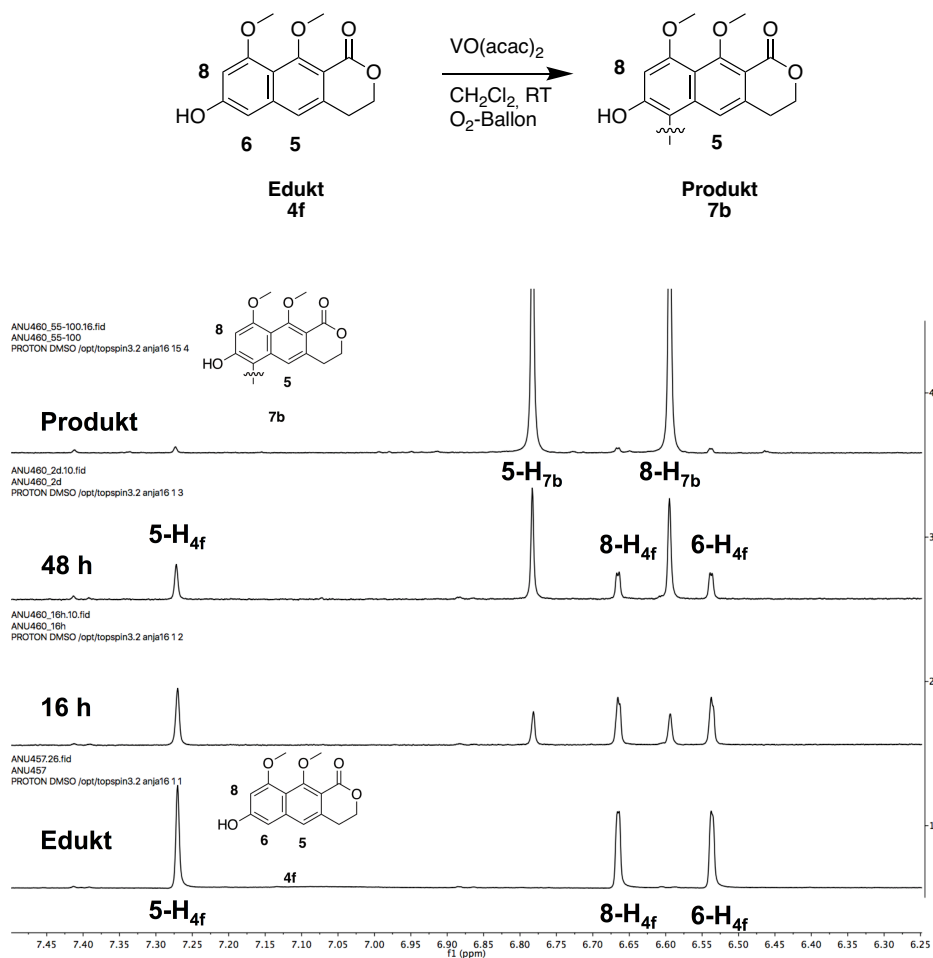
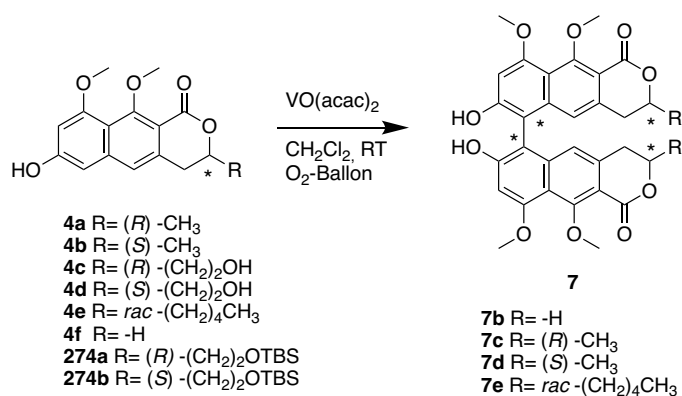


Abbildung 40. Darstellung des Reaktionsverlaufs über 2 Tage der oxidative Phenolkupplung zweier unsubstituierter Naphthopyranonen **4f** zum gewünschten Dimer **7b** (^1H -NMR-Spektren: Lösungsmittel DMSO- d_6 , Lock δ 3.33 ppm, 600 MHz, Bruker Avance/DRX 600).

Tabelle 17. Übersicht über die dimerisierten Produkte **7**.



Nr.	Edukt	Zeit	Ausbeute	DV
1	4a	3 h	86 % (7c)	1:3
2	4b	3 h	74 % (7d)	1:3
3	4e	14 h	53 % (7e)	1:1
4	4f	72 h	56 % (7b)	-

4.3.2. Kurzzusammenfassung der Naphthopyranone

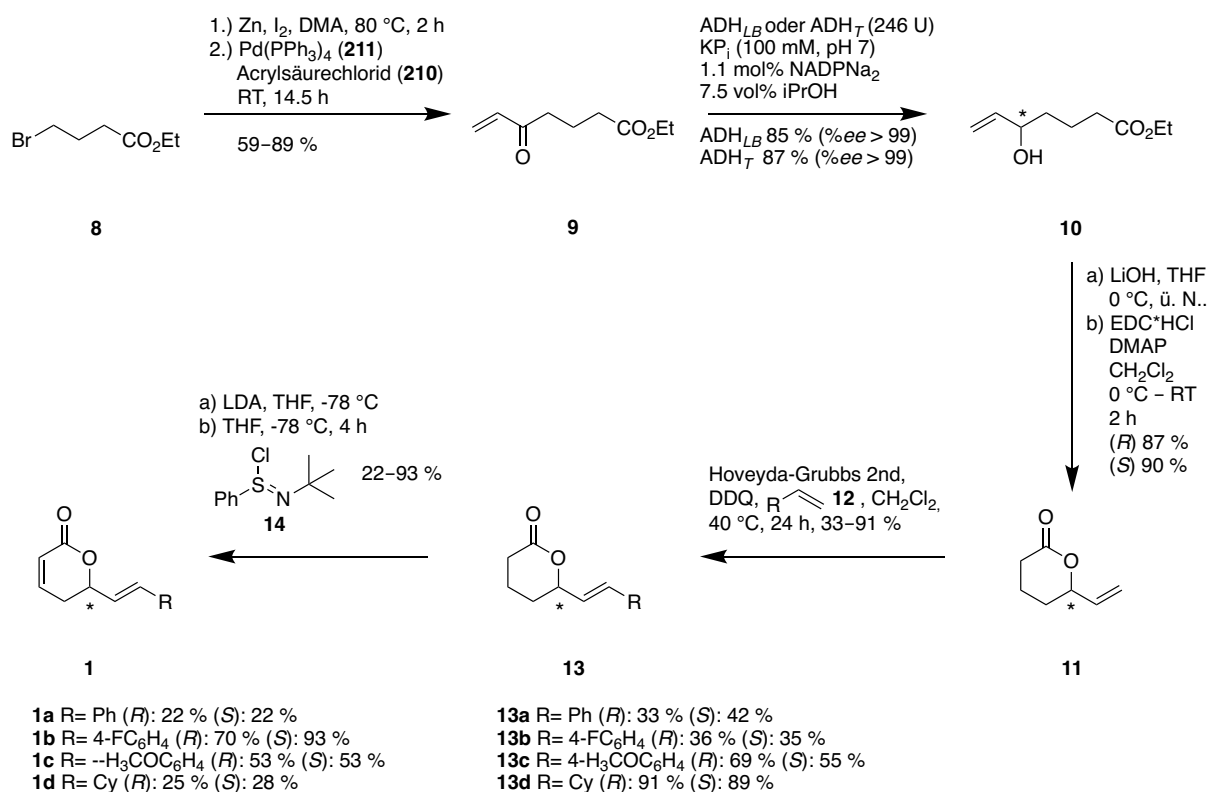
- Synthese von Naphthopyranonen und Binaphthopyranonen
 - Sechs semi-*Vioxanthin*-ähnliche Naphthopyranone
 - Vier dimerisierte Naphthopyranone
- Syntheseweg:
 - 4 Stufen bis Binaphthopyranon
 - Schlüsselschritt: Domino-*Michael-Dieckmann*-Reaktion (Ausbeuten: 25–63 %)
 - Edukte: α,β -ungesättigte δ -Lactone **1** und Donor **6**
 - Entschützung pH-neutral mit 1,3-Propandiol oder sauer mit 1 M HCl
 - %ee 91 – >99
 - Dimerisierung: mittels VO(acac)₂ und O₂ (DV: 1:1 bis 1:3)

5. Zusammenfassung

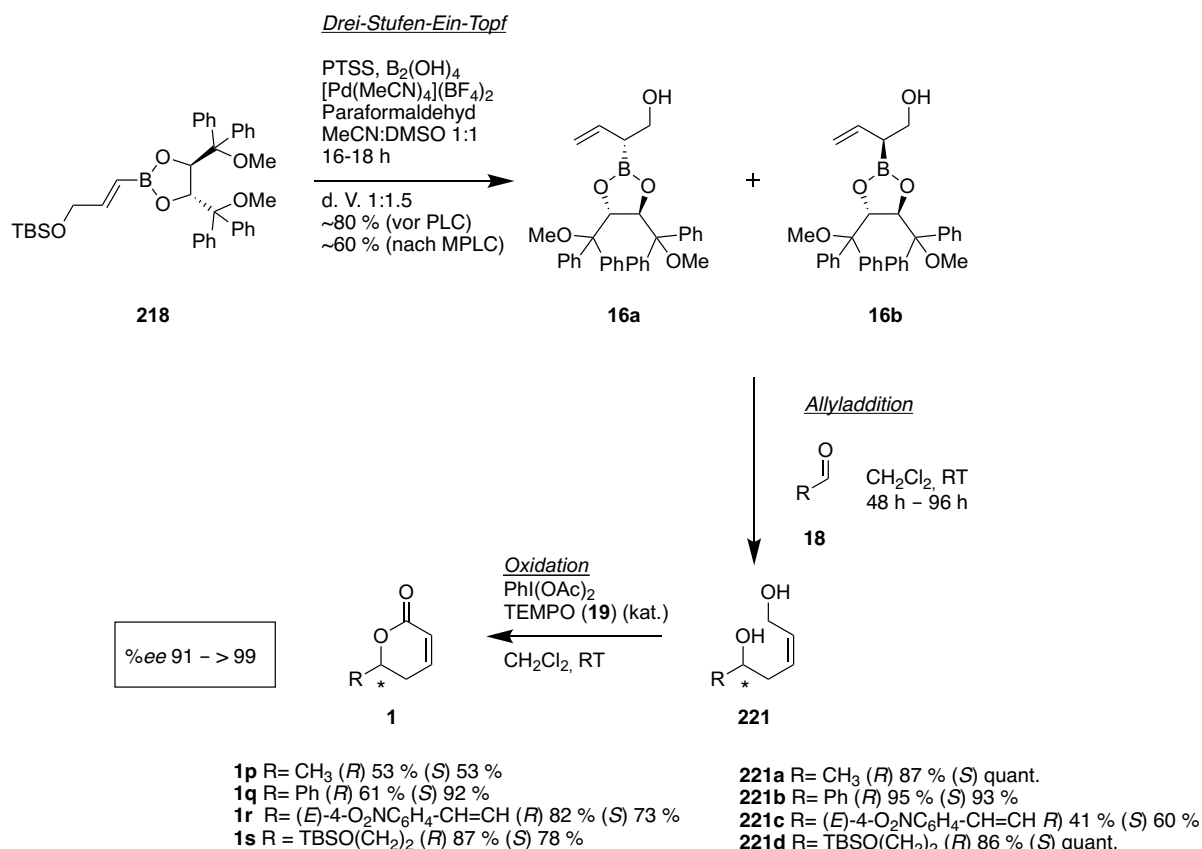
In dieser Arbeit wurden die drei Substanzklassen der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1**, Isocumarine **5** und Naphthopyranone **4** synthetisiert und näher untersucht. Die erste Substanzklasse die α,β -ungesättigte δ -Lactone **1**, welche auf drei Synthesewegen hergestellt wurden, wurden zusätzlich auf ihre biologische Aktivität getestet.

Der erste Syntheseweg zu den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** lieferte über eine enzymatische Reduktion mittels zweier stereokomplementärer *Alkoholdehydrogenasen* sehr gute Enantiomerenüberschüsse von größer 99 % und guten Ausbeuten von ungefähr 90 % für diesen Schritt. Eine anschließende Lactonisierung und Kreuzmetathese konnte ebenfalls moderate bis gute Ausbeuten hervorbringen, wobei das Hinzufügen von DDQ in der Kreuzmetathese die Ausbeuten verbesserte.^[459, 460] Der letzte Schritt, die Oxidation zu den ungesättigten Lactonen stellt den limitierenden Schritt der Sequenz dar. Mit *N*-tert-Butylbenzylsulfinimidoylchlorid (**14**)^[461, 462] konnten die zuverlässigsten Ausbeuten produziert werden (Schema 61). Der Versuch diese Oxidation zu umgehen scheiterte mit dem Ansatz einer *Negishi*-Kupplung des ungesättigten Bromids **241**, wobei lediglich das Homokupplungsprodukt **217** hergestellt wurde (Schema 31).

Insgesamt konnten mit dieser Syntheseroute acht α,β -ungesättigte δ -Lactone **1** hergestellt werden, von denen eines der Naturstoff *Goniothalamine* [(*R*)-**1a**] ist.



Schema 61. Zusammenfassung der Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** mittels Alkoholdehydrogenasen (ADH's) und Kreuzmetathese.



Schema 62. Zusammenfassung der Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** mittels chiraalem Auxiliär.

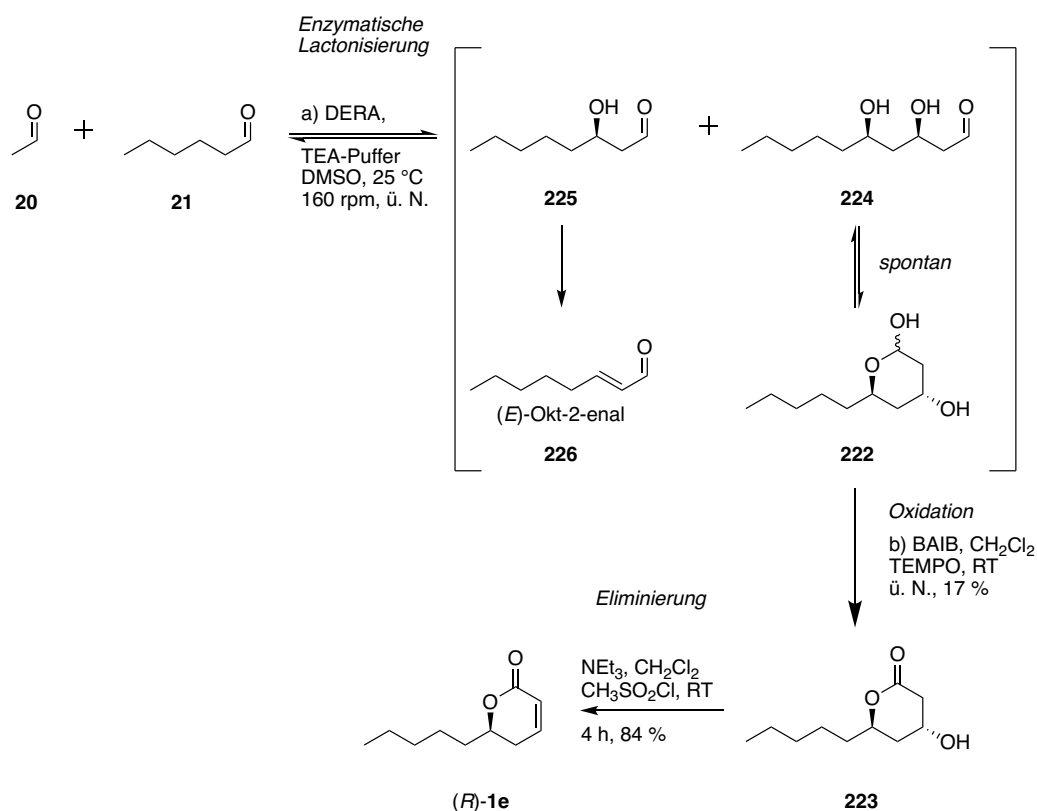
Der zweite Syntheseweg zu den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** wurde mit dem chiralen Auxiliär (2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (**2**) („Diol“) bestritten. Dieses wurde in den Boronsäureester **218** überführt und zur Induktion der Stereoselektivität in einer ersten Allyladdition einer dreistufigen Ein-Topf-Synthese mit Paraformaldehyd eingesetzt. Die daraus resultierenden diastereomeren Allylalkohole **16a** und **16b** wurden in einer 1 zu 1.5 Mischung isoliert und mittels MPLC getrennt, wodurch schlussendlich ungefähr 60 % der Allylalkohole **16** isoliert werden konnten. In einer zweiten Allyladdition mit diversen Aldehyden **18** konnten erfolgreich nach Oxidation mit TEMPO/BAIB acht α,β -ungesättigte δ -Lactone **1** mit Enantiomerenüberschüssen zwischen 91 % und >99 % hergestellt werden (Schema 62).

Der dritte Syntheseweg zu den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** wurde mit Hilfe einer Desoxyribose-5-phosphat Aldolase (DERA) versucht zu etablieren.¹ Hierbei gab es jedoch zwei Schwierigkeiten, die nicht überwunden werden konnten. Zum einen fehlt eine stereokomplementäre DERA, um auch nicht natürliche Lactone mit einem (*S*)-konfigurierten Stereozentrum zu generieren. Zum anderen konnten keine optimalen Bedingungen für den präparativen Einsatz der DERA in der organischen Synthese gefunden werden. Mit einer GC-Studie konnten für die enzymatische Aldoladdition das einfache Additionsprodukt **225**, das doppelte Additionsprodukt **224** sowie das Lactol **222** identifiziert werden. Als Nebenprodukt konnte das Eliminierungsprodukt (*E*)-Okten-2-al (**226**) detektiert werden. Trotz vollständigen Umsatzes konnten nach direkter Oxidation des instabilen Lactols **222** lediglich 17 % des β -

¹ In Zusammenarbeit mit Carolin Bisterfeld

Hydroxy- δ -lactons **223** isoliert werden (%*ee* >99). Die Eliminierung mit Methansulfonylchlorid brachte das α,β -ungesättigte δ -Lactone **1e** mit einer Ausbeute von 84 % hervor (Schema 63). Insgesamt können auf diese Weise über drei Stufen Ausbeuten <20 % erzielt werden. Durch die Kürze der Reaktion und besitzt diese Reaktionssequenz jedoch die beste Raum-Zeit-Ausbeute aller verglichenen Synthesemethoden.

Zusammengefasst liefern die beiden erst genannten Synthesesequenzen mit den stereokomplementären ADH's und dem Diol **2** als chiralem Auxiliar (*R*)- und (*S*)-konfigurierte α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** mit guten Ausbeuten. Die Enantiomerenüberschüsse der ADH-Route (%*ee* >99) sind dabei besser als die des chiralen Auxiliars (%*ee* 91 – >99). Die schlechteren Enantiomerenüberschüsse für die ‚Diol‘-Route können mit der schwierigen Trennung der Diastereomere **16** mittels MPLC erklärt werden. Die fünfstufige ADH Synthesesequenz ist in ihrer Substratwahl wegen der Kreuzmetathese auf Vinyls beschränkt und der limitierende Schritt wird durch die Oxidation der gesättigten Lactone mit *N*-*tert*-Butylbenzylsulfinimidoylchlorid (**14**) dargestellt. Die Synthese mittels chiralem Auxiliar hat ein größeres Substratspektrum, zieht jedoch auch eine fünfstufige Synthese des Diols **2** mit sich. Die Verwendung der dreistufigen DERA-Sequenz in der organischen Synthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** kann eingeschränkt empfohlen werden, da keine stereokomplementären Produkte hergestellt werden können. Hier ist jedoch die beste Raum-Zeit-Ausbeute erzielbar.

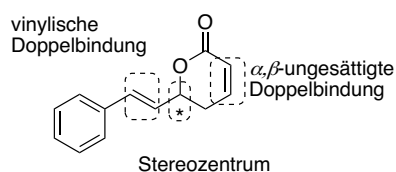


Schema 63. Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuche zur Synthese α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** mit Hilfe der Desoxy-ribose-5-phosphat Aldolase (DERA).

Die Verbindungen **1** wurden auf ihre biologische Aktivität hinsichtlich ihrer Zytotoxizität und Inhibierung von ABC-Transportern getestet.¹ Dabei konnte sowohl eine Struktur-Aktivitätsbeziehung der *Goniothalamine* festgestellt werden, als auch das Potential zur Inhibierung von ABC-Transportern.

Die Zytotoxizität der α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** wurde auf sieben verschiedenen humanen Krebszelllinien getestet. Dabei wurden drei Strukturmerkmale als wichtig für die antiproliferierende Aktivität ermittelt. Die Doppelbindung im Lactonring scheint essentiell für die Aktivität zu sein, ist diese nicht vorhanden, so ist keine Aktivität messbar. Die vinyliche Doppelbindung ist nicht essentiell, an dieser Position muss aber eine gewisse Starrheit des Moleküls gegeben sein. Dies kann sowohl eine Doppelbindung, als auch ein Cyclopropanring oder Epoxid sein. Als letztes beeinflusst die Konfiguration des Stereozentrums die biologische Aktivität. Hier konnte die beste Zytotoxizität mit den natürlichen, (*R*)-konfigurierten Verbindungen gemessen werden (Abbildung 41).

Die biologische Aktivität im Hinblick auf die Inhibierung von drei ABC-Transportern (MRP1, P-gp, BCRP1) zeigte, dass das (*R*)-konfigurierte *para*-Methoxy-*Goniothalamine* (*R*)-**1c** ein hohes konzentrationsabhängiges Potential zur Inhibierung des P-gp-Transporters besitzt. Den beiden Enantiomeren **1c** konnten im Zytotoxizitäts-Assay keine antiproliferierenden Eigenschaften nachgewiesen werden. Das (*R*)-konfigurierte *para*-Methoxy-*Goniothalamine* (*R*)-**1c** erreichte im Vergleich zum bekannten Inhibitor PSC833 bei der höchsten Konzentration von 50 μM eine Inhibierung von 98 %. Sein (*S*)-Enantiomer (*S*)-**1c** zeigte ebenfalls Inhibitionsstärke von 62 % bei der höchsten Konzentration von 50 μM . Für das (*R*)-Enantiomer (*R*)-**1c** konnte außerdem eine Verstärkung der Zytotoxizität des bekannten Zytostatikums *Doxorubicin* zugeschrieben werden. Sein Zusatz verfünffachte bei einer Konzentration von 50 μM die Zytotoxizität des *Doxorubicins*, dies konnte ebenfalls mit dem bekannten Inhibitor PSC833 bei einer Konzentration von 2.5 μM erreicht werden. Somit stellen die *Goniothalamine* neben Kandidaten für neue Zytostatika auch interessante Verbindungen zur Inhibierung von ABC-Transportern dar.



Struktur-Aktivitätsbeziehung:

- α,β -ungesättigte Doppelbindung im Lacton
- Gewisse Starrheit an vinylicher Position (Doppelbindung, Cyclopropyl, Epoxid)
- (*R*)-Konfiguration des Stereozentrums

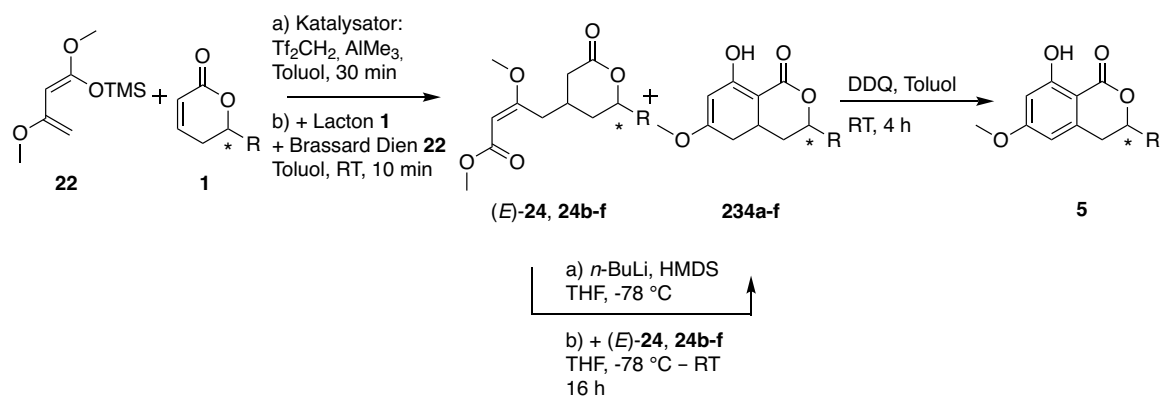
Abbildung 41. Zusammenhang zwischen Struktur und Aktivität der *Goniothalamine* ähnlichen Lactone im Hinblick auf ihre Zytotoxizität.

¹ Messung und Auswertung der Daten der biologischen Aktivität von Julia Sachs (FH Köln, Prof. Dr. Nicole Teusch)

Für die zweite Substanzklasse, die Isocumarine **5**, wurde ein synthetischer Zugang geschaffen und zusätzlich ein theoretischer Einblick in den Mechanismus der Reaktion mittels DFT-Rechnungen gegeben. Außerdem wurde die biologische Aktivität der Verbindungen evaluiert. Die Synthese der Isocumarine **5** beginnt ausgehend von den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** oder den Umbelliferon-Derivaten **126** mit dem Brassard Dien **22** (Tabelle 18 und 19). Als Katalysator dient ein zusammengesetztes Katalysatorsystem aus der Lewis-Säure AlMe_3 und der Brønsted-Säure Tf_2CH_2 . In einer NMR-Kinetik wurde die Konkurrenz einer vinylogon *Michael*-Addition gegenüber einer konzertierten *Diels-Alder* Reaktion festgestellt. Da keine Bedingungen zur Unterdrückung dieser Reaktion gefunden wurden, wurden Bedingungen zur Deprotonierung und direkten Zyklisierung der (*E*)-*Michael*-Produkte **24** gesucht. Mit der starken Base LHMDs wurde erfolgreich ein Verfahren zur Zyklisierung der (*E*)-*Michael*-Produkte **24** zu den gewünschten zyklischen Produkte **234** geschaffen. Die korrespondierenden (*Z*)-*Michael*-Produkte **24** waren sehr instabil und konnten zum Teil nicht isoliert werden. Insgesamt wurde eine Reaktionssequenz aus drei Schritten etabliert. Im ersten Schritt werden dabei die (*E*)-*Michael*-Produkte **24** als Hauptprodukte mit den zyklischen Produkte **234** isoliert. Mit Hilfe der Base LHMDs überführt man anschließend die Hauptprodukte **24** in die Nebenprodukte **234** und diese werden abschließend quantitativ mit DDQ zum gewünschten Isocumarin **5** oxidiert. Über drei Stufen konnten in dieser Arbeit zehn verschiedene Isocumarine **5** hergestellt werden. Darunter waren die Naturstoffe und -Analoga Methoxy-Angelicoin B **5d**, 3,9-Dimethoxy Alternariol **5i** sowie ein Mellein-Derivat **5c**. Die Ausbeuten über die drei Schritte sind moderat 30 % bis gut 84 % (Tabelle 18 und 19).

Tabelle 18. Übersicht über die Synthesesequenz der *Angelicoin B* ähnlichen Isocumarine **5**. Die Ausbeute wurde jeweils über die drei Stufen bestimmt.

Angelicoin B Derivate



Nr.	R =	Produkt	Gesamtausbeute (über 3 Stufen)
1	-(CH ₂) ₄ CH ₃ 1e	 5e	30 %
2	(<i>S</i>)-CH ₃ (<i>S</i>)- 1p	 <i>Angelicoin B</i>	68 %
3	(<i>R</i>)-CH ₃ (<i>R</i>)- 1p	 5d 6-Methoxy-Mellein	84 %
4	(<i>R</i>)-(CH ₂) ₂ -OTBS (<i>R</i>)- 1s	 5c (<i>R</i>)- 5a	84 %
5	(<i>S</i>)-(CH ₂) ₂ -OTBS (<i>S</i>)- 1s	 (<i>S</i>)- 5b	69 %
6	-H 1f	 5r	67 %

Tabelle 19. Übersicht über die Synthesesequenz der *Alternariol* ähnlichen Isocumarine **5g-j**. Die angegebene Ausbeute wurde jeweils über die drei Stufen bestimmt.

Alternariol Derivate				
Nr.	R ¹	R ²	Produkt	Gesamtausbeute (3 Stufen)
1	H	H 126a	 5g	78 %
2	H	OCH ₃ 126b	 5h	70 %
3	CH ₃	OCH ₃ 126c	 5i 3,9-Dimethoxy-Alternariol	72 %
4	OCH ₃	CH ₃ 126d	 5j	40 % [*]

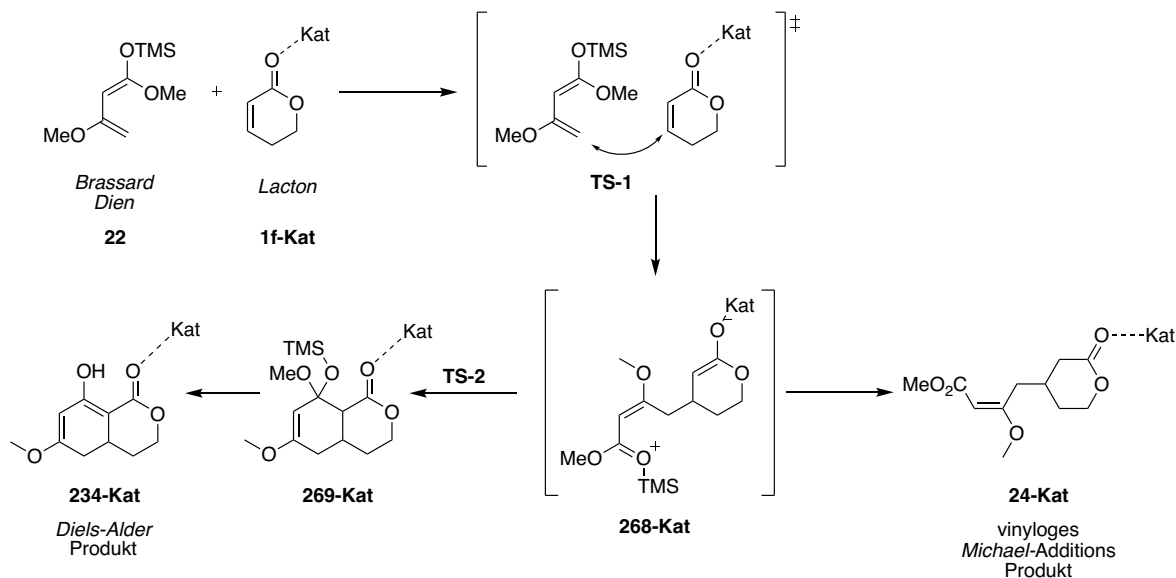
^{*} unrein, auf Grund der Instabilität des Produktes

Mit Hilfe von DFT-Rechnungen wurde ein mechanistischer Einblick in den Verlauf der Reaktion gegeben.¹ Hier konnten die theoretischen Daten den stufenweisen Mechanismus hin zu den zyklischen Produkten **234** bestätigen (Abbildung 42). Die Rechnungen zeigten für den zusammengesetzten Katalysator aus der *Lewis*-Säure AlMe₃ und der *Brønsted*-Säure Tf₂CH₂ das energieärmste Profil in den freien Energien (ΔG), im Vergleich zu einem berechneten

¹ In Zusammenarbeit mit PD Dr. *Martin Breugst* (Univ. zu Köln, HPC-Cluster).

Mechanismus mit AlMe_3 alleine, dem *Brønsted*-katalysierten Mechanismus und dem unkatalysierten Mechanismus.

Postulierter stufenweiser Reaktionsmechanismus



Gibbs Energieprofil

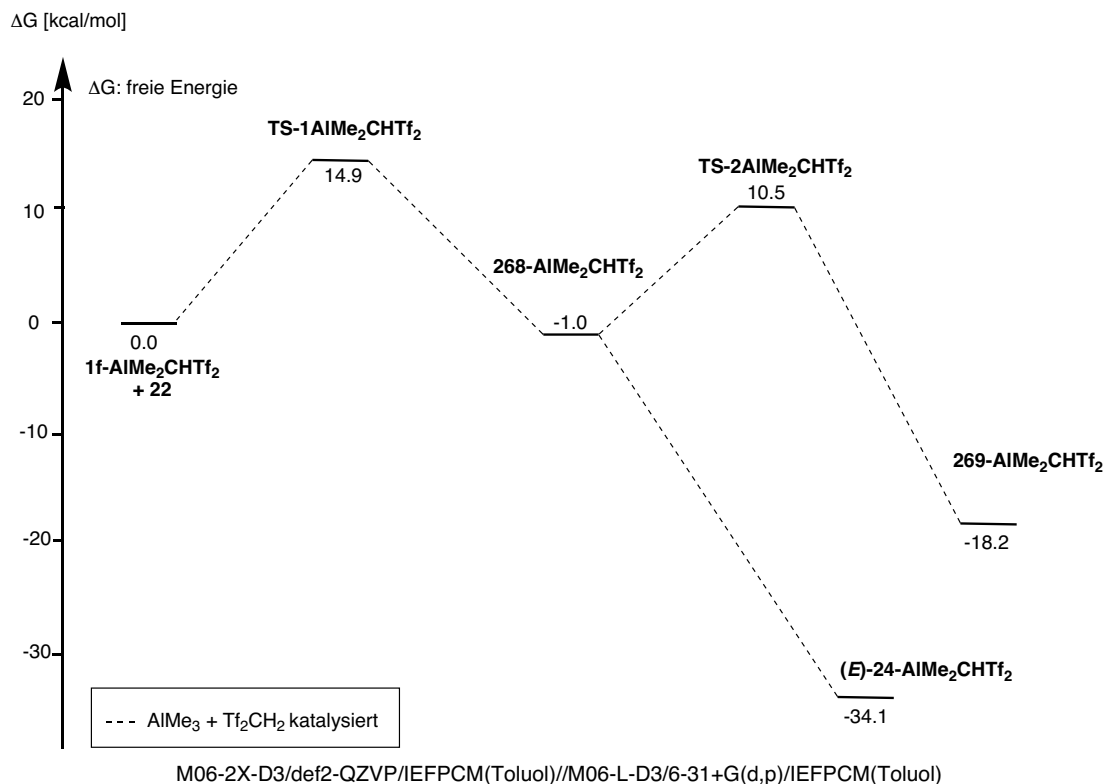


Abbildung 42. Übersicht über den postulierten Mechanismus der Reaktion zwischen dem α,β -ungesättigten δ -Lacton **1f** und dem Brassard Dien **22** (oben). Darstellung des Energieprofils der freien Energie (ΔG in kcal mol⁻¹) für die durch Tf₂CH₂ und AlMe₃ katalysierte Reaktion des α,β -ungesättigten δ -Lactone **1f** und dem Brassard Dien **22** (unten).

Es wird durch die Berechnungen deutlich, dass der erste Übergangszustand **TS-1-Kat** in diesem Fall **TS-1Tf₂CH₂-AlMe₃** auf dem freien Energieprofil die höchste Barriere mit

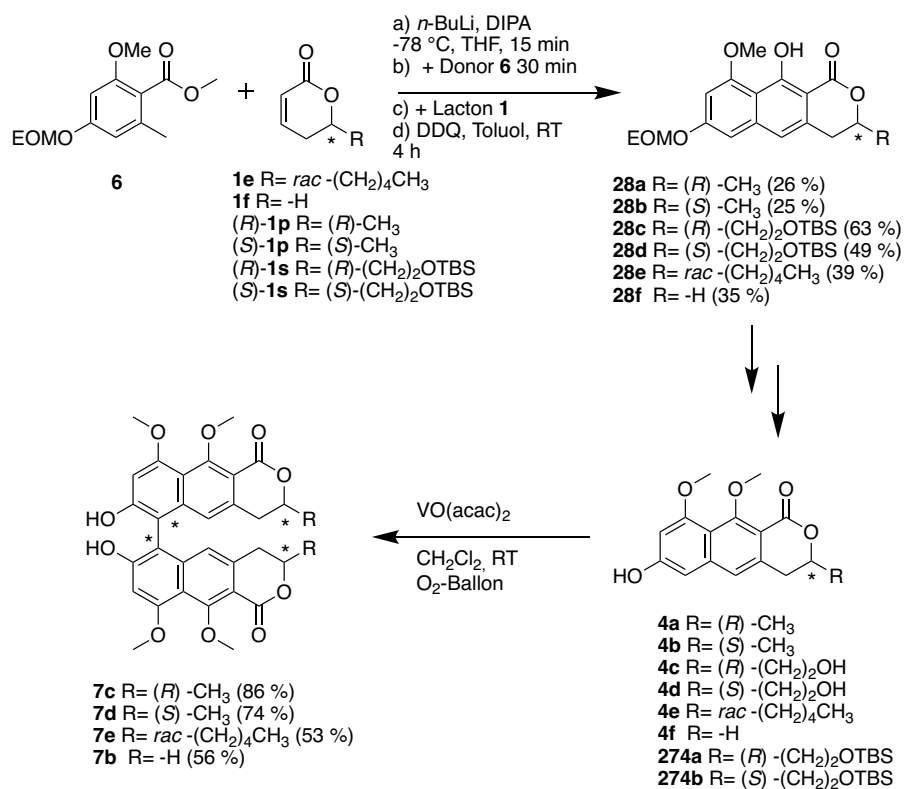
14.9 kcal mol⁻¹ des gesamten Reaktionspfades hat und somit den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion darstellt. Das daraus resultierende zwitterionische Intermediat **268-Tf₂CH₂-AlMe₃** kann nun entweder in das (*E*)-*Michael*-Produkt **24-Tf₂CH-AlMe₃** durch Desilylierung umgewandelt werden oder einen zweiten Übergangszustand **TS-2-Tf₂CH₂-AlMe₃** hin zum *Diels-Alder*-Produkt **269-Tf₂CH₂-AlMe₃** überwinden.

Zusammengefasst unterstützen die DFT-Rechnungen die These, dass die Reaktion zwischen dem unsubstituierten Lacton **1f** und dem Brassard Dien **22** ein stufenweiser Prozess ist, welcher nur durch den Einsatz eines Katalysators bei Raumtemperatur ablaufen kann. Den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt stellt dabei die Ausbildung der ersten C-C-Bindung hin zum Zwitterion **268-Kat** dar.

Die zehn synthetisierten Isocumarine **5a-e**, **5g-j** und **5r** wurden zusätzlich auf ihre biologische Aktivität getestet.¹ Im Hinblick auf die Zytotoxizität in zwei humanen Krebszelllinien konnte keine antiproliferierende Wirkung der Verbindungen festgestellt werden. Für die Hemmung von ABC-Transportern wurde eine duale Inhibition durch drei Verbindungen auf den beiden ABC-Transportern P-gp und BCRP1 festgestellt. Im Vergleich zu dem bekannten ABC-Inhibitor PSC833 zeigten die beiden Methyl-isocumarine **5a** und **5b** sowie die Pentyl-Verbindung **5e** in der höchsten Konzentration von 50 µM eine Inhibierungsstärke von bis zu 89 % (**5e**) für BCRP1 und 81 % (**5e**) für P-gp. Eine Inhibierung der ABC-Transporter durch Isocumarine **5** dieses Strukturtyps ist bislang nicht in der Literatur beschrieben worden, ebenso wenig, wie eine duale Inhibierung zweier ABC-Transporter im gleichen Maße durch Isocumarine **5**.

Die dritte, in dieser Arbeit behandelte Substanzklasse stellen die Naphthopyranone **4** dar. Diese konnten mit Hilfe einer *Domino-Michael-Dieckmann* Reaktion aus den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** mit einem *Michael*-Donor **6** oder **272** gewonnen werden. Diese Schlüsselreaktion erzielte Ausbeuten zwischen 25 % und 63 %. Durch mehrere Schützungs- und Entschützungs-schritte konnten sechs verschiedene Naphthopyranone **4** hergestellt werden. Von diesen konnten vier der Naphthopyranone **4** in einer oxidativen Phenolkupplung mit VO(acac)₂ unter Sauerstoffatmosphäre mit moderaten bis guten Ausbeuten von 53 % bis 86 % dimerisiert werden (Schema 65).

¹ Messung und Auswertung der Daten der biologischen Aktivität von Julia Sachs (FH Köln, Prof. Dr. Nicole Teusch)



Schema 64. Übersicht über die Synthese der Naphthopyranone **4** und deren dimerisierten Produkten **7** ausgehend von den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **1** und dem Donor **6**.

6. Ausblick

Die in dieser Arbeit etablierten und evaluierten Syntheserouten können genutzt werden, um weitere Struktur motive herzustellen. So ist es denkbar, dass beispielsweise die kürzlich aus verschiedenen Pilzen isolierten Dihydro-isocumarine **278–281** mit Hilfe der Katalyse von TiF_2CH_2 und AlMe_3 hergestellt werden könnten (Abbildung 43).^[501]

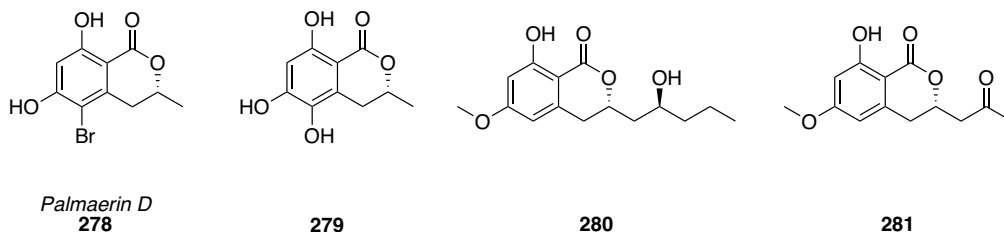
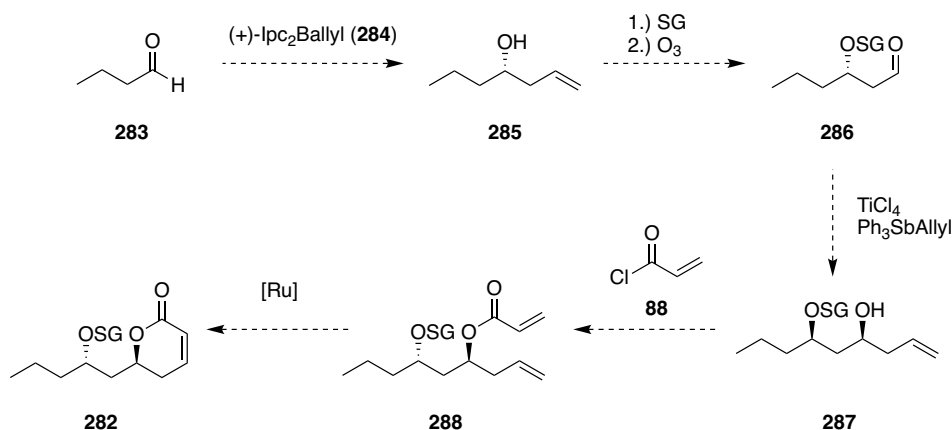


Abbildung 43. Dihydro-isocumarin Naturstoffe **278–281** als Strukturmotiv für die weitere Anwendung der etablierten Isocumarin Synthese.

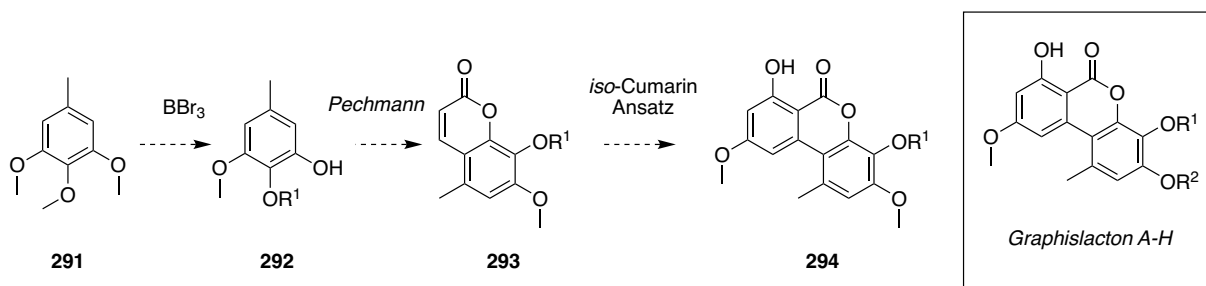
Beispielsweise könnte das *Palmaerin D* (**278**) aus dem 6-Methoxy-*Mellein 5c* Derivat mit anschließender Entschützung der 6-Hydroxy-Gruppe mit BBr_3 und abschließender Bromierung der 5-Position hergestellt werden.^[502] Ein Br/OH-Austausch könnte das gewünschte Produkt hervorbringen.^[503] Alternativ wäre es denkbar aus dem *Palmaerin D* (**278**) durch Oxidation mit Cer(IV)ammoniumnitrat das entsprechende Chinon zu gewinnen, welches anschließend mit Natriumdithionit wieder reduziert werden könnte. Dabei würde der Naturstoff **279** hergestellt werden.^[502] Für die Synthese des Pentyl-Derivates **280** könnte das benötigte Lacton **282** in einer Ringschlussmetathese synthetisiert werden. Einen möglichen ersten Syntheseschritt könnte eine stereoselektive Allylierung und Oxidation von Butanal (**283**) mit dem *Brown*-Reagenz **284** zum entsprechenden Homoallylalkohol **285** darstellen. Dieser würde anschließend mit einer Alkoholschutzgruppe versehen werden und via Ozonolyse zum entsprechenden Aldehyd **286** aus dem Vinyl reagieren. Anschließend könnte eine zweite Allylierung stattfinden, wodurch das entsprechende geschützte Diol **287** synthetisiert werden würde. Dieses könnte nun mit Acrylsäurechlorid (**88**) zum entsprechenden Ester **288** umgewandelt werden, welcher in einer Ringschlussmetathese das benötigte Lacton **282** hervorbringen würde (Schema 66).^[504] Das geschützte Lacton **282** würde anschließend in die Isocumarin Synthese eingesetzt werden und der gewünschte Naturstoff **280** könnte hergestellt werden.



Schema 65. Idee zur Herstellung des Lactons **282**, welches als Edukt für die Synthese des Naturstoffs **280** dienen könnte.

Für das Keto-Derivat **281** könnte das kommerziell erhältliche 3-Oxobutanal (**289**) in die beschriebene Auxiliar-basierte Allyladdition der Allylalkohole **16** eingesetzt werden und somit das entsprechende Lacton **290** liefern, welches in die Isocumarin Synthese eingesetzt werden könnte.

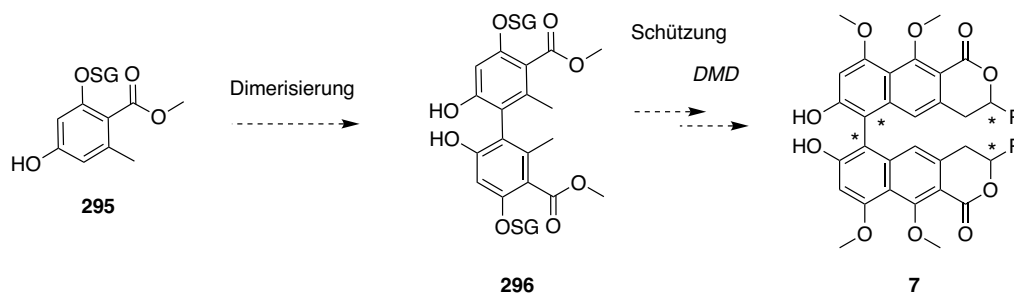
Als alternatives Strukturmuster könnte versucht werden ein Zugang über die Isocumarin Synthese zu den *Graphislactonen A-H* zu erhalten. Zunächst würde vom kommerziell erhältlichen 1,2,3-Trimethoxy-5-Methylbenzol **291** versucht selektiv eine Entschützung der 2-Methoxy-Gruppe zum Phenol-Derivat **292** durchzuführen.^[505] Anschließend könnte eine *Pechmann*-Reaktion das entsprechende Cumarin **293** ergeben, welches in den Isocumarin-Ansatz eingesetzt werden würde und das entsprechende *Graphislacton* **294** hervorbrächte (Schema 67).



Schema 66. Mögliche Synthese der *Graphislactone* mit Hilfe des Isocumarin Ansatzes.

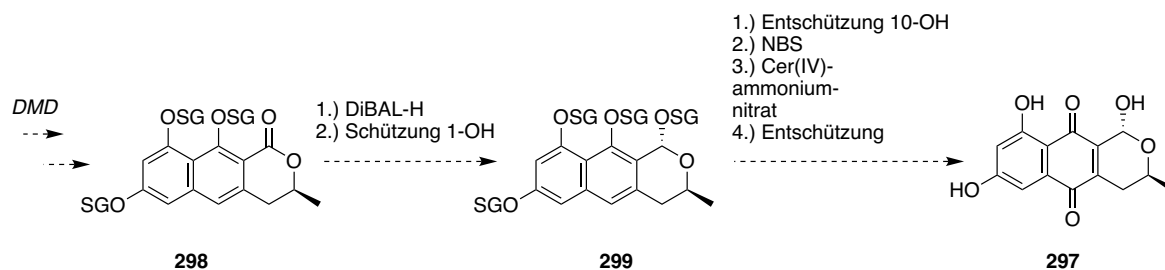
Zur Synthese der Binaphthopyranone **7** könnte möglicherweise eine anfängliche Dimerisierung zweier Donor-Moleküle **295** mit freier 4-Hydroxy-Gruppe zu den entsprechenden axial-chiralen Verbindungen **296** führen (Schema 68). Dabei könnte die Dimerisierung nicht nur wie in dieser Arbeit beschrieben über eine oxidative Phenolkupplung stattfinden, sondern alternativ möglicherweise über eine *Ullmann*-Kupplung zweier Halogenide oder durch die Verwendung von Chrom-Zinn-Katalysatoren.^[506] Eine weitere hier einsetzbare vor kurzem veröffentlichte Methode stellt die intramolekulare Iod(III)-katalysierte oxidative Kupplung dar.^[507]

In Bezug auf die mechanistischen Betrachtungen mittels DFT-Berechnungen könnte zusätzlich noch überprüft werden, ob entgegen dem von Yanai *et al.*^[478] postulierten Mechanismus via Katalysatorkomplex **Y** (siehe Schema 55A), der Katalysatorkomplex **X** (siehe Schema 55A) vorliegt. Das Energieprofil der Katalyse dieses Komplexes **X** könnte anschließend in den Vergleich zu den Energieprofilen der anderen Katalysatoren gesetzt werden.



Schema 67. Mögliche alternative Synthese der Binaphthopyranone **7** mit anfänglicher Dimerisierung der Donormoleküle **292**.

Ein weiterer Naturstoff, welcher über die *Domino-Michael-Dieckmann* Reaktion hergestellt werden könnte wäre das *Tysanon* (**297**). Die Reaktion würde ausgehend von einem *Michael*-Donor und dem Methyllacton (*R*)-**1p** in der *Domino-Michael-Dieckmann* Reaktion beginnen. Das Produkt **298** würde reduziert und anschließend zum Intermediat **299** geschützt werden. Anschließend würde die 10-Position selektiv entschützt werden. In der Position 5 würde mit NBS bromiert und direkt mit Cerammoniumnitrat zum entsprechenden Chinon **299** oxidiert werden.^[508] Nach abschließender Entschützung könnte *Tysanon* (**297**) gewonnen werden (Schema 69).^[502]



Schema 68. Mögliche Synthese des Naturstoffs *Tysanon* **297** mittels *Domino-Michael-Dieckmann* Reaktion und anschließender Bromierungs-Oxidations-Sequenz zum entsprechenden Chinon **299** mit abschließender Reduktion zum Lactol **297**.

Außerdem könnte die biologische Aktivität der Naphthopyranone **4** und der Binaphthopyranone **7** bestimmt werden. Hier wäre die Frage, ob es eine Struktur-Aktivitätsbeziehung zwischen monomerer **4** und dimerer-Form **7** gibt?

7. Experimenteller Teil

7. 1. Materialien und Methoden

Chemikalien und Glasgeräte:

Die Ausgangsmaterialien sind von handelsüblichen Herstellern wie *VWR/Merck*, *Sigma-Aldrich*, *Roth*, *Alpha Aesar*, *TCI International*, *Fluorochem* etc. bezogen worden und wurden, wenn nicht anders angegeben, wie vorgeschrieben verwendet. Die Reaktionen wurden mit Hilfe der Standard-*Schlenk*-Technik unter inerten Bedingungen (Ar- oder N₂-Atmosphäre) in getrockneten Glasgeräten (Ofen: 110 °C) durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden mit Hilfe eines Lösungsmitteltrocknungssystems von *MBraun* (Diethylether, THF, Dichlormethan, Toluol) oder nach konventioneller Methode absolutiert.^[48] Die destillative Entfernung von Lösungsmitteln erfolgte unter reduziertem Druck mit Rotationsverdampfern und Vakuumpumpen der Firma *Büchi*. Das Diol **2** wurde nach einer Literatur bekannter Vorschrift hergestellt.^[6]

Präparative Chromatographie:

Die säulenchromatographischen Reinigungen wurden mit Kieselgel von *Merck* (0.040-0.063 mm) durchgeführt. Es wurden Lösungsmittelgemische aus Petrolether und Essigsäureethylester, Methanol und Dichlormethan, sowie *n*-Pentan und Essigsäureethylester mit jeweils variierenden Anteilen als Eluenten verwendet, bei dem dabei verwendeten Petrolether handelt es sich um ausschließlich tiefsiedenden Petrolether (PE; Sdp.: 40–60 °C).

Dünnschichtchromatographische Analysen (DC):

Die dünnschichtchromatographischen Analysen wurden auf Polyesterplatten (Polygram SilG/UV₂₅₄) von *Merchery-Nagel* mit einer 0.2 mm dicken Kieselgelschicht mit Fluoreszenzindikator durchgeführt. Zum Teil wurde zusätzlich eine Färbung mit einer Cer-Molybdän-Lösung vorgenommen (12.5 g Phosphormolybdänsäure, 5 g Ce(SO₄)₂ · 4 H₂O, 30 mL konz. H₂SO₄, 470 mL H₂O) oder einer Kaliumpermanganat-Lösung vorgenommen (3 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 5 mL 5 % NaOH und 300 mL Wasser). Die Färbungen wurden mit Hilfe einer Heizpistole entwickelt.

Drehwerte:

Die Drehwerte optisch aktiver Moleküle wurden, wenn nicht anders angegeben, an einem *Perkin-Elmer* Polarimeter (precisely 341) in einer auf 20 °C temperierten, 0.1 dm langen Messküvette durch Mehrfachbestimmung ermittelt (Wellenlänge: Natrium-D-Linie – 589 nm). Der Drehwert wird nach Formel 1 berechnet, dabei stehen die Parameter c für die Konzentration [g/100 mL], α für den gemessenen Drehwert und l für die Länge der Messküvette [dm].

$$[\alpha]_D^{\text{Temp}} = \frac{\alpha}{c \cdot l} \quad \text{in [mL} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}] \quad \textbf{Formel 1}$$

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker* Avance DRX 600 Spektrometer bei einer Temperatur von 297.0 K aufgenommen (Messfrequenz: ^1H -Spektren 600 MHz, ^{13}C -Spektren 151 MHz). Zur Aufnahme des Spektrums wurden deuterierte Lösungsmittel wie CDCl_3 , Toluol- d_8 , Aceton- d_6 oder DMSO- d_6 verwendet. Die chemische Verschiebung wird in ppm angegeben, dabei dient den ^1H -Spektren Tetramethylsilan [TMS, ^1H : $(\text{CH}_3)_4\text{Si} = 0$ ppm] als Referenz, die ^{13}C -Spektren wurden auf die Signale von DMSO- d_6 (39.5 ppm) Toluol- d_8 (20.4 ppm) bzw. CDCl_3 (77.2 ppm) geeicht. Die Kopplungskonstante J ist in Hertz angegeben. Zur Auswertung der NMR-Spektren wurden zusätzlich H,H-COSY-, C,H-HSQC-, H,H-NOESY- und 135-DEPT-Spektren aufgenommen. Für die Beschreibung der Multizipletten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), brs (breites Singulett), dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplet), ddd (Dublett vom Dublett vom Dublett), ddt (Dublett vom Dublett vom Triplet), dddd (Dublett vom Dublett vom Dublett vom Dublett).

High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC):

Für die HPLC wurde ein Gerät der Firma *Dionex* verwendet. Chirale HPLC-Säulen wurde zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses (ee) der chiralen Verbindungen verwendet. Die dabei verwendeten Lösungsmittel wurden dazu vor der Benutzung entgast. Die zur Detektion eingestellten Parameter wie Flussgeschwindigkeit, Säule, Wellenlänge und Lösungsmittel sind im Experimententeil bei dem jeweils zu charakterisierenden Reaktionsprodukt angegeben.

Schmelzpunktbestimmung:

Die Schmelzpunkte wurden an einem Stuart Meltingpoint SMP3 Gerät bestimmt.

Massenspektrometrie:

Die Massenspektren wurden an einer GC-MS (EI) aufgenommen. Dazu wurden zwei Systeme von *Hewlett Packard* (HP) verwendet, der Gaschromatograph (HP 6890 series GC-system) und der Massendetektor (HP 5973 Mass selective Detector). Dabei betrug die Energie für die Elektronenstoßionisation 70 eV und Helium diente als Trägergas.

Die Fragmente wurden relativ zum Basispeak (100 %) angegeben.

Alternativ wurde ein LC-MS (ESI) System der Serie 1100 von *Agilent/Hewlett-Packard* (*Agilent Technologies*, Santa Clara, CA, USA) verwendet. Als Lösungsmittel dienten entgast Methanol oder Acetonitril. Die Entgasung der Lösungsmittel wurde in einem Ultraschallbad der Firma *Branson* (Modelle 1210 und 1510) durchgeführt.

Die exakten Massen wurden auf dem Gerät UHR-QTOF maXis 4G (Bruker Daltonics) in der *Heinrich-Heine-Universität* gemessen. Die Probe wurde per Elektronensprayionisation ionisiert. Als Lösungsmittel wurde Methanol verwendet. Die gemessenen und erwarteten Molekülzusammensetzungen wurden bei den jeweiligen Verbindungen mit angegeben.

Infrarotspektroskopie:

Die Infrarotspektren wurden an einem *Perkin Elmer* Spectrum One FT-IR Gerät mit abgeschwächter Totalreflexion (Attenuated Total Reflectance; ATR-Film) aufgenommen, dabei wurden die Absorptionsbanden in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (Einheit: cm^{-1}) angegeben.

Alternativ wurden die Infrarotspektren an einem *Perkin Elmer* Spectrum Two FT-IR Gerät mit abgeschwächter Totalreflexion (Attenuated Total Reflectance; ATR-Film) aufgenommen.

Gaschromatographie:

Die gaschromatographischen Messungen wurden an chiraler stationärer Phase an einem Gaschromatographen der Firma *ThermoQuest* (TRACETM GC) durchgeführt. Die verwendeten chiralen Phasen waren Hydrodex- β -3P (*Macherey-Nagel*, Länge/Innendurchmesser = 25 m/0.25 mm), FS-Lipodex G (*Macherey-Nagel*, Länge/Innendurchmesser = 25 m/0.25 mm), FS-Hydrodex- β -TBDAC (*Macherey-Nagel*, Länge/Innendurchmesser = 25 m/0.25 mm) oder FS-Lipodex E (*Macherey-Nagel*, Länge/Innendurchmesser = 25 m/0.25 mm). Die jeweils verwendete Säule sowie die entsprechenden Temperaturprogramme werden bei der Beschreibung der jeweiligen Substanz angegeben. Zur Analyse wurde, wenn nicht anders angegeben, 1 μL Probensubstanz in 1 mL CH_2Cl_2 gelöst und 1 μL dieser Lösung injiziert. Zur Bestimmung der Peakflächen wurde manuell nachintegriert.

Medium-Pressure-Liquid-Chromatographie (MPLC):

Für die Trennung von Diastereomerengemischen wurde ein Säulenroboter der Firma *Biotage* verwendet. Die Drücke wurden dabei zwischen 6 und 10 bar gehalten. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 205 nm. Die Säulen wurden mit Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel* (unmodifiziertes Kieselgel, 15-25 μm , 60 Å) nach einer Vorschrift von *Hälmchen* und *Glätz* gepackt. Als Lösungsmittel dienten Gemische aus Essigsäureethylester und Petrolether.

7. 2. Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone

7. 2. 1. Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** unter Verwendung von Alkoholdehydrogenasen (ADH)

Allgemeine Vorschrift A: Kreuzmetathese

In einem sekurierten Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 1.0 Äquivalente des Vinyl lactons **11** in CH_2Cl_2 gelöst (10 mL/mmol **11**). Es wurden 3.0 mol% Hoveyda-Grubbs II, 7.5 Äquivalente Styrol-Derivat **12** und 3.0 mol% DDQ hinzugefügt und das Gemisch mit Alufolie bedeckt für 24 h bei 40 °C gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC kontrolliert. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift B: Oxidation mit *N*-tert-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**14**)

In einem sekurierten Schlenkkolben wurden nach einer Vorschrift von *Matsuo et al.*^[461, 509] unter Schutzgasatmosphäre bei -78 °C (Aceton/ CO_2 -Bad) 1.2 Äquivalente Diisopropylamin (DIPA) in THF gelöst (10 mL/mmol Edukt **13**) und 1.1 Äquivalente *n*-BuLi hinzugefügt (Lösung 2.5 M in Hexan). Die Lösung wurde 15 min lang bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden nacheinander bei -78 °C das gesättigte Lacton **13** (1.0 Äquivalente) und 1.5 Äquivalente *N*-tert-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**14**) in THF (5 mL/mmol **14**) hinzugefügt. Der Umsatz wurde mittels DC bestimmt. Nach beendeter Reaktion wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugefügt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck in einem Abzug entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Zellaufschluss und Aktivitätstest Alkoholdehydrogenasen

ADH_T:

- Zellen 20 % (w/v) in 100 mM KP_i-Puffer pH 7.0 (+ 1 mM MgCl₂) resuspendieren
- *French-Press*-Aufschluss
- 30 min bei 70 °C Hitzeaktivierung und Anreicherung
- 20 min 18 k recf 4 °C abzentrifugieren
- Lyophilisieren
- Lagerung bei -20 °C

ADH_{LB}:

- Zellen 20 % (w/v) in 100 mM KP_i-Puffer pH 7.0 (+ 1 mM MgCl₂) resuspendieren
- *French-Press*-Aufschluss
- 20 min 18 k recf 4 °C abzentrifugieren
- Lyophilisieren
- Lagerung bei -20 °C

Aktivität:

Assaytemperatur: 30 °C

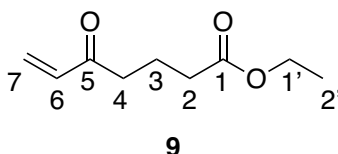
Puffer: 100 mM KP_i-Puffer pH 7.0 (+ 1 mM MgCl₂)

Küvettenfaktor: 16.08

970 µL 11 mM Acetophenon

20 µL 10 mM NADPH (Lösung in KP_i)

10 µL Enzymlösung (ADH_T: unverdünnt; ADH_{LB}: 1:20 verdünnt)

5-Oxohept-6-ensäureethylester (9)

In einem 250 mL Schlenkkolben wurden 7.24 g (111 mmol, 1.50 Äquiv.) Zinkpulver vorgelegt und ausgeheizt. Nachdem der Kolben Raumtemperatur erreicht hatte, wurden im Stickstoffgegenstrom 0.94 g (3.69 mmol, 5.00 mol%) Iod hinzugefügt. Nachdem der Kolben mit violetter Dampf gefüllt war, wurden langsam 51.3 mL DMA hinzugefügt. Anschließend erfolgte portionsweise die Zugabe des 4-Brombuttersäureethylesters (**8**) (14.4 g, 73.8 mmol, 1.00 Äquiv.). Das Gemisch wurde auf 80 °C bis zur vollständigen Insertion (~ 2 h) geheizt (Kontrolle mittels GC-MS). Anschließend wurde das Gemisch auf 0 °C (Wasser/Eis-Bad) gekühlt und es wurden im Stickstoffgegenstrom 850 mg (0.74 mmol, 10.0 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) hinzugefügt. Nach vollendeter Zugabe wurde Acrylsäurechlorid (7.35 g, 81.0 mmol, 1.10 Äquiv.) hinzugetropft. Das Gemisch verblieb im Eisbad und wurde über 14.5 h auf Raumtemperatur gebracht. Nach beendeter Reaktion wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Wasser beendet. Es wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck in einem Abzug entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 90:10). Das Produkt konnte als farbloses Öl (9.90 g, 58.0 mmol, 79 %) isoliert. Die angegebenen analytischen Daten stimmen mit den publizierten Literaturdaten überein.^[5, 453]

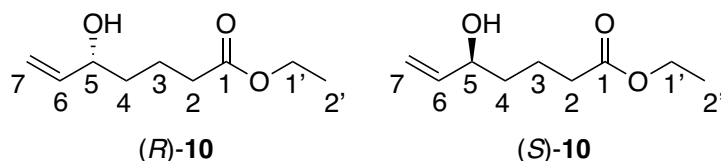
R_f = 0.23 (PE:EE 90:10)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.26 (t, ³J_{2',1'} = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 1.96 (m, 2 H, 3-H), 2.36 (t, ³J_{2,3} = 7.2 Hz, 2 H, 2-H), 2.67 (t, ³J_{4,3} = 7.2 Hz, 2 H, 4-H), 4.13 (q, ³J_{1',2'} = 7.1 Hz, 2 H, 1'-H), 5.84 (dd, ³J_{7a,6} = 10.5 Hz, ²J_{7a,7b} = 1.0 Hz, 1 H, 7-H_a), 6.23 (dd, ³J_{7b,6} = 17.6 Hz, ²J_{7b,7a} = 1.0 Hz, 1 H, 7-H_b), 6.35 (dd, ³J_{6,7a} = 10.5 Hz, ³J_{6,7b} = 17.6 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.2 (C-2'), 19.1 (C-3), 33.3 (C-2), 38.4 (C-4), 60.4 (C-1'), 128.3 (C-7), 136.5 (C-6), 173.2 (C-1), 199.9 (C-5).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): *m/z* (%) = 170 (1) [M⁺], 125 (32) [C₇H₉O₂⁺], 115 (7) [C₆H₁₁O₂⁺], 97 (41) [C₆H₉O⁺], 55 (100) [C₃H₃⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3457, 3017, 2946, 2971, 2132, 1737 (C=O), 1682, 1616, 1448, 1366, 1229, 1217, 1101, 1028, 968, 887, 761.

(R)- und (S)-5-Hydroxyhept-6-ensäureethylester (10)

In einem 250 mL Erlenmeyerkolben wurden in 48.0 mL (8.00 mL/mmol) KP_i -Puffer (100 mM, 1.00 mM MgSO_4 , pH 7.0) vorgelegt und 248 U/mmol der Enzymlösung hinzugefügt. Es wurden 52 g (1.10 mol%, 0.07 mmol) NADPNa_2 , 3.60 mL (7.50 Vol%) Isopropanol und 1.00 g (6.00 mmol) des Diketons **9** hinzugefügt. Mit Alufolie bedeckt wurde das Gemisch über Nacht bei 37 °C und 200 rpm geschüttelt. Der Umsatz wurde mittels DC verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch gleichmäßig auf 50.0 mL Reaktionsgefäße aufgeteilt und die Reaktion durch Zugabe von 1.50 mL einer 1.00 M HCl-Lösung beendet. Das denaturierte Enzym wurde durch Zentrifugation (20 min, 12000 rpm, RT) und anschließender Filtration über Celite vollständig entfernt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit MTBE extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 80:20). Das Produkt konnte als klares Öl [(R): 892 mg, 5.22 mmol, 87 %; (S): 871 mg, 5.11 mmol, 85 %] isoliert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[5, 453]

$R_f = 0.07$ (PE:EE 90:10)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.26 (t, $^3J_{2',1'} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 1.65 (m, 5 H, OH, 4-H, 3-H), 2.34 (t, $^3J_{2,3} = 7.2$ Hz, 2 H, 2-H), 4.13 (m, 3 H, 5-H, 1'-H), 5.12 (dd, $^3J_{7a,6} = 10.5$ Hz, $^3J_{7a,7b} = 1.0$ Hz, 1 H, 7-H_a), 5.24 (dd, $^3J_{7b,6} = 17.6$ Hz, $^2J_{7b,7a} = 1.04$ Hz, 1 H, 7-H_b), 5.87 (ddd, $^3J_{6,7a} = 10.5$ Hz, $^3J_{6,7b} = 17.6$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.2$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 14.3 (C-2'), 20.7 (C-3), 34.1 (C-2), 36.3 (C-4), 60.3 (C-1'), 72.7 (C-5), 114.9 (C-7), 140.9 (C-6), 173.6 (C-1).

GC (Lipodex G, 90 °C (45' iso), 10 °C/min. auf 150 °C (5' iso), 0.6 bar H_2): (R)-**10**: $t_R = 33.3$ min; (S)-**10**: 34.0 min. (%ee: >99)

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 154 (21) [(M-H₂O)⁺], 98 (98) [C₆H₁₀O⁺].

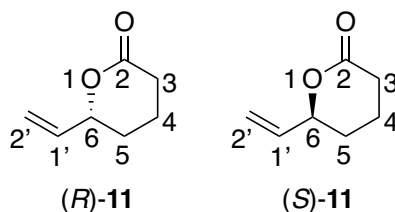
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3451 (OH), 3073, 2971, 2927, 2873, 1733 (C=O), 1424, 1372, 1230, 1217, 1119, 1030, 992, 921, 859.

(R)-**10**: $[\alpha]_D^{20} = -66$ (c = 1.0, CHCl_3)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -71.2$ (c = 1.10, CHCl_3)^[453]

(S)-**10**: $[\alpha]_D^{20} = +65$ (c = 1.0, CHCl_3)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +69.5$ (c = 1.10, CHCl_3)^[453]

(R)- und (S)-6-Vinyltetrahydropyran-2-on (11)

In einem 250 mL Zweihalskolben wurden zu einer Lösung aus 450 mg (2.60 mmol, 1.00 Äquiv.) des Allylalkohols **10** in 45.0 mL THF bei 0 °C (Wasser/Eis-Bad) über einen Zeitraum von 2 h mit Hilfe eines Tropftrichters 45.0 mL einer 0.20 M wässrigen LiOH-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch 1 h lang bei 0 °C gerührt und über Nacht auf RT gebracht. Die Umsetzung zur Säure wurde mittels DC verfolgt. Die wässrige Phase wurde mit 1.0 M HCl auf einen pH-Wert von 4.5 angesäuert. Anschließend wurde das Gemisch mit Essigsäureethylester (50.0 mL) und Wasser (50.0 mL) versetzt, sodass sich eine Emulsion bildete. Es wurde sechsmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Die ölige Säure wurde in 75 mL CH_2Cl_2 gelöst und das Gemisch erneut auf 0 °C gebracht. Nacheinander wurden 179 mg (1.45 mmol, 0.55 Äquiv.) DMAP und 670 mg (3.50 mmol, 1.34 Äquiv.) *N*-[(3-(Dimethylamino)propyl)]-*N'*-ethylcarbodiimid · HCl (EDC · HCl) hinzugefügt und die Reaktion 2 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde mit Diethylether verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 70:30). Das Produkt wurde als farbloses Öl isoliert [(*R*): 286 mg, 2.27 mmol, 87 %; (*S*): 296 mg, 2.35 mmol, 90 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[5, 453]

$R_f = 0.21$ (PE:EE 70:30)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.67 (m, 1 H, 5- H_a), 1.94 (m, 3 H, 5- H_b , 4-H), 2.50 (m, 1 H, 3- H_a), 2.60 (m, 1 H, 3- H_b), 4.83 (m, 1 H, 6-H), 5.25 (dt, $^2J_{2'a,2'b} = 1.14$ Hz, $^3J_{2'a,1'} = 10.65$ Hz, 1 H, 2'- H_a), 5.35 (dt, $^3J_{2'b,2'a} = 1.14$ Hz, $^3J_{2'b,1'} = 17.29$ Hz, 1 H, 2'- H_b), 5.88 (ddd, $^3J_{1',2'a} = 10.65$ Hz, $^3J_{1',2'b} = 17.29$ Hz, $^3J_{1',6} = 5.43$ Hz, 1 H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 18.1 (C-4), 27.9 (C-5), 29.6 (C-3), 80.2 (C-6), 116.9 (C-2'), 136.1 (C-1'), 171.1 (C-2).

GC (FS Hydrodex- β -3P, 70 °C (180' iso), 5 °C/min. auf 150 °C (5' iso), 0.6 bar H_2): (*R*)-**36**: $t_R = 172.17$ min. (*S*)-**35** $t_R = 164.02$ min. (%ee: >99)

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 126 (2) [M^+], 98 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2^+$].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3087, 2955, 2873, 1733 (C=O), 1464, 1442, 1427, 1365, 1344, 1234 (C-O-C), 1194, 1163, 1109, 1037, 985, 929 (Vinyl), 855, 772, 675.

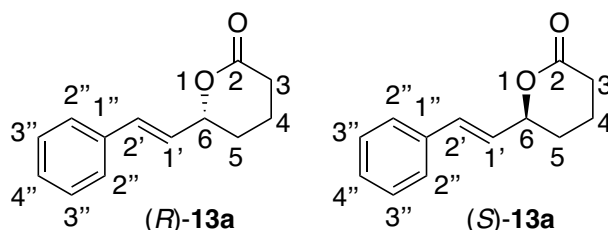
(*R*)-**11**: $[\alpha]_D^{20} = -70$ (c = 1.00, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -67.4$ (c = 1.05, CHCl₃)^[453]

(*S*)-**11**: $[\alpha]_D^{20} = +72$ (c = 1.15, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +67.7$ (c = 1.05, CHCl₃)^[453]

(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-Styryltetrahydro-2*H*-pyran-2-on (13a**)**



Die *Goniothalamine*-Derivate **13a** wurden nach der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Dazu wurden 100 mg (0.79 mmol, 1.00 Äquiv.) Vinylacton **11** mit 3.00 mol% HG-II, 619 mg Styrol und 3.00 mol% DDQ versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE 90:10) konnte das Produkt als farbloser Feststoff gewonnen [(*R*): 52.0 mg, 0.26 mmol, 33 %; (*S*): 67.0 mg, 0.33 mmol, 42 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[5, 453]

$R_f = 0.33$ (PE:EE 70:30)

Smp.: 74–77 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.77 (dtd, $^2J_{5a,5b} = 13.8$ Hz, $^3J_{5a,6} = 9.8$ Hz, $^3J_{5a,4} = 5.1$ Hz, 1 H, 5-H_a), 1.96 (m, 2 H, 4-H), 2.08 (dtdd, $^2J_{5b,5a} = 13.8$ Hz, $^3J_{5b,4} = 5.0$ Hz, $^3J_{5b,6} = 3.6$ Hz, $^3J_{5b,3a} = 1.0$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.53 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 17.9$ Hz, $^3J_{3a,4a} = 8.3$ Hz, $^4J_{3a,4b} = 7.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.64 (dddd, $^2J_{3b,3a} = 17.9$ Hz, $^3J_{3b,4a} = 7.0$ Hz, $^3J_{3b,4b} = 5.7$ Hz, $^4J_{3b,5b} = 1.0$ Hz, 1 H, 3-H_b), 5.00 (dddd, $^3J_{6,5a} = 9.8$ Hz, $^3J_{6,1'} = 6.0$ Hz, $^3J_{6,5b} = 3.6$ Hz, $^3J_{6,2''} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H), 6.21 (dd, $^3J_{1',2'} = 15.9$ Hz, $^3J_{1',6} = 6.0$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.68 (dd, $^3J_{2',1'} = 15.9$ Hz, $^4J_{2',4} = 1.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.23–7.43 (m, 5 H, arom.-H).

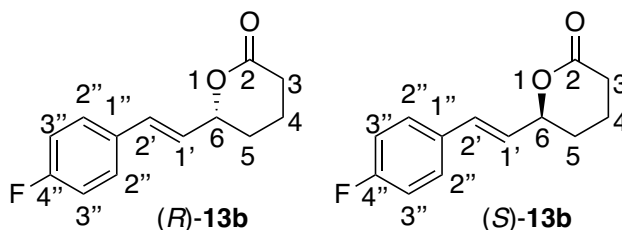
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 18.3 (C-4), 28.5 (C-5), 29.6 (C-3), 80.3 (C-6), 126.6 (arom.-C), 127.0 (C-1'), 128.2 (arom.-C), 128.7 (arom.-C), 132.1 (C-2'), 136.0 (C-1''), 171.1 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 203.10664 (C₁₃H₁₅O₂) [(M+H)⁺], Ber.: 203.10666 (C₁₃H₁₅O₂) [(M+H)⁺]; Gef.: 225.08858 (C₁₃H₁₄O₂Na) [(M+Na)⁺], Ber.: 225.08860 (C₁₃H₁₄O₂Na) [(M+Na)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 1714 (C=O), 1494, 1449, 1357, 1331, 1233, 1186, 1154, 1092, 1028 (*E*-CH=CH-), 966, 928, 746, 693, 663.

(*R*)-**13a**: $[\alpha]_D^{20} = +8$ (c = 0.95, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +6.4$ (c = 1.05, CHCl₃)^[453]

(S)-**13a**: $[\alpha]_D^{20} = -7$ ($c = 1.00$, CHCl_3)Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -6.5$ ($c = 1.05$, CHCl_3)^[453]**(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-(4-Fluorstyryl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (13*b*)**

Die *para*-Fluor-Derivate **13b** wurden nach der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Dazu wurden 100 mg (0.79 mmol, 1.00 Äquiv.) Vinyl lacton **11** mit 3.00 mol% HG-II, 545 mg 4-Fluorstyrol und 3.00 mol% DDQ versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE 90:10) konnte das Produkt als gelbes Öl gewonnen [(*R*): 62.0 mg, 0.28 mmol, 36 %; (*S*): 61.0 mg, 0.38 mmol, 35 %].

 $R_f = 0.20$ (PE:EE 70:30)

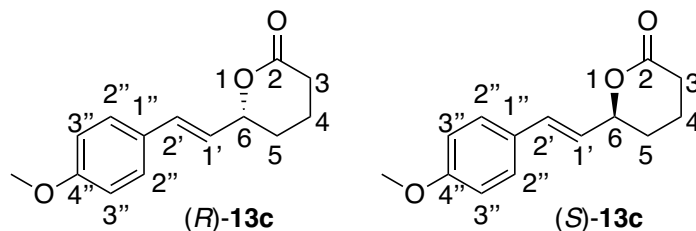
¹H-NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.76 (dtd, $^2J_{5a,5b} = 13.8$ Hz, $^3J_{5a,6} = 9.8$ Hz, $^3J_{5a,4} = 5.1$ Hz, 1 H, 5- H_a), 1.96 (m, 2 H, 4-H), 2.07 (m, 1 H, 5- H_b), 2.53 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 17.8$ Hz, $^3J_{3a,4a} = 8.4$ Hz, $^4J_{3a,4b} = 7.1$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.64 (dddd, $^2J_{3b,3a} = 17.8$ Hz, $^3J_{3b,4a} = 6.8$ Hz, $^3J_{3b,4b} = 5.7$ Hz, $^4J_{3b,5b} = 1.0$ Hz, 1 H, 3- H_b), 4.99 (dddd, $^3J_{6,5a} = 9.8$ Hz, $^3J_{6,1'} = 6.0$ Hz, $^3J_{6,5b} = 3.6$ Hz, $^4J_{6,2''} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H), 6.12 (dd, $^3J_{1',2'} = 15.9$ Hz, $^3J_{1',6} = 6.0$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.64 (m, 1 H, 2'-H), 7.02 (m, 2 H, arom.-H), 7.35 (m, 2 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 18.3 (C-4), 28.5 (C-5), 29.6 (C-3), 80.2 (C-6), 115.6 (arom.-C), 115.7 (arom.-C), 126.8 (C-1'), 128.8 (arom.-C), 131.0 (C-2'), 161.8 (arom.-C), 163.5 (arom.-C), 171.0 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 221.09720 ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{F}$) [(M+H)⁺], Ber.: 221.09723 ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{F}$) [(M+H)⁺]; Gef.: 243.07913 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{FNa}$) [(M+Na)⁺], Ber.: 243.07918 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{FNa}$) [(M+Na)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065, 2962, 1724 (C=O), 1660, 1599, 1508, 1463, 1442, 1415, 1379, 1358, 1333, 1309, 1295, 1268, 1233, 1219, 1188, 1158, 1097, 1056, 1038 (*E*-CH=CH), 1012, 972, 945, 931, 910, 852, 819, 786, 743, 711.

(R)-**13b**: $[\alpha]_D^{20} = +118$ ($c = 1.00$, CHCl_3)(S)-**13b**: $[\alpha]_D^{20} = -114$ ($c = 1.15$, CHCl_3)

(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-(4-Methoxystyryl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (13c)

Die *para*-Methoxy-Derivate **13c** wurden nach der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Dazu wurden 50.0 mg (0.40 mmol, 1.00 Äquiv.) Vinylacton (*R*)-**11** mit 3.00 mol% HG-II, 400 mg 4-Methoxystyrol und 3.00 mol% DDQ versetzt. Für das (*S*)-Derivat wurden 183 mg Vinylacton (*S*)-**11** mit 3.00 mol% HG-2nd, 865 mg 4-Methoxystyrol und 3.00 mol% DDQ versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE 90:10) konnte das Produkt als farbloser Feststoff gewonnen [(*R*): 64.0 mg, 0.28 mmol, 69 %; (*S*): 201 mg, 0.86 mmol, 55 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[5, 453]

R_f = 0.19 (PE:EE 70:30)

Smp.: 72–73 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.75 (m, 1 H, 5-H_a), 1.91 (m, 1 H, 4-H_a), 1.98 (m, 1 H, 4-H_b), 2.06 (m, 1 H, 5-H_b), 2.52 (m, 1 H, 3-H_a), 2.63 (m, 1 H, 3-H_b), 3.81 (s, 3 H, OMe), 4.97 (m, 1 H, 6-H), 6.07 (dd, ³J_{1',2'} = 15.9 Hz, ³J_{1',6} = 6.4 Hz, 1 H, 1'-H), 6.60 (dd, ³J_{2',1'} = 15.9 Hz, ⁴J_{2',6} = 1.3 Hz, 1 H, 2'-H), 6.86 (m, 2 H, arom.-H), 7.32 (m, 2 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 18.3 (C-4), 28.6 (C-5), 29.6 (C-3), 55.3 (OCH₃), 80.7 (C-6), 114.1 (arom.-C), 124.8 (C-1'), 127.9 (arom.-C), 128.7 (C-1''), 131.8 (C-2'), 159.6 (C-4''), 171.2 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): *m/z* (%) = 182 (45), 125 (100) [C₇H₉O₂⁺], 97 (64), 77 (90).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 233.11720 (C₁₄H₁₇O₃) [(M+H)⁺], Ber.: 233.11722 (C₁₄H₁₇O₃) [(M+H)⁺].

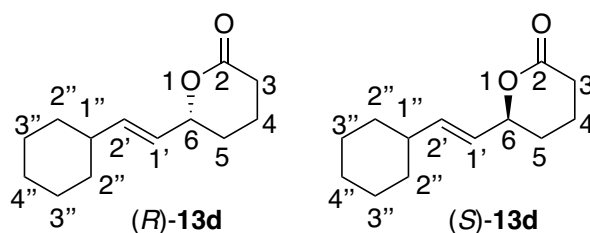
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3453, 2971, 2840, 1740 (C=O), 1723, 1652, 1605, 1576, 1512, 1461, 1442, 1421, 1353, 1366, 1308, 1231 (C-O-C), 1217, 1175, 1110, 1027 (*E*-CH=CH-), 968, 932, 848, 834, 823, 806, 761, 746, 662.

(*R*)-**13c**: [α]_D²⁰ = +2 (c = 1.00, CHCl₃)

Lit.: [α]_D²⁰ = +0.9 (c = 0.90, CHCl₃)^[453]

(*S*)-**13c**: [α]_D²⁰ = -1 (c = 1.10, CHCl₃)

Lit.: [α]_D²⁰ = -1.8 (c = 1.09, CHCl₃)^[453]

(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-(2-Cyclohexylvinyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (13*d*)

Die Cyclohexyl-Derivate **13d** wurden nach der allgemeinen Vorschrift A synthetisiert. Dazu wurden 100 mg (0.79 mmol, 1.00 Äquiv.) Vinylacton **11** mit 3.00 mol% HG-II und 655 mg Vinylcyclohexan sowie 3.00 mol% DDQ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE 90:10) konnte das Produkt als farbloser Feststoff gewonnen [(*R*): 140 mg, 0.72 mmol, 91 %; (*S*): 147 mg, 0.70 mmol, 89 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[5, 453]

$R_f = 0.08$ (PE:EE 90:10)

Smp.: 35-37 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.08 (m, 2 H, Cy-H), 1.16 (m, 1 H, Cy-H), 1.26 (m, 2 H, Cy-H), 1.65 (m, 2 H, 5-H_a, Cy-H), 1.72 (m, 4 H, Cy-H), 1.85 (m, 1 H, 4-H_a), 1.95 (m, 3 H, 1''-H, 3''-H_a, 5-H_b), 2.42 (m, 2 H, 5-H), 2.47 (m, 1 H, 3-H_a), 2.58 (m, 1 H, 3-H_b), 4.75 (m, 1 H, 6-H), 5.44 (ddd, $^3J_{1',2'} = 15.5$ Hz, $^3J_{1',6} = 6.5$ Hz, $^4J_{1',1''} = 1.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.71 (ddd, $^3J_{2',1'} = 15.5$ Hz, $^3J_{2',1''} = 6.7$ Hz, $^4J_{2',6} = 1.2$ Hz, 1 H, H-7).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 18.3 (C-4), 25.9 (2 C, Cy), 26.1 (Cy), 28.5 (C-5), 29.5 (C-3), 32.5 (Cy), 32.6 (Cy), 40.3 (C-1''), 81.0 (C-6), 125.5 (C-1'), 140.1 (C-2'), 171.5 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 208 (9) [M⁺].

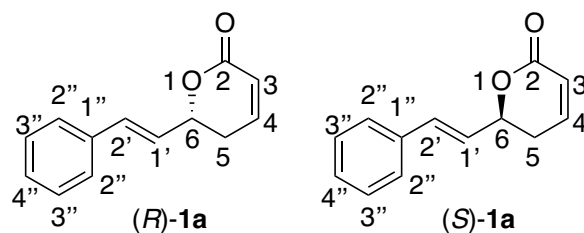
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3459, 3017, 2971, 2923, 2851, 1733 (C=O), 1448, 1366, 1231, 1217, 1162, 1091, 1034 (*E*-CH=CH-), 967, 928, 892, 759.

(*R*)-**13d**: $[\alpha]_D^{20} = -46$ (c = 1.10, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -41.2$ (c = 1.10, CHCl₃)^[453]

(*S*)-**13d**: $[\alpha]_D^{20} = +47$ (c = 1.10, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +42.5$ (c = 1.09, CHCl₃)^[453]

(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-Styryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (1a)

Die *Goniothalamine* **1a** wurden nach der allgemeinen Vorschrift B synthetisiert. Dazu wurden 30.0 mg (0.15 mmol, 1.00 Äquiv.) (6*R*,1'*E*)-6-Styryltetrahydro-2*H*-pyran-2-on (*R*)-**13b** mit 1.20 Äquivalenten (0.18 mmol) DIPA, 1.10 Äquivalenten (0.17 mmol) *n*-BuLi und 48.0 mg (0.22 mmol) *N*-*tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**14**) versetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 50.0 mg (0.25 mmol) (6*S*,1'*E*)-6-Styryltetrahydro-2*H*-pyran-2-on (*S*)-**13b** mit 1.20 Äquivalenten (0.18 mmol) DIPA und 1.10 Äquivalenten (0.17 mmol) *n*-BuLi und 80.0 mg (0.37 mmol) *N*-*tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**14**) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE 60:40) konnte das Produkt als farbloser Feststoff gewonnen [(*R*): 7.00 mg, 0.03 mmol, 22 %; (*S*): 1.01 mg, 0.06 mmol, 22 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[5, 453]

$R_f = 0.36$ (PE:EE 60:40)

Smp.: 83–86 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.55 (m, 2 H, 5-H), 5.11 (m, 1 H, 6-H), 6.10 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,5a} = 1.8$ Hz, $^4J_{3,5b} = 1.7$ Hz, 1 H, 3-H), 6.28 (dd, $^3J_{1',2'} = 16.0$ Hz, $^3J_{1',6} = 6.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.73 (dd, $^3J_{2',1'} = 16.0$ Hz, $^4J_{2',6} = 1.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.93 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{4,5a} = 4.8$ Hz, $^3J_{4,5b} = 3.6$ Hz, 1 H 3-H), 7.24 (m, 1 H, arom.-H), 7.34 (m, 2 H, arom.-H), 7.40 (m, 2 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 29.9 (C-5), 78.0 (C-6), 121.7 (C-3), 125.7 (C-1'), 126.7 (C-arom.), 128.4 (C-arom.), 128.7 (C-arom.), 133.1 (C-2'), 135.8 (C_{ipso}), 144.6 (C-4), 163.9 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 200 (21) [M⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 223.07297 (C₁₃H₁₂O₂Na) [(M+Na)⁺], Ber.: 223.07295 (C₁₃H₁₂O₂Na) [(M+Na)⁺].

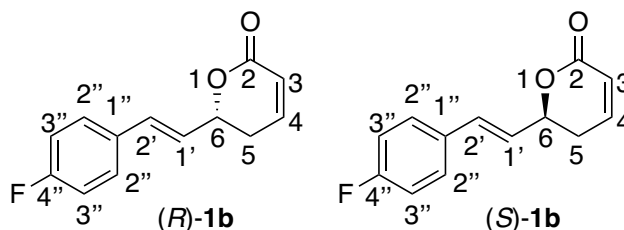
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3029, 2918, 1709 (C=O), 1578, 1494, 1451, 1416, 1381, 1241 (C-O), 1177, 1160, 1148, 1131, 1087, 1053, 1019, 998, 968 [(*E*) -CH=CH-], 920, 874, 832, 816, 749, 692, 669.

(*R*)-**1a**: $[\alpha]_D^{20} = +176$ ($c = 1.10$, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +172.5$ ($c = 1.10$, CHCl₃)^[453]

(*S*)-**1a**: $[\alpha]_D^{20} = -175$ ($c = 1.05$, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -174.2$ ($c = 1.15$, CHCl₃)^[453]

(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-(4-Fluorstyryl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (1*b*)

Die *para*-Fluor-Derivate **1b** wurden nach der allgemeinen Vorschrift B synthetisiert. Dazu wurden 50.0 mg (0.23 mmol) (6*R*,1'*E*)-6-(4-Fluorstyryl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (*R*)-**13b** mit 1.20 Äquivalenten (0.28 mmol) DIPA und 1.10 Äquivalenten (0.25 mmol) *n*-BuLi und 73.0 mg (0.34 mmol) *N*-*tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**14**) versetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 30 mg (0.14 mmol) (6*S*,1'*E*)-6-(4-Fluorstyryl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (*S*)-**13b** mit 1.20 Äquivalenten (0.28 mmol) DIPA und 1.10 Äquivalenten (0.25 mmol) *n*-BuLi und 48.0 mg (0.22 mmol) *N*-*tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**14**) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE 75:25) wurde das Produkt als farbloser Feststoff gewonnen [(*R*): 36 mg, 0.16 mmol, 70 %; (*S*): 27.0 mg, 0.13 mmol, 93 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[5, 453]

R_f = 0.29 (PE:EE 60:40)

Smp.: 125–127 °C

Lit. 125.4–126.5 °C^[234]

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.54 (m, 2 H, 5-H), 5.09 (dt, ³*J*_{6,5} = 10.8 Hz, ³*J*_{6,1'} = 6.3 Hz, 1 H, 6-H), 6.09 (dt, ³*J*_{3,4} = 9.9 Hz, ⁴*J*_{3,5} = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.19 (dd, ³*J*_{1',2'} = 15.9 Hz, ³*J*_{1',6} = 6.3 Hz, 1 H, 1'-H), 6.70 (d, ³*J*_{2',1'} = 15.9 Hz, 1 H, 2'-H), 6.93 (dt, ³*J*_{4,3} = 9.9 Hz, ³*J*_{4,5} = 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.02 (m, 2 H, arom.-H), 7.36 (m, 2 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 29.9 (C-5), 77.8 (C-6), 115.6 (arom.-C), 115.7 (arom.-C), 121.7 (C-3), 125.4 (C-1'), 128.3 (arom.-C), 128.3 (arom.-C), 132.0 (C-2'), 144.6 (C-4), 161.9 (arom.-C), 163.6 (arom.-C), 163.8 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 219.08163 (C₁₃H₁₂O₂F) [(M+H)⁺], Ber.: 219.08158 (C₁₃H₁₂O₂F) [(M+H)⁺].

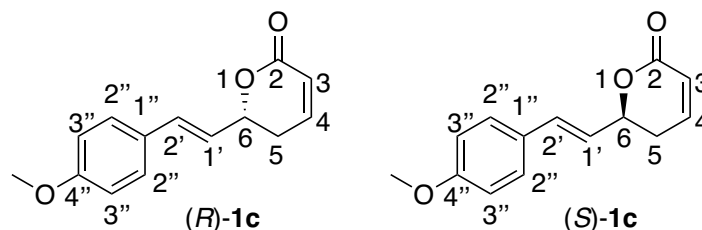
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3179, 3066, 2971, 2927, 1704 (C=O), 1654, 1598, 1508, 1477, 1444, 1429, 1417, 1384, 1347, 1323, 1310, 1249, 1227, 1181, 1163, 1099, 1084, 1055, 1010 (*E*-CH=CH-), 964, 927, 915, 882, 857, 815, 783, 742, 722, 688, 671.

(*R*)-**1b**: [α]_D²⁰ = +158 (c = 0.55, CHCl₃)

Lit.: [α]_D²⁰ = +156.8 (c = 0.51, CHCl₃)^[460]

(*S*)-**1b**: [α]_D²⁰ = -162 (c = 0.50, CHCl₃)

Lit.: [α]_D²⁰ = -160.1 (c = 0.51, CHCl₃)^[460]

(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-(4-Methoxystyryl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (1c)

Die *para*-Methoxy-Derivate **13c** wurden nach der allgemeinen Vorschrift B synthetisiert. Dazu wurden 100 mg (0.43 mmol) (*E*)-6-(4-Methoxystyryl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on **13c** mit 1.20 Äquivalenten (0.52 mmol) DIPA und 1.10 Äquivalenten (0.47 mmol) *n*-BuLi und 139 mg (0.65 mmol) *N*-*tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**14**) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE 80:20) wurde das Produkt als farbloser Feststoff gewonnen [(*R*): 54.0 mg, 0.23 mmol, 53 %; (*S*): 52.0 mg, 0.23 mmol, 53 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[5, 453]

$R_f = 0.22$ (PE:EE 70:30)

Smp.: 100–104 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.54 (m, 2 H, 5-H), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 5.08 (m, 1 H, 6-H), 6.09 (dt, $^3J_{3,4} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.8$ Hz, 1 H, 3-H), 6.14 (dd, $^3J_{1',2'} = 15.9$ Hz, $^3J_{1',6} = 6.6$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.67 (m, 1 H, 2'-H), 6.87 (m, 2 H, arom.-H), 6.92 (dt, $^3J_{4,3} = 9.8$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.35 (m, 2 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 30.1 (C-5), 55.3 (OCH₃), 78.4 (C-6), 113.8 (arom.-C), 122.2 (C-3), 123.3 (C-1'), 128.0 (arom.-C), 128.5 (arom.-C), 132.8 (C-2'), 144.4 (C-4), 159.8 (C-4''), 164.0 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 231.10126 (C₁₄H₁₅O₃) [(M+H)⁺], Ber.: 231.10157 (C₁₄H₁₅O₃) [(M+H)⁺].

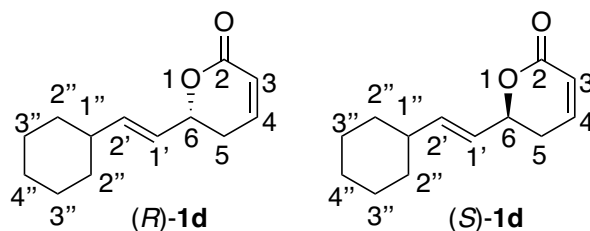
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3213, 2970, 2840, 1713 (C=O), 1607, 1592, 1511, 1464, 1443, 1421, 1380, 1367, 1301, 1241, 1174, 1083, 1055, 1023 (*E* -CH=CH-), 960, 877, 845, 815, 770, 742, 689.

(*R*)-**1c**: $[\alpha]_D^{20} = +122$ ($c = 1.15$, CHCl₃)

(*S*)-**1c**: $[\alpha]_D^{20} = -124$ ($c = 1.15$, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +128.0$ ($c = 1.10$, CHCl₃)^[453]

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -131.2$ ($c = 0.90$, CHCl₃)^[453]

(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-(2-Cyclohexylvinyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (1*d*)

Die Cyclohexy-Derivate **1d** wurden nach der allgemeinen Vorschrift B synthetisiert. Dazu wurden 100 mg (0.48 mmol, 1.00 Äquiv.) (*E*)-6-(2-Cyclohexylvinyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on **13d** mit 1.20 Äquivalenten (0.58 mmol) DIPA und 1.10 Äquivalenten (0.53 mmol) *n*-BuLi und 155 mg (0.72 mmol) *N*-*tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (**14**) versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE:EE 90:10) wurde das Produkt als farbloser Feststoff gewonnen [(*R*): 24.0 mg, 0.12 mmol, 25 %; (*S*): 28.0 mg, 0.13 mmol, 28 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[5, 453]

R_f = 0.17 (PE:EE 90:10)

Smp.: 45–47 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.07 (m, 2 H, Cy-H), 1.17 (m, 1 H, Cy-H), 1.26 (m, 3 H, Cy-H), 1.65 (m, 1 H, Cy-H), 1.73 (m, 3 H, Cy-H), 1.99 (m, 1 H, 1''-H), 2.42 (m, 2 H, 5-H), 4.86 (m, 1 H, 6-H), 5.53 (ddd, ³J_{1',2'} = 15.6 Hz, ³J_{1',6} = 6.8 Hz, ⁴J_{1',1''} = 1.4 Hz, 1 H, 1'-H), 5.78 (ddd, ³J_{2',1'} = 15.6 Hz, ³J_{2',1''} = 6.6 Hz, ⁴J_{2',6} = 1.0 Hz, 1 H, 2'-H), 6.04 (dt, ³J_{3,4} = 9.7 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (ddd, ³J_{4,3} = 9.8 Hz, ³J_{4,5a} = 4.6 Hz, ³J_{4,5b} = 3.8 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 25.1 (2x C, Cy), 26.1 (Cy), 30.0 (C-5), 30.2 (Cy), 32.4 (Cy), 32.5 (Cy), 40.3 (C-1''), 78.6 (C-6), 121.6 (C-3), 124.3 (C-1'), 141.3 (C-2'), 144.7 (C-4), 164.2 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): *m/z* (%) = 121 (15), 79 (33), 68 (100) [(C₄H₄O₂)⁺], 55 (29) [(C₄H₇)⁺].

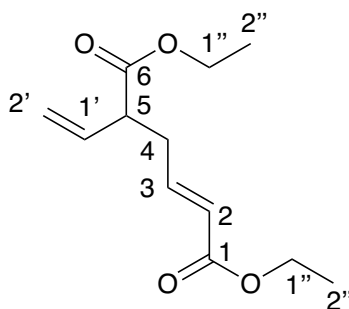
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3288, 3071, 2970, 2926, 1713 (C=O), 1478, 1446, 1421, 1386, 1362, 1277 (C-O-C), 1229, 1198, 1131, 1089, 1069, 1054, 1024 (*E* -CH=CH-), 957, 925, 852, 830, 752, 722, 705, 688.

(*R*)-**1d**: [α]_D²⁰ = +53 (c = 1.1, CHCl₃)

Lit.: [α]_D²⁵ = +55.5 (c = 0.95, CHCl₃)^[453]

(*S*)-**1d**: [α]_D²⁰ = -60 (c = 1.0, CHCl₃)

Lit.: [α]_D²⁵ = -56.1 (c = 1.05, CHCl₃)^[453]

(2E)-5-Vinylhex-2-endicarbonsäurediethylester (217)**217**

In einem 250 mL Schlenkkolben wurden 528 mg (8.10 mmol, 1.50 Äquiv.) Zinkpulver vorgelegt und ausgeheizt. Nachdem der Kolben Raumtemperatur erreicht hatte, wurden im Stickstoffgegenstrom 66.0 mg (0.26 mmol, 5.00 mol%) Iod hinzugefügt. Nachdem Sublimation des Iods wurden langsam 5.20 mL DMA hinzugefügt. Anschließend erfolgte portionsweise die Zugabe von (*E*)-4-Bromcrotonsäureethylester (**214**) (1.00 g, 5.20 mmol, 1.00 Äquiv.). Das Gemisch wurde bis zur vollständigen Insertion bei 80 °C (~ 2 h) gerührt (Kontrolle mittels GC-MS). Nach beendeter Reaktion wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Wasser beendet. Es wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck in einem Abzug entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 90:10). Das Produkt wurde als klares Öl (206 mg, 1.22 mmol, 24 %) isoliert.

$R_f = 0.28$ (PE:EE 90:10)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.25 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.2$ Hz, 3 H, 2''-H), 1.28 (t, $^3J_{2',1'} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 2.46 (dddd, $^3J_{4a,4b} = 15.9$ Hz, $^3J_{4a,5} = 7.6$ Hz, $^4J_{4a,2} = 7.1$ Hz, $^3J_{4a,3} = 1.6$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.66 (dddd, $^3J_{4b,4a} = 15.9$ Hz, $^3J_{4b,5} = 7.3$ Hz, $^4J_{4b,2} = 7.2$ Hz, $^3J_{4b,3} = 1.5$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.17 (ddd, $^3J_{5,1'} = 8.2$ Hz, $^3J_{5,4b} = 7.3$ Hz, $^3J_{5,4a} = 7.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.17 (m, 4 H, 1''-H), 5.18 (dd, $^2J_{2'a,2'a} = 4.9$ Hz, $^3J_{2'b,1'} = 1.0$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 5.20 (dd, $^2J_{2'b,2'a} = 4.9$ Hz, $^3J_{2'b,1'} = 1.3$ Hz, 1 H, 2'-H_b), 5.78-5.84 (m, 1 H, 1'-H), 5.86 (ddd, $^3J_{3,2} = 15.6$ Hz, $^3J_{3,4a} = 1.6$ Hz, $^3J_{3,4b} = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H), 6.86 (ddd, $^3J_{2,3} = 15.6$ Hz, $^4J_{2,4b} = 7.2$ Hz, $^4J_{2,4a} = 7.1$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.2 (C-2''), 34.3 (C-4), 48.9 (C-5), 60.3 (C-1''), 60.9 (C-1'), 118.1 (C-2'), 123.5 (C-3), 134.7 (C-1'), 144.9 (C-2), 166.2 (C-1), 172.7 (C-6).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 249.10971 (C₁₂H₁₈O₄Na) [(M+Na)⁺], Ber.: 249.10973 (C₁₂H₁₈O₄Na) [(M+Na)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2984, 2343, 1718 (C=O), 1656, 1447, 1369, 1264, 1213, 1156, 1095, 1035 (*E* -CH=CH-), 989, 925, 859, 711.

7. 2. 2. Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **1** unter Verwendung eines chiralen Auxiliars

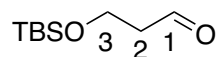
Die Synthese des Diols **2** als chirales Auxiliar aus (+)-L-Weinsäuredimethylester (**15**) und die sich anschließende Hydroborierung wurden nach literaturbekannten Vorschriften durchgeführt.^[6-8] Die darauf folgende dreistufige Ein-Topf-Synthesesequenz wurde nach einer von *Dietrich Böse* etablierten Vorschrift durchgeführt.^[11] Die Trennung der diastereomeren Allylalkohole **16** erfolgte mit Hilfe einer MPLC bei einem Lösungsmittel-Verhältnis von 93:07 (PE:EE) (Säule: ‚Lacy‘).

Allgemeine Vorschrift C: Allyladdition

In einem Rundkolben wurde der Allylalkohol **16a** oder **16b** vorgelegt (1.00 Äquiv.) und in CH₂Cl₂ gelöst (0.5 mL/mmol **16**). Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 2.00 Äquivalente des Aldehyds langsam hinzugefügt. Anschließend wurde der Kolben mit einem Deckel und Parafilm gut verschlossen und bis zum vollständigen Umsatz gerührt (Kontrolle mittels DC). Das Lösungsmittel wurde nach beendeter Reaktion unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **221** säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift D: TEMPO/BAIB Oxidation

In einem Rundkolben wurden 1.00 Äquivalente des entsprechenden Diols **221** vorgelegt und in 4.00 mL Dichlormethan gelöst. Es wurden 4.00 Äquivalente BAIB und 0.05 Äquivalente TEMPO^[464, 465] hinzugefügt und der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt (Kontrolle mittels DC). Die Reaktion wurde mit einer Mischung aus gesättigter NaHCO₃- und 10 %iger Na₂S₂O₃-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal

In einem sekurierten 250 mL Schlenkkolben wurden 1.90 g (9.98 mmol, 1.00 Äquiv.) 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol in 30.0 mL trockenem CH_2Cl_2 vorgelegt und mit 4.66 g (11.0 mmol, 1.10 Äquiv.) *Dess-Martin*-Periodinan (DMP) versetzt. Der Ansatz wurde 2.5 h lang bei RT gerührt (Umsatzkontrolle mittels DC). Nach beendeter Reaktion wurden 30.0 mL 10 %ige NaHCO_3 -Lösung hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Celite abfiltriert (Elution mit Essigsäureethylester). Die Phasen wurden getrennt und mit zweimal 60.0 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde vorsichtig bei 30 °C unter vermindertem Druck entfernt (Minimaldruck 100 mbar). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Pentan: Et_2O 95:05). Das Produkt wurde als klares farbloses Öl isoliert (1.70 g, 9.04 mmol, 91 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[460]

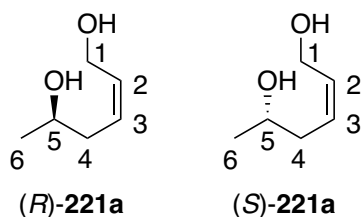
$R_f = 0.24$ (*n*-Pentan: Et_2O 95:05)

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.06 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.59 (dt, $^3J_{2,3} = 6.0$ Hz, $^3J_{2,1} = 2.1$ Hz, 2 H, 2-H), 3.99 (t, $^3J_{3,2} = 6.0$ Hz, 2 H, 3-H), 9.80 (t, $^3J_{1,2} = 2.1$ Hz, 1 H, 1-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.2 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.8 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$], 46.6 (C-2), 57.4 (C-3), 202.0 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 189.1305 ($\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, Ber.: 189.1305 ($\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956, 2929, 2858 (-CHO), 1729, 1472, 1390, 1362, 1255, 1095, 1006, 971, 939, 833, 775.

(2Z,5R)- und (2Z,5S)-Hex-2-en-1,5-diol (221a)

Die Diole **221a** wurden nach der allgemeinen Vorschrift C hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 360 mg (0.67 mmol, 1.00 Äquiv.) Allylboronsäureester **16a** mit 98.0 mg (2.21 mmol, 3.30 Äquiv.) Acetaldehyd umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 394 mg (0.74 mmol, 1.00 Äquiv.) Allylboronsäureester **16b** und 107 mg (2.44 mmol, 3.30 Äquivalenten) Acetaldehyd eingesetzt. Die Produkte wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 50:50) als farbloses Öl gewonnen, wobei in diesem Fall die Entfernung des Lösungsmittels bei 30 °C und einem Minimaldruck von 100 mbar erfolgte [(*R*): 67.0 mg, 0.58 mmol, 87 %; (*S*): 74.0 mg, 0.63 mmol, 86 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[460]

R_f = 0.10 (PE:EE 50:50)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.24 (d, ³J_{6,5} = 6.2 Hz, 3 H, 6-H), 1.97 (brs, 2 H, OH), 2.25 (m, 1 H, 4-H_a), 2.31 (dddd, ²J_{4b,4a} = 14.0 Hz, ³J_{4b,3} = 7.3 Hz, ³J_{4b,5} = 4.3 Hz, ⁴J_{4b,2} = 1.4 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.87 (dq, ³J_{5,4a} = 7.6 Hz, ³J_{5,6} = 6.2 Hz, ³J_{5,4b} = 4.3 Hz, 1 H, 5-H), 4.12 (dd, ²J_{1a,1b} = 12.3 Hz, ³J_{1a,2} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H_a), 4.21 (dd, ²J_{1b,1a} = 12.3 Hz, ³J_{1b,2} = 7.3 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.65 (m, 1 H, 3-H), 5.88 (ddd, ²J_{2,3} = 10.7 Hz, ³J_{2,1b} = 7.3 Hz, ³J_{2,1a} = 6.8 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 23.2 (C-6), 36.8 (C-4), 57.8 (C-1), 66.9 (C-5), 129.3 (C-3), 131.5 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 117.0910 (C₆H₁₃O₂) [(M+H)⁺], Ber.: 117.0910 (C₆H₁₃O) [(M+H)⁺].

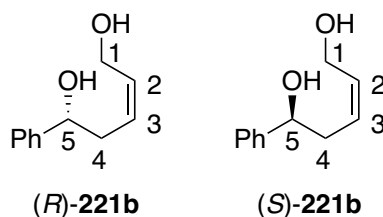
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3314 (OH), 3020 (OH), 2969, 2928, 1738, 1655, 1421, 1375, 1317, 1217, 1125, 1076, 1044, 1007, 940, 844, 813.

(R)-221a: $[\alpha]_D^{20} = -40$ (c = 0.25, CHCl₃)

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -15.0$ (c = 0.20, CHCl₃)^[460]

(S)-221a: $[\alpha]_D^{20} = +42$ (c = 0.25, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +19.0$ (c = 0.19, CHCl₃)^[460]

(2Z,5R)- und (2Z,5S)-5-Phenylpent-2-en-1,5-diol (221b)

Die Diole **221b** wurden nach der allgemeinen Vorschrift C hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 31.0 mg (58.0 μ mol, 1.00 Äquiv.) Allylboronsäureester **16b** mit 12 mg (116 μ mol, 2.00 Äquiv.) Benzaldehyd umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 11 mg (20.6 μ mol, 1.00 Äquiv.) Allylboronsäureester **16a** und 5.00 mg (41.2 μ mol, 2.00 Äquivalenten) Benzaldehyd eingesetzt. Die Produkte wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 70:30) als farbloses Öl gewonnen [(*R*): 10.1 mg, 0.06 mmol, 95 %; (*S*): 3.30 mg, 0.02 mmol, 93 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[9]

$R_f = 0.17$ (PE:EE 70:30)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.52 (dddd, $^3J_{4a,4b} = 14.0$ Hz, $^3J_{4a,3} = 7.3$ Hz, $^3J_{4a,5} = 4.7$ Hz, $^4J_{4a,2} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.63 (dddd, $^3J_{4b,4a} = 14.0$ Hz, $^3J_{4b,3} = 8.5$ Hz, $^3J_{4b,5} = 7.8$ Hz, $^4J_{4b,2} = 1.0$ Hz, 1 H, 4-H_b), 4.05 (ddd, $^3J_{1a,1b} = 12.2$ Hz, $^3J_{1a,2} = 7.1$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.2$ Hz, 1 H, 1-H_a), 4.14 (m, 1 H, 1-H_b), 4.76 (dd, $^3J_{5,4b} = 7.8$ Hz, $^3J_{5,4a} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 5.64 (dddt, $^3J_{3,2} = 11.1$ Hz, $^3J_{3,4a} = 8.5$ Hz, $^3J_{3,4b} = 7.3$ Hz, $^4J_{5,1} = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.87 (dtt, $^3J_{2,3} = 11.1$ Hz, $^3J_{2,1} = 7.1$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.0$ Hz, 1 H, 2-H), 7.30 (m, 5 H, arom.-H).

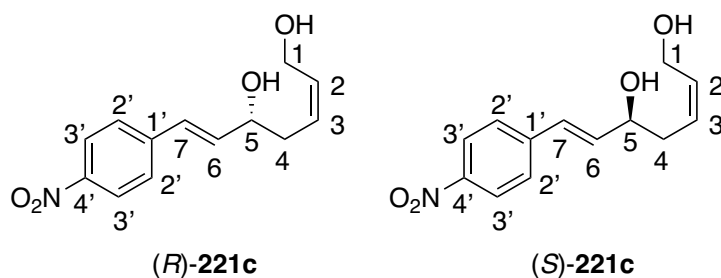
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 37.2 (C-4), 57.0 (C-1), 73.1 (C-5), 125.8 (arom.-C), 127.7 (arom.-C), 128.5 (arom.-C), 128.8 (C-3), 131.7 (C-2), 143.9 (C_{quart.}).

HPLC (Chiralpak IC, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 200$ nm): t_R [(*S*)-**221b**] = 13.1 min, t_R [(*R*)-**221b**] = 14.1 min. [(*R*): 99 % *ee*; (*S*): 94 % *ee*]

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 160 (5) [(M-H₂O)⁺], 142 (52) [(M-2H₂O)⁺], 105 (100) [C₇H₅O⁺], 77 (68) [C₆H₅⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3393 (OH), 3027 (OH), 2938, 1705, 1603, 1446, 1364, 1318, 1231, 1075, 1031, 1001, 968, 759, 733, 700.

(<i>R</i>)- 221b : $[\alpha]_D^{20} = +108$ (c = 1.10, CHCl ₃)	Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +115.4$ (c = 1.27, CHCl ₃) ^[9]
(<i>S</i>)- 221b : $[\alpha]_D^{20} = -112$ (c = 0.95, CHCl ₃)	Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -114.0$ (c = 2.23, CHCl ₃) ^[9]

(2Z,5R,6E)- und (2Z,5S,6E)-7-(4-Nitrophenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol (221c)

Die Diole **221c** wurden nach der allgemeinen Vorschrift C hergestellt. Dazu wurden für das (R)-Enantiomer 81.0 mg (0.15 mmol, 1.00 Äquiv.) Allylboronsäureester **16b** mit 81.0 mg (0.45 mmol, 3.00 Äquiv.) *p*-Nitrozimtaldehyd umgesetzt. Für das (S)-Enantiomer wurden 28.0 mg (52.4 μ mol, 1.00 Äquiv.) Allylboronsäureester **16a** und 28.0 mg (157 μ mol, 3.00 Äquivalenten) *p*-Nitrozimtaldehyd eingesetzt. Die Produkte wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 70:30) als farblose Feststoffe gewonnen [(R): 15.0 mg, 0.06 mmol, 41 %; (S): 8.00 mg, 0.03 mmol, 60 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[460]

R_f = 0.17 (PE:EE 70:30)

Smp.: 84–86 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.83 (brs, 1 H, OH), 2.30 (brs, 1 H, OH), 2.50 (m, 2 H, H-4), 4.17 (ddd, $^2J_{1a,1b}$ = 12.4 Hz, $^3J_{1a,2}$ = 6.8 Hz, $^4J_{1a,3}$ = 1.1 Hz, 1 H, 1-H_a), 4.23 (ddd, $^2J_{1b,1a}$ = 12.4 Hz, $^3J_{1b,2}$ = 7.1 Hz, $^4J_{1b,3}$ = 1.3 Hz, 1 H, 1-H_b), 4.43 (m, 1 H, 5-H), 5.69 (m, 1 H, 3-H), 5.94 (m, 1 H, 2-H), 6.45 (dd, $^3J_{6,7}$ = 15.9 Hz, $^3J_{6,5}$ = 5.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.72 (dd, $^3J_{7,6}$ = 15.9 Hz, $^4J_{7,5}$ = 1.4 Hz, 1 H, 7-H), 7.51 (m, 2 H, arom.-H), 8.19 (m, 2 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 35.2 (C-4), 57.9 (C-1), 70.9 (C-5), 124.1 (arom.-C), 127.0 (arom.-C), 128.1 (C-7), 128.3 (C-3), 132.2 (C-2), 136.4 (C-6), 143.1 (C-1'), 147.0 (C-4').

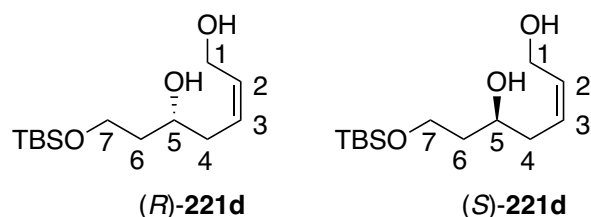
HPLC (Chiralpak IC, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 200 nm): t_R [(S)-**221c**] = 31.0 min, t_R [(R)-**221c**] = 35.6 min. [(R): 91 %ee; (S): 97 %ee]

(R)-**221c**: $[\alpha]_D^{20}$ = +134 (c = 1.00, CHCl₃)

Lit. $[\alpha]_D^{20}$ = +129.3 (c = 0.99, CHCl₃)^[460]

(S)-**221c**: $[\alpha]_D^{20}$ = -129 (c = 1.00, CHCl₃)

Lit. $[\alpha]_D^{20}$ = -114.7 (c = 0.48, CHCl₃)^[460]

(2Z,5R)- und (2Z,5S)-7-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]hept-2-en-1,5-diol (221d)

Die Diole **221d** wurden nach der allgemeinen Vorschrift C hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 1.36 g (2.54 mmol, 1.00 Äquiv.) Allylboronsäureester **16b** mit 958 mg (7.64 mmol, 3.00 Äquiv.) 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 200 mg (0.37 mmol, 1.00 Äquiv.) Allylboronsäureester **16a** und 141 mg (1.12 mmol, 3.00 Äquivalenten) 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal eingesetzt. Die Produkte wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 70:30) als farblose Öle gewonnen [(*R*): 574 mg, 2.20 mmol, 86 %, (*S*): 97.0 mg, 0.37 mmol, quant.]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[460]

$R_f = 0.08$ (PE:EE 80:20)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.08 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.64 (m, 1 H, 6-H_a), 1.74 (dddd, $^2J_{6b,6a} = 14.0$ Hz, $^3J_{6b,7a} = 10.0$ Hz, $^3J_{6b,5} = 9.4$ Hz, $^3J_{6b,7b} = 4.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.23 (dddd, $^2J_{4a,4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{4a,3} = 7.4$ Hz, $^3J_{4a,5} = 4.2$ Hz, $^3J_{4a,2} = 1.4$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.37 (dddd, $^2J_{4b,4a} = 13.6$ Hz, $^3J_{4b,5} = 8.2$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.4$ Hz, $^3J_{4b,2} = 1.2$ Hz, 1 H, 4-H_b), 2.59 (brs, 1 H, 5-OH), 3.83 (ddd, $^2J_{7a,7b} = 10.4$ Hz, $^3J_{7a,6b} = 10.0$ Hz, $^3J_{7a,6a} = 3.3$ Hz, 1 H, 7-H_a), 3.88 (m, 1 H, 5-H), 3.90 (m, 1 H, 7-H_b), 4.06 (ddd, $^2J_{1b,1a} = 12.5$ Hz, $^3J_{1b,2} = 8.5$ Hz, $^3J_{1b,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H_b), 4.19 ($^2J_{1a,1b} = 12.5$ Hz, $^3J_{1a,2} = 7.3$ Hz, $^3J_{1a,3} = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H_a), 5.67 (dddd, $^2J_{2,3} = 11.0$ Hz, $^3J_{2,1b} = 8.5$ Hz, $^3J_{2,1a} = 7.3$ Hz, $^3J_{2,4a} = 1.4$ Hz, $^3J_{2,4b} = 1.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.91 (dddd, $^2J_{3,2} = 11.0$ Hz, $^3J_{3,4a} = 7.4$ Hz, $^3J_{3,4b} = 7.4$ Hz, $^3J_{3,1a} = 1.3$ Hz, $^3J_{3,1b} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.7 [Si(CH₃)₂], 18.1 [SiC(CH₃)₃], 25.8 [SiC(CH₃)₃], 35.2 (C-4), 37.8 (C-6), 57.6 (C-1), 63.1 (C-7), 71.2 (C-5), 129.4 (C-2), 131.4 (C-3).

MS (ESI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 283.4 (C₁₃H₂₈NaO₃Si⁺) [(M+Na)⁺], Ber.: 283.4 (C₁₃H₂₈NaO₃Si⁺) [(M+Na)⁺].

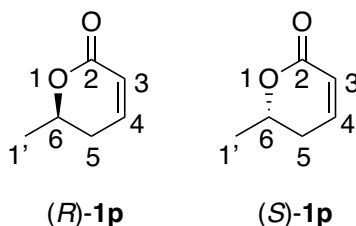
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3343 (OH), 2930 (OH), 2858, 1472, 1389, 1362, 1254, 1087, 1006, 939, 833 (E -CH =CH-), 774, 723, 663.

(*R*)-**221d**: $[\alpha]_D^{20} = +4$ (c = 1.00, CHCl₃)

Lit. $[\alpha]_D^{20} = +3.1$ (c = 1.00, CHCl₃)^[460]

(*S*)-**221d**: $[\alpha]_D^{20} = -3$ (c = 1.00, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -4.6$ (c = 0.81, CHCl₃)^[460]

(R)- und (S)-6-Methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1p)

Die Lactone **1p** wurden nach der allgemeinen Vorschrift D hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 63.0 mg (0.54 mmol, 1.00 Äquiv.) (2*Z*,5*R*)-Hex-2-en-1,5-diol (**221a**) mit 699 mg (2.17 mmol, 4.00 Äquiv.) BAIB und 4.20 mg (5.00 mol%) TEMPO umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 70.0 mg (0.60 mmol, 1.00 Äquiv.) (2*Z*,5*R*)-Hex-2-en-1,5-diol (**221a**), 776 mg (2.41 mmol, 4.00 Äquiv.) BAIB und 4.70 mg (5.00 mol%) TEMPO eingesetzt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 70:30) als farbloses Öl gewonnen, wobei in diesem Fall die Entfernung des Lösungsmittels bei 30 °C und einem Minimaldruck von 100 mbar erfolgte [(*R*): 32.0 mg, 0.29 mmol, 53 %; (*S*): 36.0 mg, 0.32 mmol, 53 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[460]

$R_f = 0.33$ (PE:EE 50:50)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.44 (d, $^3J_{1',6} = 6.4$ Hz, 3 H, 1'-H), 2.34 (m, 2 H, 5-H), 4.58 (dq, $^3J_{6,5a} = 10.9$ Hz, $^3J_{6,1'} = 6.4$ Hz, $^3J_{6,5b} = 4.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.03 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.5$ Hz, $^3J_{4,5a} = 5.9$ Hz, $^3J_{4,5b} = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 20.8 (C-1'), 31.0 (C-5), 74.4 (C-6), 121.4 (C-4), 144.9 (C-3), 164.5 (C-2).

GC (FS-Lipodex G, 25 m * 0.25 mm, 60 °C-5 min, 5 °C/min auf 150 °C-5 min, H₂, FID: t_R [(*S*)-**1p**] = 14.8 min, t_R [(*R*)-**1p**] = 15.0 min). [(*R*): > 99 %ee, (*S*): 98 %ee]

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 113.0597 (C₆H₉O₂) [(M+H)⁺], Ber.: 113.0597 (C₆H₉O) [(M+H)⁺].

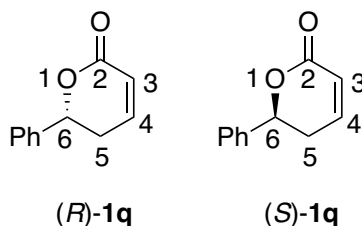
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3457, 3017, 2971, 1721 (C=O), 1435, 1368, 1229, 1216, 1109, 1093, 1052, 996, 955, 887, 849, 813.

(*R*)-**1p**: $[\alpha]_D^{20} = -282$ (c = 1.10, CHCl₃)

Lit. $[\alpha]_D^{20} = +156.8$ (c = 0.49, CHCl₃)^[460]

(*S*)-**1p**: $[\alpha]_D^{20} = +260$ (c = 1.00, CHCl₃)

Lit. $[\alpha]_D^{20} = -160.1$ (c = 0.51, CHCl₃)^[460]

(R)- und (S)-6-Phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1q)

Die Lactone **1q** wurden nach der allgemeinen Vorschrift D hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 6.00 mg (33.7 μmol , 1.00 Äquiv.) (2*Z*,5*R*)-5-Phenylpent-2-en-1,5-diol (**221b**) mit 43.0 mg (0.13 mmol, 4.00 Äquiv.) BAIB und 300 μg (5.00 mol%) TEMPO umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 2.00 mg (11.2 μmol , 1.00 Äquiv.) (2*Z*,5*R*)-5-Phenylpent-2-en-1,5-diol (**221b**), 14.0 mg (44.9 μmol , 4.00 Äquiv.) BAIB und 100 μg (5.00 mol%) TEMPO eingesetzt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 70:30) als farbloser Feststoff gewonnen [(*R*): 3.20 mg, 0.02 mmol, 61 %; (*S*): 1.60 mg, 0.01 mmol, 92 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. ^[221]
[510]

$R_f = 0.30$ (PE:EE 70:30)

Smp.: 55–59 °C

Lit.: 56–58 °C^[221]

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.65 (m, 2 H, 5-H), 5.46 (dd, $^3J_{6,5a} = 11.5$ Hz, $^3J_{6,5b} = 4.4$ Hz, 1 H, 6-H), 6.15 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, $^4J_{3,5a} = 2.6$ Hz, $^4J_{3,5b} = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 6.97 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{4,5a} = 5.8$ Hz, $^3J_{4,5b} = 2.6$ Hz, 1 H, 4-H), 7.40 (m, 5 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 31.7 (C-5), 79.3 (C-6), 121.8 (C-3), 126.1 (arom.-C), 128.6 (arom.-C), 128.7 (arom.-C), 138.5 (C_{quart.}), 144.8 (C-4), 164.1 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 174 (5) [M^+], 77 (54) [$C_6H_5^+$].

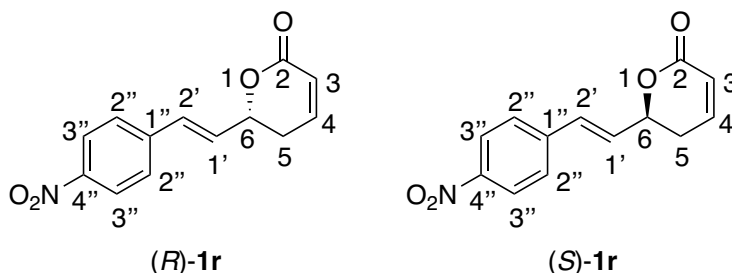
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3457, 3017, 2942, 2971, 1740 (C=O), 1724, 1495, 1457, 1416, 1378, 1285, 1231, 1217, 1179, 1166, 1060, 1031, 1022, 1000, 974, 957, 925, 910, 844, 814, 760, 701, 662.

(R)-1q: $[\alpha]_D^{20} = +86$ (c = 0.10, CHCl₃)

Lit.: $[\alpha]_D = +56$ (c = 0.08, CHCl₃)^[511]

Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +172.3$ (c = 0.20, CHCl₃)^[510]

(S)-1q: $[\alpha]_D^{20} = -90$ (c = 0.10, CHCl₃)

(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-(4-Nitrostyryl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (1*r*)

Die Lactone **1r** wurden nach der allgemeinen Vorschrift D hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer wurden 13.0 mg (52.2 μ mol, 1.00 Äquiv.) (2*Z*,5*R*,6*E*)-7-(4-Nitrophenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol (**221c**) mit 69 mg (0.21 mmol, 4.00 Äquiv.) BAIB und 400 μ g (0.05 Äquiv.) TEMPO umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 7.4 mg (29.7 μ mol, 1.00 Äquiv.) (2*Z*,5*R*,6*E*)-7-(4-Nitrophenyl)hepta-2,6-dien-1,5-diol (**221c**), 38 mg (0.12 mmol, 4.00 Äquiv.) BAIB und 200 μ g (0.05 Äquiv.) TEMPO eingesetzt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 75:25) als gelber Feststoff gewonnen [(*R*): 10.0 mg, 0.04 mmol, 82 %; (*S*): 5.00 mg, 0.02 mmol, 73 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[460]

R_f = 0.18 (PE:EE 60:40)

Smp.: 123-127 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.59 (m, 2 H, 5-H), 5.16 (dddd, $^3J_{6,5a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{6,1'}$ = 5.6 Hz, $^3J_{6,5b}$ = 4.6 Hz, $^4J_{6,2'}$ = 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 6.12 (ddd, $^3J_{3,4}$ = 9.7 Hz, $^4J_{3,5b}$ = 2.5 Hz, $^4J_{3,5a}$ = 1.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.44 (dd, $^3J_{1',2'}$ = 15.9 Hz, $^3J_{1',6}$ = 5.6 Hz, 1 H, 1'-H), 6.84 (dd, $^3J_{2',1'}$ = 15.9 Hz, $^4J_{2',6}$ = 1.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.95 (ddd, $^3J_{4,3}$ = 9.7 Hz, $^3J_{4,5a}$ = 5.6 Hz, $^3J_{4,5b}$ = 2.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.54 (m, 2 H, arom.-H), 8.21 (m, 2 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 29.7 (C-5), 77.0 (C-6), 121.8 (C-3), 124.1 (arom.-C), 127.3 (arom.-C), 130.3 (C-1'), 130.5 (C-2'), 142.2 (C-1''), 144.3 (C-4), 147.4 (C-4''), 163.3 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 245 (12) [M⁺], 217 (21) [(M-CO)⁺], 149 (36) [C₈H₇NO₂⁺], 68 (100) [C₄H₄O⁺].

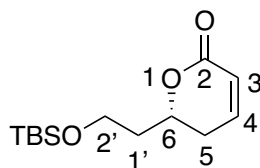
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3804, 3457, 3017, 2971, 2947, 2866, 2575, 2443, 2246, 2132, 1980, 1747 (C=O), 1593 (C-NO₂), 1511, 1436, 1367, 1286, 1213, 1107, 1092 (*E*-CH=CH-), 1006, 970, 907, 823, 810, 787, 742, 718, 692, 666.

(*R*)-**1r**: $[\alpha]_D^{20}$ = +192 (c = 1.05, CHCl₃)

Lit. $[\alpha]_D^{20}$ = +196.2 (c = 1.03, CHCl₃)^[460]

(*S*)-**1r**: $[\alpha]_D^{20}$ = -197 (c = 1.00, CHCl₃)

Lit. $[\alpha]_D^{20}$ = -191.6 (c = 1.04, CHCl₃)^[460]

(6*R*,1'*E*)- und (6*S*,1'*E*)-6-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (1*s*)**(*R*)-1*s***

Die Lactone **1s** wurden nach der allgemeinen Vorschrift D hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer wurden 177 mg (0.68 mmol, 1.00 Äquiv.) (2*Z*,5*R*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hept-2-en-1,5-diol (**221d**) mit 876 mg (2.72 mmol, 4.00 Äquiv.) BAIB und 5.30 mg (5.00 mol%) TEMPO umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 60.0 mg (0.23 mmol, 1.00 Äquiv.) (2*Z*,5*R*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hept-2-en-1,5-diol (**221d**), 297 mg (0.92 mmol, 4.00 Äquiv.) BAIB und 1.80 mg (5.00 mol%) TEMPO eingesetzt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 90:10) als farbloses Öl gewonnen [(*R*): 152 mg, 0.59 mmol, 87 %; (*S*): 46.0 mg, 0.18 mmol, 78 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[460]

R_f = 0.18 (PE:EE 60:40)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.06 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.85 (dddd, ²*J*_{1'a,1'b} = 14.0 Hz, ³*J*_{1'a,2'b} = 8.3 Hz, ³*J*_{1'a,2'a} = 5.4 Hz, ³*J*_{1'a,6} = 4.6 Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.00 (dddd, ²*J*_{1'b,1'a} = 14.0 Hz, ³*J*_{1'b,6} = 7.9 Hz, ³*J*_{1'b,2'a} = 5.3 Hz, ³*J*_{1'b,2'b} = 4.9 Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.39 (m, 2 H, 5-H), 3.77 (ddd, ²*J*_{2'a,2'b} = 10.5 Hz, ³*J*_{2'a,1'a} = 5.4 Hz, ³*J*_{2'a,1'b} = 5.3 Hz, 1 H, 2'-H_a), 3.83 (ddd, ²*J*_{2'b,2'a} = 10.5 Hz, ³*J*_{2'b,1'a} = 8.3 Hz, ³*J*_{2'b,1'b} = 4.9 Hz, 1 H, 2'-H_b), 4.62 (m, 1 H, 6-H), 6.03 (dt, ³*J*_{3,4} = 9.8 Hz, ⁴*J*_{3,5} = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.89 (m, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [Si(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₂], 25.9 [SiC(CH₃)₂], 29.6 (C-5), 37.8 (C-1'), 58.5 (C-2'), 75.1 (C-6), 121.5 (C-3), 145.2 (C-4), 164.4 (C-2).

HPLC (Chiralpak IA, *n*-Heptan/*i*PrOH 99:01, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 205 nm): t_R [(*S*)-**1s**] = 20.0 min, t_R [(*R*)-**1s**] = 22.5 min. [(*R*): 94 %ee; (*S*): 93 %ee]

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 257.1568 (C₁₃H₂₅O₃Si) [(M+H)⁺], Ber.: 257.1568 (C₁₃H₂₅O₃Si) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954, 2929, 2885, 2857, 1721 (C=O), 1472, 1424, 1389, 1362, 1250 (C-O), 1180, 1155, 1085, 1039, 1007, 960, 914, 835, 815, 775, 722, 662.

(*R*)-**1s**: [α]_D²⁰ = +42 (c = 1.11, CHCl₃)

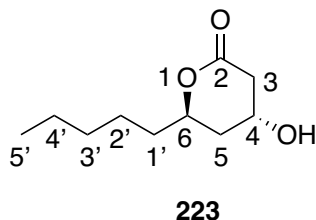
Lit.: [α]_D²⁰ = +44.9 (c = 0.98, CHCl₃)^[460]

(*S*)-**1s**: [α]_D²⁰ = -52 (c = 1.11, CHCl₃)

Lit.: [α]_D²⁰ = -47.3 (c = 1.24, CHCl₃)^[460]

7. 2. 3. Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone 1 unter Verwendung einer Desoxy-ribose-5-phosphat Aldolase (DERA)

(*R*)-4-Hydroxy-6-pentyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on (223)



A) DERA-Reaktion:

In einem Erlenmeyerkolben wurden 124 μL (1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) Hexanal in 10.0 mL TEA-Puffer (0.100 M, pH 7.00), gelöst. Es wurden 112 μL (2.00 mmol, 2.00 Äquiv.) Acetaldehyd hinzugefügt. Anschließend wurden 1.30 mL DERA_{EC}-Rohzelleextrakt hinzugefügt (Rohextrakt: 1.00 g BL21 DERA Zellen auf 5.00 mL TEA-Puffer). Das Gemisch wurde gut verschlossen bei 25 °C und 160 rpm geschüttelt. Nach 2 h und 6 h wurde zusätzlich 1.00 Äquiv. Acetaldehyd hinzugefügt. Die Kontrolle des Reaktionsverlaufs erfolgte mittels GC. Nach beendeter Reaktion wurde das Enzym durch die Zugabe von Aceton denaturiert und das Gemisch in 50 mL Reaktionsgefäße gegeben und bei Raumtemperatur kurz abzentrifugiert. Es wurde mit Diethylether extrahiert und bei 30 °C unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde sofort in die BAIB/TEMPO Oxidation eingesetzt.

B) TEMPO/BAIB Oxidation:

Das DERA-Rohprodukt (430 mg) wurde in 7.50 mL CH_2Cl_2 gelöst und 2.90 g (9.14 mmol, 4.00 Äquiv.) BAIB wurden hinzugefügt. Es wurden 17.0 mg (0.150 mmol, 5.00 mol%) TEMPO hinzugefügt und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC Kontrolle) wurde mit ges. NaHCO_3 - und 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gequenchet. Es wurde mit dreimal Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei 30 °C und einem Minimaldruck von 100 mbar entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan:Et₂O 50:50). Das Produkt wurde als klares farbloses Öl gewonnen (über 2 Stufen: 32.0 mg, 0.17 mmol, 17 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[466]

$R_f = 0.18$ (PE:EE 50:50)

¹H-NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.90 (t, $^3J_{5',4'} = 6.8$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.14-1.47 (m, 5 H, 2'-H_a, 4'-H, 3'-H), 1.46-1.67 (m, 2 H, 5-H_a, 2'-H_b), 1.66-1.82 (m, 1 H, 5-H_b), 1.82-2.03 (m, 2 H, 1'-H), 2.62 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 17.7$ Hz, $^3J_{3a,4a} = 3.9$ Hz, $^3J_{3a,4b} = 1.7$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.74 (dt, $^2J_{3b,3a} = 17.7$ Hz, $^3J_{3b,4} = 5.1$ Hz, 1 H, 3-H_b), 4.39 (m, 1 H, 4-H), 4.61-4.80 (m, 1 H, 6-H).

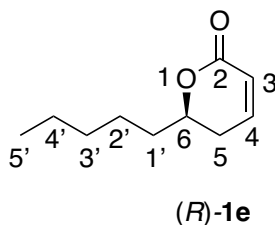
¹³C-NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 14.0 (C-5'), 22.5 (C-4'), 24.5 (C-2'), 31.6 (C-2'), 35.5 (C-5), 36.0 (C-1'), 38.7 (C-3), 62.9 (C-4), 75.8 (C-6), 170.4 (C-2).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 115 (60) [(M-C₅H₁₁)⁺].

(*R*)-**1r**: $[\alpha]_D^{20} = +31$ (c = 1.1, CHCl₃)

Lit. $[\alpha]_D^{20} = +35.35$ (c = 1.0, CHCl₃)^[466]

(*R*)-6-Pentyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1e)



In einem sekurierten Schlenkkolben wurden in 4.00 mL CH₂Cl₂ 80.0 mg (0.43 mmol, 1.00 Äquiv.) 4-Hydroxy-6-pentyltetrahydro-2H-pyran-2-on (**223**) und 239 µL (1.72 mmol, 4.00 Äquiv.) Triethylamin gelöst und auf -10 °C (NaCl/Eis-Bad) gekühlt. Es wurden 67.0 µL (0.86 mmol, 2.00 Äquiv.) Mesylchlorid hinzugefügt und 4 h lang gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC Kontrolle) wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 75:25). Das Produkt wurde als klares farbloses Öl isoliert (61.0 mg, 0.36 mmol, 84 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[466]

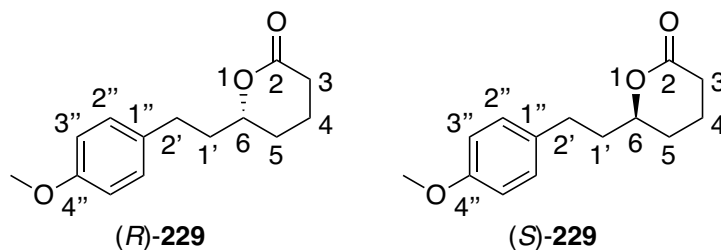
$R_f = 0.10$ (PE:EE 90:10)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.90 (m, 3 H, 5'-H), 1.32 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H), 1.41 (tddt, $^2J_{2'a,2'b} = 10.8$ Hz, $^3J_{2'a,1'} = 7.8$ Hz, $^3J_{2'a,3'} = 5.9$ Hz, $^4J_{2'a,6} = 2.7$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 1.52 (ttd, $^2J_{2'b,2'a} = 10.8$ Hz, $^3J_{2'b,1'} = 5.6$ Hz, $^3J_{2'b,3'} = 2.4$ Hz, 1 H, 2'-H_b), 1.63 (m, 1 H, 1'-H_a), 1.80 (dddd, $^2J_{1'b,1'a} = 13.8$ Hz, $^3J_{1'b,6} = 10.3$ Hz, $^3J_{1'b,2'a} = 7.8$ Hz, $^3J_{1'b,2'b} = 5.6$ Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.33 (m, 2 H, 5-H), 4.42 (ddt, $^3J_{6,1'} = 10.3$ Hz, $^3J_{6,5a} = 7.4$ Hz, $^3J_{6,5b} = 5.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.02 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, $^4J_{3,4a} = 2.5$ Hz, $^4J_{3,5b} = 1.3$ Hz, 1 H, 3-H), 6.88 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{4,5a} = 5.6$ Hz, $^3J_{4,5b} = 3.0$ Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.0 (C-5'), 22.5 (C-4'), 24.5 (C-2'), 29.4 (C-5), 31.6 (C-3'), 34.8 (C-1'), 78.0 (C-6), 121.5 (C-3), 145.0 (C-4), 164.6 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 169.12206 (C₁₀H₁₇O₂) [(M+H)⁺], Ber.: 169.12231 (C₁₀H₁₇O₂) [(M+H)⁺]; Gef.: 191.10398 (C₁₀H₁₇O₂Na) [(M+Na)⁺], Ber.: 191.10425 (C₁₀H₁₇O₂Na) [(M+Na)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2931, 2861, 1714 (C=O), 1467, 1421, 1388, 1342, 1249, 1156, 1118, 1039, 954, 876, 814, 728, 661.

(R)- und (S)-6-(4-Methoxyphenethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (229)¹

Das gesättigte Lacton (6*R*,1'*E*)-6-(4-Methoxystyryl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-**13c**] (20.0 mg, 0.09 mmol, 1.00 Äquiv.) oder (6*R*,1'*E*)-6-(4-Methoxystyryl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on [(*S*)-**13c**] (3.30 mg, 0.02 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in Ethanol gelöst (20 mL/mmol **13c**) und mit 10 Vol% Pd/C versetzt. Anschließend wurde ein mit Wasserstoff gefüllter Hydrierballon aufgesetzt und das Gemisch 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Gemisch säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 70:30). Die Produkte wurden als klare Öle isoliert [(*R*)-**229**: 19.0 mg, 0.08 mmol, 92 %; (*S*)-**229**: 2.50 mg, 0.01 mmol, 72 %].

$R_f = 0.17$ (PE:EE 80:20)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.56 (m, 1 H, 5-H_a), 1.88 (m, 4 H, 4-H_a, 1'-H_a, 1'-H_b, 5-H_b), 2.00 (m, 1 H, 4-H_b), 2.46 (m, 1 H, 2'-H_a), 2.58 (dt, $^2J_{2'b,2'a} = 17.8$ Hz, $^3J_{2'b,1'} = 6.2$ Hz, 2'-H_b), 2.70 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 14.0$ Hz, $^3J_{3a,4a} = 9.0$ Hz, $^3J_{3a,4b} = 7.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.80 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 14.0$ Hz, $^3J_{3b,4b} = 9.4$ Hz, $^3J_{3b,4a} = 5.4$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.26 (ddt, $^3J_{6,5a} = 11.3$ Hz, $^3J_{6,1'} = 7.4$ Hz, $^3J_{6,5b} = 3.5$ Hz, 1 H, 6-H), 6.84 (d, $^3J_{3'',2''} = 8.3$ Hz, 2 H, 3''-H), 7.12 (d, $^3J_{2'',3''} = 8.3$ Hz, 2 H, 2''-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 18.5 (C-1'), 27.9 (C-5), 29.5 (C-2'), 30.2 (C-3), 37.7 (C-4), 55.3 (OCH₃), 79.4 (C-6), 113.9 (C-3''), 129.4 (C-2''), 133.1 (C-1''), 157.4 (C-4''), 171.9 (C-2).

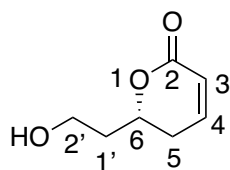
MS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 257.4 (C₁₄H₁₈O₄Na) [(M+Na)⁺], Ber.: 257.1 (C₁₄H₁₈O₄Na) [(M+Na)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928, 1731 (C=O), 1612, 1512, 1464, 1241, 1177, 1048, 929, 820, 530.

(*R*)-**229**: $[\alpha]_D^{20} = -187$ (c = 1.62, CHCl₃)

(*S*)-**229**: $[\alpha]_D^{20} = +212$ (c = 0.38, CHCl₃)

¹ Hergestellt von Dennis Schröder

(R)-6-(2-Hydroxyethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (1v)**(R)-1v**

Zu einer auf 0 °C (Wasser/Eis-Bad) gekühlten Lösung des Lactons (R)-6-(2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(R)-**1s**] (105 mg, 0.410 mmol, 1.00 Äquiv.) in 5.00 mL CH₂Cl₂ wurde BF₃ · OEt₂ (145 mg, 1.03 mmol, 2.50 Äquiv) hinzugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz zu verzeichnen war (DC-Kontrolle) wurde mit einer ges. NaHCO₃-Lösung beendet und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 30 °C und einem Minimaldruck von 100 mbar entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂:MeOH 95:05). Das Produkt **1v** wurde als klares, farbloses Öl isoliert (53.0 mg, 0.37 mmol, 91 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[460]

R_f = 0.27 (CH₂Cl₂:MeOH 95:5)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.88 (dddd, ²J_{1'a,1'b} = 14.0 Hz, ³J_{1'a,2'b} = 8.3 Hz, ³J_{1'a,2'a} = 5.4 Hz, ³J_{1'a,6} = 4.6 Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.00 (dddd, ²J_{1'b,1'a} = 14.0 Hz, ³J_{1'b,6} = 9.4 Hz, ³J_{1'b,2'a} = 5.3 Hz, ³J_{1'b,2'b} = 4.9 Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.38 (m, 2 H, 5-H), 2.87 (brs, 1 H, OH), 3.78 (ddd, ²J_{2'a,2'b} = 10.5 Hz, ³J_{2'a,1'a} = 5.4 Hz, ³J_{2'a,1'b} = 5.3 Hz, 1 H, 2'-H_a), 3.86 (ddd, ²J_{2'b,2'a} = 10.5 Hz, ³J_{2'b,1'a} = 8.3 Hz, ³J_{2'b,1'b} = 4.9 Hz, 1 H, 2'-H_b), 4.65 (dddd, ³J_{6,5a} = 14.0 Hz, ³J_{6,1'b} = 9.4 Hz, ³J_{6,5b} = 5.3 Hz, ³J_{6,1'a} = 4.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.99 (ddd, ³J_{3,4} = 9.7 Hz, ⁴J_{6,5a} = 1.8 Hz, ⁴J_{6,5b} = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.90 (ddd, ³J_{4,3} = 9.7 Hz, ³J_{4,5a} = 5.0 Hz, ³J_{4,5b} = 3.3 Hz, 1 H, 4-H).

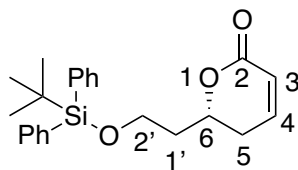
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 29.6 (C-5), 37.3 (C-1'), 58.3 (C-2'), 75.6 (C-6), 121.2 (C-3), 145.2 (C-4), 164.5 (C-2).

MS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 165.3 (C₇H₁₀O₃Na) [(M+Na)⁺], Ber.: 165.1 (C₇H₁₀O₃Na) [(M+Na)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3418 (OH), 2928, 2882, 1695 (C=O), 1391, 1249 (C-O), 1152, 1052, 1011, 957, 912, 871, 816, 730, 555.

(R)-1v: [α]_D²⁰ = +106 (c = 1.0, CHCl₃)

Lit.: [α]_D²⁰ = +119.6 (c = 0.54, CHCl₃)^[460]

(R)-6-(2-[(tert-Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (276)**276**

In einem Schlenkkolben wurden 52.0 mg (0.37 mmol, 1.00 Äquiv.) (R)-6-(2-Hydroxyethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (**1v**) in 4.00 mL CH₂Cl₂ gelöst. Anschließend wurden 62.0 mg (0.91 mmol, 5.00 Äquiv.) Imidazol und 106 mg (0.37 mmol, 1.00 Äquiv.) TBDPSCI hinzugefügt und das Gemisch bei RT bis zu vollständigem Umsatz gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird mit Wasser beendet und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 80:20). Das Produkt wurde als gelbliches Öl isoliert (36.0 mg, 9.47 µmol, 25 %).

R_f = 0.30 (PE:EE)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.05 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.87 (dddd, ²J_{1'a,1'b} = 14.0 Hz, ³J_{1'a,2'b} = 8.3 Hz, ³J_{1'a,2'a} = 5.4 Hz, ³J_{1'a,6} = 4.6 Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.040 (m, 1 H, 1'-H_b), 2.35 (m, 2 H, 5-H), 3.79 (ddd, ²J_{2'a,2'b} = 10.5 Hz, ³J_{2'a,1'a} = 5.4 Hz, ³J_{2'a,1'b} = 5.3 Hz, 1 H, 2'-H_a), 3.91 (ddd, ²J_{2'b,2'a} = 10.5 Hz, ³J_{2'b,1'a} = 8.3 Hz, ³J_{2'b,1'b} = 4.9 Hz, 1 H, 2'-H_b), 4.68 (dddd, ³J_{6,5a} = 14.0 Hz, ³J_{6,1'b} = 9.4 Hz, ³J_{6,5b} = 5.3 Hz, ³J_{6,1'a} = 4.6 Hz, 1 H, 6-H), 6.03 (ddd, ³J_{3,4} = 9.7 Hz, ⁴J_{6,5a} = 1.8 Hz, ⁴J_{6,5b} = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (ddd, ³J_{4,3} = 9.7 Hz, ³J_{4,5a} = 5.0 Hz, ³J_{4,5b} = 3.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.40 (m, 6 H, arom.-H), 7.65 (m, 4 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 19.9 [SiC(CH₃)₃], 26.8 [SiC(CH₃)₃], 29.6 (C-5), 37.7 (C-1'), 59.4 (C-2'), 75.1 (C-6), 121.5 (C-3), 127.7 (C-arom.), 129.7 (C-arom.), 133.4 (C_{ipso}), 135.5 (C-arom.), 144.9 (C-4), 164.3 (C-2).

MS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 403.3 (C₂₃H₂₈O₃SiNa) [(M+Na)⁺], Ber.: 403.2 (C₂₃H₂₈O₃SiNa) [(M+Na)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 398.2151 (C₂₃H₃₂NO₃Si) [(M+NH₄)⁺], Ber.: 398.2146 (C₂₃H₃₂NO₃Si) [(M+NH₄)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064, 3043, 2930, 2854, 1721 (C=O), 1472, 1428, 1389, 1247, 1114, 1081, 960, 815, 737, 700, 487.

(R): [α]_D²⁰ = +33 (c = 1.0, CHCl₃)

(S) Lit.: [α]_D²² = -32.59 0.32, CHCl₃)^[431]

7. 3. Synthese der Isocumarine

Destillation des Cyclopentadiens:

Das Dicyclopentadien wird bei 200 °C und Normaldruck destilliert. Das Produkt wird in einem Kolben aufgefangen, der mit einem Eisbad gekühlt wird.

Allgemeine Vorschrift E: Reaktion der Lactone **1** mit dem Brassard Dien **22**

In einem sekurierten Schlenkkolben wurden 10.0 mol% TiCl_4 und 20.0 mol% AlMe_3 (2 M Lösung in Hexan) in Toluol (2 mL/mmol Lacton) gelöst und 30 min lang bei RT gerührt. Anschließend wurden 1.00 Äquivalente Lacton **1** und 2.50 Äquivalente Brassard Dien **22** zugegeben, wobei sich die Lösung sofort rot färbte. Nach vollständigem Umsatz des Lactons (Kontrolle mittels $^1\text{H-NMR}$) wurden 1.5 Äquivalente TBAF-Lösung (1.0 M Lösung in THF) zugegeben und das Gemisch 30 min lang bei RT gerührt. Anschließend wurden Wasser und Essigsäureethylester zugegeben und weitere 15 min lang bei RT gerührt. Das Gemisch wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt bzw. direkt in die Oxidation mit DDQ eingesetzt.

Allgemeine Vorschrift F: Oxidation mit DDQ

In einem Rundkolben wurden 1.00 Äquivalente der zu oxidierenden Verbindung **234** in Toluol gelöst (4 mL/mmol Edukt). Es wurden 1.3 Äquivalente DDQ zugegeben und das Gemisch 4 h lang bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (Kontrolle mittels DC) wurde das Gemisch mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und 1 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift G: Deprotonierung und Zyklisierung mit LHMDs

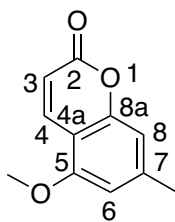
In einem sekurierten Schlenkkolben wurden 1.60 Äquiv. LHMDs bei -78 °C (Aceton/ CO_2 -Bad) in trockenem THF gelöst (10 mL/mmol Edukt **24**) und 1.50 Äquiv. *n*-BuLi zugegeben. Das Gemisch wurde 15 min lang bei -78 °C (Aceton/ CO_2 -Bad) gerührt. Anschließend wurde 1.00 Äquivalent (*E*)-Michael-Produkt (*E*)-**24** zugegeben und das Gemisch für 2 h bei -78 °C gerührt. Das Aceton/ CO_2 -Bad wurde entfernt und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (~14 h). Das Gemisch wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung beendet und mit 1 M HCl auf einen leicht sauren pH-Wert angesäuert (pH ~5.0). Es wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Ergebnisse siehe Tabelle 20).

Tabelle 20. Übersicht über die Reaktion der (*E*)-Michael-Produkte mit LHMDs und die resultierenden Ausbeuten.

Edukt	Ansatzgröße (mmol)	Produkt	Ausbeute (mmol)
(<i>E</i>)- 24e	0.04	5a	91 % (0.04)
(<i>E</i>)- 24f	0.08	5b	90 % (0.07)
(<i>E</i>)- 24b	0.02	5c	93 % (0.02)
(<i>E</i>)- 24d	0.03	5d	88 % (0.03)
(<i>E</i>)- 24d	0.05	5e	93 % (0.05)
(<i>E</i>)- 24g	0.05	5g	quant. (0.05)
(<i>E</i>)- 24h	0.05	5h	quant. (0.05)
(<i>E</i>)- 24i	0.16	5i	88 % (0.14)
(<i>E</i>)- 24j	0.04	5j	85 % (0.03)
(<i>E</i>)- 24	0.05	5r	92 % (0.05)

Synthese der Methoxy-methyl-2H-chromen-2-one 126c und 126d

Nach einer Vorschrift von *Genovese et al.*^[488] wurden in mehreren Mikrowellenröhrchen je 124 mg (1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) 5-Methylresorcin (**266**) und 136 μ L (1.10 mmol, 1.10 Äquiv.) Propiolsäure (**267**) und 62 mg (0.10 mmol, 0.10 Äquiv.) Yb(OTf)₃ vorgelegt und bei 80 °C und 200 W für 2 min in einer Mikrowelle bestrahlt. Die Gemische wurde mit Diethylether verdünnt und mit 1 M HCl angesäuert, bis der orangefarbene Feststoff vollständig gelöst war. Es wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde direkt in die Schützung eingesetzt. Dazu wurde das Rohprodukt in Aceton gelöst (10 mL/mmol Edukt). Es wurden 4.00 Äquivalente K₂CO₃ und 4.00 Äquivalente Dimethylsulfat zugegeben und das Gemisch über Nacht bei 60 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle), wurde über Celite abfiltriert und mit Aceton eluiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan:EE 80:20).

5-Methoxy-7-methyl-2H-chromen-2-on (126d)**126d**

lachsfarbener Feststoff (39 %)

$R_f = 0.3$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 140 °C

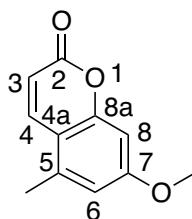
Lit.: 139-142 °C^[512]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.43 (s, 3 H, 7- CH_3), 3.91 (s, 3 H, 5- OCH_3), 6.26 (d, $^3J_{3,4} = 9.6$ Hz, 1 H, 3-H), 6.52 (s, 1 H, 8-H), 6.74 (d, $^3J_{6,8} = 1.5$ Hz, 1 H, 6-H), 8.03 (d, $^3J_{4,3} = 9.6$ Hz, 1 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 22.4 (CH_3 -7), 55.9 (OCH_3 -5), 106.4 (C-8), 107.4 (C-4a), 109.5 (C-6), 113.3 (C-3), 138.6 (C-4), 143.8 (C-7), 155.2 (C-5), 155.9 (C-8a), 161.3 (C-2).

MS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 191.3 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3^+$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, Ber.: 191.2 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3^+$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3457, 3071, 3027, 2971 (C=O), 2949, 2859, 1737 (C=O), 1617, 1564, 1495, 1469, 1457, 1415, 1373, 1344, 1308, 1229, 1217 (C-O), 1200, 1143, 1118 (C-O), 1098, 953, 886, 837, 821, 792, 747.

7-Methoxy-5-methyl-2H-chromen-2-on (126c)

lachsfarbener Feststoff (60 %)

$R_f = 0.24$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 142 °C

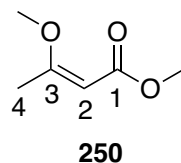
Lit.: 139-142 °C^[512]

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.48 (s, 3 H, 5-CH₃), 3.85 (s, 3 H, 7-OCH₃), 6.26 (d, ³ $J_{3,4} = 9.7$ Hz, 1 H, 3-H), 6.67 (s, 1 H, 8-H), 6.69 (s, 1 H, 6-H), 7.83 (d, ³ $J_{4,3} = 9.7$ Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 18.5 (CH₃-5), 55.7 (OCH₃-7), 98.7 (C-8), 111.6 (C-4a), 112.4 (C-3), 114.0 (C-6), 137.3 (C-7), 140.5 (C-4), 156.6 (C-8a), 161.3 (C-2), 162.4 (C-5).

MS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 213.3 (C₁₁H₁₀NaO₃⁺) [(M+Na)⁺], Ber.: 213.2 (C₁₁H₁₀NaO₃⁺) [(M+Na)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3457, 3084, 3004, 2971 (C=O), 2951, 2854, 1737 (C=O), 1601, 1489, 1471, 1441, 1366, 1353, 1300, 1231, 1217 (C-O), 1206, 1144, 1113 (C-O), 1046, 990, 951, 897, 872, 859, 828, 759, 722.

(Z)-3-Methoxycrotonsäuremethylester (250)

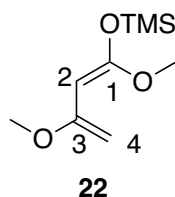
In einem sekurierten Schlenkkolben wurden 40.0 g (344 mmol, 1.00 Äquiv.) Acetessigsäuremethylester (**248**), 36.6 g (344 mmol, 1.00 Äquiv.) *ortho*-Ameisensäure-trimethylester (**249**) und 6 Tropfen konz. Schwefelsäure zusammengefügt und 24 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurden 8 Tropfen Chinolin hinzugefügt und die Lösung bei reduziertem Druck destilliert (69 mbar, Badtemp.: 160 °C, Kopftemp.: 90 °C). Das Produkt wurde als klares, farbloses Öl gewonnen (45.3 g, 344 mmol, quant.). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[15] Das Produkt wurde mehrere Woche bei -18 °C gelagert.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.29 (s, 3 H, 4-H), 3.62 (s, 3 H, 3-OCH₃), 3.67 (s, 3 H, 1-OCH₃), 5.02 (s, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 18.9 (C-4), 50.4 (OCH₃-1), 55.4 (OCH₃-3), 90.5 (C-2), 168.3 (C-1), 173.3 (C-3).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): *m/z* (%) = 130 (32) [M⁺], 99 (100) [C₅H₇O₂⁺], 59 (34) [C₂H₃O₂⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2844, 1711 (C=O), 1622 (-CO-C=C-), 1436, 1394, 1349, 1276, 1229, 1193, 1083, 1048, 927, 815, 741.

Brassard Dien 22 {(E)-[(1,3-Dimethoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy]trimethylsilan}

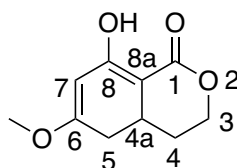
In einem sekurierten 250 mL Schlenkkolben wurden 6.48 mL (46.1 mmol, 1.20 Äquiv.) Diisopropylamin in 20 mL trockenem THF gelöst und auf -78 °C (Aceton/CO₂-Bad) gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 18.4 mL einer *n*-BuLi-Lösung (2.50 M in Hexan, 1.20 Äquiv.) hinzugefügt. Nach 15 min wurden 5.00 g (38.4 mmol, 1.00 Äquiv.) (Z)-3-Methoxycrotonsäuremethylester (**250**) hinzugefügt und das Gemisch für 1 h lang bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden langsam 5.84 mL (46.1 mmol, 1.20 Äquiv.) Trimethylsilylchlorid hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von kaltem *n*-Pentan und kalter halbgesättigter NaHCO₃-Lösung beendet und einmal mit kaltem *n*-Pentan extrahiert. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei 30 °C und einem Minimaldruck von 100 mbar entfernt. Das Produkt wurde in einer Reinheit von ca. 90 % als gelbe Flüssigkeit gewonnen. Es konnte wenige Tage lang bei -78 °C und unter Argonatmosphäre gelagert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[15]

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.25 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 3.56 (s, 3 H, 3-OCH₃), 3.57 (s, 3 H, 1-OCH₃), 3.98 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H, 4-H_a), 4.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, 4-H_b), 4.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 0.4 [Si(CH₃)₃], 54.1 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 75.6 (C-2), 78.6 (C-4), 158.8 (C-1, C-3).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): *m/z* (%) = 187 (55) [(M-Me)⁺], 171 (52) [(M-OMe)⁺], 113 (7) [(M-OTMS)⁺], 98 (40) [C₅H₆O₂²⁺], 89 (67) [OTMS⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956, 2843, 1748, 1716, 1658, 1628, 1442, 1393, 1350, 1267, 1252 (C-O), 1201, 1168, 1143, 1096, 1067, 1051, 985, 966, 929, 843, 779, 760, 700.

8-Hydroxy-6-methoxy-3,4,4a,5-tetrahydro-1H-isochromen-1-on (234a)**234a**

Nach der allgemeinen Vorschrift E wurde das Isochromenon **234a** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 14.0 mg (50.0 μmol , 10.0 mol%) Tf_2CH_2 und 50.0 μL (0.10 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 50.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (**1f**) und 255 mg (2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Es wurden 750 μL TBAF-Lösung zugegeben. Das Produkt **234a** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als gelbes Harz isoliert (30.0 mg, 0.15 mmol, 32 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24** als gelbes Öl isoliert (43.0 mg, 0.19 mmol, 38 %).

$R_f = 0.12$ (PE:EE 80:20)

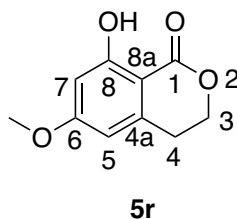
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.79 (dddd, $^2J_{4a,4b} = 12.8$ Hz, $^3J_{4a,3b} = 4.3$ Hz, $^3J_{4a,4a} = 4.2$ Hz, $^3J_{4a,3a} = 2.1$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2.02 (m, 1 H, 4- H_b), 2.28 (m, 2 H, 5-H), 2.94 (ddt, $^3J_{4a,4'} = 17.3$ Hz, $^3J_{5',4'} = 8.9$ Hz, $^3J_{5',4'} = 4.8$ Hz, 1 H, 4a-H), 3.72 (s, 3 H, 6- OCH_3), 4.18 (ddd, $^3J_{3a,4b} = 12.0$ Hz, $^2J_{3a,3b} = 11.1$ Hz, $^3J_{3a,4a} = 2.1$ Hz, 1 H, 3- H_a), 4.43 (ddd, $^3J_{3b,3a} = 11.1$ Hz, $^3J_{3b,4a} = 4.3$ Hz, $^3J_{3b,4b} = 2.0$ Hz, 1 H, 3- H_b), 5.18 (s, 1 H, 7-H), 13.22 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 29.6 (C-4), 30.8 (C-4a), 35.0 (C-5), 55.8 (OCH_3 -6), 67.7 (C-3), 87.2 (C-8a), 93.7 (C-7), 170.3 (C-6), 171.4 (C-1), 173.2 (C-8).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 196 (46) [M^+].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 197.0809 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$) [$(\text{M}+\text{H})^+$], Ber.: 196.0808 ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$) [$(\text{M}+\text{H})^+$].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955 (OH), 1715 (C=O), 1622, 1438, 1378, 1342, 1259 (C-O), 1140, 1101, 1074, 1053, 969, 931, 842, 743, 707.

8-Hydroxy-6-Methoxyisochroman-1-on (5r)

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das Isocumarin **5r** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 14.0 mg (50.0 μmol , 10.0 mol%) Tf_2CH_2 und 50.0 μL (0.10 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 50.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (**1f**) und 255 mg (2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im $^1\text{H-NMR}$ zu verzeichnen und es wurden 750 μL TBAF-Lösung hinzugefügt. Die Oxidation erfolgte mit 150 mg (0.66 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ. Das Produkt **5r** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als rosa Feststoff isoliert (31.0 mg, 0.16 mmol, 32 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24** als gelbes Harz isoliert (49.0 mg, 0.22 mmol, 44 %).

8-Hydroxy-6-Methoxyisochroman-1-on (5r):

$R_f = 0.57$ (PE:EE 50:50)

Smp.: 106 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.99 (t, $^3J_{4,3} = 6.1$ Hz, 2 H, 4-H), 3.83 (s, 3 H, 6-OCH₃), 4.52 (t, $^3J_{3,4} = 6.1$ Hz, 2 H, 3-H), 6.28 (d, $^4J_{5,7} = 2.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.38 (d, $^4J_{7,5} = 2.4$ Hz, 1 H, 7-H), 11.19 (s, 1 H, 8-OH).

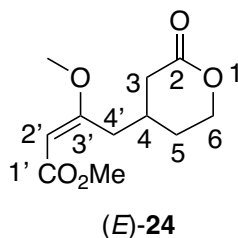
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 27.9 (C-4), 55.6 (OCH₃), 67.6 (C-3), 99.5 (C-7), 101.9 (C-8a), 106.1 (C-5), 141.2 (C-4a), 164.7 (C-8), 165.8 (C-6), 169.5 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 194 (65) [M^+], 164 (100) [$(\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3)^+$].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 195.06519 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4$) [$(\text{M}+\text{H})^+$], Ber.: 195.06519 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4$) [$(\text{M}+\text{H})^+$].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3088 (OH), 2970 (OH), 2919, 2851, 2236, 1727 (C=O), 1663, 1628, 1583, 1510, 1474, 1440, 1429, 1415, 1382, 1340, 1306, 1249, 1201, 1158, 1111, 1072, 1037, 1026, 960, 918, 892, 850, 799, 745, 710, 699, 667.

(E)-3-Methoxy-4-(2-oxotetrahydro-2H-pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(E)-24]



Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Produkt **24** hergestellt (siehe **5r**). Das *Michael*-Additionsprodukt (E)-**24** wurde als gelbes Öl isoliert (49.0 mg, 0.22 mmol, 44 %).

$R_f = 0.10$ (PE:EE 80:20)

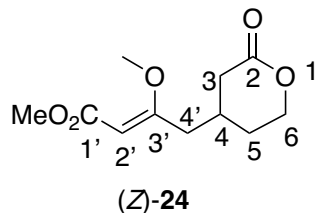
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.65 (m, 1 H, 5- H_a), 1.93 (ddt, $^2J_{5b,5a} = 14.2$ Hz, $^3J_{5b,4} = 4.1$ Hz, $^3J_{5b,6} = 1.5$ Hz, 1 H, 5- H_b), 2.28 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 17.1$ Hz, $^3J_{3a,4} = 10.9$ Hz, $^3J_{3a,4'a} = 1.1$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.35 (m, 1 H, 4-H), 2.66 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 17.1$ Hz, $^3J_{3b,4} = 5.4$ Hz, $^4J_{3b,4'b} = 1.7$ Hz, 1 H, 3- H_b), 2.81 (ddd, $^2J_{4'a,4'b} = 13.1$ Hz, $^3J_{4'a,4} = 7.5$ Hz, $^2J_{4'a,3a} = 1.1$ Hz, 1 H, 4'- H_a), 2.87 (ddd, $^2J_{4'b,4'a} = 13.1$ Hz, $^3J_{4'b,4} = 6.9$ Hz, $^3J_{4'b,3b} = 1.7$ Hz, 1 H, 4'- H_b), 3.64 (s, 3 H, 1'- OCH_3), 3.68 (s, 3 H, 3'- OCH_3), 4.25 (tdd, $^2J_{6a,6b} = 11.7$ Hz, $^3J_{6a,5} = 3.8$ Hz, $^3J_{6a,4} = 1.1$ Hz, 1 H, 6- H_a), 4.43 (ddd, $^2J_{6b,6a} = 11.7$ Hz, $^3J_{6b,5} = 4.1$ Hz, $^3J_{6b,4} = 1.0$ Hz, 1 H, 6- H_b), 5.10 (s, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 28.7 (C-5), 30.4 (C-4), 36.0 (C-3), 37.3 (C-4'), 51.0 (OCH_3 -3'), 55.6 (OCH_3 -1'), 68.5 (C-6), 92.0 (C-2'), 167.9 (C-3'), 171.0 (C-2), 173.1 (C-1').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 251.08895 ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$) $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, Ber.: 251.08899 ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$) $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2950 (C=O), 1734, 1707 (C=O), 1619, 1436, 1402, 1378, 1287, 1251, 1220, 1191, 1135, 1081, 1049, 1011 (E -CH=CH-), 974, 929, 823, 782, 746, 680.

(Z)-3-Methoxy-4-(2-oxotetrahydro-2H-pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(Z)-24]



Nach allgemeiner Vorschrift E wurde das *Michael*-Produkt (Z)-**24** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 14.0 mg (50.0 μmol , 10.0 mol%) Tf_2CH_2 und 50.0 μL (0.10 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt in Toluol. Von der Katalysatorlösung wurden 50 μL zu der Reaktion von 50.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (**1f**) und 255 mg (2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** in 450 μL Toluol zugegeben. Nach beendeter Reaktion wurden 750 μL TBAF-Lösung zugegeben. Es wurden die beiden *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24** und (Z)-**24** nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 50:50) als gelbe Harze isoliert [(*E*)-**24**: 78.0 mg, 0.34 mmol, 68 %; (Z)-**24**: 29.0 mg, 0.13 mmol, 25 %].

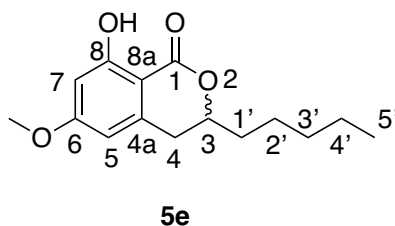
$R_f = 0.04$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.55 (m, 1 H, 5- H_a), 2.01 (ddt, $^2J_{5b,5a} = 12.3$ Hz, $^3J_{5b,6b} = 3.7$ Hz, $^3J_{5b,6a} = 1.7$ Hz, 1 H, 5- H_b), 2.21 (m, 3 H, 4'- H_a , 3- H_a), 2.29 (m, 1 H, 4'- H_b), 2.36 (m, 1 H, 4-H), 2.74 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 17.3$ Hz, $^3J_{3b,4} = 5.6$ Hz, $^4J_{3b,4'b} = 1.6$ Hz, 1 H, 3- H_b), 3.67 (s, 3 H, 3'- OCH_3), 3.91 (s, 3 H, 1'- OCH_3), 4.26 (td, $^2J_{6a,6b} = 11.7$ Hz, $^3J_{6a,5} = 3.8$ Hz, 1 H, 6- H_a), 4.43 (ddd, $^2J_{6b,6a} = 11.5$ Hz, $^3J_{6b,5a} = 3.7$ Hz, $^3J_{6b,4} = 1.1$ Hz, 1 H, 6- H_b), 5.00 (s, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 28.4 (C-5), 29.7 (C-4), 36.1 (C-3), 41.3 (C-4'), 51.1 (OCH_3 -3'), 59.4 (OCH_3 -1'), 68.3 (C-6), 97.6 (C-2'), 165.2 (C-3'), 167.7 (C-1'), 170.2 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 251.0891 ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$) $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, Ber.: 251.0890 ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$) $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2971, 2950 (C=O), 1734 (C=O), 1623, 1436, 1402, 1366, 1217 (C-O), 1165, 1142, 1068 (C-O), 974, 952, 918, 827 (RRC =CRH), 521.

8-Hydroxy-6-methoxy-3-pentylisochroman-1-on (5e)

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das Isocumarin **5e** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 14.0 mg (50.0 μmol , 10.0 mol%) TiF_2CH_2 und 50.0 μL (0.10 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 84.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) *rac*-Massoialacton (**1e**) und 255 mg (2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im ^1H -NMR zu verzeichnen und es wurden 750 μL TBAF-Lösung zugegeben. Die Oxidation erfolgte mit 150 mg (0.66 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ. Das Produkt **5e** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als farbloser Feststoff isoliert (20.0 mg, 0.08 mmol, 15 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24d** als gelbes Harz isoliert (24.0 mg, 0.08 mmol, 16 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[513]

$R_f = 0.54$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 45 °C

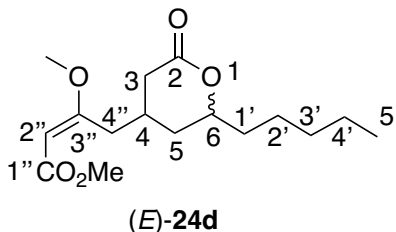
Lit.: 38 °C^[513]

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.90 (t, $^3J_{5',4'} = 6.8$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.33 (m, 4 H, 4'-H, 3'-H), 1.46 (dddt, $^4J_{2'a,2'b} = 13.6$ Hz, $^3J_{2'a,1'a} = 10.7$ Hz, $^3J_{2'a,1'b} = 8.4$ Hz, $^3J_{2'a,3'} = 5.7$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 1.52 (m, 1 H, 2'-H_b), 1.70 (dddd, $^2J_{1'a,1'b} = 13.9$ Hz, $^3J_{1'a,2'a} = 10.7$ Hz, $^3J_{1'a,3} = 5.5$ Hz, $^3J_{1'a,2'b} = 2.2$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 1.86 (m, 1 H, 1'-H_b), 2.86 (m, 2 H, 4-H), 3.82 (s, 3 H, 6-OCH₃), 4.51 (m, 1 H, 3-H), 6.25 (d, $^3J_{5,7} = 2.2$ Hz, 1 H, 5-H), 6.37 (d, $^3J_{7,5} = 2.2$ Hz, 1 H, 7-H), 11.25 (s, 1 H, 8-OH).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 14.0 (C-5'), 22.5 (C-4'), 24.5 (C-2'), 31.5 (C-3'), 33.2 (C-4), 34.7 (C-1'), 55.5 (OCH₃-6), 79.2 (C-3), 99.4 (C-7), 101.9 (C-8a), 106.2 (C-5), 141.1 (C-4a), 164.5 (C-8), 165.7 (C-6), 170.0 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 265.1437 ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$) [(M+H⁺)], Ber.: 265.1434 ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$) [(M+H⁺)].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3458 (OH), 3017, 2971, 2951 (OH, Chelat), 2869, 1738 (C=O), 1648, 1625, 1583, 1518, 1456, 1436, 1371 (OH), 1316, 1255, 1217 (C-O), 1204, 1155, 1129, 1055, 1035, 1013, 985, 952, 904, 852, 827, 801, 759, 726, 701, 676.

(E)-3-Methoxy-4-(2-oxo-6-pentyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(E)-24d]

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Produkt (E)-**24d** hergestellt (siehe **5e**). Es wurde das *Michael*-Additionsprodukt (E)-**24d** als gelbes Harz isoliert (24.0 mg, 0.08 mmol, 16 %).

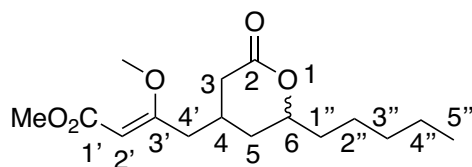
$R_f = 0.19$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.89 (t, $^3J_{5',4'} = 6.8$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.31 (m, 5 H, 2'-H_b, 3'-H, 4'-H), 1.51 (m, 2 H, 1'-H_a, 2'-H_b), 1.72 (m, 3 H, 5-H, 1'-H_b), 2.32 (dd, $^2J_{3a,3b} = 16.2$ Hz, $^3J_{3a,4} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.43 (m, 1 H, 4-H), 2.54 (dd, $^2J_{3b,3a} = 16.2$ Hz, $^3J_{3b,4} = 6.0$ Hz, 1 H, 3-H_b), 2.88 (d, $^3J_{4'',4} = 7.5$ Hz, 2 H, 4''-H), 3.64 (s, 3 H, 1''-OCH₃), 3.68 (s, 3 H, 3''-OCH₃), 4.40 (tt, $^3J_{6,I'} = 8.9$ Hz, $^3J_{6,5} = 4.5$ Hz, 1 H, 6-H), 5.11 (s, 1 H, 2''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 14.0 (C-5'), 22.5 (C-4'), 24.8 (C-2'), 27.5 (C-4), 31.6 (C-3'), 32.9 (C-5), 35.0 (C-3), 35.4 (C-1'), 37.1 (C-4''), 51.0 (OCH₃-3''), 55.6 (OCH₃-1''), 77.3 (C-6), 92.1 (C-2''), 167.9 (C-3''), 172.7 (C-2), 173.3 (C-1'').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 299.1851 ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_5$) [(M+H⁺)], Ber.: 299.1853 ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_5$) [(M+H⁺)].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3457, 3017, 2971, 2947, 1738 (C=O), 1621, 1435, 1372 (OH), 1287, 1229, 1217 (C-O), 1135, 1051 (E-CH=CH-), 930, 822, 750.

(Z)-3-Methoxy-4-(2-oxo-6-pentyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(Z)-24d]**(Z)-24d**

Nach allgemeiner Vorschrift E wurde das *Michael*-Produkt (Z)-**24d** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 14.0 mg (50.0 μmol , 10.0 mol%) TiF_2CH_2 und 50.0 μL (0.10 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt in Toluol. Von der Katalysatorlösung wurden 50.0 μL zu der Reaktion von 84.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) *rac*-Massoialacton (**1e**) und 255 mg (2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** in 450 μL Toluol zugegeben. Nach beendeter Reaktion wurden 750 μL TBAF-Lösung zugegeben. Es wurden die beiden *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24** und (Z)-**24** nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 50:50) als gelbe Harze isoliert [(*E*)-**24**: 51.0 mg, 0.17 mmol, 34 %; (Z)-**24**: 27.0 mg, 0.09 mmol, 17 %].

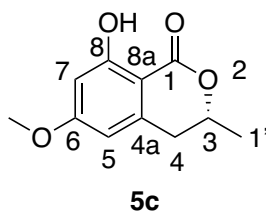
$R_f = 0.11$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.89 (t, $^3J_{5'',4''} = 6.8$ Hz, 3 H, 5''-H), 1.29 (m, 5 H, 3''-H, 4''-H, 2''-H_a), 1.54 (m, 2 H, 1''-H_a, 2''-H_b), 1.69 (m, 2 H, 1''-H_b, 5-H_a), 1.81 (ddd, $^2J_{5b,5a} = 15.3$ Hz, $^3J_{5b,6} = 9.0$ Hz, $^3J_{5b,4} = 6.8$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.25 (m, 3 H, 4'-H, 3-H_a), 2.36 (m, 1 H, 4-H), 2.61 (dd, $^2J_{3b,3a} = 16.4$ Hz, $^3J_{3b,4} = 5.8$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.68 (s, 3 H, 3'-OCH₃), 3.90 (s, 3 H, 1'-OCH₃), 4.35 (tt, $^3J_{6,5} = 8.9$ Hz, $^3J_{6,1''} = 4.6$ Hz, 1 H, 6-H), 4.99 (s, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 14.0 (C-5''), 22.5 (C-4''), 24.9 (C-2''), 27.0 (C-4), 31.5 (C-3''), 32.5 (C-5), 35.3 (C-3), 35.4 (C-1''), 41.0 (C-4'), 51.1 (OCH₃-3'), 59.5 (OCH₃-1'), 77.2 (C-6), 97.5 (C-2'), 165.3 (C-3'), 168.0 (C-1'), 171.5 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 299.1854 (C₁₆H₂₇O₅) [(M+H)⁺], Ber.: 299.1853(C₁₆H₂₇O₅) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3458, 3017, 2971, 2948 (C=O), 2862, 1738 (C=O), 1628, 1436, 1366, 1228, 1217 (C-O), 1163, 1068 (C-O), 917, 814, 729.

(R)-8-Hydroxy-6-methoxy-3-methylisochroman-1-on (5c)

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das Isocumarin **5c** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 6.00 mg (2.00 μmol , 10.0 mol%) Tf_2CH_2 und 20.0 μL (4.00 μmol , 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 22.0 mg (0.20 mmol, 1.00 Äquiv.) (*R*)-6-Methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-**1p**] und 98.0 mg (0.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im $^1\text{H-NMR}$ zu verzeichnen und es wurden 294 μL TBAF-Lösung zugegeben. Die Oxidation erfolgte mit 58.0 mg (0.26 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ. Das Produkt **5c** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als farbloser Feststoff isoliert (13 mg, 0.06 mmol, 31 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24d** als farbloses Öl isoliert (27 mg, 0.11 mmol, 57 %).

$R_f = 0.47$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 73 °C

Lit.: 76-77 °C^[514]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.51 (d, $^3J_{1',3} = 6.3$ Hz, 3 H, 1'-H), 2.87 (m, 2 H, 4-H), 3.83 (s, 2 H, OCH_3), 4.67 (qt, ($^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, $^3J_{3,1'} = 6.3$ Hz, 1 H, 3-H), 6.25 (m, 1 H, 5-H), 6.37 (d, $^4J_{7,5} = 2.3$ Hz 1 H, 7-H), 11.25 (s, 1 H, 8-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 20.73 (C-1'), 34.9 (C-4), 55.6 (OCH_3), 75.5 (C-3), 99.4 (C-7), 101.6 (C-8a), 106.2 (C-5), 140.9 (C-4a), 164.6 (C-8), 165.8 (C-6), 169.9 (C-1).

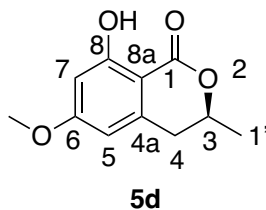
HPLC (91 %ee; Chiralpak IC, *n*-Heptan/*i*PrOH 95:05, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 217$ nm: t_R [(*S*)] = 82.8 min, t_R [(*R*)] = 87.7 min).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 209.0806 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$) [(M+H)⁺], Ber.: 209.0808 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978 (OH, Chelat), 2920, 2851, 1644 (C=O), 1627, 1582, 1532, 1494, 1470, 1437, 1422, 1393, 1370 (OH), 1338, 1313, 1248 (C-O), 1202, 1189, 1154, 1117, 1065, 1027, 961, 934, 909, 898, 833, 802, 774, 709, 700, 670.

$[\alpha]_D^{20} = -52$ (c = 0.27, CHCl_3)

Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -55$ (c = 0.23, MeOH)^[514]

(S)-8-Hydroxy-6-methoxy-3-methylisochroman-1-on (5d)

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das Isocumarin **5c** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 6.00 mg (2.00 μ mol, 10.0 mol%) Ti_2CH_2 und 21.0 μ L (4.00 μ mol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 23.0 mg (0.20 mmol, 1.00 Äquiv.) (S)-6-Methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(S)-**1p**] und 103 mg (0.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im $^1\text{H-NMR}$ zu verzeichnen und es wurden 308 μ L TBAF-Lösung zugegeben. Die Oxidation erfolgte mit 61.0 mg (0.26 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ. Das Produkt **5c** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als farbloser Feststoff isoliert (11 mg, 0.05 mmol, 24 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24b** als farbloses Öl isoliert (27 mg, 0.11 mmol, 52 %).

$R_f = 0.47$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 66 °C

Lit.: 58-60 °C^[22]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.51 (d, $^3J_{1',3} = 6.3$ Hz, 3 H, 1'-H), 2.87 (m, 2 H, 4-H), 3.83 (s, 2 H, OCH_3), 4.67 (qt, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, $^3J_{3,1'} = 6.3$ Hz, 1 H, 3-H), 6.25 (m, 1 H, 5-H), 6.37 (d, $^4J_{7,5} = 2.3$ Hz 1 H, 7-H), 11.25 (s, 1 H, 8-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 20.73 (C-1'), 34.9 (C-4), 55.6 (OCH_3), 75.5 (C-3), 99.4 (C-7), 101.6 (C-8a), 106.2 (C-5), 140.9 (C-4a), 164.6 (C-8), 165.8 (C-6), 169.9 (C-1).

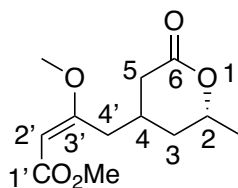
HPLC (96 %ee; Chiralpak IC, *n*-Heptan/*i*PrOH 95:05, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 217$ nm: t_R [(S)] = 82.8 min, t_R [(R)] = 87.7 min).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 209.0810 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$) [(M+H)⁺], Ber.: 209.0808 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2979 (OH, Chelat), 2919, 2851, 1738, 1659 (C=O), 1628, 1582, 1509, 1455, 1439, 1370 (OH), 1295, 1241 (C-O), 1241, 1195, 1156, 1113, 1095, 1069, 1028, 964, 939, 915, 899, 848, 817, 799, 759, 700, 669.

$[\alpha]_D^{20} = +15$ (c = 0.45, CHCl_3)

Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +30.5$ (c = 0.5, MeOH)^[22]

(2*R*,2'*E*)-3-Methoxy-4-(2-methyl-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)crotonsäuremethyl-ester [(*E*)-24b]**(*E*)-24b**

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24b** hergestellt (siehe **5c**). Es wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24b** als farbloses Öl isoliert (27.0 mg, 0.11 mmol, 52 %).

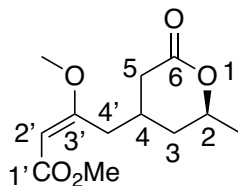
$R_f = 0.10$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.36 (d, $^3J_{\text{Me},2} = 6.2$ Hz, 3 H, 2- CH_3), 1.72 (m, 2 H, 3-H), 2.30 (dd, $^2J_{5a,4'b} = 16.3$ Hz, $^3J_{5a,4} = 9.4$ Hz, 1 H, 5- H_a), 2.45 (m, 1 H, 4-H), 2.54 (dd, $^2J_{5b,5a} = 16.3$ Hz, $^3J_{5b,4} = 6.0$ Hz, 1 H, 5- H_b), 2.86 (m, 2 H, 4'-H), 3.64 (s, 3 H, 3'- OCH_3), 3.67 (s, 3 H, 1'- CO_2CH_3), 4.59 (dt, $^3J_{2,3} = 6.8$ Hz, $^3J_{2,\text{Me}} = 6.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.10 (s, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 21.2 (CH_3 -2), 27.4 (C-4), 34.6 (C-3), 34.8 (C-5), 37.1 (C-4'), 51.0 (CO_2CH_3 -1'), 56.0 (OCH_3 -3'), 73.6 (C-2), 92.1 (C-2'), 167.9 (C-1'), 172.4 (C-6), 173.2 (C-3').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 243.1232 ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_5$) [(M+H) $^+$], Ber.: 243.1227 ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_5$) [(M+H) $^+$].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2946 (OH, Chelat), 1737, 1708 (C=O), 1619, 1436, 1378, 1287, 1249, 1218, 1293, 1135 (C-O-C), 1099, 1079, 1050 (*E*-CH=CH-), 983, 930, 823, 749, 704.

(2*S*,2'*E*)-3-Methoxy-4-(2-methyl-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)crotonsäuremethyl-ester [(*E*)-24c]**(*E*)-24c**

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24c** hergestellt (siehe **5d**). Es wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24c** als farbloses Öl isoliert (27 mg, 0.11 mmol, 52 %).

$R_f = 0.10$ (PE:EE 80:20)

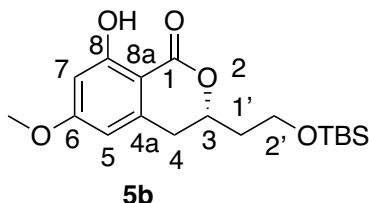
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.36 (d, $^3J_{Me,2} = 6.2$ Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.72 (m, 2 H, 3-H), 2.30 (dd, $^2J_{5a,4'b} = 16.3$ Hz, $^3J_{5a,4} = 9.4$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.45 (m, 1 H, 4-H), 2.54 (dd, $^2J_{5b,5a} = 16.3$ Hz, $^3J_{5b,4} = 6.0$ Hz, 1 H, 5-H_b), 2.86 (m, 2 H, 4'-H), 3.64 (s, 3 H, 3'-OCH₃), 3.67 (s, 3 H, 1'-CO₂CH₃), 4.59 (dt, $^3J_{2,3} = 6.8$ Hz, $^3J_{2,Me} = 6.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.10 (s, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 21.2 (CH₃-2), 27.4 (C-4), 34.6 (C-3), 34.8 (C-5), 37.1 (C-4'), 51.0 (CO₂CH₃-1'), 56.0 (OCH₃-3'), 73.6 (C-2), 92.1 (C-2'), 167.9 (C-1'), 172.4 (C-6), 173.2 (C-3').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 243.1228 (C₁₂H₁₉O₅) [(M+H)⁺], Ber.: 243.1227 (C₁₂H₁₉O₅) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2946 (OH, Chelat), 1737, 1708 (C=O), 1619, 1436, 1378, 1287, 1249, 1218, 1293, 1137 (C-O-C), 1099, 1079, 1050 (*E*-CH=CH-), 983, 930, 824, 749, 704.

$[\alpha]_D^{20} = +31$ (c = 1.0, CHCl₃)

(S)-3-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-8-hydroxy-6-methoxyisochroman-1-on (5b**)**

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das Isocumarin **5b** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 4.00 mg (2.00 mmol, 10.0 mol%) TiF_2CH_2 und 16.0 μL (3.00 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 40.0 mg (0.16 mmol, 1.00 Äquiv.) (*S*)-6-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(*S*)-**1s**] und 78.0 mg (0.39 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im $^1\text{H-NMR}$ zu verzeichnen und es wurden 234 μL TBAF-Lösung zugegeben. Die Oxidation erfolgte mit 46.0 mg (0.26 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ. Das Produkt **5b** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als farbloses Öl isoliert (7.00 mg, 0.02 mmol, 13 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24f** als farbloses Öl isoliert (38.0 mg, 0.10 mmol, 64 %). Außerdem wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*Z*)-**24f** als farbloses Öl isoliert (5.00 mg, 0.01 mmol, 8 %).

$R_f = 0.37$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.06 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.90 (ddt, $^2J_{1'a,1'b} = 13.8$ Hz, $^3J_{1'a,2'} = 8.1$ Hz, $^3J_{1'a,3} = 5.2$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.04 (m, 1 H, 1'-H_b), 2.90 (m, 2 H, 4-H), 3.80 (m, 1 H, 2'-H_a), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 3.87 (ddd, $^2J_{2'a,2'b} = 10.1$ Hz, $^3J_{2'b,1'a} = 8.1$ Hz, $^3J_{2'a,1'b} = 4.6$ Hz, 1 H, 2'-H_b), 4.71 (ddt, $^3J_{3,4} = 9.6$ Hz, $^3J_{3,1'b} = 7.6$ Hz, $^3J_{3,1'a} = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.25 (d, $^4J_{5,7} = 2.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.37 (d, $^4J_{7,5} = 2.3$ Hz, 1 H, 7-H), 11.24 (s, 1 H, 8-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 33.4 (C-4), 37.8 (C-1'), 55.6 (OCH_3), 58.5 (C-2'), 75.3 (C-3), 99.7 (C-7), 101.8 (C-8a), 106.2 (C-5), 141.1 (C-4a), 164.6 (C-8), 165.8 (C-6), 169.8 (C-1).

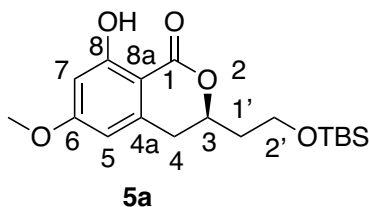
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2928 (OH, Chelat), 2856, 1666 (C=O), 1627, 1583, 1509, 1464, 1439, 1373 (OH), 1311, 1247 (C-O), 1204, 1156, 1089, 1095, 1069, 1035, 1006, 941, 908, 833, 799, 775, 701, 662.

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 353.1786 ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$) [(M+H)⁺], Ber.: 353.1779 ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$) [(M+H)⁺].

HPLC (94 %ee; Chiralpak IC, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 217 nm, 265 nm): t_R [(*S*)] = 14.8 min, t_R [(*R*)] = 16.3 min).

$[\alpha]_D^{20} = -43$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

(R)-3-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-8-hydroxy-6-methoxyisochroman-1-on (5a**)**



Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das Isocumarin **5a** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 4.00 mg (2.00 mmol, 10.0 mol%) Tf_2CH_2 und 16.0 μL (3.00 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 40.0 mg (0.160 mmol, 1.00 Äquiv.) (*R*)-6-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on [(*R*)-**1s**] und 78.0 mg (0.39 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im $^1\text{H-NMR}$ zu verzeichnen und es wurden 234 μL TBAF-Lösung zugegeben. Die Oxidation erfolgte mit 46.0 mg (0.26 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ. Das Produkt **5a** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als farbloses Öl isoliert (16.0 mg, 0.05 mmol, 28 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24e** als farbloses Öl isoliert (38.0 mg, 0.10 mmol, 62 %). Außerdem wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*Z*)-**24e** als farbloses Öl isoliert (5.00 mg, 0.01 mmol, 8 %).

$R_f = 0.37$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.06 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.91 (ddt, $^2J_{1'a,1'b} = 13.8$ Hz, $^3J_{1'a,2'} = 8.1$ Hz, $^3J_{1'a,3} = 5.2$ Hz, 1 H, 1'- H_a), 2.05 (m, 1 H, 1'- H_b), 2.91 (m, 2 H, 4-H), 3.80 (m, 1 H, 2'- H_a), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 3.87 (ddd, $^2J_{2'a,2'b} = 10.1$ Hz, $^3J_{2'b,1'a} = 8.1$ Hz, $^3J_{2'a,1'b} = 4.6$ Hz, 1 H, 2'- H_b), 4.71 (ddt, $^3J_{3,4} = 9.6$ Hz, $^3J_{3,1'b} = 7.6$ Hz, $^3J_{3,1'a} = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.25 (d, $^4J_{5,7} = 2.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.37 (d, $^4J_{7,5} = 2.3$ Hz, 1 H, 7-H), 11.24 (s, 1 H, 8-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 33.4 (C-4), 37.8 (C-1'), 55.6 (OCH_3), 58.5 (C-2'), 75.3 (C-3), 99.7 (C-7), 101.8 (C-8a), 106.2 (C-5), 141.1 (C-4a), 164.6 (C-8), 165.8 (C-6), 169.8 (C-1).

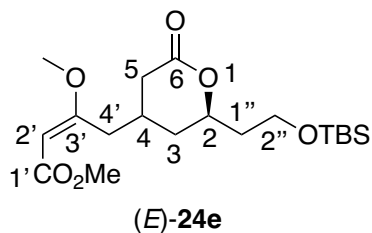
HPLC (86 %ee; Chiralpak IC, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 217$ nm, 265 nm): t_R [(*S*)] = 14.8 min, t_R [(*R*)] = 16.3 min

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 353.1782 ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$) [(*M*+*H*)⁺], Ber.: 353.1779 ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$) [(*M*+*H*)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928 (OH, Chelat), 2856, 1667 (C=O), 1628, 1583, 1509, 1464, 1440, 1373 (OH), 1311, 1247 (C-O), 1204, 1156, 1089, 1069, 1035, 1006, 941, 908, 834, 799, 775, 701, 662.

$[\alpha]_D^{20} = +126$ (c = 1.0, CHCl₃)

(2R,2'E)-4-(2-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(*E*)-24e]



Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Produkt (*E*)-**24e** hergestellt (siehe **5a**). Das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24e** wurde als farbloses Öl isoliert (38.0 mg, 0.10 mmol, 62 %).

$R_f = 0.19$ (PE:EE 80:20)

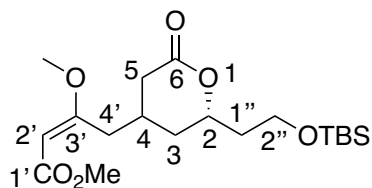
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.74 (m, 2 H, 1''-H_a, 3-H_a), 1.81 (dt, $^4J_{1''b,1''a} = 15.5$ Hz, $^3J_{1''b,2} = 8.0$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 1.89 (ddt, $^4J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, $^3J_{3b,2} = 9.4$ Hz, $^3J_{3b,4} = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H_b), 2.32 (dd, $^4J_{4'a,4'b} = 16.2$ Hz, $^3J_{4'a,4} = 9.8$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 2.44 (m, 1 H, 4-H), 2.54 (dd, $^4J_{4'b,4'a} = 16.2$ Hz, $^3J_{4'b,4} = 5.8$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 2.84 (dd, $^4J_{5a,5b} = 13.2$ Hz, $^3J_{5a,4} = 6.9$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.90 (dd, $^4J_{5b,5a} = 13.2$ Hz, $^3J_{5b,4} = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.63 (s, 3 H, 1'-OCH₃), 3.67 (s, 3 H, 3'-OCH₃), 3.73 (m, 1 H, 2''-H_a), 3.78 (m, 1 H, 2''-H_b), 4.61 (dddd, $^3J_{2,3b} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,1''b} = 8.6$ Hz, $^3J_{2,1''a} = 8.0$ Hz, $^3J_{2,3a} = 4.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.10 (s, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [Si(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.9 [SiC(CH₃)₃], 27.6 (C-4), 33.2 (C-1''), 35.0 (C-4'), 37.2 (C-5), 38.4 (C-3), 51.0 (OCH₃-3'), 55.6 (OCH₃-1'), 58.9 (C-2''), 74.3 (C-2), 92.1 (C-2'), 167.8 (C-3'), 172.4 (C-6), 173.2 (C-1').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 387.2202 (C₁₉H₃₅O₆Si⁺) [(M+H⁺)], Ber.: 387.2197 (C₁₉H₃₅O₆Si⁺) [(M+H⁺)].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929 (OH, Chelat), 2857, 1738, 1711 (C=O), 1622 (C=O), 1463, 1436, 1378, 1287, 1251, 1217, 1192, 1137 (C-O), 1086, 1052 (*E*-CH=CH-), 1007, 931, 833, 775, 733, 663.

(2*S*,2'*E*)-4-(2-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(*E*)-24f]



(*E*)-24f

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Produkt (*E*)-**24f** hergestellt (siehe **5b**). Das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24f** wurde als farbloses Öl isoliert (38 mg, 0.10 mmol, 64 %).

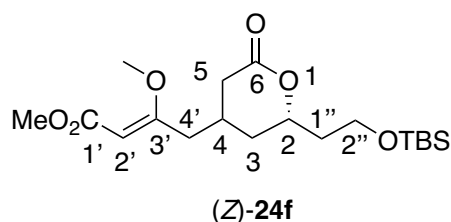
$R_f = 0.19$ (PE:EE 80:20)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.74 (m, 2 H, 1''-H_a, 3-H_a), 1.81 (dt, $^4J_{1''b,1''a} = 15.5$ Hz, $^3J_{1''b,2} = 8.0$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 1.89 (ddt, $^4J_{3b,3a} = 13.7$ Hz, $^3J_{3b,2} = 9.4$ Hz, $^3J_{3b,4} = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H_b), 2.32 (dd, $^4J_{4'a,4'b} = 16.2$ Hz, $^3J_{4'a,4} = 9.8$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 2.44 (m, 1 H, 4-H), 2.54 (dd, $^4J_{4'b,4'a} = 16.2$ Hz, $^3J_{4'b,4} = 5.8$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 2.84 (dd, $^4J_{5a,5b} = 13.2$ Hz, $^3J_{5a,4} = 6.9$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.90 (dd, $^4J_{5b,5a} = 13.2$ Hz, $^3J_{5b,4} = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.63 (s, 3 H, 1'-OCH₃), 3.67 (s, 3 H, 3'-OCH₃), 3.73 (m, 1 H, 2''-H_a), 3.78 (m, 1 H, 2''-H_b), 4.61 (dddd, $^3J_{2,3b} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,1''b} = 8.6$ Hz, $^3J_{2,1''a} = 8.0$ Hz, $^3J_{2,3a} = 4.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.10 (s, 1 H, 2'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [Si(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.9 [SiC(CH₃)₃], 27.6 (C-4), 33.2 (C-1''), 35.0 (C-4'), 37.2 (C-5), 38.4 (C-3), 51.0 (OCH₃-3'), 55.6 (OCH₃-1'), 58.9 (C-2''), 74.3 (C-2), 92.1 (C-2'), 167.8 (C-3'), 172.4 (C-6), 173.2 (C-1').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 387.2201 (C₁₉H₃₅O₆Si⁺) [(M+H⁺)], Ber.: 387.2197 (C₁₉H₃₅O₆Si⁺) [(M+H⁺)].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952 (OH, Chelat), 2929, 2857, 1738, 1711 (C=O), 1622 (C=O), 1463, 1436, 1378, 1251, 1217, 1192, 1137 (C-O), 1086, 1052 (-CH=CH-), 1007, 931, 833, 775, 663.

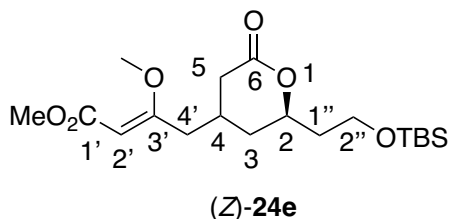
 $\mathbf{R}_f = 0.06$ (PE:EE 80:20)

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [Si(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.9 [SiC(CH₃)₃], 27.1 (C-4), 32.7 (C-3), 35.3 (C-5), 38.3 (C-1''), 41.2 (C-4'), 51.1 (OCH₃-3'), 58.7 (C-2''), 59.5 (OCH₃-1'), 74.0 (C-2), 97.5 (C-2'), 165.2 (C-3'), 167.9 (C-1'), 171.5 (C-6).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 387.2201 (C₁₉H₃₅O₆Si) [(M+H)⁺], Ber.: 387.2197 (C₁₉H₃₅O₆Si) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2928 (C=O), 2857, 1716 (C=O), 1628 (C=O), 1463, 1435, 1362, 1251, 1212 (C-O), 1163, 1074 (C-O), 1006, 949, 834, 776, 663.

(2*R*,2'*Z*)-4-(2-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(*Z*)-24e]



Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Produkt (*Z*)-**24e** hergestellt (siehe **5a**). Das *Michael*-Additionsprodukt (*Z*)-**24e** wurde als farbloses Öl isoliert (5.00 mg, 0.01 mmol, 8 %).

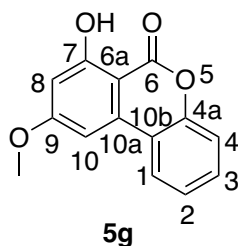
$R_f = 0.06$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 {s, 6 H, $\text{Si}[(\text{CH}_3)_2]$ }, 0.89 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.74 (m, 2 H, $1''\text{-H}_a$, 3- H_a), 1.87 (m, 2 H, $1''\text{-H}_b$, 3- H_b), 2.26 (m, 3 H, 4'-H, 5- H_a), 2.37 (m, 1 H, 4-H), 2.62 (dd, $^2J_{5b,3a} = 16.4$ Hz, $^3J_{5b,4} = 5.8$ Hz, 1 H, 5- H_b), 3.67 (s, 3 H, 3'- OCH_3), 3.73 (dt, $^2J_{2''a,2''b} = 10.4$ Hz, $^3J_{2''a,1''} = 5.3$ Hz, 1 H, 2''- H_a), 3.80 (ddd, $^2J_{2''b,2''a} = 10.4$ Hz, $^3J_{2''b,1''a} = 8.4$ Hz, $^3J_{2''b,1''b} = 4.6$ Hz, 1 H, 2''- H_b), 3.90 (s, 3 H, 1'- OCH_3), 4.58 (tt, $^3J_{2,4} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,1''} = 4.3$ Hz, 1 H, 2-H), 4.99 (s, 1 H, 2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 (C-4), 32.7 (C-3), 35.3 (C-5), 38.3 (C-1''), 41.2 (C-4'), 51.1 (OCH_3 -3'), 58.7 (C-2''), 59.5 (OCH_3 -1'), 74.0 (C-2), 97.5 (C-2'), 165.2 (C-3'), 167.9 (C-1'), 171.5 (C-6).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 387.2202 ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{Si}$) [$(\text{M}+\text{H})^+$], Ber.: 387.2197 ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{Si}$) [$(\text{M}+\text{H})^+$].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2930 (C=O), 2857, 1716 (C=O), 1628 (C=O), 1463, 1436, 1362, 1251, 1212 (C-O), 1163, 1074 (C-O), 1007, 950, 834, 776, 663.

7-Hydroxy-9-methoxy-6H-benzo[c]chromen-6-on (5g)

Nach allgemeiner Vorschrift E und G wurde das Isocumarin **5g** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 14.0 mg (50.0 μmol , 10.0 mol%) Ti_2CH_2 und 50.0 μL (0.10 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 73.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 2H-Chromen-2-on (**126a**) und 255 mg (2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im ^1H -NMR zu verzeichnen und es wurden 750 μL TBAF-Lösung zugegeben. Es wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 90:10) die *Michael*-Additionsprodukte (*E*)-**24g** und (*Z*)-**24g** als farblose Öle isoliert [(*E*)-**24g**: 108 mg, 0.39 mmol, 78 %; (*Z*)-**24g**: 16.6 mg, 0.06 mmol, 11 %]. (*E*)-**24g** wurde nach Vorschrift G mit 1.50 Äquivalenten LHMDs behandelt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Rohprodukt aufgearbeitet und anschließend durch 115 mg (0.51 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ oxidiert. Das Produkt **5g** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 98:02) als farbloses Öl isoliert (94.0 mg, 0.39 mmol, quant).

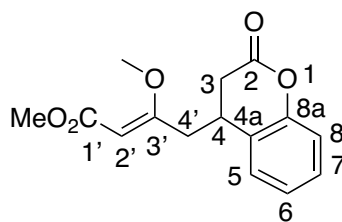
$R_f = 0.34$ (PE:EE 80:20)

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 3.95 (s, 3 H, 9- OCH_3), 6.60 (d, $^4J_{8,10} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.08 (d, $^4J_{10,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 10-H), 7.36 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 7.50 (ddd, $^3J_{1,2} = 8.5$ Hz, $^4J_{1,3} = 7.3$ Hz, $^5J_{1,4} = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H), 7.97 (dd, $^3J_{4,3} = 8.1$ Hz, $^5J_{4,1} = 1.5$ Hz, 1 H, 4-H), 11.55 (s, 1 H, 7-OH).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 55.8 (OCH_3 -9), 99.7 (C-10), 100.0 (C-6a), 100.9 (C-8), 117.8 (C-3), 118.2 (C-10b), 123.3 (C-4), 125.0 (C-2), 130.8 (C-1), 136.5 (C-10a), 150.8 (C-4a), 164.8 (C-7), 165.2 (C-6), 166.9 (C-9).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 243.0653 ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_4^+$) [(M+H $^+$)], Ber.: 243.0652 ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_4^+$) [(M+H $^+$)].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3457 (OH), 3017 (OH, Chelat), 2971, 2948, 2138, 1977, 1739 (C=O), 1659 (C=O), 1626, 1611, 1570, 1515, 1448, 1421, 1367 (OH), 1326, 1285, 1229 (C-O), 1217, 1162, 1107, 1032, 994, 968, 946, 908, 837, 829, 791, 757, 741, 716.

(Z)-3-Methoxy-4-(2-oxochroman-4-yl)crotonsäuremethylester [(Z)-24g]**(Z)-24g**

Nach allgemeiner Vorschrift E wurde das *Michael*-Produkt (Z)-**24g** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 14.0 mg (50.0 μ mol, 10.0 mol%) TiF_2CH_2 und 50.0 μ L (0.10 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Der Katalysatorlösung wurden 50.0 μ L entnommen und zu der Reaktion aus 73.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 2*H*-Chromen-2-on (**126a**) und 255 mg (2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** in 450 μ L Toluol gegeben. Nach 10 min war kein Lacton mehr im ^1H -NMR zu verzeichnen und es wurden 750 μ L TBAF-Lösung zugegeben. Es wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 90:10) die *Michael*-Additionsprodukte (*E*)- und (Z)-**24g** als farbloses Öle isoliert [(*E*)-**24g**: 95.0 mg, 0.34 mmol, 69 %; (Z)-**24g**: 26.0 mg, 0.09 mmol, 19 %].

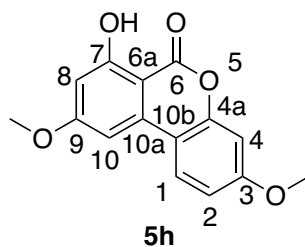
R_f = 0.08 (PE:EE 80:20)

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.33 (dd, $^2J_{4'a,4'b} = 14.3$ Hz, $^3J_{4'a,4} = 8.7$ Hz, 1 H, 4'-H_a), 2.53 (dd, $^2J_{4'b,4'a} = 14.3$ Hz, $^3J_{4'b,4} = 6.7$ Hz, 1 H, 4'-H_b), 2.85 (m, 2 H, 3-H), 3.34 (m, 1 H, 4-H), 3.66 (s, 3 H, 3'-OCH₃), 3.91 (s, 3 H, 1'-OCH₃), 4.92 (s, 1 H, 2'-H), 7.08 (dd, $^3J_{5,6} = 8.2$ Hz, $^3J_{5,7} = 1.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.13 (ddd, $^3J_{6,5} = 8.2$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.8$ Hz, $^3J_{6,8} = 1.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.19 (dd, $^3J_{8,7} = 7.8$ Hz, $^3J_{8,6} = 1.6$ Hz, 1 H, 8-H), 7.29 (ddd, $^3J_{7,6} = 7.8$ Hz, $^3J_{7,8} = 1.6$ Hz, $^3J_{7,5} = 1.2$ Hz, 1 H, 7-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 33.4 (C-4), 34.0 (C-4'), 40.5 (C-3), 51.1 (OCH₃-3'), 59.6 (OCH₃-1'), 98.1 (C-2'), 117.3 (C-5), 124.7 (C-6), 125.0 (C-4a), 127.6 (C-8), 129.0 (C-7), 151.2 (C-8a), 165.2 (C-3'), 166.9 (C-1'), 167.3 (C-2).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 277.1071 ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5^+$) [(M+H)⁺], Ber.: 277.1071 ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5^+$) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3458, 3017, 2971 (C=O), 2949, 1738 (C=O), 1628 (C=O), 1489, 1456, 1366, 1248, 1217 (C-O), 1142, 1110, 1067 (C-O), 910, 813, 759, 728.

7-Hydroxy-3,9-dimethoxy-6H-benzo[c]chromen-6-on (5h)

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das Isocumarin **5h** hergestellt. Dazu wurde der Katalysator aus 14.0 mg (50.0 μmol , 10.0 mol%) Tf_2CH_2 und 50.0 μL (0.10 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 88.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 7-Methoxy-2H-chromen-2-on (**126b**) und 255 mg (2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im $^1\text{H-NMR}$ zu verzeichnen und es wurden 750 μL TBAF-Lösung zugegeben. Die Oxidation erfolgte mit 148 mg (0.65 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ. Das Produkt **5h** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als farbloses Öl isoliert (14.0 mg, 0.05 mmol, 10 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24h** als farbloses Öl isoliert (92.0 mg, 0.31 mmol, 62 %).

$R_f = 0.24$ (PE:EE 80:20)

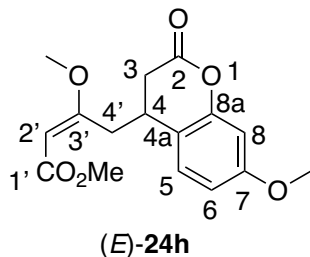
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 3.89 (s, 3 H, 9- OCH_3), 3.93 (s, 3 H, 3- OCH_3), 6.53 (d, $^4J_{8,10} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.85 (d, $^4J_{4,2} = 2.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.92 (dd, $^4J_{2,1} = 8.8$ Hz, $^3J_{2,4} = 2.5$ Hz, 1 H, 2-H), 6.94 (d, $^4J_{10,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 10-H), 7.84 (d, $^3J_{1,2} = 8.8$ Hz, 1 H, 1-H), 11.48 (s, 1 H, 7-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 55.8 (2x OCH_3), 98.7 (C-10), 99.9 (C-8), 101.5 (C-4), 111.4 (C-6a), 112.4 (C-10b), 113.0 (C-2), 124.4 (C-1), 136.9 (C-10a), 152.5 (C-4a), 161.6 (C-3), 164.7 (C-6), 165.5 (C-7), 167.0 (C-9).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 273.0758 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_5$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, Ber.: 273.0757 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_5$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3084 (OH), 2990, 2971, 2949 (OH, Chelat), 2853, 1737 (Lacton), 1666, 1607 (C=O), 1572, 1491, 1467, 1456, 1435, 1376, 1352, 1266, 1232 (C-O), 1206, 1180, 1168 (C-O-C), 1146, 1092, 1035, 981, 957, 872, 850, 829, 796, 782, 759, 718, 688.

(E)-3-Methoxy-4-(7-methoxy-2-oxochroman-4-yl)crotonsäuremethylester [(E)-24h]



Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Produkt (*E*)-**24h** hergestellt (siehe **5h**). Das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24h** wurde als farbloses Öl isoliert (92.0 mg, 0.31 mmol, 62 %).

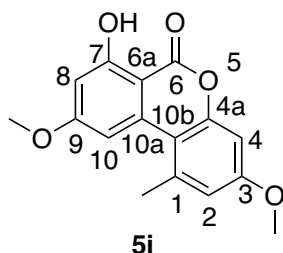
$R_f = 0.20$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.76 (m, 2 H, 4'-H), 2.95 (ddt, $^2J_{3a,3b} = 13.2$ Hz, $^3J_{3a,4} = 8.8$ Hz, $^3J_{3a,4'} = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H_a), 3.08 (ddt, $^2J_{3b,3a} = 13.2$ Hz, $^3J_{3b,4} = 6.2$ Hz, $^3J_{3b,4'} = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H_b), 3.40 (m, 1 H, 4-H), 3.60 (s, 3 H, 1'-OCH₃), 3.66 (s, 3 H, 3'-OCH₃), 3.79 (s, 3 H, 7-OCH₃), 5.09 (s, 1 H, 2'-H), 6.60 (d, $^4J_{8,6} = 2.4$ Hz, 1 H, 8-H), 6.66 (d, $^3J_{5,6} = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.14 (dd, $^3J_{6,5} = 8.4$ Hz, $^4J_{6,8} = 2.4$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 32.9 (C-4), 34.9 (C-4'), 37.1 (C-3), 51.0 (OCH₃-3'), 55.5 (OCH₃-1'), 55.5 (OCH₃-7), 92.3 (C-2'), 102.4 (C-8), 110.5 (C-5), 117.5 (C-8a), 128.0 (C-6), 152.2 (C-4a), 159.8 (C-7), 167.6 (C-3'), 167.9 (C-2), 172.2 (C-1').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 307.1180 ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6^+$) [(M-CH₃+H⁺)], Ber.: 307.1176 ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6^+$) [(M-CH₃+H⁺)], Gef.: 233.0812 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4^+$) Ber.: 233.0814 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4^+$).

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2971, 2949 (OH, Chelat), 2841, 1767 (C=O), 1738, 1709 (C=O), 1619, 1588, 1508, 1435, 1374, 1353, 1269, 1231, 1218, 1175, 1132 (C-O-C), 1050 (*E*-CH=CH-), 1033. 972, 929, 890, 820, 730.

7-Hydroxy-3,9-dimethoxy-1-methyl-6H-benzo[c]chromen-6-on (5i)

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das Isocumarin **5i** hergestellt. Es wurde in diesem Fall auf Grund der schlechten Löslichkeit Dichlormethan anstelle von Toluol als Lösungsmittel verwendet. Dazu wurde der Katalysator aus 14.0 mg (50.0 μmol , 10.0 mol%) Tf_2CH_2 und 50.0 μL (0.10 mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 95.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 7-Methoxy-5-methyl-2H-chromen-2-on (**126c**) und 255 mg (2.50 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im ^1H -NMR zu verzeichnen und es wurden 750 μL TBAF-Lösung zugegeben. Die Oxidation erfolgte mit 148 mg (0.65 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ. Das Produkt **5i** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als gelblicher Feststoff isoliert (20.0 mg, 0.07 mmol, 14 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24i** als gelbes Öl isoliert (106 mg, 0.33 mmol, 66 %).

$R_f = 0.42$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 180 °C

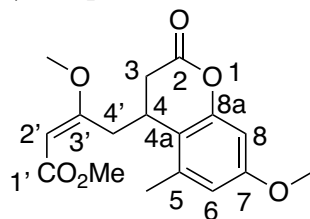
Lit.: 183–185 °C^[515]

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.81 (s, 3 H, 1- CH_3), 3.86 (s, 3 H, 3- OCH_3), 3.92 (s, 3 H, 9- OCH_3), 6.55 (d, $^4J_{8,10} = 2.3$ Hz, 1 H, 8-H), 6.76 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 7.27 (d, $^4J_{10,8} = 2.3$ Hz, 1 H, 10-H), 11.96 (s, 1 H, 7-OH).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 25.7 (CH_3 -3), 55.6 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 98.9 (C-8), 99.4 (C-6a), 100.0 (C-4), 104.6 (C-10), 110.9 (C-10b), 116.9 (C-2), 138.0 (C-3), 138.2 (C-1), 153.2 (C-10a), 160.0 (C-4a), 165.2 (C-7), 165.5 (C-9), 166.4 (C-6).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 287.0913 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_5$) [(M+H)⁺], Ber.: 287.0914 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_5$) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3092 (OH), 2938 (OH, Chelat), 2847, 1660 (C=O), 1607, 1584, 1458, 1408, 1348 (OH), 1283, 1258, 1233 (C-O), 1199 1174, 1157, 1110, 1055, 1030, 983, 952, 870, 848, 830, 799, 779, 690, 642, 579, 515.

(E)-3-Methoxy-4-(7-methoxy-5-methyl-2-oxochroman-4-yl)crotonsäuremethylester [(E)-24i]**(E)-24i**

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Produkt (E)-**24i** hergestellt (siehe **5i**). Das *Michael*-Additionsprodukt (E)-**24i** wurde als gelbes Öl isoliert (106 mg, 0.33 mmol, 66 %).

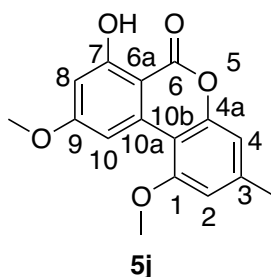
$R_f = 0.20$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.37 (s, 3 H, 5- CH_3), 2.67 (dd, $^2J_{3a,3b} = 16.3$ Hz, $^3J_{3a,4} = 6.3$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.82 (dd, $^2J_{3b,3a} = 16.3$ Hz, $^3J_{3b,4} = 1.7$ Hz, 1 H, 3- H_b), 2.98 (m, 2 H, 4'-H), 3.51 (tdd, $^3J_{4,4'} = 8.2$ Hz, $^3J_{4,3a} = 6.2$ Hz, $^3J_{4,3b} = 1.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.62 (s, 3 H, 1'- OCH_3), 3.65 (s, 3 H, 3'- OCH_3), 3.77 (s, 3 H, 7- OCH_3), 5.08 (s, 1 H, 2'-H), 6.46 (d, $^4J_{8,6} = 2.5$ Hz, 1 H, 8-H), 6.53 (d, $^3J_{6,8} = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 18.8 (CH_3 -5), 30.4 (C-4), 34.0 (C-3), 35.5 (C-4'), 51.0 (OCH_3 -3'), 55.4 (OCH_3 -1'), 55.4 (OCH_3 -7), 92.6 (C-2'), 100.3 (C-8), 112.4 (C-6), 116.4 (C-5), 137.3 (C-4a), 152.5 (C-8a), 159.2 (C-7), 167.5 (C-3'), 167.9 (C-2), 172.0 (C-1').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 191.0703 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$) [(M- $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$) $^+$], Ber.: 191.0708 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$) [(M- $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$) $^+$], Gef.: 247.0965 ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4$) [(M- CH_3 - $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$], Ber.: 247.0970 ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4$) [(M- CH_3 - $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$], Gef.: 289.1072 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5$) [(M- CH_3O - CH_3) $^+$], Ber.: 289.1076 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5$) [(M- CH_3O - CH_3) $^+$], Gef.: 321.1333 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_6$) [(M- CH_3 + H^+)], Ber.: 321.1333 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_6$) [(M- CH_3 + H^+)], Gef.: 338.1600 ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6$) [(M- CH_3 + NH_4^+)], Ber.: 338.1598 ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6$) [(M- CH_3 + NH_4^+)], Gef.: 353.1594 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7$) [(M- CH_3 + MeOH + H^+)], Ber.: 353.1595 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7$) [(M- CH_3 + MeOH + H^+)], Gef.: 375.1415 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NaO}_7$) [(M- CH_3 + MeOH + Na^+)], Ber.: 375.1414 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NaO}_7$) [(M- CH_3 + MeOH + Na^+)].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953 (OH, Chelat), 2853, 1771 (C=O), 1697 (C=O), 1619, 1579, 1424, 1278, 1178, 1132 (C-O-C), 1043 (E-CH=CH-), 822.

7-Hydroxy-1,9-dimethoxy-3-methyl-6H-benzo[c]chromen-6-on (5j)

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das Isocumarin **5j** hergestellt. Es wurde in diesem Fall auf Grund der schlechten Löslichkeit Dichlormethan anstelle von Toluol als Lösungsmittel verwendet. Dazu wurde der Katalysator aus 7.00 mg (25.0 μ mol, 10.0 mol%) TiF_2CH_2 und 25.0 μ L (50.0 μ mol mmol, 20.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 47.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 5-Methoxy-7-methyl-2H-chromen-2-on (**126d**) und 127 mg (1.25 mmol, 2.50 Äquiv.) Brassard Dien **22** verwendet. Nach 10 min war kein Lacton mehr im $^1\text{H-NMR}$ zu verzeichnen und es wurden 375 μ L TBAF-Lösung zugegeben. Die Oxidation erfolgte mit 75.0 mg (0.32 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ. Das Produkt **5j** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als gelblicher Feststoff isoliert (12.0 mg, 0.04 mmol, 16 %). Zusätzlich wurde das *Michael*-Additionsprodukt (*E*)-**24j** als gelbes Öl isoliert (20.0 mg, 0.07 mmol, 28 %).

$R_f = 0.35$ (PE:EE 80:20)

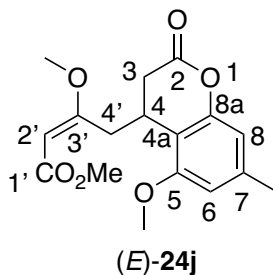
Smp.: 187 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.43 (s, 3 H, 3- CH_3), 3.91 (s, 3 H, 9- OCH_3), 4.02 (s, 3 H, 1- OCH_3), 6.55 (d, $^4J_{8,10} = 2.3$ Hz, 1 H, 8-H), 6.67 (s, 1 H, 2-H), 6.81 (s, 1 H, 4-H), 8.02 (d, $^4J_{10,8} = 2.3$ Hz, 1 H, 10-H), 11.84 (s, 1 H, 7-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 21.8 (CH_3 -3), 55.6 (OCH_3 -9), 56.0 (OCH_3 -1), 99.8 (C-8), 105.6 (C-10), 106.0 (C-6a), 106.4 (C-10b), 108.4 (C-2), 110.6 (C-4), 113.3 (C-10a), 141.2 (C-3), 152.0 (C-4a), 155.8 (C-9), 158.3 (C-1), 164.6 (C-7), 166.7 (C-6).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 287.0912 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_5$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, Ber.: 287.0914 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_5$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3010 (OH), 2936 (OH, Chelat), 2838, 1725 (Lacton), 1653, 1615 (C=O), 1461 (OH), 1294, 1262, 1222 (C-O), 1201, 1099, 1041, 985, 855, 821, 753, 686, 641, 616, 585, 521.

(E)-3-Methoxy-4-(5-methoxy-7-methyl-2-oxochroman-4-yl)crotonsäuremethylester [(E)-24j]

Nach den allgemeinen Vorschriften E und F wurde das *Michael*-Produkt **(E)-24j** hergestellt (siehe **5j**). Das *Michael*-Additionsprodukt **(E)-24j** wurde als gelbes Öl isoliert (20.0 mg, 0.07 mmol, 28 %).

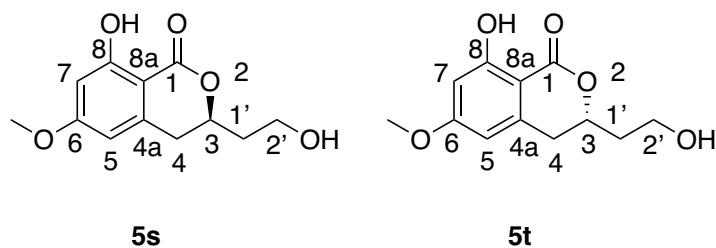
$R_f = 0.22$ (PE:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.32 (s, 3 H, 7- CH_3), 2.66 (dd, $^2J_{3a,3b} = 16.4$ Hz, $^3J_{3a,4} = 7.1$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.83 (m, 2 H, 3- H_b , 4'- H_a), 3.23 (dd, $^2J_{4'b,4'a} = 13.6$ Hz, $^3J_{4'b,4} = 7.7$ Hz, 1 H, 4'- H_b), 3.56 (s, 3 H, 1'- CH_3), 3.60 (s, 3 H, 3'- CH_3), 3.70 (m, 1 H, 4-H), 3.83 (s, 3 H, 5- OCH_3), 5.01 (s, 1 H, 2'-H), 6.44 (s, 1 H, 6-H), 6.48 (s, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 21.7 (CH_3 -7), 27.8 (C-4), 33.8 (C-3), 35.2 (C-4'), 50.9 (OCH_3 -3'), 55.2 (OCH_3 -1'), 55.7 (OCH_3 -5), 92.6 (C-2'), 107.1 (C-6), 109.8 (C-8), 110.9 (C-4a), 139.0 (C-7), 152.2 (C-8a), 156.5 (C-5), 167.5 (C-3'), 168.0 (C-2), 172.1 (C-1').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 191.0703 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3^+$) [(M- $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$) $^+$], Ber.: 191.0708 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3^+$) [(M- $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$) $^+$], Gef.: 247.0965 ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4^+$) [(M- CH_3 - $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$], Ber.: 247.0970 ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4^+$) [(M- CH_3 - $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$], Gef.: 289.1072 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5^+$) [(M- CH_3O - CH_3) $^+$], Ber.: 289.1076 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5^+$) [(M- CH_3O - CH_3) $^+$], Gef.: 321.1333 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_6^+$) [(M- CH_3 + H^+)], Ber.: 321.1333 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_6^+$) [(M- CH_3 + H^+)], Gef.: 338.1600 ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6^+$) [(M- CH_3 + NH_4^+)], Ber.: 338.1598 ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6^+$) [(M- CH_3 + NH_4^+)], Gef.: 370.1859 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_7^+$) [(M- CH_3 + MeOH + NH_4^+)], Ber.: 370.1860 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_7^+$) [(M- CH_3 + MeOH + NH_4^+)].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2844, 1767 (C=O), 1715, 1697 (C=O), 1615, 1588, 1433, 1160, 1133 (C-O-C), 1102, 1050 (*E*-CH=CH-), 923, 819, 587.

(R)- und (S)-8-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-6-methoxyisochroman-1-on (5s) und (5t)

Zu einer auf 0 °C (Wasser/Eis-Bad) gekühlten Lösung des Lactons (*R*)-**5a** (8.00 mg, 20.0 µmol, 1.00 Äquiv.) oder (*S*)-**5b** (5.00 mg, 20.0 µmol, 1.00 Äquiv.) in 500 µL CH₂Cl₂ wurde BF₃ · OEt₂ [(*R*): 8.00 mg, 50.0 µmol, 2.50 Äquiv.]; (*S*): 5.00 mg, 50.0 µmol, 2.50 Äquiv.) hinzugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz zu verzeichnen war (DC-Kontrolle), wurde die Reaktion durch Zugabe einer ges. NaHCO₃-Lösung beendet und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂:MeOH 95:05). Die Produkte **5s** und **5t** wurden als klare, farblose Öle isoliert [(*R*): 2.30 mg, 9.66 µmol, 48 %; (*S*): 800 µg, 3.36 µmol, 36 %].

R_f = 0.30 (PE:EE 50:50)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.91 (m, 1 H, 1'-H_a), 2.03 (ddt, ²J_{1'b,1'a} = 14.0 Hz, ³J_{1'b,3} = 8.6 Hz, ³J_{1'b,2} = 5.1 Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.83 (dd, ²J_{4a,4b} = 16.3 Hz, ³J_{4a,3} = 3.6 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.89 (dd, ²J_{4b,4a} = 16.3 Hz, ³J_{4b,3} = 11.2 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (dt, ³J_{2'a,2'b} = 10.9 Hz, ³J_{2'a,1'} = 5.4 Hz, 2'-H_a), 3.88 (ddd, ³J_{2'b,2'a} = 10.9 Hz, ³J_{2'b,1'a} = 8.1 Hz, ³J_{2'b,1'b} = 5.1 Hz, 1 H, 2'-H_b), 4.70 (ddt, ³J_{3,4b} = 11.2 Hz, ³J_{3,1'b} = 8.6 Hz, ³J_{3,4a} = 3.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.19 (m, 1 H, 5-H), 6.31 (d, ⁴J_{7,5} = 2.3 Hz, 1 H, 7-H), 11.12 (s, 1 H, 8-OH).

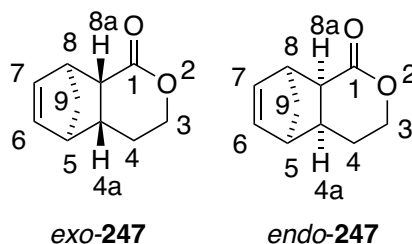
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 33.4 (C-4), 37.3 (C-1'), 55.6 (OCH₃), 58.6 (C-2'), 76.6 (C-3), 99.5 (C-7), 101.7 (C-8a), 106.3 (C-5), 140.8 (C-4a), 164.6 (C-8), 165.9 (C-6), 169.5 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 239.0914 (C₁₂H₁₅O₅) [(M+H)⁺], Ber.: 239.0914 (C₁₂H₁₅O₅) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3377 (OH), 2924 (OH, Chelat), 2852, 1657 (C=O), 1626, 1581, 1504, 1439, 1373, 1309, 1244, 1203, 1156, 1105, 1054, 1034, 947, 844, 798, 702, 585.

(*R*)-**5s**: [α]_D²⁰ = +37 (c = 0.22, CHCl₃)

(*S*)-**5t**: [α]_D²⁰ = -11 (c = 0.13, CHCl₃)

(4aR,5R,8S,8aS)- und (4aS,5R,8S,8aR)-3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-1H-5,8-methan-isochromen-1-on (247)

Nach allgemeiner Vorschrift E wurden die Isocumarine **247** hergestellt. Es wurde in diesem Fall auf Grund Dichlorethan anstelle von Toluol als Lösungsmittel verwendet. Dazu wurde der Katalysator aus 28.0 mg (0.100 mmol, 20.0 mol%) TiF_2CH_2 und 190 μL (0.20 mmol, 40.0 mol%) AlMe_3 (2.00 M Lösung in Hexan) hergestellt. Für die Reaktion wurden 49.0 mg (0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) Lacton (**1f**) und 661 mg (10.0 mmol, 20.0 Äquiv.) frisch destilliertes Cyclopentadien (**243**) verwendet. Das Gemisch wurde 4 h bei 60 °C gerührt. Nachdem kein Edukt mehr zu detektieren war (^1H -NMR) wurden 10 mL Wasser zugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Produkte **247** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan:EE 80:20) als klare Öle isoliert (*exo*-**247**: 57.0 mg, 0.35 mmol, 69 %; *endo*-**247**: 7.0 mg, 0.04 mmol, 7 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[478]

exo-**247**: R_f = 0.28 (PE:EE 80:20); *endo*-**247**: R_f = 0.15 (PE:EE 80:20)

exo-**247**:

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.32 (m, 2 H, 9- H_a , 4- H_a), 1.42 (m, 2 H, 11- H_b , 4- H_b), 2.15 (m, 1 H, 4a-H), 2.27 (dd, $^3J_{8a,4a}$ = 9.4 Hz, $^3J_{8a,8}$ = 2.0 Hz, 1 H, 8a-H), 2.72 (m, 1 H, 5-H), 3.48 (m, 1 H, 8-H), 4.10 (ddd, $^2J_{3a,3b}$ = 11.0 Hz, $^3J_{3a,4}$ = 3.1 Hz, $^3J_{3a,4}$ = 1.7 Hz, 1 H, 3- H_a), 4.35 (ddd, $^2J_{3b,3a}$ = 11.0 Hz, $^3J_{3b,4}$ = 3.7 Hz, $^3J_{3b,4}$ = 2.5 Hz, 1 H, 3- H_b), 6.15 (m, 1 H, 7-H), 6.20 (dd, $^3J_{6,7}$ = 5.7 Hz, $^3J_{6,5}$ = 3.0 Hz, 1 H, 6-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 29.7 (C-4), 30.9 (C-4a), 42.8 (C-8a), 46.2 (C-8), 46.3 (C-5), 55.3 (C-9), 62.8 (C-3), 135.4 (C-7), 137.6 (C-6), 174.4 (C-1).

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2958 (C=O), 2927, 2858, 1725 (C=O), 1601, 1580, 1463, 1379, 1271, 1121, 1072, 1040, 966, 742, 705.

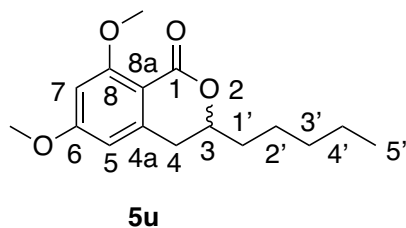
endo-247:

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.18 (m, 1 H, 4-H_a), 1.38 (m, 1 H, 9-H_a), 1.56 (m, 1 H, 9-H_b), 1.98 (m, 1 H, 4-H_b), 2.70 (dddd, ³J_{4a,4} = 11.7 Hz, ³J_{4a,8a} = 10.3 Hz, ³J_{4a,5} = 7.0 Hz, ³J_{4a,4} = 3.4 Hz, 1 H, 4a-H), 2.93 (m, 1 H, 5-H), 2.95 (m, 1 H, 8a-H), 3.36 (m, 1 H, 8-H), 4.08 (ddd, ²J_{3,4} = 12.6 Hz, ²J_{3,3} = 11.0 Hz, ³J_{3,4} = 1.6 Hz, 1 H, 3-H_a), 4.23 (ddd, ²J_{3,3} = 11.0 Hz, ³J_{3,4} = 3.7 Hz, ³J_{3,4} = 2.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 6.08 (dd, ³J_{6,7} = 5.8 Hz, ³J_{6,5} = 3.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.32 (dd, ³J_{7,6} = 5.8 Hz, ³J_{7,8} = 2.9 Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 15a MHz): δ [ppm] = 27.9 (C-4), 38.9 (C-4a), 43.5 (C-8a), 45.6 (C-5), 45.7 (C-8), 48.3 (C-9), 67.7 (C-3), 135.1 (C-6), 138.3 (C-7), 174.2 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): *m/z* (%) = 164 (3) [M⁺], 99 (63) [C₅H₇O₂⁺] (Retro-Diels-Alder), 66 (100) [C₅H₆⁺] (Retro-Diels-Alder).

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3458, 3017, 2971, 2948, 2575, 2246, 2127, 1725 (C=O), 1436, 1366, 1229, 1217, 1121, 1074, 1934, 998, 959, 911, 841, 794, 770, 733, 656.

6,8-Dimethoxy-3-pentylisochroman-1-on (5u)

In einem sekurierten Schlenkrohr wurden 33.0 mg (0.24 mmol, 3.00 Äquiv.) K_2CO_3 zu einer Lösung des Isocumarins **5e** (16.0 mg, 60.0 μ mol, 1.00 Äquiv.) in 1.00 mL Aceton gegeben. Anschließend wurden 23.0 μ L (0.24 mmol, 3.00 Äquiv.) Dimethylsulfat zugegeben und die Lösung für 15 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde über Celite abfiltriert und der Filter mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan:EE 80:20). Das Produkt wurde als farblosen Feststoff isoliert (11.0 mg, 39.6 μ mol mmol, 66 %).

R_f = 0.08 (PE:EE 80:20);

Smp.: 78 °C

Lit.: 78 °C^[513]

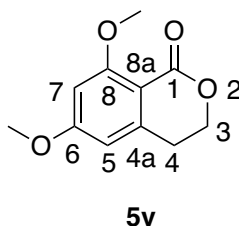
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.88 (t, $^3J_{5',4'} = 6.9$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.31 (m, 4 H, 3'-H, 4'-H), 1.42 (dddt, $^2J_{2'a,2'b} = 13.7$ Hz, $^3J_{2'a,1'a} = 10.9$ Hz, $^3J_{2'a,1'b} = 7.4$ Hz, $^3J_{2'a,3'} = 5.5$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 1.53 (ddtd, $^2J_{2'b,2'a} = 13.7$ Hz, $^3J_{2'b,1'b} = 10.5$ Hz, $^3J_{2'b,3'} = 8.7$ Hz, $^3J_{2'b,1'a} = 5.4$ Hz, 1 H, 2'-H_b), 1.64 (dddd, $^2J_{1'a,1'b} = 13.9$ Hz, $^3J_{1'a,2'a} = 10.9$ Hz, $^3J_{1'a,3} = 8.7$ Hz, $^3J_{1'a,2'b} = 5.5$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 1.82 (dddd, $^2J_{1'b,1'a} = 13.9$ Hz, $^3J_{1'b,2'b} = 10.5$ Hz, $^3J_{1'b,2'a} = 7.4$ Hz, $^3J_{1'b,3} = 5.0$ Hz, 1 H, 1'-H_b), 2.78 (dd, $^2J_{4a,4b} = 16.1$ Hz, $^3J_{4a,3} = 2.9$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.86 (dd, $^2J_{4b,4a} = 16.1$ Hz, $^3J_{4b,3} = 11.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.85 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.91 (s, 3 H, 8-OCH₃), 4.33 (m, 1 H, 3-H), 6.29 (d, $^3J_{5,7} = 2.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.39 (d, $^3J_{7,5} = 2.3$ Hz, 1 H, 7-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.0 (C-5'), 22.5 (C-4'), 24.5 (C-2'), 31.6 (C-3'), 34.7 (C-1'), 34.9 (C-4), 55.5 (OCH₃-6), 56.1 (OCH₃-8), 77.3 (C-3), 97.8 (C-7), 103.9 (C-5), 107.2 (C-8a), 144.0 (C-4a), 162.7 (C-1), 163.1 (C-8), 164.3 (C-6).

MS (ESI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 279.3 (C₁₆H₂₃O₄) [(M+H)⁺], Ber.: 279.2 (C₁₆H₂₃O₄) [(M+H)⁺], Gef.: 301.3 (C₁₆H₂₂O₄Na) [(M+Na)⁺], Ber.: 301.1 (C₁₆H₂₂O₄Na) [(M+Na)⁺], Gef.: 579.3 (C₃₂H₄₄O₈Na) [(2M+Na)⁺], Ber.: 579.3 (C₃₂H₄₄O₈Na) [(M+H)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 279.1594 (C₁₆H₂₃O₄) [(M+H)⁺], Ber.: 279.1591 (C₁₆H₂₃O₄) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2929, 2859, 1713 (C=O), 1602, 1582, 1458, 1339, 1238 (C-O), 1199, 1160, 1082, 1041, 954, 834, 727, 583.

6,8-Dimethoxyisochroman-1-on (5v)

In einem sekurierten Schlenkrohr wurden 107 mg (0.77 mmol, 3.00 Äquiv.) K_2CO_3 und 1.50 mg (3.90 μ mol, 2.00 mol%) TBAI zu einer Lösung des Isocumarins **5r** (50.0 mg, 0.26 mmol, 1.00 Äquiv.) in 2.00 mL Aceton zugegeben. Anschließend wurden 49.0 μ L (0.51 mmol, 2.00 Äquiv.) Dimethylsulfat zugegeben und die Lösung für 15 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde über Celite abfiltriert und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 80:20). Das Produkt wurde als gelber Feststoff isoliert (27.4 mg, 0.13 mmol, 51 %).

R_f = 0.28 (PE:EE 80:20);

Smp.: 97 °C

1H -NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.93 (t, $^3J_{4,3}$ = 5.9 Hz, 2 H, 4-H), 3.84 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.89 (s, 3 H, 8-OCH₃), 4.35 (t, $^3J_{3,4}$ = 5.9 Hz, 2 H, 3-H), 6.31 (d, $^3J_{5,7}$ = 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.39 (d, $^3J_{7,5}$ = 2.3 Hz, 1 H, 7-H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 27.9 (C-4), 55.6 (6-OCH₃), 56.1 (8-OCH₃), 66.0 (C-3), 97.9 (C-7), 103.7 (C-5), 107.1 (C-8a), 144.3 (C-4a), 162.2 (C-1), 163.2 (C-8), 164.3 (C-6).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 208 (100) [M⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 209.0808 (C₁₁H₁₃O₄) [(M+H)⁺], Ber.: 209.0808 (C₁₁H₁₃O₄) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954, 2846, 1702 (C=O), 1605, 1579, 1472, 1460, 1430, 1394, 1347, 1322, 1274, 1222 (C-O), 1210, 1191, 1156, 1095, 1057, 1043, 1028, 974, 951, 924, 831, 813, 787, 705, 660.

7. 4. Synthese der Naphthopyranone

Allgemeine Vorschrift H: Domino-Michael-Dieckmann Reaktion

In einem sekurierten Schlenkkolben wurden in trockenem THF (8 mL/mmol Orsellinsäure-Derivat **6**) 1.50 Äquivalente Diisopropylamin und 1.50 Äquivalente *n*-BuLi (2.50 M in Hexan) bei -78 °C (Aceton/CO₂-Bad) gelöst und 15 min lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde der Donor **6** (1.00 Äquiv.) in THF (4 mL/mmol Donor **6**) zugegeben. Die Lösung färbte sich sofort in ein dunkelrot. Zur vollständigen Deprotonierung wurde 30 min lang bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde das Lacton **1** (1.20 Äquiv.) in THF (2 mL/mmol **6**) zugegeben und 15 min lang bei -78 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde abs. EtOH (1 mL/mmol Donor **6**) zugegeben und das Gemisch wurde kurz auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem die Lösung Raumtemperatur erreicht hatte wurde Eisessig (1 mL/mmol Donor **6**) zugegeben und das Gemisch auf eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben. Es wurde dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde direkt in die Oxidation mit DDQ eingesetzt. Dazu wurde es in Toluol gelöst (8 mL/mmol Orsellinsäure-Derivat **6**) und mit 1.30 Äquivalenten DDQ versetzt. Nach beendeter Reaktion (~4 h, DC-Kontrolle) wurde das Gemisch mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und 1 h lang bei RT gerührt. Es wurde über Celite abfiltriert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift I: Dimethylsulfat-Schätzung

Zu einer Lösung des freien Alkohols **28** (1.00 Äquiv.) in Aceton (20 mL/mmol **28**) wurden 4.00 Äquivalente K₂CO₃ und 4.00 Äquivalente Dimethylsulfat zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Gemisch über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift J: EOM-Entschätzung mit 1,3-Propandiol

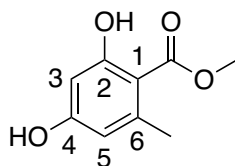
In einem Rundkolben wurde das EOM-geschützte Produkt **273** in 1,3-Propandiol (10 mL/mmol **273**) gelöst und bis zur vollständigen Entschätzung bei 160 °C gerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitestgehend entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift K: EOM-Entschützung mit 1 M HCl

In einem sekurierten Schlenkkolben wurde mit Hilfe einer Spritzenpumpe über eine Stunde 22.2 Äquivalente einer 1.25 M HCl-Lösung in MeOH zu einer Lösung des EOM-geschützte Produkt **273** (1.00 Äquiv.) in MeOH (10 mL/mmol **273**) hinzugetropft. Anschließend wurde auf 60 °C erhitzt und der Reaktionsverlauf mittels DC verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-gewaschen und mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohrprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift L: Vanadium-katalysierte oxidative Phenolkupplung

In einem Rundkolben wurde das entschützte Naphthopyranon **4** (1.00 Äquiv.) in Dichlormethan gelöst (2 mL/mmol **4**) und bei RT mit 20.0 mol% VO(acac)₂ versetzt. Es wurde ein mit Sauerstoff gefüllter Hydrierballon aufgesetzt und das Gemisch bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt (Kontrolle mittels ¹H-NMR). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (270)**270**

Nach einer Vorschrift von *Barton et al.*^[33] wurde in einem sekurierten Dreihalskolben mit Passivrückflusskühler 3.45 g (86.3 mmol, 1.45 Äquiv., 60 % in Mineralöl) NaH in 41.0 mL THF gelöst und auf 0 °C (Wasser/Eis-Bad) gekühlt. Es wurden über 15 min langsam 6.90 g (59.4 mmol, 1.00 Äquiv.) Acetessigsäuremethylester (**248**) in 17.0 mL THF hinzuge tropft. Das Gemisch wurde auf -78 °C (Aceton/CO₂-Bad) abgekühlt und mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurden über 30 min 20.0 mL (50.0 mmol, 0.84 Äquiv.) *n*-BuLi (2.50 M Lösung in Hexan) hinzuge tropft. Das Gemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur gebracht und anschließend 24 h lang zum Rückfluss erhitzt. Die dunkelrote Suspension wurde mit 2 N HCl auf einen pH-Wert von 2–3 eingestellt und anschließend dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 80:20). Das Produkt wurde als gelbbrauner Feststoff mit charakteristischem Geruch isoliert (4.20 g, 23.2 mmol, 78 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[516]

$R_f = 0.20$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 140 °C

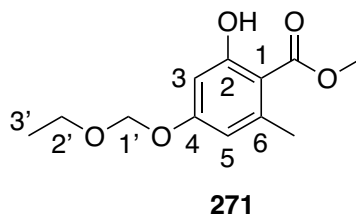
Lit.: 141–142 °C^[516]

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.42 (s, 3 H, 6-CH₃), 3.86 (s, 3 H, COOCH₃), 6.20 (s, 1 H, arom.-H), 6.24 (s, 1 H, arom.-H), 11.69 (s, 2 H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 24.2 (CH₃), 51.8 (COOCH₃), 101.2 (arom.-C), 105.0 (C-2), 111.6 (arom.-C), 143.7 (C-6), 161.3 (C-2), 165.2 (C-4), 172.2 (COOCH₃).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 182 (34) [M⁺], 165 (1) [(M-OH)⁺], 150 (100) [C₈H₆O₃⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3363 (OH), 3304 (OH), 2957 (OH, Chelat), 1611 (C=O), 1580, 1502, 1444, 1380, 1310, 1243, 1215, 1200, 1159, 1113, 1061, 1032, 995, 952, 853, 835, 799, 752, 699.

4-(Ethoxymethoxy)-2-hydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (271)

In einem 100 mL Schlenkkolben wurden zu einer Lösung von 1.00 g (5.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (**270**) und 832 mg (6.02 mmol, 1.10 Äquiv.) K_2CO_3 in 50.0 mL Aceton 558 μ L (6.02 mmol, 1.10 Äquiv.) Chlormethylethylether (EOMCl) zugegeben und 16 h lang zum Rückfluss erhitzt. Der Umsatz der Reaktion wurde mittels DC kontrolliert. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und über Celite filtriert (Elution mit Aceton). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 90:10). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff gewonnen (1.07 g, 4.40 mmol, 81 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[35]

$R_f = 0.52$ (PE:EE 80:20)

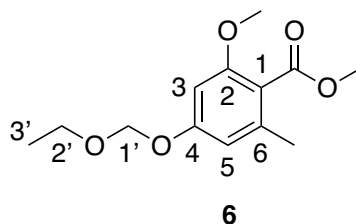
Smp.: 45 °C

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 1.22 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 2.50 (s, 3 H, 6-CH₃), 3.71 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 3.93 (s, 3 H, COOCH₃), 5.22 (s, 2 H, 1'-H), 6.38 (d, $^4J_{5,3} = 2.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.50 (d, $^3J_{3,5} = 2.5$ Hz, 1 H, 3-H), 11.66 (s, 1 H, OH).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ [ppm] = 15.1 (C-3'), 24.4 (CH₃), 51.9 (COOCH₃), 65.0 (C-2'), 92.6 (C-1'), 101.4 (C-3), 106.2 (C-1), 111.9 (C-5), 143.2 (C-6), 161.6 (C-4), 165.2 (C-2), 172.1 (COOCH₃).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 240 (20) [M⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3458 (OH), 3017, 2949 (OH, Chelat), 2971, 2575, 2359, 2343, 2299, 2124, 1742 (C=O), 1622, 1436, 1366, 1276, 1229, 1217, 1135, 1093, 1069, 1049, 966, 927, 815, 741.

4-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (6)

In einem 100 mL Schlenkkolben wurden 2.59 g (18.7 mmol, 3.00 Äquiv.) K_2CO_3 und 34.6 mg (90.0 μ mol, 2.00 mol%) TBAI zu einer Lösung von 1.50 g (6.20 mmol, 1.00 Äquiv.) 4-(Ethoxymethoxy)-2-hydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (**271**) in 50.0 mL Aceton gegeben, bevor 1.19 mL (12.5 mmol, 2.00 Äquiv.) Dimethylsulfat zugegeben wurden. Das Gemisch wurde für 15 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und über Celite filtriert (Elution mit Aceton). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 90:10). Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit gewonnen (1.54 g, 6.10 mmol, 97 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[35]

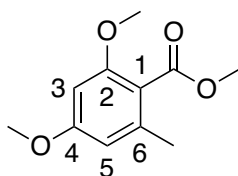
$R_f = 0.35$ (PE:EE 80:20)

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 1.22 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 2.27 (s, 3 H, CH_3 -6), 3.72 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.88 (s, 3 H, $COOCH_3$), 5.21 (s, 2 H, 1'-H), 6.45 (d, $^4J_{3,5} = 2.5$ Hz, 1 H, 3-H), 6.48 (d, $^3J_{5,3} = 2.5$ Hz, 1 H, 5-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ [ppm] = 15.1 (C-3'), 19.8 (CH_3), 52.1 ($COOCH_3$), 55.9 (OCH_3), 64.4 (C-2'), 93.0 (C-1'), 97.8 (C-3), 109.3 (C-5), 117.2 (C-1), 138.1 (C-6), 158.0 (C-2), 159.1 (C-4), 168.7 ($COOCH_3$).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 254 (26) $[M^+]$, 223 (12) $[(M-OMe)^+]$, 193 (21) $[C_{11}H_{13}O_3^+]$, 179 (4) $[(M-EOMO)^+]$, 165 (48) $[C_{10}H_{13}O_2^+]$, 149 (5) $[C_9H_9O_2^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 1726 (C=O), 1605, 1587, 1489, 1460, 1432, 1394, 1320, 1265, 1231, 1192, 1149, 1097, 1023, 963, 935, 837, 816, 782, 731.

2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (273)**273**

Es wurden 5.42 g (21.3 mmol, 6.00 Äquiv.) Kaliumcarbonat und 37.4 mg (0.10 mmol, 3 mol%) TBAI zu einer Lösung von 645 mg (3.50 mmol, 1.00 Äquiv.) 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (270) in 20.0 mL Aceton gegeben. Anschließend wurden 1.72 g (14.2 mmol, 4.00 Äquiv.) Dimethylsulfat zugegeben. Das Gemisch wurde 16 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und über Celite filtriert (Elution mit Aceton). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 80:20). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff gewonnen (580 mg, 2.80 mmol, 78 %). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[429]

$R_f = 0.36$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 44 °C

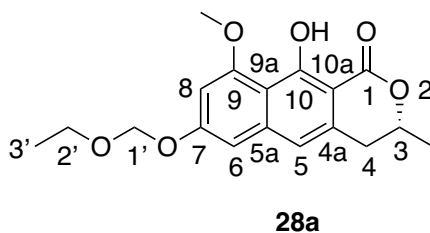
Lit.: 41.6 °C^[429]

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.28 (s, 3 H, CH₃), 3.80 (s, 6 H, OCH₃), 3.88 (s, 3 H, COOCH₃), 6.31 (s, 2 H, arom.-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 20.0 (CH₃), 52.0 (COOCH₃), 55.4 (CH₃-2), 55.9 (CH₃-4), 96.2 (C-5), 106.7 (C-3), 116.4 (C-6), 138.3 (C-1), 158.2 (C-4), 161.4 (C-2), 168.7 (COOCH₃).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = 210 (26) [M⁺], 179 (100) [(M-OMe)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3443, 3003, 2950 (C=O), 2841, 1727 (C=O), 1606, 1588, 1494, 1457, 1429, 1366, 1328, 1269, 1230 (C-O), 1203, 1161, 1101, 1054, 943, 832, 783, 730.

(R)-7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]iso-chromen-1-on (28a)

Das Naphthopyranon **28a** wurde nach der allgemeinen Vorschrift H hergestellt. Dazu wurden 50.0 mg (0.44 mmol, 1.50 Äquiv.) (*R*)-6-Methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-**1p**] und 75.0 mg (0.29 mmol, 1.00 Äquiv.) Donor **6** verwendet. Nach Oxidation mit 87.0 mg (0.38 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 75:25). Das Produkt **28a** wurde als gelber Feststoff gewonnen (27.0 mg, 0.08 mmol, 26 %).

$R_f = 0.30$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 127 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.55 (d, $^3J_{Me,3} = 6.4$ Hz, 3 H, 3-CH₃), 2.96 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 4.00 (s, 3 H, OCH₃), 4.71 (qt, $^3J_{3,Me} = 6.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.33 (s, 2 H, 1'-H), 6.54 (d, $^4J_{8,6} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.83 (d, $^4J_{6,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.87 (s, 1 H, 5-H), 13.18 (s, 1 H, OH).

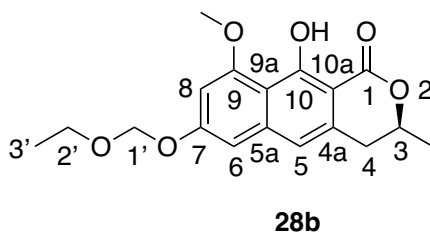
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.1 (C-3'), 20.8 (CH₃), 35.1 (C-4), 56.2 (OCH₃), 64.7 (C-2'), 75.7 (C-3), 93.0 (C-1'), 98.8 (C-8), 101.2 (C-10a), 102.2 (C-6), 111.0 (C-9a), 115.4 (C-5), 134.4 (C-4a), 141.3 (C-5a), 159.4 (C-7), 160.8 (C-9), 164.1 (C-10), 171.2 (C-1).

HPLC (> 99 %ee; Lux Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 258$ nm: t_R [(*S*)] = 26.1 min, t_R [(*R*)] = 27.9 min).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 333.1338 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 333.1333 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2983 (OH), 2908, 1731 (C=O), 1635, 1598, 1580, 1436, 1373, 1351, 1333, 1288, 1261, 1243, 1220, 1205, 1166, 1103, 1082, 1018, 984, 934, 867, 834, 767, 746.

$[\alpha]_D^{20} = -2$ ($c = 1.00$, CHCl₃)

(S)-7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]-chromen-1-on (28b)

Das Naphthopyranon **28b** wurde nach der allgemeinen Vorschrift H hergestellt. Dazu wurden 50.0 mg (0.44 mmol, 1.50 Äquiv.) (*S*)-6-Methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*S*)-**1p**] und 75.0 mg (0.29 mmol, 1.00 Äquiv.) Donor **6** verwendet. Nach Oxidation mit 87.0 mg (0.380 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 75:25). Das Produkt **28b** wurde als gelber Feststoff gewonnen (25.0 mg, 0.08 mmol, 25 %).

$R_f = 0.30$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 139 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.55 (d, $^3J_{Me,3} = 6.4$ Hz, 3 H, 3-CH₃), 2.96 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 4.00 (s, 3 H, OCH₃), 4.71 (qt, $^3J_{3,Me} = 6.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.33 (s, 2 H, 1'-H), 6.54 (d, $^4J_{8,6} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.83 (d, $^4J_{6,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.87 (s, 1 H, 5-H), 13.18 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 15.1 (C-3'), 20.8 (CH₃), 35.1 (C-4), 56.2 (OCH₃), 64.7 (C-2'), 75.7 (C-3), 93.0 (C-1'), 98.8 (C-8), 101.2 (C-10a), 102.2 (C-6), 111.0 (C-9a), 115.4 (C-5), 134.4 (C-4a), 141.3 (C-5a), 159.4 (C-7), 160.8 (C-9), 164.1 (C-10), 171.2 (C-1).

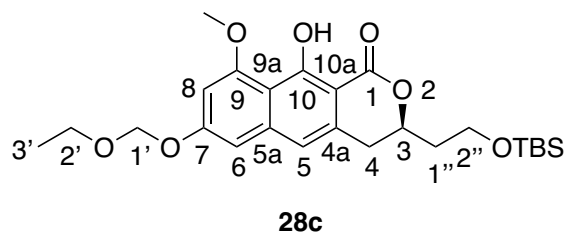
HPLC (70 %ee; Lux Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 258$ nm: t_R [(*S*)] = 26.1 min, t_R [(*R*)] = 27.9 min).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 333.1338 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 333.1333 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2983 (OH), 2908, 1731 (C=O), 1635, 1598, 1580, 1436, 1373, 1351, 1333, 1288, 1261, 1243, 1220, 1205, 1166, 1103, 1082, 1018, 984, 934, 867, 834, 767, 746.

$[\alpha]_D^{20} = +5$ (c = 1.00, CHCl₃)

(R)-3-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (28c**)**



Das Naphthopyranon **28c** wurde nach der allgemeinen Vorschrift H hergestellt. Dazu wurden 182 mg (0.71 mmol, 1.50 Äquiv.) (*R*)-6-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-**1s**] und 150 mg (0.59 mmol, 1.00 Äquiv.) Donor **6** verwendet. Nach Oxidation mit 174 mg (0.770 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan:EE 90:10). Das Produkt **28c** wurde als gelber Feststoff gewonnen (184 mg, 0.39 mmol, 63 %).

$R_f = 0.30$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 147 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.07 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.25 (t, ³*J*_{3',2'} = 7.1 Hz, 3 H, 3'-H), 2.01 (m, 2 H, 1''-H), 3.01 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (q, ³*J*_{2',3'} = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 3.85 (m, 2 H, 2''-H), 4.00 (s, 3 H, OCH₃), 4.75 (tdd, ³*J*_{3,4} = 13.3 Hz, ³*J*_{3,1''a} = 9.4 Hz, ³*J*_{3,1''b} = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.33 (s, 2 H, 1'-H), 6.54 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 6.83 (d, ⁴*J*_{6,8} = 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.87 (s, 1 H, 5-H), 13.16 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [Si(CH₃)₂], 15.1 (C-3'), 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.9 [SiC(CH₃)₃], 33.6 (C-4), 37.8 (C-1''), 56.2 (OCH₃), 58.6 (C-2''), 64.7 (C-2'), 76.5 (C-3), 93.0 (C-1'), 98.7 (C-8), 101.1 (C-10a), 102.2 (C-6), 111.1 (C-9a), 115.5 (C-5), 134.3 (C-4a), 141.3 (C-5a), 159.4 (C-7), 160.7 (C-9), 164.1 (C-10), 171.2 (C-1).

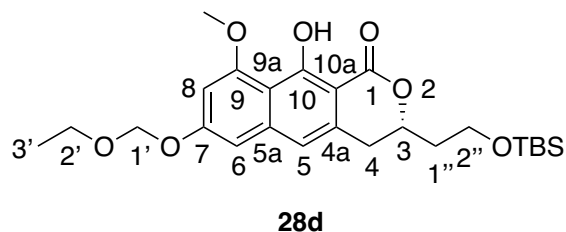
HPLC (90 %ee; Lux Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 260 nm: *t_R* [(*S*)] = 11.8 min, *t_R* [(*R*)] = 10.3 min).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 477.2303 (C₂₅H₃₇O₇Si) [(M+H)⁺], Ber.: 477.2303 (C₂₅H₃₇O₇Si) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954 (OH), 2929, 2857, 1652, 1633, 1609, 1580, 1471, 1439, 1370, 1340, 1277, 1251, 1231, 1201, 1177, 1162, 1085, 1020, 987, 938, 909, 832, 775.

$[\alpha]_D^{20} = -6$ (c = 1.00, CHCl₃)

(S)-3-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (28d)



Das Naphthopyranon **28d** wurde nach der allgemeinen Vorschrift H hergestellt. Dazu wurden 99.0 mg (0.39 mmol, 1.50 Äquiv.) (*S*)-6-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*S*)-**1s**] und 82.0 mg (0.32 mmol, 1.00 Äquiv.) Donor **6** verwendet. Nach Oxidation mit 95.0 mg (0.42 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan:EE 90:10). Das Produkt **28d** wurde als gelber Feststoff gewonnen (77.0 mg, 0.16 mmol, 49 %).

$R_f = 0.30$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 150 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.07 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.25 (t, ³*J*_{3',2'} = 7.1 Hz, 3 H, 3'-H), 2.01 (m, 2 H, 1''-H), 3.01 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (q, ³*J*_{2',3'} = 7.1 Hz, 3 H, 2'-H), 3.85 (m, 2 H, 2''-H), 4.00 (s, 3 H, OCH₃), 4.75 (tdd, ³*J*_{3,4} = 13.3 Hz, ³*J*_{3,1''a} = 9.4 Hz, ³*J*_{3,1''b} = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.33 (s, 2 H, 1'-H), 6.54 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 6.83 (d, ⁴*J*_{6,8} = 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.87 (s, 1 H, 5-H), 13.16 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [Si(CH₃)₂], 15.1 (C-3'), 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.9 [SiC(CH₃)₃], 33.6 (C-4), 37.8 (C-1''), 56.2 (OCH₃), 58.6 (C-2''), 64.7 (C-2'), 76.5 (C-3), 93.0 (C-1'), 98.7 (C-8), 101.1 (C-10a), 102.2 (C-6), 111.1 (C-9a), 115.5 (C-5), 134.3 (C-4a), 141.3 (C-5a), 159.4 (C-7), 160.7 (C-9), 164.1 (C-10), 171.2 (C-1).

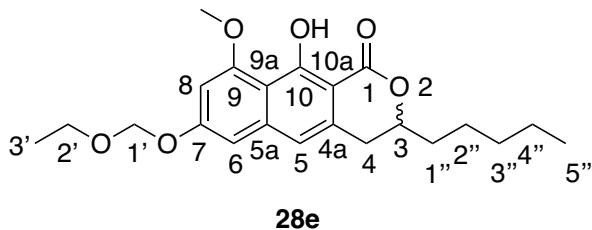
HPLC (93 %ee; Lux Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 260 nm: *t_R* [(*S*)] = 11.8 min, *t_R* [(*R*)] = 10.3 min).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 477.2303 (C₂₅H₃₇O₇Si) [(M+H)⁺], Ber.: 477.2303 (C₂₅H₃₇O₇Si) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954 (OH), 2929, 2856, 1736 (C=O), 1652, 1632, 1609, 1580, 1471, 1439, 1371, 1340, 1277, 1251, 1231, 1201, 1177, 1162, 1085, 1020, 987, 938, 909, 832, 775.

$[\alpha]_D^{20} = +8$ (c = 1.00, CHCl₃)

7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]-chromen-1-on (28e)



Das Naphthopyranon **28e** wurde nach der allgemeinen Vorschrift H hergestellt. Dazu wurden 238 mg (1.42 mmol, 1.50 Äquiv.) des *rac*-Massoialactons (**1e**) und 300 mg (1.18 mmol, 1.00 Äquiv.) Donor **6** verwendet. Nach Oxidation mit 348 mg (1.53 mmol, 1.30 Äquiv.) DDQ wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 80:20). Das Produkt **28e** wurde als farbloser Feststoff gewonnen (187 mg, 0.46 mmol, 39 %).

$R_f = 0.40$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 116 °C

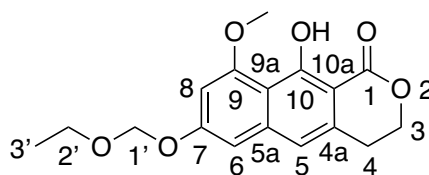
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 0.90 (t, $^3J_{5'',4''} = 6.9$ Hz, 3 H, 5''-H), 1.24 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.32 (m, 4 H, 3''-H, 4''-H), 1.50 (m, 2 H, 2''-H), 1.70 (ddt, $^3J_{1'',a,1''b} = 13.4$ Hz, $^3J_{1'',a,2''} = 9.8$ Hz, $^3J_{1'',a,3} = 5.4$ Hz, 1 H, 1''-H_a), 1.85 (m, 1 H, 1''-H_b), 2.94 (d, $^3J_{4,3} = 5.9$ Hz, 2 H, 4-H), 3.76 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 4.53 (m, 1 H, 3-H), 5.32 (s, 2 H, 1'-H), 6.52 (d, $^4J_{8,6} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.80 (d, $^4J_{6,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.84 (s, 1 H, 5-H), 13.17 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ [ppm] = 14.0 (C-5''), 15.1 (C-3'), 22.5 (C-4''), 24.6 (C-2''), 31.6 (C-3''), 33.3 (C-4), 34.8 (C-1''), 56.2 (OCH₃), 64.7 (C-2'), 79.4 (C-3), 93.0 (C-1'), 98.7 (C-8), 101.0 (C-10a), 102.1 (C-6), 111.0 (C-9a), 115.5 (C-5), 134.3 (C-4a), 141.3 (C-5a), 159.3 (C-7), 160.6 (C-9), 164.0 (C-10), 171.3 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 389.1955 (C₂₂H₂₉O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 389.1959 (C₂₂H₂₉O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2933 (OH), 1634, 1609, 1581, 1439, 1372, 1279, 1244, 1200, 1113, 1022, 987, 829.

7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]isochromen-1-on (28f)



28f

Das Naphthopyranon **28f** wurde nach der allgemeinen Vorschrift H hergestellt. Dazu wurden 104 mg (1.06 mmol, 1.50 Äquiv.) 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**1f**) und 180 mg (0.71 mmol, 1.00 Äquiv.) Donor **6** verwendet. Nach Oxidation mit 209 mg (0.92 mmol, 1.3 Äquiv.) DDQ wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 75:25). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff gewonnen (79.0 mg, 0.25 mmol, 35 %).

$R_f = 0.15$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 41 °C

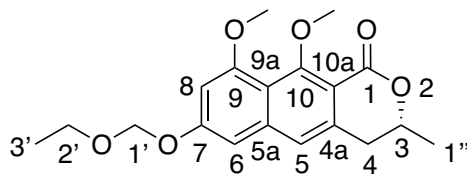
Lit.: 41.6 °C^[429]

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 3.09 (t, $^3J_{4,3} = 6.0$ Hz, 2 H, 4-H), 3.78 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 4.00 (s, 3 H, OCH₃), 4.56 (t, $^3J_{3,4} = 6.0$ Hz, 2 H, 3-H), 5.21 (s, 2 H, 1'-H), 6.48 (d, $^4J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.83 (d, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 6.89 (s, 1 H, 5-H), 13.10 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.1 (C-3'), 28.1 (C-4), 56.2 (OCH₃), 64.7 (C-2'), 68.0 (C-3), 93.0 (C-1'), 98.8 (C-8), 101.2 (C-10a), 102.2 (C-6), 111.0 (C-9a), 115.3 (C-5), 134.4 (C-4a), 141.3 (C-5a), 159.5 (C-7), 160.7 (C-9), 164.3 (C-10), 171.0 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 319.11754 (C₁₇H₁₉O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 319.11761 (C₁₇H₁₉O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956 (OH), 2925, 1729 (C=O), 1688, 1648, 1606, 1523, 1486, 1457, 1412, 1384, 1372, 1334, 1270 (-O-H), 1211, 1197, 1184, 1155, 1104, 1088, 1069 (C-O), 1019, 990, 978, 959, 924, 862, 832, 815, 745, 692.

(R)-7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]isochromen-1-on (273a)**273a**

Das Naphthopyranon **273a** wurde nach der allgemeinen Vorschrift I hergestellt. Dazu wurden 20.0 mg (0.06 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **28a** in 1.00 mL Aceton mit 33.0 mg (0.24 mmol, 4.00 Äquiv.) K_2CO_3 und 31.0 mg (0.24 mmol, 4.00 Äquiv.) Dimethylsulfat versetzt. Das Produkt **273b** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 75:25). Es wurde als gelber Feststoff gewonnen (18.0 mg, 0.05 mmol, 87 %).

$R_f = 0.10$ (*n*-Pentan:EE 80:20)

Smp.: 91 °C

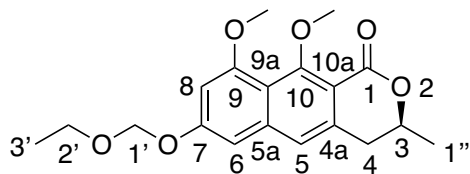
1H -NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.49 (d, $^3J_{1'',3} = 6.3$ Hz, 3 H, 1''-H), 2.96 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 3.98 (s, 3 H, 9-OCH₃), 3.99 (s, 3 H, 10-OCH₃), 4.55 (m, 2 H, 3-H), 5.34 (s, 2 H, 1'-H), 6.57 (d, $^4J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.90 (d, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (s, 1 H, 5-H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.2 (C-3'), 20.9 (C-1''), 29.5 (C-4), 56.3 (OCH₃-9), 63.5 (OCH₃-10), 64.7 (C-2'), 74.0 (C-3), 93.1 (C-1'), 99.7 (C-8), 101.9 (C-6), 113.6 (C-10a), 116.4 (C-9a), 120.5 (C-5), 136.6 (C-4a), 140.4 (C-5a), 158.4 (C-7), 159.4 (C-9), 162.2 (C-10), 162.6 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 347.1485 (C₁₉H₂₃O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 347.1489 (C₁₉H₂₃O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2975, 2933, 2912, 2849, 1710 (C=O), 1618, 1567, 1437, 1343, 1256, 1228 (C-O), 1161, 1098, 11071, 1019, 991, 936, 876, 826, 766, 596.

$[\alpha]_D^{20} = -87$ (c = 1.00, CHCl₃)

(S)-7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]isochromen-1-on (273b)**273b**

Das Naphthopyranon **273b** wurde nach der allgemeinen Vorschrift I hergestellt. Dazu wurden 20.0 mg (0.06 mmol, 1.0 Äquiv.) des Naphthopyranons **28b** in 1.00 mL Aceton mit 33.0 mg (0.24 mmol, 4.00 Äquiv.) K_2CO_3 und 31.0 mg (0.24 mmol, 4.00 Äquiv.) Dimethylsulfat versetzt. Das Produkt **273b** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 75:25). Es wurde als farbloser Feststoff gewonnen (21.0 mg, 0.06 mmol, quant.).

$R_f = 0.10$ (*n*-Pentan:EE 80:20)

Smp.: 95 °C

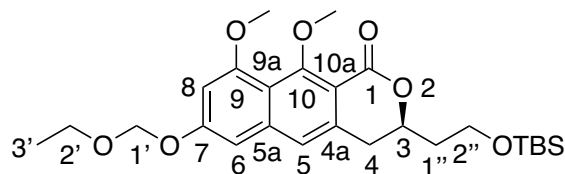
1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.49 (d, $^3J_{1'',3} = 6.3$ Hz, 3 H, 1''-H), 2.96 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 2 H, 2'-H), 3.98 (s, 3 H, 9-OCH₃), 3.99 (s, 3 H, 10-OCH₃), 4.55 (m, 2 H, 3-H), 5.34 (s, 2 H, 1'-H), 6.57 (d, $^4J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.90 (d, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (s, 1 H, 5-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ [ppm] = 15.2 (C-3'), 20.9 (C-1''), 29.5 (C-4), 56.3 (OCH₃-9), 63.5 (OCH₃-10), 64.7 (C-2'), 74.0 (C-3), 93.1 (C-1'), 99.7 (C-8), 101.9 (C-6), 113.6 (C-10a), 116.4 (C-9a), 120.5 (C-5), 136.6 (C-4a), 140.4 (C-5a), 158.4 (C-7), 159.4 (C-9), 162.2 (C-10), 162.6 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 347.1485 (C₁₉H₂₃O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 347.1489 (C₁₉H₂₃O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2975, 2933, 2912, 2849, 1710 (C=O), 1618, 1567, 1437, 1343, 1256, 1228 (C-O), 1161, 1098, 11071, 1019, 991, 936, 876, 826, 766, 596.

$[\alpha]_D^{20} = +57$ (c = 1.00, CHCl₃)

(R)-3-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]isochromen-1-on (273c)**273c**

Das Naphthopyranon **273c** wurde nach der allgemeinen Vorschrift I hergestellt. Dazu wurden 164 mg (0.34 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **28c** in 3.00 mL Aceton mit 190 mg (1.37 mmol, 4.00 Äquiv.) K_2CO_3 und 173 mg (1.37 mmol, 4.00 Äquiv.) Dimethylsulfat versetzt. Das Produkt **273c** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 95:05). Es wurde als gelbes Öl gewonnen (128 mg, 0.26 mmol, 76 %).

$R_f = 0.26$ (PE:EE 80:20)

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.87 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.90 (ddt, $^2J_{1'',a,1''b} = 13.7$ Hz, $^3J_{1'',a,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{1'',a,2''} = 5.2$ Hz, 1 H, 1''-H_a), 2.02 (ddt, $^2J_{1'',b,1''a} = 13.7$ Hz, $^3J_{1'',b,2''} = 8.8$ Hz, $^3J_{1'',b,3} = 4.8$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 3.00 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 3.81 (m, 1 H, 2''-H_a), 3.88 (m, 1 H, 2''-H_b), 3.98 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.58 (ddt, $^3J_{3,1''a} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,1''b} = 4.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.34 (s, 2 H, 1'-H), 6.57 (d, $^4J_{8,6} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.90 (d, $^4J_{6,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (s, 1 H, 5-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [$Si(CH_3)_2$], 15.1 (C-3'), 18.3 [$SiC(CH_3)_3$], 25.9 [$SiC(CH_3)_3$], 35.0 (C-4), 37.8 (C-1''), 56.2 (OCH₃), 58.6 (C-2''), 63.4 (OCH₃), 64.7 (C-2'), 74.8 (C-3), 93.0 (C-1'), 99.6 (C-8), 101.7 (C-6), 113.7 (C-10a), 116.5 (C-9a), 120.5 (C-5), 136.8 (C-4a), 140.3 (C-5a), 158.3 (C-7), 159.4 (C-9), 162.1 (C-10), 162.7 (C-1).

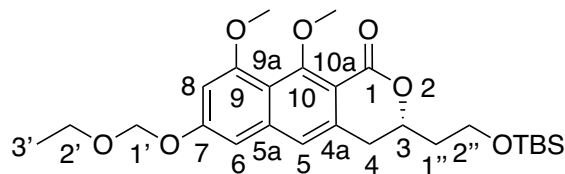
HPLC (91 %ee; Chiralpak IB, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 255$ nm: t_R [(S)] = 17.7 min, t_R [(R)] = 20.7 min).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 491.2460 ($C_{26}H_{39}O_7Si$) [(M+H)⁺], Ber.: 491.2460 ($C_{26}H_{39}O_7Si$) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2930, 2857, 1718 (C=O), 1619, 1571, 1464, 1436, 1413, 1371, 1344, 1256, 1222, 1200, 1163, 1085, 1021, 989, 962, 938, 833, 729.

$[\alpha]_D^{20} = +46$ (c = 1.00, $CHCl_3$)

(S)-3-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (273d)



273d

Das Naphthopyranon **273d** wurde nach der allgemeinen Vorschrift I hergestellt. Dazu wurden 70.0 mg (0.15 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **28d** in 2.00 mL Aceton mit 81.0 mg (0.59 mmol, 4.0 Äquiv.) K_2CO_3 und 74.0 mg (0.59 mmol, 4.00 Äquiv.) Dimethylsulfat versetzt. Das Produkt **273d** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 95:05). Es wurde als gelbes Öl gewonnen (52.0 mg, 0.11 mmol, 70 %).

$R_f = 0.26$ (PE:EE 80:20)

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.87 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.90 (ddt, $^2J_{1'',a,1''b} = 13.7$ Hz, $^3J_{1'',a,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{1'',a,2''} = 5.2$ Hz, 1 H, 1''-H_a), 2.02 (ddt, $^2J_{1'',b,1''a} = 13.7$ Hz, $^3J_{1'',b,2''} = 8.8$ Hz, $^3J_{1'',b,3} = 4.8$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 3.00 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 3.81 (m, 1 H, 2''-H_a), 3.88 (m, 1 H, 2''-H_b), 3.98 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.58 (ddt, $^3J_{3,1''a} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,1''b} = 4.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.34 (s, 2 H, 1'-H), 6.57 (d, $^4J_{8,6} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.90 (d, $^4J_{6,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 6-H), 7.22 (s, 1 H, 5-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [$Si(CH_3)_2$], 15.1 (C-3'), 18.3 [$SiC(CH_3)_3$], 25.9 [$SiC(CH_3)_3$], 35.0 (C-4), 37.8 (C-1''), 56.2 (OCH₃), 58.6 (C-2''), 63.4 (OCH₃), 64.7 (C-2'), 74.8 (C-3), 93.0 (C-1'), 99.6 (C-8), 101.7 (C-6), 113.7 (C-10a), 116.5 (C-9a), 120.5 (C-5), 136.8 (C-4a), 140.3 (C-5a), 158.3 (C-7), 159.4 (C-9), 162.1 (C-10), 162.7 (C-1).

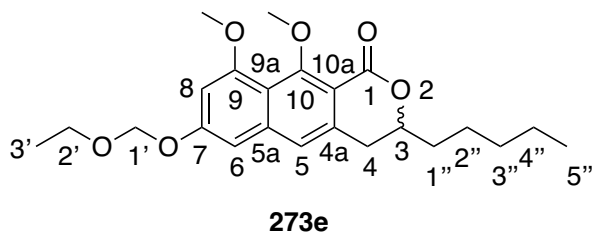
HPLC (94 %ee; Chiralpak IB, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 255$ nm: t_R [(S)] = 17.7 min, t_R [(R)] = 20.7 min).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 491.2458 (C₂₆H₃₉O₇Si) [(M+H)⁺], Ber.: 491.2460 (C₂₆H₃₉O₇Si) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2930, 2857, 1718 (C=O), 1619, 1571, 1464, 1436, 1413, 1371, 1344, 1256, 1222, 1200, 1163, 1085, 1021, 989, 962, 938, 833, 729.

$[\alpha]_D^{20} = -50$ (c = 1.00, CHCl₃)

7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (273e)



Das Naphthopyranon **273e** wurde nach der allgemeinen Vorschrift I hergestellt. Dazu wurden 49.0 mg (0.13 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **28e** in 2.00 mL Aceton mit 70.0 mg (0.51 mmol, 4.00 Äquiv.) K_2CO_3 und 64.0 mg (0.51 mmol, 4.00 Äquiv.) Dimethylsulfat versetzt. Das Produkt **273e** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 95:05). Es wurde als farbloses Öl gewonnen (52.0 mg, 0.13 mmol, quant.).

$R_f = 0.22$ (PE:EE 80:20)

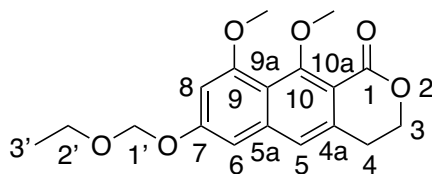
1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 0.90 (t, $^3J_{5'',4''} = 6.9$ Hz, 3 H, 5''-H), 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3 H, 3'-H), 1.32 (m, 4 H, 3''-H, 4''-H), 1.45 (m, 1 H, 2''-H_a), 1.55 (m, 1 H, 2''-H_b), 1.67 (ddt, $^2J_{1'',a,1''b} = 13.6$ Hz, $^3J_{1'',a,2''} = 10.7$ Hz, $^3J_{1'',a,3} = 5.5$ Hz, 1 H, 1''-H_a), 1.84 (ddt, $^2J_{1'',b,1''a} = 13.6$ Hz, $^3J_{1'',b,3} = 7.3$ Hz, $^3J_{1'',b,2''} = 5.2$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.95 (m, 2 H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 3.98 (s, 6 H, 2xOCH₃), 4.38 (tdd, $^3J_{3,4} = 11.3$ Hz, $^3J_{3,1''b} = 7.3$ Hz, $^3J_{3,1''a} = 5.5$ Hz, 1 H, 3-H), 5.33 (s, 2 H, 1'-H), 6.57 (d, $^4J_{8,6} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.89 (d, $^4J_{6,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 6-H), 7.21 (s, 1 H, 5-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ [ppm] = 14.0 (C-5''), 15.1 (C-3'), 22.5 (C-4''), 24.7 (C-2''), 31.6 (C-3''), 34.7 (C-4), 34.8 (C-1''), 56.3 (OCH₃), 63.4 (OCH₃), 64.7 (C-2'), 77.7 (C-3), 93.0 (C-1'), 99.7 (C-8), 101.8 (C-6), 113.8 (C-10a), 116.3 (C-9a), 120.5 (C-5), 136.7 (C-4a), 140.3 (C-5a), 158.2 (C-7), 159.3 (C-9), 162.0 (C-10), 162.8 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 403.2119 (C₂₃H₃₁O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 403.2115 (C₂₃H₃₁O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2930 (C=O), 1720, 1620, 1571, 1435, 1415, 1372, 1344, 1257, 1228, 1164, 110, 1057, 1020, 988, 953, 831, 765, 745, 695.

7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (273f)



273f

Das Naphthopyranon **273f** wurde nach der allgemeinen Vorschrift I hergestellt. Dazu wurden 70.0 mg (0.22 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **28f** in 2.00 mL Aceton mit 122 mg (0.88 mmol, 4.00 Äquiv.) K_2CO_3 und 111 mg (0.88 mmol, 4.00 Äquiv.) Dimethylsulfat versetzt. Das Produkt **273f** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 75:25). Es wurde als farbloser Feststoff gewonnen (72.0 mg, 0.22 mmol, 98 %).

$R_f = 0.10$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 91 °C

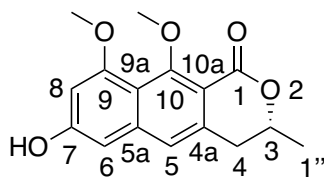
1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.0$ Hz, 3 H, 3'-H), 3.07 (t, $^3J_{4,3} = 5.9$ Hz, 2 H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.0$ Hz, 2 H, 2'-H), 3.98 (s, 3 H, 9-OCH₃), 3.99 (s, 3 H, 10-OCH₃), 4.42 (t, $^3J_{3,4} = 5.9$ Hz, 2 H, 3-H), 5.33 (s, 2 H, 1'-H), 6.57 (d, $^4J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.90 (d, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.24 (s, 1 H, 5-H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ [ppm] = 15.2 (C-3'), 29.5 (C-4), 56.3 (OCH₃-9), 63.5 (OCH₃-10), 64.7 (C-2'), 66.6 (C-3), 93.0 (C-1'), 99.7 (C-8), 101.8 (C-6), 113.8 (C-10a), 116.3 (C-9a), 120.4 (C-5), 137.0 (C-4a), 140.3 (C-5a), 158.3 (C-7), 159.3 (C-9), 162.2 (C-10), 162.3 (C-1).

MS (ESI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 333.2 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 333.1 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 333.1337 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 333.1333 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2938, 1721 (C=O), 1619, 1572, 1461, 1446, 1436, 1417, 1379, 1340, 1327, 1254, 1241, 1227 (C-O), 1186, 1160, 1109, 1088, 1060, 1031, 1015, 984, 971, 947, 928, 902, 875, 829, 762, 736, 692, 676.

(R)-7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]isochromen-1-on (4a)**4a**

Das Naphthopyranon **4a** wurde nach der allgemeinen Vorschrift K hergestellt. Dazu wurden 14.0 mg (0.04 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **273a** in 1.00 mL MeOH gelöst und mittels Spritzenpumpe 718 μ L HCl in EtOH zugegeben. Das Produkt **4a** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 50:50). Es wurde als gelber Feststoff gewonnen (7.00 mg, 0.03 mmol, 62 %).

R_f = 0.19 (*n*-Pentan:EE 50:50)

Smp.: 226 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 600 MHz): δ [ppm] = 1.46 (d, $^3J_{1'',3} = 6.2$ Hz, 3 H, 1''-H), 2.92 (dd, $^2J_{4a,4b} = 15.2$ Hz, $^3J_{4a,3} = 10.4$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.05 (dd, $^3J_{4b,4a} = 15.2$ Hz, $^3J_{4b,3} = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 4.60 (m, 1 H, 3-H), 6.58 (d, $^3J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.68 (d, $^3J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.23 (s, 1 H, 5-H).

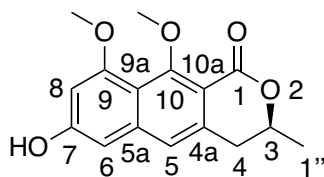
$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD, 151 MHz): δ [ppm] = 19.5 (C-1''), 35.5 (C-4), 55.2 (OCH₃), 62.3 (OCH₃), 74.7 (C-3), 98.9 (C-8), 100.6 (C-6), 111.4 (C-10a), 114.3 (C-9a), 119.9 (C-5), 136.3 (C-4a), 141.2 (C-5a), 159.2 (C-7), 159.3 (C-9), 161.9 (C-10), 164.4 (C-1).

MS (ESI, negativ-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 287.0 (C₁₆H₁₅O₅) [(M-H)⁺], Ber.: 287.1 (C₁₆H₁₅O₅) [(M+H)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 289.1068 (C₁₆H₁₇O₅) [(M+H)⁺], Ber.: 289.1071 (C₁₆H₁₇O₅) [(M-H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3238 (OH), 2923 (C=O), 2847, 1688, 1614, 1561, 1416, 1351, 1286, 1164, 1101, 976, 837, 764, 492.

$[\alpha]_D^{20} = +47$ (c = 1.00, CHCl₃)

(S)-7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (4b)**4b**

Das Naphthopyranon **4b** wurde nach der allgemeinen Vorschrift K hergestellt. Dazu wurden 22.0 mg (0.06 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **273b** in 1.00 mL MeOH gelöst und mittels Spritzenpumpe 1.10 mL HCl in EtOH zugegeben. Das Produkt **4b** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 50:50). Es wurde als gelber Feststoff gewonnen (17.0 mg, 0.06 mmol, 95 %).

$R_f = 0.19$ (*n*-Pentan:EE 50:50)

Smp.: 235 °C

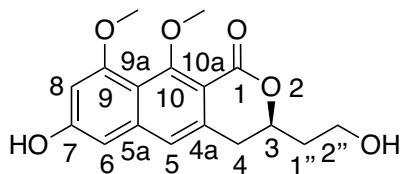
¹H-NMR (MeOD, 600 MHz): δ [ppm] = 1.46 (d, $^3J_{1'',3} = 6.2$ Hz, 3 H, 1''-H), 2.92 (dd, $^2J_{4a,4b} = 15.2$ Hz, $^3J_{4a,3} = 10.4$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.05 (dd, $^3J_{4b,4a} = 15.2$ Hz, $^3J_{4b,3} = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 4.60 (m, 1 H, 3-H), 6.58 (d, $^3J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.68 (d, $^3J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.23 (s, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (MeOD, 151 MHz): δ [ppm] = 19.5 (C-1''), 35.5 (C-4), 55.2 (OCH₃), 62.3 (OCH₃), 74.7 (C-3), 98.9 (C-8), 100.6 (C-6), 111.4 (C-10a), 114.3 (C-9a), 119.9 (C-5), 136.3 (C-4a), 141.2 (C-5a), 159.2 (C-7), 159.3 (C-9), 161.9 (C-10), 164.4 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 289.1069 (C₁₆H₁₇O₅) [(M+H)⁺], Ber.: 289.1071 (C₁₆H₁₇O₅) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3224 (OH), 2927 (C=O), 2407, 1683, 1610, 1554 1412, 1339, 1232, 1165, 1100, 973, 872, 836, 767.

$[\alpha]_D^{20} = -63$ (c = 1.00, CHCl₃)

(R)-7-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]isochromen-1-on (4c)**4c**

Das Naphthopyranon **4c** wurde nach der allgemeinen Vorschrift K hergestellt. Dazu wurden 108 mg (0.22 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **273c** in 2.50 mL MeOH gelöst und mittels Spritzenpumpe 3.90 mL HCl in EtOH zugegeben. Das Produkt **4c** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 50:50). Es wurde als gelber Feststoff gewonnen (57.0 mg, 0.18 mmol, 82 %).

$R_f = 0.18$ (CH₂Cl₂:MeOH 95:05)

Smp.: 224 °C

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ [ppm] = 1.78 (m, 1 H, 1''-H_a), 1.85 (dtd, $^2J_{1''b,1''a} = 13.3$ Hz, $^3J_{1''b,2''} = 7.5$ Hz, $^3J_{1''b,3} = 5.7$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.89 (dd, $^2J_{4a,4b} = 15.7$ Hz, $^3J_{4a,3} = 11.0$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.02 (dd, $^2J_{4b,4a} = 15.7$ Hz, $^3J_{4b,3} = 2.7$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.57 (m, 2 H, 2''-H), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 4.48 (dddd, $^3J_{3,4a} = 11.0$ Hz, $^3J_{3,1''a} = 7.7$ Hz, $^3J_{3,1''b} = 5.7$ Hz, $^3J_{3,4b} = 2.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.59 (t, $^3J_{4a,3} = 5.2$ Hz, 1 H, 2''-OH), 6.53 (d, $^3J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.65 (d, $^3J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.25 (s, 1 H, 5-H), 10.18 (s, 1 H, 7-OH).

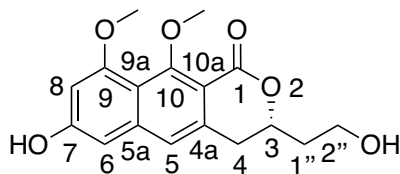
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ [ppm] = 34.4 (C-4), 37.9 (C-1''), 56.5 (OCH₃), 57.0 (C-2''), 63.1 (OCH₃), 75.1 (C-3), 99.8 (C-8), 102.0 (C-6), 112.6 (C-10a), 114.3 (C-9a), 120.0 (C-5), 137.0 (C-4a), 140.7 (C-5a), 159.3 (C-7), 159.4 (C-9), 161.8 (C-10), 162.2 (C-1).

MS (ESI, negativ-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 317.1 (C₁₇H₁₇O₆) [(M-H)⁺], Ber.: 317.1 (C₁₇H₁₇O₆) [(M-H)⁺]; Gef.: 634.9 (C₃₄H₃₅O₁₂) [(2M-H)⁺]; Ber.: 635.2 (C₃₄H₃₅O₁₂) [(2M-H)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 319.1175 (C₁₇H₁₉O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 319.1176 (C₁₇H₁₉O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3252 (OH), 2937 (OH, Chelat), 2882, 2424, 2274, 1685, 1608, 1436, 1372, 1348, 1283, 1253, 1228, 1198, 1170, 1102, 1028, 958, 875, 827, 768, 738, 551.

$[\alpha]_D^{20} = +26$ (c = 1.00, MeOH)

(S)-7-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (4d)**4d**

Das Naphthopyranon **4d** wurde nach der allgemeinen Vorschrift J hergestellt. Dazu wurden 24.0 mg (0.05 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **273d** in 0.50 mL 1,3-Propandiol gelöst. Das Produkt **4d** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (*n*-Pentan:EE 50:50). Es wurde als gelber Feststoff gewonnen (12.6 mg, 0.04 mmol, 79 %).

$R_f = 0.18$ (CH_2Cl_2 :MeOH 95:05)

Smp.: 229 °C

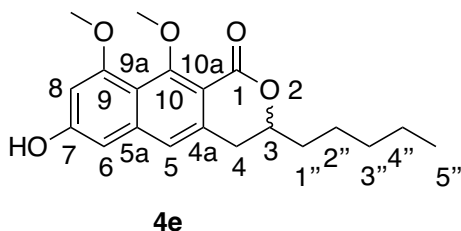
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.78 (m, 1 H, 1''-H_a), 1.85 (dtd, $^2J_{1''b,1''a} = 13.3$ Hz, $^3J_{1''b,2''} = 7.5$ Hz, $^3J_{1''b,3} = 5.7$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.89 (dd, $^2J_{4a,4b} = 15.7$ Hz, $^3J_{4a,3} = 11.0$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.02 (dd, $^2J_{4b,4a} = 15.7$ Hz, $^3J_{4b,3} = 2.7$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.57 (m, 2 H, 2''-H), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 4.48 (dddd, $^3J_{3,4a} = 11.0$ Hz, $^3J_{3,1''a} = 7.7$ Hz, $^3J_{3,1''b} = 5.7$ Hz, $^3J_{3,4b} = 2.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.59 (t, $^3J_{4a,3} = 5.2$ Hz, 1 H, 2''-OH), 6.53 (d, $^3J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.65 (d, $^3J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.25 (s, 1 H, 5-H), 10.18 (s, 1 H, 7-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ [ppm] = 34.4 (C-4), 37.9 (C-1''), 56.5 (OCH₃), 57.0 (C-2''), 63.1 (OCH₃), 75.1 (C-3), 99.8 (C-8), 102.0 (C-6), 112.6 (C-10a), 114.3 (C-9a), 120.0 (C-5), 137.0 (C-4a), 140.7 (C-5a), 159.3 (C-7), 159.4 (C-9), 161.8 (C-10), 162.2 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 319.1176 (C₁₇H₁₉O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 319.1176 (C₁₇H₁₉O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3238 (OH), 3008, 2945 (OH, Chelat), 2854, 2425, 2267, 1687, 1615, 1436, 1372, 1349, 1264, 1228, 1199, 1172, 1104, 1029, 959, 876, 828, 768, 551.

$[\alpha]_D^{20} = -46$ (c = 1.00, MeOH)

7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]isochromen-1-on (4e)

Das Naphthopyranon **4e** wurde nach der allgemeinen Vorschrift J hergestellt. Dazu wurden 146 mg (0.36 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **273e** in 3.50 mL 1,3-Propandiol gelöst. Das Produkt **4e** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (*n*-Pentan:EE 50:50). Es wurde als gelbes Öl gewonnen (75.0 mg, 0.22 mmol, 61 %).

$R_f = 0.41$ (PE:EE 50:50)

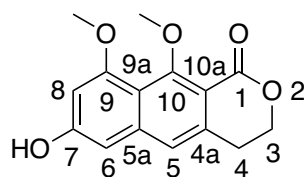
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 0.86 (t, $^3J_{5'',4''} = 6.7$ Hz, 3 H, 5''-H), 1.27 (m, 4 H, 3''-H, 4''-H), 1.41 (m, 1 H, 2''-H_a), 1.51 (m, 1 H, 2''-H_b), 1.64 (ddt, $^2J_{1''a,1''b} = 13.6$ Hz, $^3J_{1''a,2''} = 10.7$ Hz, $^3J_{1''a,3} = 5.5$ Hz, 1 H, 1''-H_a), 1.84 (ddt, $^2J_{1''b,1''a} = 13.6$ Hz, $^3J_{1''b,3} = 7.3$ Hz, $^3J_{1''b,2''} = 5.2$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.90 (d, $^3J_{4,3} = 6.8$ Hz, 2 H, 4-H), 3.93 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 4.37 (tdd, $^3J_{3,4} = 11.3$ Hz, $^3J_{3,1''b} = 7.3$ Hz, $^3J_{3,1''a} = 5.5$ Hz, 1 H, 3-H), 6.57 (d, $^4J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.76 (d, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.09 (s, 1 H, 5-H), 7.64 (brs, 1 H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ [ppm] = 14.0 (C-5''), 22.5 (C-4''), 24.6 (C-2''), 31.6 (C-3''), 34.6 (C-4), 34.7 (C-1''), 56.2 (OCH₃), 63.4 (OCH₃), 78.0 (C-3), 99.2 (C-8), 102.3 (C-6), 112.6 (C-10a), 115.2 (C-9a), 120.0 (C-5), 136.3 (C-4a), 140.8 (C-5a), 158.0 (C-7), 159.6 (C-9), 162.3 (C-10), 163.9 (C-1).

MS (ESI, negativ-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 343.2 (C₂₀H₂₃O₅) [(M-H)⁺], Ber.: 343.2 (C₂₀H₂₃O₅) [(M-H)⁺]; Gef.: 687.2 (C₄₀H₄₇O₁₀) [(2M-H)⁺]; Ber.: 687.3 (C₄₀H₄₇O₁₀) [(2M-H)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 345.1700 (C₂₀H₂₅O₅) [(M+H)⁺], Ber.: 345.1697 (C₂₃H₃₁O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3294 (OH), 2931 (OH, Chelat), 2861, 1688, 1609, 1570, 1418, 1373, 1343, 1228, 1160, 1100, 1020, 961, 874, 831, 765, 726, 668, 566, 469.

7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (4f)**4f**

Das Naphthopyranon **4f** wurde nach der allgemeinen Vorschrift K hergestellt. Dazu wurden 30.0 mg (0.09 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **273f** in 1.00 mL MeOH gelöst und mittels Spritzenpumpe 1.6 mL HCl in EtOH zugegeben. Das Produkt **4f** wurde durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 50:50). Es wurde als gelber Feststoff gewonnen (23.0 mg, 0.08 mmol, 93 %).

$R_f = 0.04$ (PE:EE 80:20)

Smp.: 204 °C

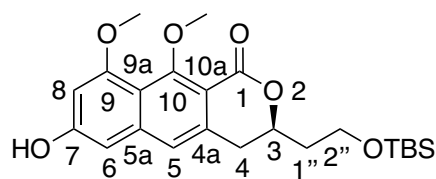
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ [ppm] = 3.02 (t, $^3J_{4,3} = 5.7$ Hz, 2 H, 4-H), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 4.35 (t, $^3J_{3,4} = 5.7$ Hz, 2 H, 3-H), 6.55 (s, 1 H, 8-H), 6.67 (s, 1 H, 6-H), 7.28 (s, 1 H, 5-H), 10.20 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ [ppm] = 29.2 (C-4), 56.6 (OCH₃), 63.1 (OCH₃), 66.8 (C-3), 99.8 (C-8), 102.0 (C-6), 112.8 (C-10a), 114.3 (C-9a), 119.8 (C-5), 137.5 (C-4a), 140.7 (C-5a), 159.4 (C-7), 159.4 (C-9), 161.9 (C-10), 162.1 (C-1).

MS (ESI, positiv-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 333.2 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 333.1 (C₁₈H₂₁O₆) [(M+H)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 275.0914 (C₁₅H₁₅O₆) [(M+H)⁺], Ber.: 275.0914 (C₁₅H₁₅O₆) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3261 (OH), 2958 (OH, Chelat), 2928, 2857, 1724 (C=O), 1689, 1634, 1613, 1564, 1499, 1462, 1446, 1419, 1381, 1347, 1331, 1270, 1233 (C-O), 1205, 1183, 1164, 1110, 1068, 1032, 980, 962, 942, 905, 890, 843, 814, 768, 742, 692, 679.

(R)-3-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]iso-chromen-1-on (274a)**274a**

In einem Schlenkkolben wurden 7.70 mg (20.0 μmol , 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **4c** in 0.7 mL CH_2Cl_2 gelöst. Anschließend wurden 8.00 mg (0.12 mmol, 5.0 Äquiv.) Imidazol und 9.00 mg (0.06 mmol, 2.50 Äquiv.) TBSCl zugegeben und das Gemisch bei RT bis zu vollständigem Umsatz gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktion wurde mit Wasser beendet und das Reaktionsgemisch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2 :MeOH 95:05). Das Produkt **274a** wurde als klares Öl isoliert (3.50 mg, 8.10 μmol , 46 %). Außerdem wurde das doppelt geschützte Produkt **275a** als klares Öl isoliert (4.00 mg, 7.32 μmol , 38 %).

$R_f = 0.38$ (CH_2Cl_2 :MeOH 95:05)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6 H, 2''-OSi(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, 2''-OSiC(CH₃)₃), 1.89 (dddd, $^2J_{1''a,1''b} = 13.8$ Hz, $^3J_{1''a,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{1''a,2''a} = 5.2$ Hz, $^3J_{1''a,2''b} = 4.5$ Hz, 1 H, 1''-H_a), 2.02 (dddd, $^2J_{1''b,1''a} = 13.8$ Hz, $^3J_{1''b,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{1''b,2''b} = 4.6$ Hz, $^3J_{1''b,2''a} = 5.4$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.96 (m, 2 H, 4-H), 3.81 (ddd, $^2J_{2''a,2''b} = 10.2$ Hz, $^3J_{2''a,1''b} = 5.4$ Hz, $^3J_{2''a,1''a} = 5.2$ Hz, 1 H, 2''-H_a), 3.88 (ddd, $^2J_{2''b,2''a} = 10.2$ Hz, $^3J_{2''b,1''b} = 4.6$ Hz, $^3J_{2''b,1''a} = 4.5$ Hz, 1 H, 2''-H_b), 3.97 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 4.58 (ddt, $^3J_{3,1''a} = 9.4$ Hz, $^3J_{3,1''b} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.9$ Hz, 1 H, 3-H), 6.50 (d, $^3J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.65 (d, $^3J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.09 (s, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [Si(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.9 [SiC(CH₃)₃], 34.9 (C-4), 37.8 (C-1''), 56.3 (OCH₃), 58.8 (C-2''), 63.4 (OCH₃), 74.8 (C-3), 98.7 (C-8), 102.1 (C-6), 113.2 (C-10a), 115.6 (C-9a), 119.8 (C-5), 136.8 (C-4a), 140.5 (C-5a), 157.1 (C-7), 159.9 (C-9), 162.3 (C-10), 162.9 (C-1).

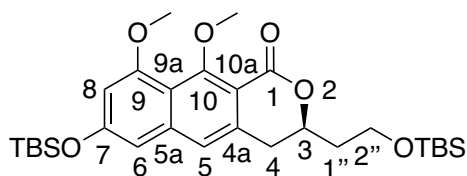
MS (ESI, negativ-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 431.1 (C₂₃H₃₁O₆Si) [(M-H)⁺], Ber.: 431.2 (C₂₃H₃₁O₆Si) [(M-H)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 433.2046 (C₂₃H₃₃O₆Si) [(M+H)⁺], Ber.: 433.2041 (C₂₃H₃₃O₆Si) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3366 (OH), 2927 (OH, Chelat), 2845, 1704 (C=O), 1614, 1577, 1443, 1415, 1344, 1246, 1154, 1088, 963, 835, 777.

$[\alpha]_D^{20} = -35$ (c = 0.58, CHCl₃)

(R)-7-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-{2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (275a)



275a

Das doppelt geschützte Produkt **275a** wurde als klares Öl isoliert (4.00 mg, 7.32 μ mol, 38 %).
Siehe Vorschrift von **274a**.

$R_f = 0.48$ (PE:EE 80:20)

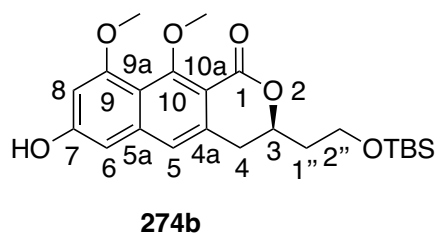
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6 H, 2''-OSi(CH₃)₂), 0.28 (s, 6 H, 7-OSi(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, 2''-OSiC(CH₃)₃), 1.02 (s, 9 H, 7-OSiC(CH₃)₃), 1.89 (dddd, $^2J_{1''a,1''b} = 13.8$ Hz, $^3J_{1''a,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{1''a,2''a} = 5.2$ Hz, $^3J_{1''a,2''b} = 4.5$ Hz, 1 H, 1''-H_a), 2.02 (dddd, $^2J_{1''b,1''a} = 13.8$ Hz, $^3J_{1''b,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{1''b,2''b} = 4.6$ Hz, $^3J_{1''b,2''a} = 5.4$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.99 (m, 2 H, 4-H), 3.81 (ddd, $^2J_{2''a,2''b} = 10.2$ Hz, $^3J_{2''a,1''b} = 5.4$ Hz, $^3J_{2''a,1''a} = 5.2$ Hz, 1 H, 2''-H_a), 3.88 (ddd, $^2J_{2''b,2''a} = 10.2$ Hz, $^3J_{2''b,1''b} = 4.6$ Hz, $^3J_{2''b,1''a} = 4.5$ Hz, 1 H, 2''-H_b), 3.97 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 4.58 (ddt, $^3J_{3,1''a} = 9.4$ Hz, $^3J_{3,1''b} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.9$ Hz, 1 H, 3-H), 6.43 (d, $^3J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.67 (d, $^3J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.15 (s, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [2''-OSi(CH₃)₂], -4.2 [7-OSi(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.7 [7-OSiC(CH₃)₃], 25.9 [2''-OSiC(CH₃)₃], 35.0 (C-4), 37.8 (C-1''), 56.3 (OCH₃), 58.8 (C-2''), 63.4 (OCH₃), 74.8 (C-3), 102.9 (C-8), 107.2 (C-6), 113.5 (C-10a), 116.1 (C-9a), 120.1 (C-5), 136.5 (C-4a), 140.3 (C-5a), 157.0 (C-7), 159.5 (C-9), 162.2 (C-10), 162.7 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 547.2903 (C₂₉H₄₇O₆Si₂) [(M+H)⁺], Ber.: 547.2906 (C₂₉H₄₇O₆Si₂) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3246, 2950, 2928, 2859, 1727 (C=O), 1683, 1619, 1434, 1344, 1254, 1163, 1099, 1029, 830, 779.

$[\alpha]_D^{20} = -16$ (c = 0.45, CHCl₃)

(S)-3-{2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-7-hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]isochromen-1-on (274b)

In einem Schlenkkolben wurden 14.4 mg (50.0 μmol , 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **4c** in 1.40 mL CH_2Cl_2 gelöst. Anschließend wurden 15.0 mg (0.23 mmol, 5.00 Äquiv.) Imidazol und 17.0 mg (0.11 mmol, 2.50 Äquiv.) TBSCl zugegeben und das Gemisch bei RT bis zu vollständigem Umsatz gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktion wurde mit Wasser beendet und das Reaktionsgemisch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2 :MeOH 95:05). Das Produkt **274a** konnten als klares Öl isoliert (5.40 mg, 12.5 μmol , 25 %). Außerdem wurde das doppelt geschützte Produkt **275a** als klares Öl isoliert (6.00 mg, 11.0 μmol , 22 %).

R_f = 0.38 (CH_2Cl_2 :MeOH 95:05)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6 H, 2''-OSi(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, 2''-OSiC(CH₃)₃), 1.89 (dddd, $^2J_{1''a,1''b}$ 13.8 Hz, $^3J_{1''a,3}$ = 9.4 Hz, $^3J_{1''a,2''a}$ = 5.2 Hz, $^3J_{1''a,2''b}$ = 4.5 Hz, 1 H, 1''-H_a), 2.02 (dddd, $^2J_{1''b,1''a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{1''b,3}$ = 9.1 Hz, $^3J_{1''b,2''b}$ = 4.6 Hz, $^3J_{1''b,2''a}$ = 5.4 Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.96 (m, 2 H, 4-H), 3.81 (ddd, $^2J_{2''a,2''b}$ = 10.2 Hz, $^3J_{2''a,1''b}$ = 5.4 Hz, $^3J_{2''a,1''a}$ = 5.2 Hz, 1 H, 2''-H_a), 3.88 (ddd, $^2J_{2''b,2''a}$ = 10.2 Hz, $^3J_{2''b,1''b}$ = 4.6 Hz, $^3J_{2''b,1''a}$ = 4.5 Hz, 1 H, 2''-H_b), 3.97 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 4.58 (ddt, $^3J_{3,1''a}$ = 9.4 Hz, $^3J_{3,1''b}$ = 9.1 Hz, $^3J_{3,4}$ = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.50 (d, $^3J_{8,6}$ = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.65 (d, $^3J_{6,8}$ = 2.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.09 (s, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [Si(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.9 [SiC(CH₃)₃], 34.9 (C-4), 37.8 (C-1''), 56.3 (OCH₃), 58.8 (C-2''), 63.4 (OCH₃), 74.8 (C-3), 98.7 (C-8), 102.1 (C-6), 113.2 (C-10a), 115.6 (C-9a), 119.8 (C-5), 136.8 (C-4a), 140.5 (C-5a), 157.1 (C-7), 159.9 (C-9), 162.3 (C-10), 162.9 (C-1).

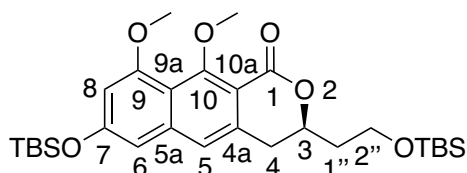
MS (ESI, negativ-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 431.1 (C₂₃H₃₁O₆Si) [(M-H)⁺], Ber.: 431.2 (C₂₃H₃₁O₆Si) [(M-H)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 433.2046 (C₂₃H₃₃O₆Si) [(M+H)⁺], Ber.: 433.2041 (C₂₃H₃₃O₆Si) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3345 (OH), 2943, 2928, 2852, 1720 (C=O), 1613, 1572, 1418, 1373, 1344, 1246, 1160, 1088, 1021, 963, 834, 777.

$[\alpha]_D^{20} = +58$ (c = 0.92, CHCl₃)

(S)-7-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-{2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (275b)



275b

Das doppelt geschützte Produkt **275b** wurde als klares Öl isoliert (6.00 mg, 11.0 μmol, 22 %).
Siehe Vorschrift von **274b**.

$R_f = 0.48$ (PE:EE 80:20)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6 H, 2''-OSi(CH₃)₂), 0.28 (s, 6 H, 7-OSi(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, 2''-OSiC(CH₃)₃), 1.02 (s, 9 H, 7-OSiC(CH₃)₃), 1.89 (dddd, $^2J_{1''a,1''b} = 13.8$ Hz, $^3J_{1''a,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{1''a,2''a} = 5.2$ Hz, $^3J_{1''a,2''b} = 4.5$ Hz, 1 H, 1''-H_a), 2.02 (dddd, $^2J_{1''b,1''a} = 13.8$ Hz, $^3J_{1''b,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{1''b,2''b} = 4.6$ Hz, $^3J_{1''b,2''a} = 5.4$ Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.99 (m, 2 H, 4-H), 3.81 (ddd, $^2J_{2''a,2''b} = 10.2$ Hz, $^3J_{2''a,1''b} = 5.4$ Hz, $^3J_{2''a,1''a} = 5.2$ Hz, 1 H, 2''-H_a), 3.88 (ddd, $^2J_{2''b,2''a} = 10.2$ Hz, $^3J_{2''b,1''b} = 4.6$ Hz, $^3J_{2''b,1''a} = 4.5$ Hz, 1 H, 2''-H_b), 3.97 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 4.58 (ddt, $^3J_{3,1''a} = 9.4$ Hz, $^3J_{3,1''b} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.9$ Hz, 1 H, 3-H), 6.43 (d, $^3J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 6.67 (d, $^3J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.15 (s, 1 H, 5-H).

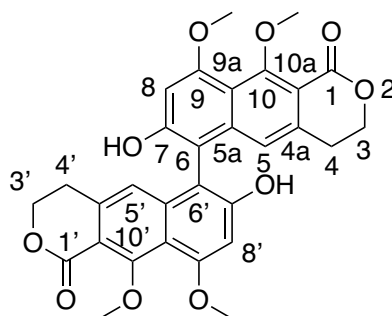
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 [2''-OSi(CH₃)₂], -4.2 [7-OSi(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 25.7 (7-OSiC(CH₃)₃), 25.9 [2''-OSiC(CH₃)₃], 35.0 (C-4), 37.8 (C-1''), 56.3 (OCH₃), 58.8 (C-2''), 63.4 (OCH₃), 74.8 (C-3), 102.9 (C-8), 107.2 (C-6), 113.5 (C-10a), 116.1 (C-9a), 120.1 (C-5), 136.5 (C-4a), 140.3 (C-5a), 157.0 (C-7), 159.5 (C-9), 162.2 (C-10), 162.7 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 547.2905 (C₂₉H₄₇O₆Si₂) [(M+H)⁺], Ber.: 547.2906 (C₂₉H₄₇O₆Si₂) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2965, 2927, 2856, 1713 (C=O), 1617, 1562, 1462, 1430, 1411, 1381, 1344, 1252, 1230, 1207, 1167, 1093, 1030, 1005, 978, 961, 893, 832, 774.

$[\alpha]_D^{20} = +45$ (c = 0.97, CHCl₃)

7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1H,1'H-[6,6'-bibenzo-[g]isochromen]-1,1'-dion (7b)



7b

Das Dimer **7b** wurde nach der allgemeinen Vorschrift L hergestellt. Dazu wurden 20.0 mg (0.06 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **4f** in 1 mL CH₂Cl₂ gelöst und mit 3 mg (20.0 mol %) VO(acac)₂ versetzt. Das Produkt **7b** wurde nach 16 h Reaktionszeit durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (PE:EE 30:70). Es wurde als gelber Feststoff gewonnen (11.0 mg, 0.02 mmol, 56 %).

R_f = 0.10 (PE:EE 50:50)

Smp.: 267 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ [ppm] = 2.79 (m, 2 H, 4-H), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 4.25 (m, 2 H, 3-H), 6.60 (s, 1 H, 5-H), 6.79 (s, 1 H, 8-H), 9.63 (brs, 1 H, 7-OH).

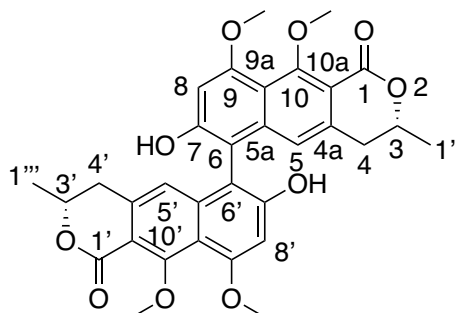
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ [ppm] = 29.2 (C-4), 56.5 (OCH₃), 63.1 (OCH₃), 66.7 (C-3), 99.8 (C-8), 107.9 (C-6), 112.6 (C-10a), 115.0 (C-9a), 117.6 (C-5), 137.2 (C-4a), 140.3 (C-5a), 157.5 (C-7), 158.7 (C-9), 162.1 (C-10), 162.2 (C-1).

MS (ESI, negativ-Ion, 70 eV): *m/z* (%) = Gef.: 545.3 (C₃₀H₂₅O₁₀) [(M-H)⁺], Ber.: 545.2 (C₃₀H₂₅O₁₀) [(M-H)⁺].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 547.1600 (C₃₀H₂₇O₁₀) [(M+H)⁺], Ber.: 547.1599 (C₃₀H₂₇O₁₀) [(M+H)⁺].

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3356 (OH), 2939, 1720 (C=O), 1611, 1577, 1444, 1415, 1369, 1330, 1298, 1264, 1226, 1180, 1166, 1108, 1066, 1042, 963, 941, 907, 822, 757.

(3*R*,3'*R*)-7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3'-dimethyl-3,3',4,4'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-[6,6'-bibenzo[*g*]isochromen]-1,1'-dion (7c)



7c

Das Dimer **7c** wurde nach der allgemeinen Vorschrift L hergestellt. Dazu wurden 13.0 mg (0.04 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **4a** in 500 µL CH₂Cl₂ gelöst und mit 3.00 mg (20.0 mol %) VO(acac)₂ versetzt. Das Produkt **7c** wurde nach 24 h Reaktionszeit durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (*n*-Pentan:EE 20:80). Es wurde als gelber Feststoff gewonnen (10.0 mg, 0.02 mmol, 86 %, Diastereomerengemisch *d.V.*:¹ 1:3).

R_f = 0.06 (*n*-Pentan:EE 50:50)

Smp.: 228 °C

Diastereomer 1:

¹H-NMR (Aceton-d₆, 600 MHz): δ [ppm] = 1.32 (d, ³*J*_{1'',3} = 6.2 Hz, 3 H, 1''-H), 2.74 (d, ³*J*_{4,3} = 12.7 Hz, 2 H, 4-H), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 4.07 (s, 3 H, OCH₃), 4.40 (dt, ³*J*_{3,4} = 12.7 Hz, ³*J*_{3,1''} = 6.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.71 (s, 1 H, 8-H), 6.77 (s, 1 H, 5-H), 8.29 (s, 1 H, OH).

Diastereomer 2:

¹H-NMR (Aceton-d₆, 600 MHz): δ [ppm] = 1.46 (d, ³*J*_{1'',3} = 6.2 Hz, 3 H, 1''-H), 3.02 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 16.9 Hz, ³*J*_{4a,3} = 11.4 Hz, 1 H, 4-H_a), 3.19 (dd, ²*J*_{4b,4a} = 16.9 Hz, ³*J*_{4b,3} = 2.9 Hz, 1 H, 4-H_b), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 4.11 (s, 3 H, OCH₃), 4.67 (m, 1 H, 3-H), 6.03 (s, 1 H, 8-H), 7.77 (s, 1 H, 5-H), 8.14 (s, 1 H, OH).

Diastereomer 1:

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 151 MHz): δ [ppm] = 20.0 (C-1''), 36.1 (C-4), 55.6 (OCH₃), 62.5 (OCH₃), 73.6 (C-3), 99.1 (C-5), 105.8 (C-6), 112.9 (C-10a), 115.8 (C-9a), 117.4 (C-5), 137.1 (C-4a), 140.4 (C-5a), 157.7 (C-7), 159.7 (C-9), 161.6 (C-10), 162.1 (C-1).

Diastereomer 2:

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 151 MHz): δ [ppm] = 20.0 (C-1''), 36.0 (C-4), 55.6 (OCH₃), 62.5 (OCH₃), 73.6 (C-3), 99.1 (C-5), 105.8 (C-6), 112.9 (C-10a), 115.8 (C-9a), 117.5 (C-5), 137.1 (C-4a), 140.4 (C-5a), 157.7 (C-7), 159.7 (C-9), 161.6 (C-10), 162.1 (C-1).

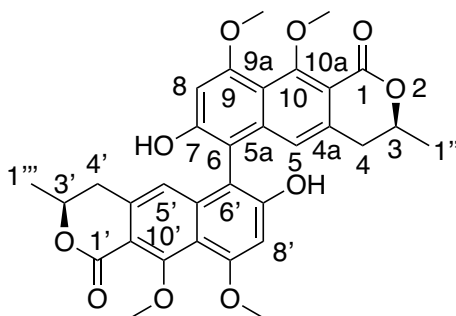
¹ Mittels ¹H-NMR bestimmt

MS (ESI, negativ-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 573.0 ($C_{32}H_{29}O_{10}$) $[(M-H)^+]$, Ber.: 573.5 ($C_{32}H_{29}O_{10}$) $[(M-H)^+]$.

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 575.1905 ($C_{32}H_{31}O_{10}$) $[(M+H)^+]$, Ber.: 575.1912 ($C_{32}H_{31}O_{10}$) $[(M+H)^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3326 (OH), 2935, 2853, 1715 (C=O), 1615, 1579, 1347, 1233, 1169, 1114, 1096, 969.

(3*S*,3'*S*)-7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3'-dimethyl-3,3',4,4'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-[6,6'-bibenzo[*g*]isochromen]-1,1'-dion (7d)



7d

Das Dimer **7c** wurde nach der allgemeinen Vorschrift L hergestellt. Dazu wurden 7.00 mg (0.02 mmol, 1.000 Äquiv.) des Naphthopyranons **4b** in 0.50 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.00 mg (20.0 mol %) $VO(acac)_2$ versetzt. Das Produkt **7d** wurde nach 24 h Reaktionszeit durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (*n*-Pentan:EE 20:80). Es wurde als gelber Feststoff gewonnen (5.20 mg, 9.09 μ mol, 74 %, Diastereomergemisch *d.V.*:¹ 1:3).

R_f = 0.06 (*n*-Pentan:EE 50:50)

Smp.: 230 °C

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 600 MHz): δ [ppm] = 1.32 (d, $^3J_{1'',3} = 6.2$ Hz, 3 H, 1''-H), 2.74 (d, $^3J_{4,3} = 12.7$ Hz, 2 H, 4-H), 3.98 (s, 3 H, OCH_3), 4.07 (s, 3 H, OCH_3), 4.40 (dt, $^3J_{3,4} = 12.7$ Hz, $^3J_{3,1''} = 6.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.71 (s, 1 H, 8-H), 6.77 (s, 1 H, 5-H), 8.29 (s, 1 H, OH).

Diastereomer 2:

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 600 MHz): δ [ppm] = 1.46 (d, $^3J_{1'',3} = 6.2$ Hz, 3 H, 1''-H), 3.02 (dd, $^2J_{4a,4b} = 16.9$ Hz, $^3J_{4a,3} = 11.4$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3.19 (dd, $^2J_{4b,4a} = 16.9$ Hz, $^3J_{4b,3} = 2.9$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3.91 (s, 3 H, OCH_3), 4.11 (s, 3 H, OCH_3), 4.67 (m, 1 H, 3-H), 6.03 (s, 1 H, 8-H), 7.77 (s, 1 H, 5-H), 8.14 (s, 1 H, OH).

¹ Mittels ¹H-NMR bestimmt

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 151 MHz): δ [ppm] = 20.0 (C-1''), 36.1 (C-4), 55.6 (OCH_3), 62.5 (OCH_3), 73.6 (C-3), 99.1 (C-5), 105.8 (C-6), 112.9 (C-10a), 115.8 (C-9a), 117.4 (C-5), 137.1 (C-4a), 140.4 (C-5a), 157.7 (C-7), 159.7 (C-9), 161.6 (C-10), 162.1 (C-1).

Diastereomer 2:

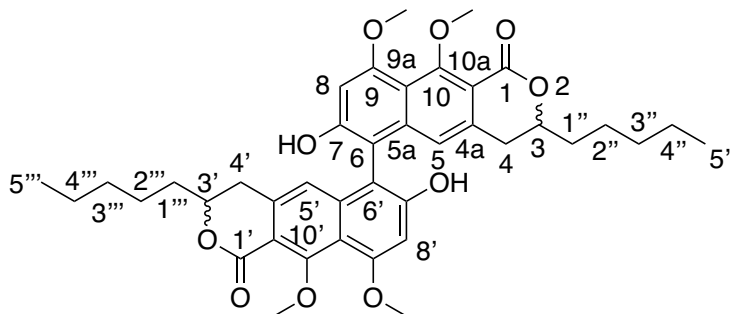
^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 151 MHz): δ [ppm] = 20.0 (C-1''), 36.0 (C-4), 55.6 (OCH_3), 62.5 (OCH_3), 73.6 (C-3), 99.1 (C-5), 105.8 (C-6), 112.9 (C-10a), 115.8 (C-9a), 117.5 (C-5), 137.1 (C-4a), 140.4 (C-5a), 157.7 (C-7), 159.7 (C-9), 161.6 (C-10), 162.1 (C-1).

MS (ESI, negativ-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 573.0 ($\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{O}_{10}$) $[(\text{M}-\text{H})^+]$, Ber.: 573.5 ($\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{O}_{10}$) $[(\text{M}-\text{H})^+]$.

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 575.1905 ($\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{O}_{10}$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, Ber.: 575.1912 ($\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{O}_{10}$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3326 (OH), 2935, 2853, 1715 (C=O), 1615, 1579, 1347, 1233, 1169, 1114, 1096, 969.

7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3'-dipentyl-3,3',4,4'-tetrahydro-1H,1'H-[6,6'-bibenzo[*g*]isochromen]-1,1'-dion (7e)



7e

Das Dimer **7c** wurde nach der allgemeinen Vorschrift L hergestellt. Dazu wurden 45.0 mg (0.13 mmol, 1.00 Äquiv.) des Naphthopyranons **4a** in 2.00 mL CH₂Cl₂ gelöst und mit 7.00 mg (20.0 mol %) VO(acac)₂ versetzt. Das Produkt **7c** wurde nach 16 h Reaktionszeit durch säulenchromatographische Reinigung gewonnen (*n*-Pentan:EE 50:50). Es wurde als gelbes Harz gewonnen (24.0 mg, 35.1 µmol, 53 %, Diastereomergemisch DV:¹ 1:1).

R_f = 0.25 (*n*-Pentan:EE 50:50)

Diastereomer 1:

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 0.84 (t, ³J_{5'',4''} = 6.7 Hz, 3 H, 5''-H), 1.29 (m, 4 H, 3''-H, 4''-H), 1.36 (m, 1 H, 2''-H_a), 1.45 (m, 1 H 2''-H_b), 1.56 (ddt, ²J_{1'',a,1''b} = 13.6 Hz, ³J_{1'',a,2''} = 10.7 Hz, ³J_{1'',a,3} = 5.5 Hz, 1 H, 1''-H_a), 1.75 (ddt, ²J_{1'',b,1''a} = 13.6 Hz, ³J_{1'',b,3} = 7.3 Hz, ³J_{1'',b,2''} = 5.2 Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.71 (m, 2 H, 4-H), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 4.34 (tdd, ³J_{3,4} = 13.2 Hz, ³J_{3,1''b} = 7.3 Hz, ³J_{3,1''a} = 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 6.38 (brs, 1 H, OH), 6.50 (s, 1 H, 8-H), 6.55 (s, 1 H, 5-H),

Diastereomer 2:

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.84 (t, ³J_{5'',4''} = 6.7 Hz, 3 H, 5''-H), 1.29 (m, 4 H, 3''-H, 4''-H), 1.36 (m, 1 H, 2''-H_a), 1.45 (m, 1 H 2''-H_b), 1.56 (ddt, ²J_{1'',a,1''b} = 13.6 Hz, ³J_{1'',a,2''} = 10.7 Hz, ³J_{1'',a,3} = 5.5 Hz, 1 H, 1''-H_a), 1.75 (ddt, ²J_{1'',b,1''a} = 13.6 Hz, ³J_{1'',b,3} = 7.3 Hz, ³J_{1'',b,2''} = 5.2 Hz, 1 H, 1''-H_b), 2.83 (m, 2 H, 4-H), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 4.27 (dddd, ³J_{3,4''a} = 10.0 Hz, ³J_{3,1''b} = 7.3 Hz, ³J_{3,1''a} = 5.5 Hz, ³J_{3,4''b} = 2.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.50 (s, 1 H, 8-H), 6.56 (s, 1 H, 5-H), 6.57 (brs, 1 H, OH).

Diastereomer 1:

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 13.9 (C-5''), 22.4 (C-4''), 24.5 (C-2''), 31.6 (C-3''), 34.6 (C-4), 34.7 (C-1''), 56.2 (OCH₃), 63.7 (OCH₃), 77.8 (C-3), 98.6 (C-8), 103.6 (C-6), 112.9 (C-10a), 115.9 (C-9a), 117.0 (C-5), 137.5 (C-4a), 139.6 (C-5a), 156.8 (C-7), 160.1 (C-9), 162.4 (C-10), 163.4 (C-1).

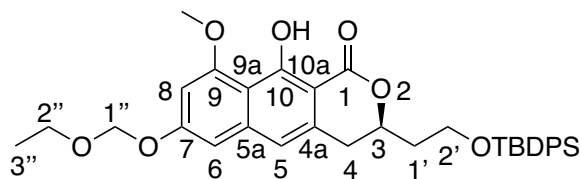
¹ Mittels ¹H-NMR bestimmt

Diastereomer 2:

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): 13.9 (C-5''), 22.4 (C-4''), 24.6 (C-2''), 31.6 (C-3''), 34.7 (C-4), 34.8 (C-1''), 56.2 (OCH_3), 63.8 (OCH_3), 77.9 (C-3), 98.7 (C-8), 104.2 (C-6), 113.4 (C-10a), 116.1 (C-9a), 117.6 (C-5), 137.7 (C-4a), 139.8 (C-5a), 157.4 (C-7), 160.2 (C-9), 163.0 (C-10), 163.4 (C-1).

MS (ESI, negativ-Ion, 70 eV): m/z (%) = Gef.: 685.2 ($\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{O}_{10}$) $[(\text{M}-\text{H})^+]$, Ber.: 685.2 ($\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{O}_{10}$) $[(\text{M}-\text{H})^+]$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3359 (OH), 2936, 2852, 1718 (C=O), 1611, 1570, 1450, 1401, 1366, 1338, 1239, 1104, 964, 830, 718.

(R)-3-{2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-7-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (277)**277**

Das Naphthopyranon wurde nach der allgemeinen Vorschrift H hergestellt. Dazu wurden 24.0 mg (0.06 mmol, 0.40 Äquiv.) (*R*)-6-{2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on und 40.0 mg (0.16 mmol, 1.00 Äquiv.) Donor **6** verwendet. Nach Oxidation mit 21.0 mg (0.10 mmol, 0.60 Äquiv.) DDQ wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan:EE 90:10). Das Produkt wurde als rotes Harz gewonnen (15.0 mg, 0.03 mmol, 15 %).

$R_f = 0.55$ (*n*-Pentan:EE 80:20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.04 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.26 (t, $^3J_{3'',2''} = 7.1$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.95 (ddt, $^2J_{1'a,1'b} = 13.6$ Hz, $^3J_{1'a,2'} = 8.1$ Hz, $^3J_{1'a,3} = 5.2$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 2.10 (m, 1 H, 1'-H_b), 2.98 (m, 2 H, 4-H), 3.78 (q, $^3J_{2'',3''} = 7.1$ Hz, 2 H, 2''-H), 3.84 (m, 1 H, 2'-H_b), 3.95 (ddd, $^2J_{2'a,2'b} = 10.7$ Hz, $^3J_{2'a,1'a} = 8.1$ Hz, $^3J_{2'a,1'b} = 4.6$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 4.00 (s, 3 H, OCH_3), 4.80 (ddt, $^3J_{3,1'b} = 9.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz, $^3J_{3,1'a} = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.34 (s, 2 H, 1''-H), 6.54 (d, $^4J_{8,6} = 2.2$ Hz, 8-H), 6.83 (d, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 6.84 (s, 1 H, 5-H), 7.38 (m, 4 H, *o*-Ph-H), 7.43 (m, 2 H, *p*-Ph-H), 7.66 (m, 4 H, *m*-Ph-H), 13.16 (s, 1 H, 10-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 15.1 (C-3''), 19.2 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.9 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 33.5 (C-4), 37.7 (C-1'), 56.2 (OCH_3), 59.5 (C-2'), 64.7 (C-2''), 76.5 (C-3), 93.0 (C-1'), 98.8 (C-8), 101.1 (C-10a), 102.2 (C-6), 111.1 (C-9a), 115.5 (C-5), 127.8 (C-*o*-Ph), 129.7 (C-*p*-Ph), 133.4 (C_{ipso}), 133.6 (C_{ipso}), 134.2 (C-4a), 135.5 (C-*m*-Ph), 141.3 (C-5a), 159.4 (C-7), 160.7 (C-9), 164.1 (C-10), 171.1 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Gef.: 601.2611 ($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{Si}$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, Ber.: 601.2616 ($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{Si}$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, .

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930 (OH, Chelat), 2856, 1740 (C=O), 1650, 1632 (C=O), 1608, 1580, 1428, 1370, 1340, 1277, 1245, 1200, 1162 (C-O-C), 1105, 1084, 1020, 987, 938, 823, 737, 701, 614, 504.

$[\alpha]_D^{20} = -15$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

7. 5. DFT-Rechnungen

Für jedes Intermediat der oben beschriebenen Reaktionsmechanismen wurde eine Konformationsanalyse mit dem OPLS-2005 Kraftfeld^[517] einem in MacroModel^[518] implementierten, modifizierten Monte-Carlo-Suchalgorithmus durchgeführt. Dabei wurden Strukturen bis zu einer Energie von 20 kcal mol⁻¹ über dem Minimum und einem RMSD (root-mean-square deviations)-Wert von bis zu 1.0 Å berücksichtigt. Die verbleibenden Strukturen wurden mit dem dispersionskorrigierten Funktional M06L^[519] und Grimmes Dispersionskorrektur D3 (zero-damping)^[520], dem double- ζ -Basissatz 6-31+G(d,p) und dem IEFPCM-Modell (integral equation formalism polarizable continuum model)^[521] für Toluol analysiert. Die Analyse der berechneten Schwingungen verifiziert, dass jede Struktur ein Minimum oder einen Übergangszustand darstellt. Thermische Korrekturen der unskalierten harmonischen Schwingungsfrequenzen wurden für einen Standardzustand von 1 mol L⁻¹ und 298.15 K berechnet. Die entropischen Beiträge zu den freien Energien wurden nach Truhlers quasiharmonischer Näherung^[522] berechnet. Die elektronischen Energien wurden durch Singlepoint-Rechnungen der M06-2X-D3-optimierten Strukturen mit dem Meta-Hybrid-Funktional M06-2X, Grimmes Dispersionskorrektur D3 (zero-damping)^[520], dem quadruple- ζ -Basissatz def2-QZVP^[523] und dem IEFPCM-Modell für Toluol bestimmt. Alle DFT-Rechnungen wurden mit Gaussian 09^[524] auf dem HPC-Cluster CHEOPS der Universität zu Köln durchgeführt.

7. 5. 1. Koordinaten und freie Energien der Ausgangsmaterialien

Brassard Dien 22

SCF Energie:	-869.024599 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.257361 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.276375 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.210732 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.213925 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  -2.42754  -0.33038  -0.00277
C  -1.50581  0.79044  -0.00295
C  -0.15197  0.72954  -0.00732
H  -1.97519  1.76518  0.00084
C  -2.15391  -1.65434  -0.00772
H  -1.12736  -1.98980  -0.01324
H  -2.93463  -2.40300  -0.00657
O   0.67473  1.80772  -0.00634
O   0.53382  -0.40503  -0.01377
O  -3.71076  0.17374  0.00392
C   0.07975  3.09837  0.00169
H   0.90521  3.80891  0.00203
H  -0.53304  3.23985  0.89845
H  -0.53921  3.24809  -0.88946
Si  2.23939  -0.60944  0.00193

```

C	2.97311	0.14130	-1.53904
H	2.45946	-0.21728	-2.43596
H	4.03013	-0.12732	-1.63566
H	2.90300	1.23176	-1.52362
C	2.36816	-2.46732	0.00016
H	1.88908	-2.89377	-0.88610
H	1.87880	-2.89617	0.87961
H	3.41169	-2.79637	0.00573
C	2.94440	0.13607	1.55877
H	2.41328	-0.22413	2.44481
H	2.87715	1.22672	1.54530
H	3.99886	-0.13519	1.67442
C	-4.76562	-0.76441	0.00408
H	-4.73526	-1.40078	-0.88974
H	-5.68913	-0.18517	0.00860
H	-4.73010	-1.40636	0.89371

5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (1f)

SCF Energie:	-344.604729 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.103783 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.110495 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.074218 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.074218 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-0.32348	1.24313	0.19515
C	1.00338	1.27661	0.00226
C	1.75242	0.01747	-0.27633
C	0.98640	-1.15395	0.29458
O	-0.39848	-1.15565	-0.11329
H	1.01538	-1.12843	1.39154
H	1.37822	-2.11596	-0.03803
C	-1.09528	0.00562	0.00348
O	-2.30445	-0.01926	-0.12292
H	2.75244	0.04847	0.16842
H	1.90574	-0.09544	-1.35880
H	-0.90946	2.13519	0.38607
H	1.54052	2.22213	0.02556

Cyclopentadien (243)

SCF Energie:	-194.099364 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.092387 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.097518 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.065776 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.065776 Hartree

Kartesische Koordinaten

C -0.28416 -1.17517 -0.00002
 C 0.99185 -0.72854 0.00000
 C 0.99014 0.73087 0.00001
 C -0.28692 1.17450 -0.00003
 C -1.20827 -0.00142 0.00002
 H -1.87676 -0.00217 -0.87281
 H -1.87669 -0.00216 0.87290
 H -0.61294 -2.20755 -0.00003
 H 1.88589 -1.34322 0.00001
 H 1.88274 1.34760 0.00002
 H -0.61809 2.20611 -0.00004

Proton-koordiniertes 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (1f-H⁺)

SCF Energie:	-344.988611 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.116909 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.123790 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.087299 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.087299 Hartree

Kartesische Koordinaten

C 1.07226 1.25847 0.00942
 C -0.26606 1.27246 0.19106
 C -0.97190 0.04295 0.01788
 O -0.40545 -1.11294 -0.07674
 C 1.03564 -1.19729 0.26242
 C 1.79652 -0.00802 -0.26517
 H 1.34552 -2.14599 -0.16866
 H 1.06570 -1.25960 1.35329
 H 1.98200 -0.07688 -1.34644
 H 2.78747 0.00465 0.19756
 H 1.62516 2.19343 0.00983
 H -0.84688 2.17195 0.34792
 O -2.26018 0.07756 -0.10633
 H -2.63271 -0.81585 -0.22265

AlMe₃-koordiniertes 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (1f-AlMe₃)

SCF Energie:	-706.815024 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.211753 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.228326 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.167166 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.170736 Hartree

Kartesische Koordinaten

C -3.14482 1.04393 0.06153

C -1.90158 1.46591 -0.22103
 C -0.77897 0.54283 -0.13047
 O -1.00267 -0.76090 -0.01934
 C -2.34463 -1.24885 -0.29468
 C -3.40518 -0.39339 0.35557
 H -2.33978 -2.27544 0.06919
 H -2.46109 -1.25991 -1.38407
 H -3.43578 -0.54537 1.44349
 H -4.38771 -0.69826 -0.01735
 H -3.96560 1.75465 0.11212
 H -1.65517 2.50302 -0.41326
 O 0.39247 0.94787 -0.09326
 Al 2.08821 -0.10849 0.04545
 C 1.96746 -1.24430 -1.57650
 C 1.85972 -1.00574 1.79855
 C 3.37283 1.39329 -0.01873
 H 3.23279 2.09535 0.81345
 H 3.28412 1.97780 -0.94368
 H 4.41588 1.05584 0.03423
 H 1.22457 -2.04572 -1.47643
 H 2.92368 -1.73084 -1.80829
 H 1.69697 -0.66411 -2.46905
 H 1.53720 -0.30716 2.58228
 H 2.79645 -1.45241 2.15610
 H 1.11939 -1.81494 1.76568

AlMe₃-Tf₂CH₂-koordiniertes 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (1f-AlMe₂CHTf₂)

SCF Energie:	-2478.324824 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.244491 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.273730 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.184780 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.189659 Hartree

Kartesische Koordinaten

C -5.15798 0.71762 0.18860
 C -4.25316 0.25026 -0.68712
 C -3.08933 -0.46965 -0.20726
 O -2.80550 -0.50565 1.08184
 C -3.44782 0.48821 1.93528
 C -4.92692 0.59734 1.65513
 H -2.93209 1.43387 1.73825
 H -3.22580 0.15737 2.94872
 H -5.32438 1.46888 2.18380
 H -5.48146 -0.26820 2.04374
 C 0.42848 -0.33448 -0.01814
 S -0.02946 1.16050 -0.83770
 S 2.04742 -1.01593 -0.23276
 C 1.11479 2.54591 -0.28187

```

O  0.14604  1.05206 -2.27778
F  1.24575  2.50524  1.05295
F  2.31307  2.44886 -0.84654
C  3.09138 -0.42402  1.22257
F  2.36123 -0.46224  2.34634
F  3.52907  0.81795  1.03244
F  4.13287 -1.24128  1.34881
O -2.37080 -1.12905 -0.98803
F  0.55797  3.70635 -0.62719
O -1.31008  1.56568 -0.24673
O  2.70444 -0.54368 -1.44161
O  1.88097 -2.44377  0.05927
H -6.08232  1.16388 -0.16836
H -4.37752  0.30245 -1.76150
Al -0.73194 -2.08420 -0.63973
H  0.21672 -0.23144  1.05039
C -0.21080 -2.62267 -2.43665
H  0.63708 -3.31489 -2.43399
H  0.07754 -1.76038 -3.04880
H -1.03685 -3.11922 -2.95910
C -1.06320 -3.19846  0.93156
H -0.83302 -2.66885  1.86383
H -0.43566 -4.09544  0.91397
H -2.10708 -3.52575  1.00343

```

Wasser

SCF Energie:	-76.439397 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.021636 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.025416 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.003339 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.003339 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

O  0.00000  0.00000  0.11774
H  0.00000  0.76018 -0.47096
H  0.00000 -0.76018 -0.47096

```

Methanol

SCF Energie:	-115.713272 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.051368 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.055640 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.028622 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.028622 Hartree

Kartesische Koordinaten

C -0.66195 -0.01976 0.00000
 O 0.74698 0.12219 0.00000
 H -1.02877 -0.54418 0.89233
 H -1.02877 -0.54417 -0.89233
 H -1.08140 0.98755 0.00000
 H 1.13480 -0.75818 0.00000

AlMe₃

SCF Energie:	-362.172934 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.106107 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.115789 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.071181 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.074646 Hartree

Kartesische Koordinaten

C 1.91767 -0.40596 -0.00087
 C -1.31081 -1.45683 0.00031
 C -0.60721 1.86289 0.00077
 Al 0.00040 -0.00035 -0.00038
 H 2.18828 -1.06319 -0.83604
 H 2.20575 -0.94866 0.90790
 H 2.55463 0.48207 -0.06265
 H -1.97731 -1.39073 0.86889
 H -0.86118 -2.45463 0.00896
 H -1.96479 -1.40137 -0.87861
 H -0.26523 2.39063 -0.89811
 H -0.18779 2.41918 0.84781
 H -1.69545 1.97062 0.04559

Tf₂CH₂

SCF Energie:	-1811.962753 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.076760 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.092740 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.032961 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.035493 Hartree

Kartesische Koordinaten

C -0.00005 0.00033 -1.28739
 S -1.27225 -0.90167 -0.36249
 C -2.36740 0.46386 0.37531
 F -3.60904 -0.00560 0.40767
 F -2.31847 1.54262 -0.41296
 F -1.97596 0.77567 1.59751

S 1.27237 0.90182 -0.36234
 H -0.47622 0.75052 -1.92360
 H 0.47594 -0.74941 -1.92423
 C 2.36721 -0.46399 0.37530
 F 3.60897 0.00520 0.40769
 O 0.64713 1.60719 0.74477
 O 2.09384 1.55705 -1.36908
 O -0.64682 -1.60692 0.74460
 O -2.09355 -1.55703 -1.36928
 F 2.31808 -1.54264 -0.41317
 F 1.97585 -0.77602 1.59744

TMSOH

SCF Energie:	-485.152335 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.124810 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.134812 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.092514 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.092514 Hartree

Kartesische Koordinaten

C -0.93320 -1.52574 -0.52214
 C 1.74960 -0.00536 -0.63121
 C -0.92254 1.53286 -0.52006
 Si 0.00557 -0.00006 0.02769
 H -1.03024 -1.55753 -1.61256
 H -1.94648 -1.55209 -0.10796
 H -0.42474 -2.44268 -0.20925
 H 1.76376 -0.00430 -1.72549
 H 2.29658 -0.89013 -0.29255
 H 2.30230 0.87514 -0.29076
 H -0.40738 2.44589 -0.20672
 H -1.93540 1.56615 -0.10531
 H -1.01999 1.56624 -1.61040
 O 0.19655 -0.00201 1.69958
 H -0.61197 -0.00036 2.21721

Methan

SCF Energie:	-40.506447 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.044769 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.048586 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.025106 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.025106 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  0.00000  -0.00000  0.00000
H  -0.52493  -0.29385  0.90934
H   0.25463   1.05883  0.05337
H  -0.64209  -0.17632  -0.86339
H   0.91238  -0.58866  -0.09933

```

Tf₂CHAlMe₂

SCF Energie:	-2133.674545 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.138168 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.160549 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.086409 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.090188 Hartree

```

S  -1.24657  -1.15338  -0.46604
C  -0.05349   0.00209   0.18205
S   1.50133   0.06832  -0.61495
C   2.75992  -0.76737   0.50862
O   1.79636   1.53812  -0.42867
O   1.60562  -0.52682  -1.93106
F   3.97388  -0.55794   0.02401
F   2.49259  -2.06585   0.54709
F   2.65784  -0.24932   1.73210
C  -2.71452  -0.50637   0.51566
O  -1.02067  -2.51210   0.01277
O  -1.51865  -0.85788  -1.86457
F  -2.44422  -0.56306   1.82427
F  -3.77648  -1.25196   0.24383
F  -2.96466   0.76652   0.18534
Al -0.09477   2.14111   0.00302
H   0.11376  -0.22481   1.24112
C  -0.09960   2.86236   1.80507
C  -0.87217   2.77381  -1.65418
H  -1.95413   2.91825  -1.56684
H  -0.71004   2.06242  -2.47122
H  -0.44503   3.73205  -1.96747
H  -1.07340   2.70850   2.28515
H   0.10331   3.93698   1.83920
H   0.64889   2.36982   2.43588

```

Tautomer Tf₂CHAlMe₂

SCF Energie:	-2133.678186 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.138203 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.160516 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.086515 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.090408 Hartree

Kartesische Koordinaten

S	-0.98961	-0.54889	-0.71693
C	-0.11589	0.50864	0.37971
S	1.50032	1.08389	-0.02100
C	2.63318	-0.38681	0.25933
O	1.84377	2.03317	1.03070
O	1.59387	1.40104	-1.43619
F	3.89635	0.00908	0.15243
F	2.38237	-1.33622	-0.64302
F	2.42278	-0.88723	1.48309
C	-1.29409	-2.17395	0.18715
O	-0.39955	-0.84664	-2.00483
O	-2.34641	0.11697	-0.65919
F	-0.13689	-2.81020	0.32678
F	-2.13909	-2.90390	-0.52292
F	-1.80908	-1.91167	1.38751
Al	-1.81119	1.84305	0.23015
H	-0.14285	0.11295	1.39909
C	-2.73687	1.89555	1.93459
C	-1.54189	3.18453	-1.14058
H	-1.13771	2.74329	-2.05792
H	-0.82648	3.94857	-0.81629
H	-2.46739	3.70542	-1.40536
H	-2.73984	0.91942	2.43194
H	-3.78267	2.19833	1.81781
H	-2.27702	2.60958	2.62580

7.5.2. Koordinaten und freie Energien der Produkte***endo-(4aR,5R,8S,8aS)-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1H-5,8-methanoisochromen-1-on (247)***

SCF Energie:	-538.742896 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.204080 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.213853 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.170124 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.170124 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  0.19789  -1.05641  -0.35643
C  -0.04873  0.46246  -0.61560
C  -1.35607  1.02496  -0.09322
O  -2.43370  0.20803  -0.03440
C  -0.99637  -1.71264  0.31907
C  -2.26491  -1.19925  -0.31593
H  -1.02293  -1.48062  1.39238
H  -0.94497  -2.80272  0.23012
H  -3.16660  -1.66642  0.08369
H  -2.25710  -1.34377  -1.40471
O  -1.49673  2.18521  0.23395
C  1.17200  1.14184  0.07750
H  -0.05703  0.68190  -1.69101
C  2.39741  0.71120  -0.69531
C  2.60267  -0.58772  -0.43423
C  1.50088  -1.03631  0.50004
H  0.37787  -1.57022  -1.30784
C  1.29477  0.24630  1.31962
H  1.03139  2.21141  0.23477
H  0.39129  0.23949  1.94268
H  2.15809  0.49600  1.94170
H  1.67447  -1.96453  1.05161
H  2.92828  1.33238  -1.40936
H  3.33351  -1.24549  -0.89364

```

exo-(4aR,5R,8S,8aS)-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1H-5,8-methanoisochromen-1-one (247)

SCF Energie:	-538.743501 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.204109 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.213852 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.170267 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.170267 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  0.18802  -1.11717  -0.53323
C  -0.06537  0.39324  -0.82581
C  -1.23957  1.03459  -0.12645
O  -2.30620  0.25796  0.17576
C  -0.88983  -1.71218  0.35541
C  -2.23252  -1.16551  -0.06934
H  -0.72326  -1.44337  1.40643
H  -0.89737  -2.80579  0.29635
H  -3.06367  -1.58173  0.50235
H  -2.42469  -1.34926  -1.13503

```

O	-1.28908	2.21752	0.14231
C	1.29221	1.06245	-0.45213
H	-0.25808	0.53344	-1.89847
C	1.41569	0.94452	1.05136
C	1.62494	-0.35008	1.33374
C	1.64468	-1.10313	0.02244
H	0.19108	-1.66126	-1.48655
C	2.26360	-0.03957	-0.89788
H	1.41971	2.06077	-0.87231
H	2.18915	-0.28750	-1.96370
H	3.30269	0.18948	-0.64643
H	2.11487	-2.08979	0.03736
H	1.23875	1.75527	1.74937
H	1.66189	-0.80705	2.31743

6-Hydroxy-8-methoxy-3,4,4a,5-tetrahydro-1H-isochromen-1-on (234a)

SCF Energie:	-689.241785 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.212129 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.224890 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.174544 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.174939 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	2.00409	-0.38282	-0.06717
C	1.64921	0.90985	0.15034
C	0.25794	1.27466	0.06499
C	-0.74505	0.32067	0.08054
C	-0.35199	-1.12546	0.27411
C	0.98340	-1.42510	-0.39712
H	0.86035	-1.44548	-1.49168
H	1.35828	-2.41140	-0.10686
H	2.37090	1.70279	0.30439
O	3.25897	-0.85617	-0.08613
C	4.31033	0.07970	0.14838
H	4.31029	0.86005	-0.61950
H	5.23573	-0.49076	0.10041
H	4.20361	0.53842	1.13670
O	0.01983	2.58252	-0.03146
C	-2.10988	0.73690	-0.04893
O	-3.10343	-0.18735	-0.02114
C	-2.78530	-1.54035	0.36305
C	-1.47856	-2.01571	-0.22513
H	-3.63693	-2.13153	0.02160
H	-2.75841	-1.58418	1.46034
H	-1.53230	-1.97636	-1.32117
H	-1.31281	-3.06154	0.05620
H	-0.22566	-1.31613	1.35572

O -2.46378 1.91769 -0.21642
H -0.97086 2.66851 -0.11334

Regioisomer: 5-Hydroxy-7-methoxy-3,4,8,8a-tetrahydro-1H-isochromen-1-on

SCF Energie:	-1213.689348 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.368555 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.392210 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.318164 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.320597 Hartree

Kartesische Koordinaten

C -0.44266 1.71300 -0.24793
C -1.78462 1.70159 -0.31096
C -2.63228 0.52339 0.03520
C -1.84213 -0.60126 0.72812
C -0.44378 -0.77754 0.13763
C 0.34947 0.53180 0.22308
C -2.68970 -1.85275 0.63511
H -1.75678 -0.35740 1.79149
O -2.44121 -2.74031 -0.35399
C -1.23316 -2.70823 -1.15785
C -0.58256 -1.35037 -1.26138
H -1.53982 -3.10203 -2.12903
H -0.54364 -3.43018 -0.70168
H -1.16478 -0.67747 -1.90372
H 0.39508 -1.46788 -1.74018
H 0.09549 -1.50481 0.75880
O -3.64362 -2.04856 1.35902
O 1.51762 0.48633 -0.56689
Si 2.94600 -0.35000 -0.21670
C 4.02223 0.59776 0.98416
H 4.17153 1.63579 0.67127
H 3.59678 0.60546 1.99173
H 5.01105 0.13059 1.04844
C 2.64215 -2.06815 0.46739
H 2.00935 -2.67900 -0.18505
H 3.59937 -2.59177 0.56842
H 2.18203 -2.03703 1.45964
C 3.77242 -0.45137 -1.88852
H 4.74973 -0.93980 -1.82119
H 3.92779 0.54421 -2.31444
H 3.16498 -1.02087 -2.59896
O -2.55992 2.73222 -0.73634
O 0.71125 0.61662 1.61374
C 1.10747 1.90431 2.05466
H 0.25216 2.58917 2.11689
H 1.86895 2.34546 1.39759
H 1.53433 1.77334 3.05047

C	-1.88599	3.91430	-1.14131
H	-1.30698	4.33885	-0.31230
H	-2.66095	4.61603	-1.44585
H	-1.21321	3.71428	-1.98338
H	0.13521	2.58263	-0.53994
H	-3.10474	0.16329	-0.89013
H	-3.46107	0.83989	0.67611

(E)-Michael-Produkt (E)-24

SCF Energie:	-804.991011 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.265451 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.282795 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.219939 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.222858 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	1.00602	1.21439	0.61098
C	2.08170	0.74213	-0.07317
C	2.47739	-0.65490	-0.07573
O	0.64194	2.51167	0.61344
C	0.04339	0.39880	1.41136
C	-0.99399	-0.31355	0.53553
H	-0.46852	1.06869	2.11252
H	0.59064	-0.35449	1.98269
C	-1.83884	0.66928	-0.26736
O	1.91682	-1.60078	0.46319
O	3.62131	-0.80931	-0.79864
C	4.10359	-2.15280	-0.87797
H	5.00366	-2.10746	-1.48874
H	3.35904	-2.80376	-1.34237
H	4.33652	-2.53968	0.11687
C	-3.08638	0.11217	-0.90991
H	-1.26786	1.16778	-1.05654
H	-2.18949	1.47783	0.39068
O	-3.68881	0.70857	-1.77858
O	-3.60020	-1.05373	-0.46054
C	-2.87302	-1.91494	0.45029
C	-1.93188	-1.17409	1.36525
H	-2.32436	-2.63875	-0.16485
H	-3.65018	-2.45409	0.99558
H	-1.37142	-1.90662	1.95661
H	-2.49514	-0.54846	2.07193
H	-0.44930	-0.97262	-0.15473
C	1.40189	3.42906	-0.16978
H	2.43917	3.47134	0.17740
H	0.92591	4.39844	-0.03562
H	1.38023	3.14471	-1.22713

H 2.71336 1.41244 -0.64228

(Z)-Michael-Produkt (Z)-24

SCF Energie:	-804.979232 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.265226 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.282692 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.219314 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.222522 Hartree

Kartesische Koordinaten

C -0.82901 -0.01805 -0.95059
 C -1.80556 -0.66850 -0.26421
 C -3.15270 -0.24296 0.07851
 H -1.57875 -1.69962 -0.01098
 O -0.73669 1.28372 -1.26496
 C -1.45514 2.27417 -0.52039
 H -2.45044 2.42946 -0.93305
 H -0.85286 3.18041 -0.59318
 H -1.54550 1.96520 0.52573
 O -3.68087 -1.09275 1.00331
 O -3.80015 0.67604 -0.40191
 C -5.04332 -0.82999 1.34802
 H -5.68272 -0.88636 0.46397
 H -5.14546 0.16309 1.79178
 H -5.31908 -1.59817 2.06835
 C 0.40446 -0.74252 -1.40247
 C 1.52577 -0.75011 -0.35508
 H 0.77149 -0.25317 -2.31290
 H 0.15568 -1.77620 -1.66153
 C 1.90789 0.65171 0.10743
 C 3.20872 0.78199 0.86345
 H 1.13487 1.11396 0.72749
 H 2.00977 1.31194 -0.76539
 O 4.12382 -0.20991 0.79353
 C 3.81710 -1.49601 0.20563
 C 2.77966 -1.42768 -0.88508
 H 3.48293 -2.15014 1.02056
 H 4.77729 -1.86984 -0.15475
 H 2.56690 -2.44542 -1.23043
 H 3.16879 -0.87059 -1.74828
 H 1.16960 -1.32177 0.51594
 O 3.49268 1.78227 1.48821

7. 5. 3. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der unkatalysierten Reaktion

TS-B

SCF Energie:	-1213.608262 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.363494 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.388219 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.311301 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.314127 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  -1.30657  1.88346  0.47477
C   0.03741  1.48163  0.56513
C   0.52720  0.27151  1.03160
C  -1.20644 -0.61549 -1.34821
C  -2.47220 -0.14898 -0.95003
C  -2.41693  1.04098  0.65317
H  -2.29933  0.27756  1.41082
H  -3.40464  1.49389  0.64630
H   0.76964  2.15203  0.12799
O  -1.41594  3.11429 -0.09822
C  -2.71391  3.66491 -0.27261
H  -3.24726  3.73325  0.68201
H  -3.30893  3.07696 -0.97944
H  -2.55846  4.66401 -0.67741
O  -0.22198 -0.53560  1.78293
C   0.35161 -1.80260  2.16639
H   1.18243 -1.64622  2.85713
H   0.68495 -2.35399  1.28565
H  -0.45852 -2.33500  2.66230
O   1.76812 -0.11858  0.88196
Si  2.97870  0.32567 -0.28269
C   3.74094  1.91312  0.33231
H   4.59196  2.19687 -0.29508
H   4.10798  1.80815  1.35734
H   3.03396  2.74791  0.31513
C   4.13245 -1.12357 -0.16068
H   3.61208 -2.04202 -0.44788
H   4.50949 -1.25151  0.85788
H   4.99433 -1.00518 -0.82389
C   2.20499  0.48159 -1.96169
H   1.65239 -0.43560 -2.19283
H   2.98888  0.61178 -2.71527
H   1.52156  1.33138 -2.04303
C  -0.68527 -1.88649 -0.98683
H  -0.54434  0.01175 -1.93374
O  -1.48870 -2.75019 -0.25228
C  -2.67127 -2.23208  0.37100

```

C	-3.41753	-1.22724	-0.47808
H	-2.38342	-1.77683	1.33016
H	-3.28788	-3.10697	0.59450
H	-4.25364	-0.82238	0.10376
H	-3.85175	-1.72378	-1.35573
H	-2.92287	0.60835	-1.59301
O	0.42633	-2.33221	-1.29357

TS-exo

SCF Energie:	-538.672381 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.198964 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.209650 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.163738 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.164043 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-0.06322	-1.00022	-0.79801
C	-0.31510	0.37785	-0.96004
C	-1.33672	1.08686	-0.21162
O	-2.22076	0.31305	0.50720
C	-1.08678	-1.78781	0.00777
C	-2.39863	-1.04143	0.05142
H	-0.74402	-1.96209	1.03495
H	-1.24170	-2.77685	-0.43554
H	-3.10594	-1.48786	0.75367
H	-2.87029	-1.01242	-0.93996
O	-1.46751	2.29997	-0.15208
C	1.57823	1.15859	0.55726
H	0.16165	0.95111	-1.74473
C	2.55694	0.80339	-0.35905
C	2.60548	-0.59423	-0.44840
C	1.56285	-1.13990	0.33266
H	0.34637	-1.52037	-1.65999
C	1.19068	-0.05912	1.31934
H	1.28085	2.16707	0.81973
H	0.16560	-0.07510	1.69776
H	1.85838	-0.15649	2.19010
H	1.54696	-2.19262	0.60936
H	3.12026	1.49467	-0.97615
H	3.22573	-1.15708	-1.13809

TS-endo

SCF Energie:	-538.672863 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.198996 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.209715 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.163499 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.164186 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  -0.06174  0.70656  -1.17583
C   0.44010  -0.58937  -0.96503
C   1.60000  -0.86574  -0.13536
O   2.14872  0.15735   0.58710
C   0.75575  1.83005  -0.58764
C   1.43419  1.40409  0.69708
H   0.14445  2.71711  -0.38393
H   1.51151  2.13607  -1.32309
H   0.71102  1.30707  1.51328
H   2.18732  2.13096  1.00966
O   2.16746  -1.94777  -0.09451
C  -1.50371  -1.39807   0.38826
H   0.18680  -1.40610  -1.63026
C  -1.37098  -0.52239   1.45531
C  -1.68462  0.77379   1.01785
C  -1.89702  0.74545  -0.37552
H  -0.46751  0.90670  -2.16741
C  -2.23759  -0.68864  -0.70027
H  -1.33585  -2.46849   0.42138
H  -2.02285  -1.01703  -1.71850
H  -3.31807  -0.82364  -0.53303
H  -2.36553  1.57557  -0.89998
H  -0.99531  -0.78332  2.43892
H  -1.61168  1.67412  1.61921

```

7. 5. 4. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der Proton-katalysierten Reaktion***TS-IH⁺***

SCF Energie:	-1214.023135 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.376073 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.401557 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.322120 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.326094 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	1.19959	-1.30654	0.96693
C	-0.07420	-0.74692	0.68648
C	-0.97667	-1.13100	-0.28836
O	-2.16145	-0.60602	-0.45079
H	-0.41514	0.00544	1.38811
O	1.67885	-0.80421	2.13135
C	1.99450	-2.07985	0.13679
C	2.90355	-1.32499	2.64498
H	2.82906	-2.40389	2.80826
H	3.06140	-0.81966	3.59605
H	3.74320	-1.11648	1.97323
C	2.97147	-0.23304	-0.89893
H	1.55136	-2.53600	-0.73689
H	2.89116	-2.54868	0.52114
C	3.00415	0.83851	-0.00463
C	2.05414	1.84668	-0.11602
O	1.33657	2.06733	-1.19732
C	1.80094	1.35645	-2.38213
C	2.03806	-0.10228	-2.07208
H	3.82914	-0.89059	-0.96891
H	1.07676	-0.57808	-1.85068
H	2.44041	-0.60519	-2.95541
H	2.71287	1.86334	-2.71588
H	1.01291	1.51114	-3.11770
O	1.79103	2.75494	0.80816
O	-0.66779	-2.10650	-1.14169
C	-1.66401	-2.50354	-2.10270
H	-1.91158	-1.67153	-2.76409
H	-2.56494	-2.85379	-1.59766
H	-1.20299	-3.31348	-2.66302
Si	-3.03209	0.60436	0.47097
C	-4.58817	0.73926	-0.52677
H	-4.38096	1.08028	-1.54476
H	-5.10302	-0.22299	-0.59218
H	-5.28115	1.45433	-0.07453
C	-3.30146	-0.09840	2.17052
H	-2.36885	-0.25678	2.71865
H	-3.91412	0.58713	2.76419
H	-3.83141	-1.05378	2.12613
C	-2.02535	2.16885	0.45978
H	-1.63708	2.39138	-0.53820
H	-2.65721	3.01178	0.75718
H	-1.17737	2.14428	1.14892
H	2.23823	2.52188	1.63447
H	3.67151	0.85539	0.84931

Konformer TS-1H⁺

SCF Energie:	- 1214.010023 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.375727 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.401110 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.322234 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.325954 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  1.48304  1.36736 -0.45578
C  0.09589  1.08712 -0.60204
C -0.93915  1.55850  0.18498
O -2.16750  1.12193  0.11652
H -0.18174  0.50418 -1.47384
O  2.15217  1.14477 -1.60872
C  2.15011  1.60132  0.73476
C  3.54917  1.43781 -1.64788
H  3.72640  2.49830 -1.44598
H  3.87207  1.19785 -2.65903
H  4.10915  0.83359 -0.92641
C  2.55666 -0.64601  1.17389
H  1.56839  1.78293  1.62917
H  3.16935  1.96563  0.74665
C  2.61479 -1.37869 -0.01333
C  1.53006 -2.16835 -0.37693
O  0.58668 -2.55025  0.45847
C  0.89928 -2.32179  1.86591
C  1.37568 -0.90420  2.06790
H  3.47153 -0.24913  1.59601
H  0.54974 -0.22149  1.82017
H  1.62240 -0.73653  3.11891
H  1.65758 -3.06083  2.14579
H -0.02822 -2.54332  2.39289
O  1.32492 -2.69201 -1.57212
O -0.85199  2.54193  1.08593
C -0.09900  3.73378  0.79924
H -0.76691  4.56946  1.00833
H  0.21666  3.75309 -0.24563
H  0.77496  3.79076  1.44969
Si -2.95435 -0.36517 -0.32547
C -2.80660 -1.43886  1.18460
H -1.75638 -1.61698  1.42990
H -3.28612 -0.97801  2.05202
H -3.27157 -2.41551  1.02085
C -4.68165  0.21778 -0.65750
H -4.71668  0.90461 -1.50746
H -5.33985 -0.62542 -0.88640
H -5.09604  0.73743  0.21024
C -2.16434 -1.13733 -1.82393

```

H	-1.18985	-1.58428	-1.61060
H	-2.81263	-1.94498	-2.17999
H	-2.05382	-0.42997	-2.65106
H	1.94216	-2.31237	-2.21407
H	3.44254	-1.28806	-0.70743

Zwitterion 268-H⁺

SCF Energie:	-1214.075852 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.380268 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.405303 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.327574 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.330923 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	0.58862	2.14477	0.38188
C	-0.56004	1.40807	0.57048
C	-0.63430	0.08756	1.07366
O	-1.64737	-0.68051	0.87126
H	-1.50664	1.80607	0.22929
O	0.55900	3.37003	-0.12781
C	1.97985	1.66180	0.55551
C	-0.70005	3.98637	-0.43423
H	-1.20766	3.43938	-1.23460
H	-0.45565	4.99050	-0.77087
H	-1.33115	4.03023	0.45733
C	2.48049	0.84471	-0.68337
H	2.05251	1.04493	1.45144
H	2.63129	2.53042	0.68357
C	1.54544	-0.22347	-1.15934
C	1.81038	-1.52899	-0.96601
O	2.85415	-2.03521	-0.27696
C	3.64096	-1.05906	0.44319
C	3.83334	0.20839	-0.35769
H	2.61900	1.57427	-1.49151
H	4.47176	0.89275	0.21062
H	4.35985	-0.02798	-1.28814
H	4.58149	-1.56434	0.66379
H	3.12607	-0.85710	1.39334
O	1.02133	-2.50977	-1.45209
O	0.31485	-0.38297	1.84643
C	0.22453	-1.76953	2.25547
H	0.18746	-2.41127	1.37411
H	-0.66262	-1.92029	2.86979
H	1.12841	-1.94972	2.83160
Si	-2.97685	-0.60029	-0.31081
C	-2.16897	-0.44151	-1.97298
H	-1.43145	-1.23258	-2.13645

H	-1.67184	0.52413	-2.10698
H	-2.92435	-0.52758	-2.76031
C	-3.77013	-2.24150	-0.00178
H	-4.62715	-2.39210	-0.66388
H	-3.06369	-3.05614	-0.18389
H	-4.12819	-2.32591	1.02751
C	-4.03442	0.85573	0.16036
H	-3.67338	1.80146	-0.25472
H	-4.11700	0.96550	1.24528
H	-5.04803	0.70959	-0.22514
H	1.45521	-3.35742	-1.28290
H	0.68164	0.02465	-1.76454

TS-2H⁺

SCF Energie:	-1214.055680 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.379472 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.403327 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.329155 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.331688 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-0.52652	1.66891	0.11037
C	-0.12342	0.68999	0.96187
C	0.33298	-0.58523	0.43842
C	-1.24602	-1.04367	-0.95638
C	-1.61610	0.24046	-1.66925
C	-0.67116	1.42954	-1.35083
H	-1.04519	2.33775	-1.82978
H	0.30582	1.21111	-1.78720
H	-0.20618	0.76641	2.04022
O	-0.94117	2.88555	0.48992
C	-0.83532	3.21137	1.87859
H	-1.50653	2.58563	2.47619
H	-1.12941	4.25478	1.96366
H	0.19584	3.07854	2.22291
O	0.29234	-1.56720	1.34701
C	0.96259	-2.79689	1.02150
H	0.68417	-3.49127	1.81061
H	2.04540	-2.65340	1.00902
H	0.62922	-3.17368	0.05246
O	1.29246	-0.65910	-0.48050
Si	2.86704	0.09658	-0.32255
C	3.93758	-1.06873	-1.28903
H	4.96942	-0.70829	-1.32888
H	3.58369	-1.16695	-2.31895
H	3.95291	-2.06739	-0.84410
C	2.81350	1.80276	-1.06352

H	2.53775	1.79494	-2.12169
H	3.81112	2.24980	-0.99684
H	2.12797	2.46998	-0.53153
C	3.25768	0.16588	1.49690
H	2.56771	0.82735	2.03063
H	4.26580	0.56563	1.64425
H	3.22572	-0.81549	1.97872
C	-2.18557	-1.62278	-0.11520
H	-0.63097	-1.76384	-1.48693
O	-3.20486	-1.01266	0.44996
C	-3.49369	0.36005	0.02658
C	-3.09039	0.57618	-1.41009
H	-2.97575	1.01826	0.72815
H	-4.56715	0.46306	0.18377
H	-3.30817	1.61587	-1.67357
H	-3.72223	-0.05134	-2.04792
H	-1.50699	0.06480	-2.74432
O	-2.04020	-2.87595	0.27862
H	-2.72786	-3.09629	0.92721

Diels-Alder-Produkt 269-H⁺

SCF Energie:	-1214.080493 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.381320 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.404977 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.330999 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.333530 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-1.06906	2.23903	-0.16715
C	0.07624	1.54207	-0.30070
C	0.02917	0.07702	-0.03181
C	-1.21202	-0.54488	-0.74008
C	-2.53349	0.17624	-0.38154
C	-2.32148	1.55489	0.27025
H	-2.28417	1.43027	1.36114
H	-3.18107	2.19690	0.06411
H	1.01085	1.97732	-0.62518
O	-1.22786	3.55764	-0.36453
C	-0.05618	4.29129	-0.71906
H	-0.36464	5.33088	-0.80377
H	0.34245	3.94038	-1.67694
H	0.71108	4.18869	0.05678
O	-0.16906	-0.30053	1.32846
C	0.36669	0.55797	2.33096
H	0.29494	0.00403	3.26688
H	-0.20504	1.48948	2.40997
H	1.41649	0.80898	2.14428

O	1.17578	-0.57682	-0.56853
Si	2.84816	-0.51622	-0.08900
C	3.42195	1.24806	0.09694
H	4.48230	1.23942	0.37091
H	2.89807	1.81272	0.87358
H	3.33889	1.80329	-0.84229
C	3.05391	-1.51750	1.46890
H	2.56048	-2.49088	1.38314
H	4.11765	-1.71107	1.64116
H	2.66490	-1.02703	2.36386
C	3.66008	-1.35518	-1.53461
H	3.32820	-2.39185	-1.64793
H	4.74562	-1.38049	-1.40058
H	3.45520	-0.83128	-2.47211
C	-1.24034	-2.02538	-0.52549
H	-1.01105	-0.44101	-1.81482
O	-2.28570	-2.72545	-0.28655
C	-3.59059	-2.06061	-0.08647
C	-3.39493	-0.70255	0.51584
H	-4.12464	-2.75986	0.55415
H	-4.06422	-2.03935	-1.07140
H	-2.92654	-0.80106	1.50341
H	-4.37699	-0.24493	0.66812
H	-3.07203	0.33086	-1.32391
O	-0.16401	-2.71126	-0.63418
H	0.59610	-2.03871	-0.70967

Michael-Produkt 24-H⁺

SCF Energie:	-805.378465 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.278852 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.296136 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.234458 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.236531 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	1.14296	1.42002	-0.17307
C	2.11919	0.55039	0.19635
C	2.20402	-0.82918	-0.25746
O	1.06112	2.68314	0.28064
C	0.02018	1.14856	-1.12529
C	-1.31037	0.84649	-0.42830
H	-0.11156	2.04072	-1.74619
H	0.28496	0.31170	-1.77449
C	-1.18241	-0.36694	0.49437
O	1.33744	-1.48895	-0.82879
O	3.40803	-1.34834	0.06087
C	3.60809	-2.71634	-0.32091

H	3.53819	-2.82421	-1.40492
H	2.86131	-3.35835	0.15072
H	4.60721	-2.97190	0.02511
C	-2.46051	-0.99475	0.84101
H	-0.64455	-0.16073	1.42619
H	-0.57231	-1.14860	0.00347
O	-2.45056	-1.89485	1.77115
O	-3.58797	-0.75658	0.28798
C	-3.71798	0.29165	-0.77146
C	-2.40639	0.56005	-1.44860
H	-4.11799	1.15518	-0.23516
H	-4.48599	-0.12150	-1.42277
H	-2.55087	1.41416	-2.11720
H	-2.12284	-0.29095	-2.08011
H	-1.60427	1.71867	0.17134
C	2.04144	3.13708	1.21599
H	2.02538	2.52348	2.12221
H	1.76846	4.16274	1.45422
H	3.03996	3.11186	0.77010
H	2.92770	0.87916	0.83757
H	-3.33656	-2.27897	1.90924

7. 5. 3. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der AlMe_3 -katalysierten Reaktion

TS-1AlMe₃

SCF Energie:	-1575.838533 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.471484 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.505859 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.407627 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.412647 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	3.22972	0.12269	0.06075
C	2.19125	1.05778	0.25463
C	1.06076	0.91377	1.03976
O	0.04200	1.73348	1.02330
H	2.24219	1.95579	-0.35030
O	4.14454	0.59664	-0.82649
C	3.23514	-1.20573	0.49100
C	5.26803	-0.21529	-1.14182
H	5.83704	-0.47034	-0.24146
H	5.88589	0.38373	-1.80892
H	4.96721	-1.13474	-1.65518
C	1.87508	-2.14277	-0.87573
H	2.67342	-1.42915	1.38665
H	4.12861	-1.80452	0.34847

C	0.78112	-1.31983	-1.15287
C	-0.45551	-1.48718	-0.50877
O	-0.65000	-2.45557	0.41311
C	0.50779	-3.15549	0.92264
C	1.56706	-3.40794	-0.12513
H	2.65102	-2.20953	-1.63440
H	2.45155	-3.82793	0.36417
H	1.21904	-4.16102	-0.84507
H	0.11104	-4.08247	1.33961
H	0.91436	-2.55421	1.74493
O	-1.46621	-0.77274	-0.76999
O	0.97657	-0.06398	1.94203
C	-0.25379	-0.17674	2.68660
H	-0.42537	0.72147	3.28195
H	-0.10876	-1.03887	3.33597
H	-1.09548	-0.34416	2.01334
Si	-0.44838	2.94320	-0.13258
C	-0.34861	2.22735	-1.84343
H	-0.82325	2.91409	-2.55236
H	-0.88646	1.27546	-1.89139
H	0.67957	2.06481	-2.17934
C	-2.18570	3.26718	0.42663
H	-2.78464	2.35319	0.36492
H	-2.67124	4.02302	-0.19776
H	-2.21198	3.61809	1.46235
C	0.67878	4.40680	0.11870
H	0.67911	4.73243	1.16289
H	0.34005	5.25224	-0.48862
H	1.71370	4.19792	-0.16724
Al	-3.35341	-0.90834	-0.42565
C	-3.99315	0.44361	-1.73707
C	-3.62534	-0.41423	1.48710
C	-3.80416	-2.79299	-0.85827
H	-5.08125	0.58749	-1.70250
H	-3.75342	0.14450	-2.76696
H	-3.54722	1.43782	-1.59513
H	-4.88591	-2.95459	-0.95525
H	-3.44912	-3.49223	-0.09021
H	-3.35872	-3.11553	-1.80956
H	-3.17575	0.54273	1.78753
H	-3.24814	-1.17801	2.18162
H	-4.70017	-0.31986	1.69590
H	0.83858	-0.51251	-1.87301

Konformer TS-1AlMe₃

SCF Energie:	-1575.822616 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	0.471535 Hartree
Enthalpie Korrektur:	0.505887 Hartree
Korrektur der freien Energie:	0.406563 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	0.413004 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  0.48639  -0.18814  -0.10821
C  1.30585  0.63025  -0.93937
C  2.62881  0.90759  -0.70464
O  3.39961  0.35868  0.21327
H  0.88003  1.08965  -1.82390
O -0.60102  -0.79067  -0.61486
C  0.56959  -0.30259  1.28162
C -0.89955  -0.66747  -2.00719
H -1.73541  -1.34329  -2.18315
H -0.03641  -0.95853  -2.61439
H -1.20880  0.35575  -2.24440
C -0.83813  1.07552  1.94636
H  1.46027  0.07833  1.76835
H  0.10773  -1.17463  1.73476
C -2.09996  0.68640  1.47015
C -2.51399  1.09522  0.19164
O -1.84270  2.11455  -0.41242
C -1.24247  3.05672  0.50041
C -0.28131  2.39806  1.47026
H -0.59408  0.80129  2.97002
H  0.70789  2.28082  1.01432
H -0.14521  3.06632  2.32835
H -2.05913  3.54950  1.04243
H -0.75248  3.79546  -0.13624
O -3.43198  0.59937  -0.51892
O  3.19979  1.84601  -1.47409
C  4.61878  2.01713  -1.38372
H  5.14142  1.12010  -1.72727
H  4.92248  2.24673  -0.36072
H  4.84669  2.85163  -2.04337
Si 3.89317  -1.29929  0.41359
C  5.70603  -1.27904  -0.01679
H  6.16996  -2.23804  0.23430
H  6.23832  -0.50125  0.53910
H  5.87518  -1.10623  -1.08376
C  3.64165  -1.69544  2.21222
H  3.96072  -0.86416  2.84793
H  4.24305  -2.56681  2.48931

```

H	2.59969	-1.92335	2.44848
C	2.92332	-2.37476	-0.75485
H	2.90607	-1.96266	-1.76887
H	1.88878	-2.52545	-0.43493
H	3.39807	-3.35975	-0.81307
Al	-4.56380	-0.92557	-0.20397
C	-5.68436	-0.34592	1.33364
C	-3.36404	-2.46638	0.20636
C	-5.46386	-1.05417	-1.96703
H	-6.45523	-1.08628	1.58631
H	-6.21430	0.59416	1.12956
H	-5.10354	-0.18340	2.25221
H	-6.16357	-1.89775	-2.03186
H	-4.73851	-1.19157	-2.78156
H	-6.03891	-0.15143	-2.21141
H	-3.96769	-3.34411	0.47801
H	-2.67832	-2.29194	1.04637
H	-2.73832	-2.77838	-0.64076
H	-2.63761	-0.13972	1.92218

Zwitterion 268-AlMe₃

SCF Energie:	-1575.861071 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.474498 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.508464 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.411675 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.416221 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-3.15204	-0.61231	0.21683
C	-2.45136	0.56625	0.16532
C	-1.47107	0.98229	1.10576
O	-0.53040	1.81446	0.82543
H	-2.56639	1.22732	-0.68580
O	-4.09632	-0.91687	-0.68565
C	-2.83024	-1.77225	1.07835
C	-4.41455	0.03503	-1.70046
H	-3.55687	0.19090	-2.36449
H	-4.72154	0.98777	-1.25807
H	-5.23860	-0.39783	-2.26309
C	-1.46600	-2.43575	0.65835
H	-3.63733	-2.50292	0.97794
H	-2.75728	-1.48420	2.12866
C	-0.29143	-1.63149	1.08767
C	0.74990	-1.28513	0.26600
O	0.84916	-1.79840	-1.00347
C	0.04990	-2.96570	-1.23879
C	-1.38754	-2.71145	-0.84517

H	-1.48634	-3.39989	1.19047
H	-1.73426	-1.84042	-1.41739
H	-2.02540	-3.55483	-1.13152
H	0.47966	-3.80155	-0.66780
H	0.15959	-3.18059	-2.30383
O	1.69114	-0.45841	0.56682
O	-1.62854	0.68434	2.37966
C	-0.52625	1.00604	3.25913
H	-0.45679	2.08672	3.38724
H	0.40624	0.61873	2.84003
H	-0.76830	0.52101	4.20186
Si	0.08277	2.51717	-0.67430
C	1.75941	3.06683	-0.12752
H	2.33934	2.20418	0.21500
H	2.31440	3.53515	-0.94537
H	1.69397	3.78569	0.69408
C	0.07461	1.26997	-2.04384
H	-0.93289	0.98704	-2.36286
H	0.62747	0.36454	-1.78236
H	0.57978	1.71284	-2.90960
C	-1.10281	3.92065	-0.99721
H	-1.15776	4.60549	-0.14649
H	-2.11756	3.56852	-1.20961
H	-0.77642	4.50077	-1.86604
Al	3.47735	-0.57673	-0.07721
C	4.43978	0.49096	1.30647
C	3.51451	0.23178	-1.90331
C	3.90300	-2.52514	-0.04107
H	5.52086	0.53209	1.11442
H	4.32188	0.05127	2.30684
H	4.10650	1.53521	1.38627
H	4.97957	-2.73170	0.02600
H	3.53719	-3.04629	-0.93621
H	3.43985	-3.02551	0.82226
H	4.53612	0.24498	-2.30862
H	3.15832	1.27069	-1.94392
H	2.90463	-0.34111	-2.61585
H	-0.20317	-1.35133	2.13014

TS-2AlMe₃

SCF Energie:	-1575.859700 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.474324 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.507382 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.413056 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.417328 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-3.27500	-0.74745	-0.03660
C	-2.57631	0.36163	0.32176
C	-1.24691	0.27808	0.88723
C	-0.50008	-1.05733	-0.85386
C	-1.43972	-2.22913	-0.92054
C	-2.68897	-2.10879	0.01476
H	-2.38604	-2.34526	1.03827
H	-3.44244	-2.84022	-0.28904
H	-2.93203	1.36202	0.10506
O	-4.49810	-0.71950	-0.59903
C	-5.10453	0.55638	-0.78411
H	-5.20618	1.07956	0.17293
H	-6.08718	0.36334	-1.20963
H	-4.51551	1.17055	-1.47551
O	-1.08957	-0.54754	1.93317
C	0.16879	-0.47114	2.62938
H	0.24501	0.47486	3.16965
H	1.00787	-0.55587	1.93713
H	0.16066	-1.30677	3.32752
O	-0.43356	1.30169	0.87977
Si	-0.24496	2.72568	-0.09621
C	1.32155	3.41065	0.61631
H	1.20303	3.65182	1.67684
H	1.63684	4.31986	0.09622
H	2.13034	2.67872	0.52651
C	-0.12151	2.27694	-1.89374
H	-1.05546	1.85876	-2.28346
H	0.68649	1.56038	-2.06472
H	0.09706	3.18046	-2.47315
C	-1.72532	3.81827	0.23601
H	-2.60867	3.52181	-0.33881
H	-1.49377	4.84972	-0.04934
H	-1.99549	3.82761	1.29604
C	0.84988	-1.21060	-0.51383
H	-0.66623	-0.24733	-1.55403
O	1.29619	-2.30240	0.15110
C	0.30141	-3.28336	0.51194
C	-0.67760	-3.51892	-0.61414
H	-0.21422	-2.93124	1.41629
H	0.87179	-4.17717	0.76962
H	-1.36121	-4.32892	-0.33581
H	-0.12640	-3.85083	-1.50076
H	-1.83909	-2.29106	-1.94128
O	1.71914	-0.31489	-0.74432
Al	3.57083	-0.12539	-0.29576
C	4.01052	1.42976	-1.45847
C	4.46121	-1.82030	-0.82443
C	3.56682	0.22967	1.66942
H	3.93166	1.15623	-2.52023

H	5.55425	-1.72456	-0.87137
H	4.13965	-2.16034	-1.81873
H	4.24438	-2.63972	-0.12705
H	4.55809	0.55684	2.01204
H	3.32690	-0.67116	2.25253
H	2.86169	1.01092	1.98726
H	5.03509	1.79679	-1.31179
H	3.34960	2.29565	-1.31543

Michael-Produkt 24-AlMe₃

SCF Energie:	-1167.202803 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.373488 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.400745 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.313343 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.320994 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-2.62452	1.21172	-0.63855
C	-3.46763	0.82817	0.35548
C	-3.88076	-0.54884	0.56437
O	-2.23586	2.48674	-0.83265
C	-1.96522	0.30778	-1.62998
C	-0.74158	-0.40727	-1.05037
H	-2.67866	-0.44772	-1.96587
H	-1.66232	0.91276	-2.49254
C	0.32653	0.57803	-0.58945
O	-3.50952	-1.54681	-0.04089
O	-4.78277	-0.61227	1.57964
C	-5.25523	-1.92770	1.88330
H	-4.42680	-2.57628	2.17720
H	-5.75661	-2.36704	1.01801
H	-5.95492	-1.80620	2.70814
C	1.66890	-0.02412	-0.31729
H	0.03637	1.13906	0.30375
H	0.50014	1.34016	-1.36329
O	2.52732	0.62247	0.29747
O	1.99260	-1.22167	-0.75651
C	1.02790	-2.09812	-1.41881
C	-0.10946	-1.35083	-2.06101
H	0.67386	-2.78463	-0.64357
H	1.63213	-2.65978	-2.13174
H	-0.83914	-2.08346	-2.42109
H	0.24452	-0.78940	-2.93618
H	-1.07901	-1.00166	-0.19087
C	-2.71368	3.48364	0.06886
H	-3.80500	3.55343	0.02688
H	-2.26879	4.41978	-0.26208

H	-2.39864	3.26060	1.09356
H	-3.88999	1.55745	1.03511
Al	4.40701	0.10919	0.75988
C	4.12263	-1.52336	1.84886
C	4.91316	1.74838	1.74473
C	5.20739	-0.12604	-1.03878
H	3.86142	-2.39838	1.24040
H	3.31746	-1.39372	2.58489
H	5.01665	-1.79744	2.42356
H	5.94422	1.71363	2.11909
H	4.27297	1.92132	2.61966
H	4.84208	2.64746	1.11882
H	4.84830	-1.03024	-1.54656
H	6.30114	-0.20725	-0.99504
H	4.99274	0.72174	-1.70333

Diels-Alder-Produkt 269-AlMe₃

SCF Energie:	-1575.898583 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.476574 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.509896 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.414341 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.419100 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-3.50022	-0.54514	-0.48526
C	-2.71921	0.32717	0.17101
C	-1.21871	0.32319	0.11478
C	-0.65358	-0.79014	-0.82661
C	-1.54499	-2.03459	-0.91704
C	-2.96615	-1.66577	-1.31230
H	-3.62722	-2.53351	-1.21184
H	-3.00687	-1.37657	-2.37093
H	-3.14131	1.16714	0.71127
O	-4.85657	-0.51584	-0.51749
C	-5.49123	0.53912	0.19054
H	-5.24964	0.49341	1.25917
H	-6.56153	0.39877	0.04891
H	-5.18827	1.51521	-0.20511
O	-0.61984	0.02461	1.38522
C	-1.11744	0.76762	2.48400
H	-1.19805	1.83637	2.24522
H	-0.39808	0.63970	3.29441
H	-2.09904	0.39682	2.80706
O	-0.85793	1.59769	-0.31595
Si	0.48426	2.63110	-0.26149
C	1.36721	2.55505	-1.90457
H	1.83281	1.58308	-2.07935

H	0.66864	2.75893	-2.72275
H	2.15842	3.31126	-1.95025
C	-0.32083	4.31020	-0.06997
H	-1.02011	4.51364	-0.88652
H	0.42761	5.10953	-0.06750
H	-0.87908	4.37918	0.86957
C	1.60773	2.32762	1.19770
H	1.09788	2.53390	2.14402
H	2.46659	3.00576	1.13789
H	1.99624	1.30812	1.23984
C	0.72880	-1.15563	-0.36753
H	-0.54756	-0.32730	-1.81304
O	0.96529	-2.25504	0.30943
C	-0.05126	-3.24217	0.65344
C	-1.46770	-2.79029	0.40436
H	0.14657	-3.47737	1.70061
H	0.20710	-4.11640	0.04748
H	-1.82474	-2.15693	1.22249
H	-2.10393	-3.68108	0.37716
H	-1.12988	-2.68134	-1.70284
O	1.69845	-0.42487	-0.62302
Al	3.58415	-0.77119	-0.02959
C	4.44171	0.84790	-0.77857
C	3.99103	-2.47317	-0.96307
C	3.38488	-0.84959	1.94959
H	5.51664	0.87380	-0.55614
H	3.52790	-3.34271	-0.47976
H	5.06976	-2.67311	-1.00061
H	3.64792	-2.46584	-2.00670
H	3.93834	-0.05514	2.46669
H	3.73758	-1.80440	2.36122
H	2.33553	-0.75056	2.26144
H	4.35090	0.91022	-1.87096
H	4.01992	1.77677	-0.37311

7. 5. 3. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der AlMe_3 - und Tf_2CH_2 - katalysierten Reaktion

TS-1AlMe₂Tf₂CH₂

SCF Energie:	-3347.350326 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.503245 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.550898 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.422375 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.431800 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  -3.46996  1.61409  1.56928
C  -3.51077  0.28868  1.07157
C  -4.22084  -0.17251  -0.01937
O  -4.23048  -1.42098  -0.41731
H  -2.94199  -0.47392  1.58021
O  -2.72612  1.88339  2.67848
C  -4.01658  2.74455  0.98098
C  -2.01140  0.83178  3.32377
H  -2.69549  0.07324  3.72088
H  -1.47891  1.30474  4.14837
H  -1.29586  0.36242  2.64187
C  -2.52266  3.29704  -0.62722
H  -3.97622  3.66764  1.55008
H  -4.82914  2.62669  0.28166
C  -2.10940  2.19531  -1.37180
C  -0.77439  1.76352  -1.35389
O   0.14089  2.33446  -0.55074
C  -0.37774  3.07995  0.57362
C  -1.46873  4.03264  0.14508
H  -3.36506  3.87602  -0.98893
H  -1.87609  4.53284  1.02786
H  -1.04981  4.82236  -0.49560
H   0.48805  3.59396  0.99379
H  -0.74824  2.35088  1.30421
O  -0.32158  0.87469  -2.14553
O  -5.02226  0.64156  -0.70924
C  -5.63154  0.12169  -1.90030
H  -6.29746  -0.71039  -1.66670
H  -4.86736  -0.20842  -2.60888
H  -6.19564  0.95490  -2.31471
Si  -3.03647  -2.69406  -0.40071
C  -1.79228  -2.18291  -1.67304
H  -1.39504  -1.18581  -1.46116
H  -2.23791  -2.16386  -2.67283
H  -0.94022  -2.86872  -1.69674
C  -2.35188  -2.93326  1.31501
H  -1.79940  -3.87843  1.34738

```

H	-3.14761	-2.99127	2.06440
H	-1.64972	-2.14722	1.60306
C	-4.08128	-4.14016	-0.92302
H	-4.85513	-4.36626	-0.18407
H	-4.57520	-3.94407	-1.87910
H	-3.46814	-5.03784	-1.04617
Al	1.44522	0.33896	-2.43503
H	-2.76544	1.69920	-2.07773
C	2.13773	-0.05599	-0.40149
C	1.30787	-1.35295	-3.40591
S	1.03453	-1.00455	0.58021
S	3.79077	-0.69424	-0.61681
H	2.17858	0.95995	0.00566
C	4.83289	0.55632	0.32147
F	6.11424	0.21802	0.20931
F	4.49392	0.57798	1.61498
F	4.64948	1.77918	-0.18888
C	1.57055	-0.89034	2.38058
F	1.64294	0.40214	2.74035
F	2.73809	-1.47480	2.61379
F	0.62679	-1.48600	3.12168
O	1.08430	-2.41845	0.23465
O	-0.24258	-0.28371	0.62111
O	4.16265	-0.48224	-2.01487
O	4.00985	-1.97755	0.03551
C	2.39984	1.95540	-3.00457
H	2.14302	-1.48267	-4.10296
H	0.37896	-1.42138	-3.98440
H	1.32591	-2.21790	-2.73125
H	1.78746	2.54968	-3.69448
H	2.64240	2.61361	-2.16148
H	3.34125	1.72577	-3.51351

Konformer TS-1AlMe₂Tf₂CH₂

SCF Energie:	-3347.329735 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+ 0.503829 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.551082 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.424380 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.433039 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-3.22835	-1.34548	-1.22247
C	-3.16199	0.03791	-0.90798
C	-4.24111	0.84805	-0.59770
O	-4.15557	1.99666	0.01625
H	-2.17910	0.49513	-0.82485
O	-2.20676	-1.93501	-1.87052

C	-4.15103	-2.24114	-0.68456
C	-1.15170	-1.12397	-2.40121
H	-0.56823	-1.78734	-3.03765
H	-1.55759	-0.29607	-2.99095
H	-0.51817	-0.73056	-1.60304
C	-3.01099	-2.98043	1.00343
H	-4.29286	-3.20312	-1.16646
H	-5.00846	-1.82374	-0.16991
C	-2.13617	-2.01111	1.51085
C	-0.76030	-2.08057	1.26766
O	-0.18942	-3.22562	0.84976
C	-1.00265	-4.41134	0.99304
C	-2.36980	-4.20177	0.38736
H	-3.97538	-3.09743	1.48808
H	-2.25162	-4.06796	-0.69289
H	-2.98666	-5.09315	0.53591
H	-1.06358	-4.64049	2.06496
H	-0.43877	-5.20024	0.49353
O	0.04502	-1.10455	1.45588
O	-5.51901	0.61042	-0.91279
C	-5.86593	-0.09074	-2.11441
H	-6.72764	0.43694	-2.52357
H	-6.13453	-1.12555	-1.89460
H	-5.03676	-0.07424	-2.82574
Si	-2.82200	2.80290	0.80714
C	-1.66039	3.33592	-0.54306
H	-2.19936	3.88961	-1.31780
H	-1.13268	2.50316	-1.01679
H	-0.89613	4.00037	-0.12872
C	-3.70023	4.24682	1.57823
H	-4.20417	4.85646	0.82331
H	-2.99214	4.89087	2.10828
H	-4.45228	3.91601	2.29981
C	-2.10987	1.64489	2.06859
H	-1.46771	2.20354	2.75653
H	-2.90583	1.17823	2.65829
H	-1.48224	0.86429	1.63100
Al	1.79238	-1.02285	2.08600
H	-2.50415	-1.11841	2.00201
C	2.73407	0.31946	0.69292
C	1.68158	0.01020	3.75035
S	3.84049	-0.34278	-0.54001
S	1.60388	1.53337	0.09377
H	3.41927	0.81915	1.38953
C	2.58363	3.05339	-0.50933
F	3.76166	3.12156	0.11960
F	1.87124	4.14238	-0.19892
F	2.76930	3.03125	-1.82158
C	2.79019	-1.56140	-1.55156
F	1.69087	-1.92770	-0.89014
F	3.53385	-2.64343	-1.78792

F	2.43716	-1.01967	-2.71456
O	4.81673	-1.15759	0.17561
O	4.26051	0.66484	-1.51219
O	0.86339	2.05114	1.24140
O	0.91644	1.01851	-1.09240
C	2.71768	-2.74944	2.08873
H	2.66263	0.36237	4.09329
H	1.26628	-0.59129	4.56850
H	1.04240	0.89287	3.63964
H	2.81722	-3.22559	1.10866
H	2.17097	-3.45470	2.72863
H	3.72710	-2.65745	2.50538

Zwitterion 268-AlMe₂Tf₂CH₂

SCF Energie:	-3347.381054 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.507408 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.554368 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.429270 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.436689 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-3.30919	1.65915	1.44634
C	-3.46044	0.33353	1.09692
C	-4.14166	-0.17276	-0.02804
O	-4.10332	-1.41096	-0.37721
H	-2.97592	-0.42762	1.69055
O	-2.65548	2.01303	2.55181
C	-3.69012	2.83642	0.63955
C	-2.04808	1.00261	3.37133
H	-2.80986	0.33445	3.78362
H	-1.55100	1.54226	4.17441
H	-1.31892	0.43520	2.78546
C	-2.59301	3.25891	-0.41957
H	-3.85349	3.68300	1.31270
H	-4.61676	2.63927	0.10510
C	-2.14843	2.15816	-1.32316
C	-0.85635	1.74801	-1.42894
O	0.15700	2.30216	-0.68506
C	-0.26705	2.96326	0.50909
C	-1.38269	3.94402	0.22396
H	-3.12915	4.02269	-1.00090
H	-1.66157	4.45934	1.14988
H	-0.99984	4.70657	-0.46359
H	0.62408	3.46339	0.89845
H	-0.57013	2.19192	1.22978
O	-0.42702	0.81888	-2.23627
O	-4.94029	0.60245	-0.73132

C	-5.50770	0.05830	-1.94183
H	-6.16899	-0.77619	-1.70800
H	-4.71022	-0.27085	-2.61089
H	-6.06387	0.88170	-2.38257
Si	-2.91473	-2.73012	-0.29471
C	-1.70450	-2.27405	-1.61127
H	-1.34268	-1.24649	-1.49717
H	-2.16344	-2.35951	-2.60134
H	-0.82877	-2.92852	-1.58588
C	-2.27219	-2.87276	1.44256
H	-1.67613	-3.78802	1.52022
H	-3.08823	-2.94947	2.16797
H	-1.61487	-2.04736	1.72157
C	-4.01372	-4.16024	-0.73545
H	-4.78952	-4.32348	0.01765
H	-4.50383	-3.99931	-1.69975
H	-3.43034	-5.08243	-0.81328
Al	1.30400	0.30560	-2.49295
H	-2.86360	1.68313	-1.98623
C	2.06008	-0.06826	-0.43996
C	1.24973	-1.42740	-3.41403
S	0.98135	-0.96889	0.59922
S	3.71065	-0.69967	-0.63705
H	2.08559	0.97408	-0.10703
C	4.74461	0.54533	0.31978
F	6.02582	0.19056	0.24541
F	4.37282	0.58013	1.60513
F	4.59463	1.76933	-0.19823
C	1.55506	-0.82290	2.38840
F	1.69235	0.47433	2.70963
F	2.69196	-1.45999	2.63296
F	0.59200	-1.34836	3.16475
O	1.00199	-2.39585	0.30088
O	-0.29211	-0.23995	0.66480
O	4.11969	-0.49593	-2.02403
O	3.91306	-1.98138	0.02685
C	2.36020	1.85611	-3.08034
H	2.07357	-1.52729	-4.13002
H	0.31290	-1.57429	-3.96527
H	1.34128	-2.26980	-2.71624
H	1.73613	2.55686	-3.64964
H	2.77189	2.42600	-2.23843
H	3.20630	1.57039	-3.71409

TS-2AlMe₂Tf₂CH₂

SCF Energie:	-3347.359403 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.506390 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.552656 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.428539 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.436672 Hartree

Kartesische Koordinaten

```

C  5.35366  -0.10379  -0.71568
C  4.36426  -1.02563  -0.82050
C  3.13454  -0.86289  -0.05719
C  2.80364  1.18440  -0.86685
C  3.91683  1.96426  -0.22169
C  5.20190  1.13180  0.09830
H  5.16249  0.84086  1.15356
H  6.09221  1.75160  -0.03087
O  6.52938  -0.16301  -1.36959
C  6.76469  -1.31054  -2.18039
H  7.77395  -1.20099  -2.57228
H  6.04875  -1.35411  -3.00852
H  6.69029  -2.22637  -1.58408
O  2.03385  -1.54385  -0.38134
C  1.46126  1.49106  -0.61257
O  1.07187  2.36590  0.32339
C  2.06787  3.29845  0.80354
C  3.39180  2.62319  1.05308
H  1.63225  3.71848  1.71175
H  2.15161  4.10053  0.05877
H  3.26294  1.85643  1.82805
H  4.10799  3.35565  1.44126
H  4.23512  2.75663  -0.91584
O  0.50859  0.88127  -1.21516
C  1.80852  -1.88298  -1.75460
Al -1.14264  1.44986  -1.82807
C -2.50243  0.18508  -0.75471
C -1.22744  0.88298  -3.70647
C -1.44165  3.34743  -1.43037
S -1.99567  -1.51742  -0.80982
H -3.41619  0.24741  -1.35946
S -2.93357  0.71597  0.90898
O -2.01054  1.73568  1.39131
O -1.00825  -1.80170  0.22561
O -3.30303  -0.41492  1.76008
O -1.72840  -1.83274  -2.21203
C -3.51484  -2.59952  -0.39299
F -3.44459  -3.08495  0.83853

```

F	-3.54246	-3.61992	-1.25452
F	-4.64219	-1.89094	-0.53518
C	-4.54400	1.62746	0.57037
F	-5.47938	0.78168	0.12799
F	-4.95563	2.18190	1.70849
F	-4.35999	2.58123	-0.34700
H	-0.83347	1.66200	-4.37157
H	-2.25032	0.67134	-4.04153
H	-0.65003	-0.03012	-3.88660
H	-1.53512	3.57247	-0.36467
H	-2.32457	3.74968	-1.94050
H	-0.58126	3.91860	-1.80684
H	4.40322	-1.84320	-1.53060
H	2.96047	0.82780	-1.87948
O	3.23595	-0.64109	1.23955
H	2.43779	-2.72903	-2.04588
H	0.75701	-2.15720	-1.82028
H	2.00016	-1.02017	-2.39782
Si	2.11237	-1.07531	2.50494
C	3.16413	-0.67199	3.98966
C	1.73765	-2.89256	2.37039
C	0.60548	-0.00678	2.37936
H	1.32241	-3.25823	3.31517
H	2.63767	-3.47681	2.15682
H	1.00402	-3.08429	1.58425
H	0.79229	1.02981	2.67251
H	-0.19371	-0.39783	3.01811
H	0.21466	-0.00297	1.35971
H	4.06929	-1.28512	4.02126
H	2.61248	-0.84413	4.91876
H	3.47209	0.37855	3.98275

Diels-Alder-Produkt 269-AlMe₂Tf₂CH₂

SCF Energie:	-3347.410702 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.508540 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.555053 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.428848 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.438858 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	4.50760	-1.49052	-1.22498
C	4.44999	-0.79164	-0.07496
C	3.17730	-0.59275	0.70822
C	1.96252	-1.01380	-0.14881
C	2.23189	-2.37703	-0.78536
C	3.33921	-2.21603	-1.81232
H	2.97033	-1.66496	-2.69114

H	3.67607	-3.18930	-2.18574
O	5.60737	-1.62706	-2.00567
C	6.77791	-0.93743	-1.59228
H	7.53621	-1.14685	-2.34474
H	7.11884	-1.29295	-0.61307
H	6.59507	0.14292	-1.53947
O	3.07891	-1.43852	1.85165
C	0.67231	-0.94232	0.60356
O	-0.17748	-1.93266	0.62433
C	-0.02661	-3.14043	-0.19221
C	0.93541	-2.94301	-1.33213
H	-1.04791	-3.35448	-0.50852
H	0.30782	-3.91784	0.50119
H	0.50365	-2.27084	-2.08310
H	1.09696	-3.91254	-1.81469
H	2.59468	-3.04465	0.00930
O	0.33635	0.10088	1.20690
C	4.14768	-1.31018	2.77358
Al	-1.33227	0.32681	2.10128
C	-2.64887	0.38400	0.38161
C	-1.36298	2.14893	2.81429
C	-1.55530	-1.21341	3.28259
S	-2.01435	0.62098	-1.28226
H	-3.26444	1.27280	0.57260
S	-3.77413	-0.98968	0.48276
O	-4.28550	-0.97883	1.85001
O	-3.08265	0.57120	-2.27676
O	-3.18310	-2.17557	-0.13117
O	-0.76847	-0.10759	-1.52297
C	-1.50872	2.42992	-1.19680
F	-1.09943	2.78818	-2.41194
F	-0.50987	2.60227	-0.33037
F	-2.54237	3.19212	-0.83078
C	-5.32795	-0.59093	-0.54362
F	-5.52520	0.73250	-0.57746
F	-5.25043	-1.07035	-1.77630
F	-6.36375	-1.16309	0.07363
H	-2.28449	2.31153	3.38714
H	-1.30807	2.94924	2.06938
H	-0.53418	2.31051	3.51425
H	-0.59966	-1.43941	3.77442
H	-1.87276	-2.12331	2.76491
H	-2.29009	-1.01989	4.07081
H	5.32434	-0.29041	0.32674
H	1.84868	-0.26701	-0.94651
O	3.08485	0.72277	1.16732
H	3.87408	-1.90274	3.64669
H	5.08581	-1.70079	2.35682
H	4.28835	-0.26574	3.07445
Si	3.31863	2.17698	0.34169
C	2.72541	2.07151	-1.43351

C	5.13910	2.61981	0.34968
C	2.33291	3.38953	1.35501
H	5.57612	2.47623	1.34324
H	5.28862	3.66896	0.07359
H	5.71164	2.01254	-0.35901
H	2.26087	4.36771	0.86946
H	2.78934	3.53890	2.33807
H	1.31876	3.01596	1.51920
H	3.30630	1.33902	-2.00619
H	1.66665	1.81167	-1.52356
H	2.86096	3.04157	-1.92428

Michael-Produkt 24-AlMe₂Tf₂CH₂

SCF Energie:	-2938.717091 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.407165 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.446492 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.335153 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.343608 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	3.48846	-0.03132	1.13317
C	3.58867	1.02266	0.28406
C	3.89697	0.88490	-1.12719
O	3.17391	0.08824	2.43778
C	3.64962	-1.47325	0.76751
C	2.40777	-2.03769	0.07444
H	3.84797	-2.03667	1.68708
H	4.50256	-1.58882	0.09520
C	1.16707	-1.88423	0.94588
O	4.11913	-0.14384	-1.75531
O	3.90949	2.10900	-1.71978
C	4.16234	2.09271	-3.12618
H	3.39609	1.51415	-3.64756
H	5.14070	1.65549	-3.33910
H	4.13310	3.13371	-3.44313
C	-0.00489	-2.70939	0.53566
H	1.37977	-2.18074	1.98529
H	0.83942	-0.84010	1.00459
O	-1.15180	-2.52412	1.00116
O	0.10511	-3.73095	-0.26861
C	1.34579	-3.98946	-1.00763
C	2.57159	-3.50563	-0.28374
H	1.21531	-3.48533	-1.96995
H	1.32862	-5.06752	-1.16599
H	2.74747	-4.10735	0.61846
H	3.43476	-3.65167	-0.94133
H	2.25132	-1.47148	-0.85166

C	2.95254	1.39892	2.96374
H	2.72658	1.25638	4.01907
H	2.10807	1.87701	2.45936
H	3.85285	2.01165	2.85296
H	3.39729	2.02957	0.63224
Al	-1.93816	-1.07164	1.92322
C	-0.72808	-0.62765	3.39784
C	-3.81936	-1.52751	2.15645
C	-1.94639	0.39647	0.32807
H	-0.36723	-1.54315	3.88513
H	-1.24375	-0.03736	4.16217
H	0.15710	-0.05214	3.10579
H	-4.29410	-1.86547	1.22846
H	-4.39250	-0.66285	2.51230
H	-3.96439	-2.32337	2.89525
S	-1.47489	-0.02879	-1.34982
S	-1.05456	1.78737	0.97001
H	-2.99342	0.71788	0.26215
O	-1.67802	2.08604	2.25739
O	-0.30076	-0.90177	-1.37842
O	0.38279	1.55971	0.82562
O	-1.54491	1.12585	-2.24010
C	-1.43208	3.33752	-0.05923
F	-1.29529	4.38661	0.75465
F	-2.69211	3.29289	-0.50223
F	-0.59409	3.47221	-1.07557
C	-2.93666	-1.10755	-1.85204
F	-4.08400	-0.46443	-1.61193
F	-2.82543	-1.34461	-3.15623
F	-2.93530	-2.26155	-1.19029

TS-1AlMe₂Tf₂CH₂ (Z)

SCF Energie:	-3347.347644 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.503299 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.550920 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.421746 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.432253 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-2.59942	2.07661	-1.70151
C	-3.07086	1.93398	-0.37000
C	-3.55269	0.78833	0.22375
H	-2.97884	2.81880	0.24439
O	-2.72582	1.00239	-2.50063
C	-2.24597	1.09806	-3.83680
H	-1.16600	1.27581	-3.86150
H	-2.76161	1.89413	-4.38476

H	-2.46175	0.13423	-4.29481
O	-3.92789	0.72865	1.51167
O	-3.70350	-0.34290	-0.40219
C	-3.70433	1.86340	2.35035
H	-3.98362	1.54487	3.35314
H	-4.32912	2.70483	2.03637
H	-2.64680	2.14821	2.33411
C	-1.90472	3.22053	-2.07987
H	-2.00787	4.09144	-1.44203
H	-1.67847	3.42012	-3.12075
C	0.11253	2.13328	-0.10092
C	0.74852	2.80803	0.94944
H	-0.23378	1.12337	0.08748
O	1.15010	4.08062	0.83842
C	0.70202	4.78283	-0.34196
C	0.86453	3.93757	-1.58353
H	1.29895	5.69461	-0.36624
H	-0.35107	5.05601	-0.18904
H	1.92861	3.71400	-1.75252
H	0.51798	4.49535	-2.45803
O	1.07723	2.27043	2.05837
Al	1.15838	0.48805	2.53729
Si	-4.21391	-1.88709	0.20666
C	-3.79619	-2.96893	-1.24596
C	-6.04645	-1.74955	0.51999
C	-3.26466	-2.35412	1.73210
H	-4.06311	-4.01330	-1.05943
H	-2.72129	-2.92828	-1.44784
H	-4.31857	-2.64335	-2.14994
H	-6.46589	-2.71834	0.80910
H	-6.58176	-1.41002	-0.37135
H	-6.25557	-1.04462	1.32963
H	-2.18408	-2.33695	1.56295
H	-3.48313	-1.69012	2.57214
H	-3.53227	-3.37455	2.02792
C	0.13670	2.64300	-1.39727
H	0.16174	1.92510	-2.21080
C	1.90644	-0.69744	0.81961
C	2.66068	0.29150	3.77122
C	-0.69345	-0.02638	2.91614
H	2.60677	-1.31333	1.39517
S	0.62396	-1.77411	0.25031
S	2.85641	0.25705	-0.34177
H	2.53198	0.88136	4.68553
H	3.59632	0.62775	3.30757
H	2.80885	-0.74970	4.08261
H	-1.12868	0.67921	3.63614
H	-1.32855	0.00002	2.02068
H	-0.79444	-1.03154	3.33573
O	-0.38102	-1.05950	-0.53300
O	0.25713	-2.57669	1.41764

O	3.30587	1.47930	0.32119
O	2.25416	0.28568	-1.67087
C	1.29349	-3.08433	-0.92424
F	0.30208	-3.95486	-1.14059
F	2.31756	-3.72710	-0.35285
F	1.68300	-2.57841	-2.09074
C	4.45978	-0.70900	-0.52329
F	5.31713	0.03153	-1.22404
F	4.26446	-1.86662	-1.15638
F	4.97902	-0.95959	0.68521

Zwitterion (Z)-268-AlMe₂Tf₂CH₂

SCF Energie:	-3347.378021 Hartree
Nullpunkt Korrektur:	+0.507369 Hartree
Enthalpie Korrektur:	+0.554539 Hartree
Korrektur der freien Energie:	+0.427067 Hartree
Korrektur der quasiharmonischen freien Energie:	+0.436958 Hartree

Kartesische Koordinaten

C	-1.90680	2.01219	-1.71674
C	-2.72215	2.14065	-0.60120
C	-3.50715	1.11820	-0.04801
H	-2.64638	3.07521	-0.06421
O	-1.95865	0.89336	-2.40907
C	-0.94031	0.54402	-3.36179
H	-0.07110	0.15977	-2.82237
H	-0.66315	1.39236	-3.99137
H	-1.38174	-0.24234	-3.97118
O	-4.11749	1.23098	1.12140
O	-3.69740	-0.00090	-0.64618
C	-3.90034	2.40051	1.93368
H	-4.41312	2.19371	2.87004
H	-4.33619	3.27841	1.45182
H	-2.83177	2.53823	2.11516
C	-0.96296	3.10632	-2.06360
H	-1.32382	4.02449	-1.58895
H	-0.95421	3.27348	-3.14779
C	0.54053	2.34488	-0.15793
C	1.31357	2.92196	0.80089
H	0.10820	1.37393	0.06394
O	1.86550	4.15998	0.64487
C	1.33499	4.88874	-0.46335
C	1.37659	4.05946	-1.72891
H	1.94207	5.79329	-0.53537
H	0.29898	5.18238	-0.22546
H	2.41111	3.74027	-1.89962
H	1.07680	4.66713	-2.59076

O	1.64246	2.39962	1.95057
Al	1.19969	0.75545	2.53696
Si	-4.28583	-1.54376	-0.03356
C	-3.60896	-2.65679	-1.35515
C	-6.14075	-1.40047	-0.03760
C	-3.57584	-1.83429	1.65263
H	-3.72903	-3.71437	-1.10431
H	-2.54039	-2.45948	-1.48182
H	-4.10198	-2.47831	-2.31496
H	-6.60192	-2.35269	0.24201
H	-6.52172	-1.12746	-1.02553
H	-6.48085	-0.64780	0.67927
H	-2.49317	-1.68296	1.67123
H	-4.02365	-1.17729	2.40244
H	-3.76290	-2.86918	1.95772
C	0.49010	2.82345	-1.57041
H	0.89370	2.03703	-2.22149
C	1.74827	-0.74332	0.93874
C	2.45791	0.17529	3.91918
C	-0.75834	0.71754	2.77358
H	2.38034	-1.36536	1.57988
S	0.28410	-1.65122	0.60534
S	2.75174	-0.12364	-0.38114
H	2.42812	0.80347	4.81643
H	3.49099	0.20321	3.54922
H	2.25836	-0.85381	4.24389
H	-1.05366	1.63736	3.29710
H	-1.29698	0.70497	1.81686
H	-1.12529	-0.13162	3.35910
O	-0.65633	-0.90211	-0.22951
O	-0.11868	-2.21047	1.89730
O	3.55766	0.98110	0.12500
O	2.01956	-0.04923	-1.64533
C	0.62377	-3.20344	-0.40354
F	-0.46903	-3.97292	-0.33125
F	1.65922	-3.87621	0.10845
F	0.86081	-2.92317	-1.68506
C	4.06281	-1.45190	-0.65999
F	5.05825	-0.91527	-1.36598
F	3.57609	-2.49683	-1.33167
F	4.54284	-1.88040	0.51615

Danksagung

Am Ende meiner Doktorarbeit möchte ich mich bei einigen Menschen bedanken die diese Arbeit überhaupt möglich gemacht haben.

Zu aller erst möchte ich mich bei Prof. Dr. *Jörg Pietruszka* für das spannende, herausfordernde und mich auch mal zur Verzweiflung treibende Dissertationsprojekt bedanken. Du hast mir immer sehr viel Freiheit bei der Bearbeitung des Dissertationsthemas, aber auch bei der Gestaltung vieler anderer Themen gegeben. Du warst zu jedem Zeitpunkt an dem ich einen Ratschlag brauchte, einen Erfolg teilen wollte oder es Diskussionsbedarf gab, für mich da. Deine Tür stand jederzeit offen, wofür ich sehr dankbar bin. Du hast es mir ermöglicht auf eine Reihe unterschiedlicher Konferenzen, Symposien und Veranstaltungen zu gehen und eine Studentin aus Kanada zu betreuen, was nicht selbstverständlich ist, und wofür ich mich ebenfalls bedanken möchte.

Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller*, der sich bereit erklärt hat meine Doktorarbeit als Zweitprüfer zu begutachten. Von dir habe ich schon während meiner Masterarbeit eine Menge gelernt, wofür ich sehr dankbar bin.

Ein weiterer sehr großer Dank gilt *PD Dr. Martin Breugst*. Du hast mich damals in Los Angeles mit DFT-Rechnungen vertraut gemacht und mich wirklich dafür begeistern können. Ich danke dir nicht nur dafür, dass du Teil meiner Prüfungskommission warst, sondern auch, dass du dich auf die Idee eingelassen hast, dass ich bei euch auf dem Cluster einen Teil meiner Arbeit rechnen konnte und du mir als Mentor zur Seite stehst/standst. Ich möchte dir dafür Danken, dass du mir bei all meinen Problemen und Fragen nicht nur damals, sondern auch die ganze Doktorarbeit über geholfen hast und niemals müde wurdest mir Dinge zu erklären. Danke für all die netten Gespräche und erfahrenen Worte, die du mir mit auf den Weg gegeben hast. DANKE

Ein besonderer Dank gilt *Alissa Götzinger* und *Marvin Mantel*, welche meine Arbeit im Vorfeld gelesen, korrigiert und verbessert haben. Ich danke euch beiden sehr dafür, weil ich weiß, dass ihr beide mit eurem PostDoc bzw. eurer Doktorarbeit genug eigene Arbeit habt und ihr euch trotzdem die Zeit genommen habt diese Arbeit zu lesen. Ich glaube dafür kann man nicht genug Danke sagen. DANKE !!!

Außerdem möchte ich mich bei meinen Kooperationspartnern dem Institut von Prof. Dr. *Nicole Teusch* der TH Köln, dem Institut für Biochemie 1 von Prof. Dr. *Lutz Schmitt* an der Heinrich-Heine Universität, BioMar und MicroCombiChem bedanken. Ein besonderer Dank gilt hier *Julia Sachs* (TH Köln, Prof. Dr. *Nicole Teusch*) und *Katja Döhl* (HHU, Prof. Dr. *Lutz Schmitt*) welche all meine Verbindungen auf ihre biologische Aktivität getestet haben. Mit euch war es eine sehr produktive Kooperation mit guter Kommunikation, was ich sehr geschätzt habe.

Nun möchte ich mich bei jemandem bedanken, der mir seit Beginn meines zweiten Jahres zur Seite stand und ohne mit der Wimper zu zucken unglaublich viele Verbindungen für mich nachgezogen und hergestellt hat. Lieber *Dennis Schröder*, ich möchte mich für die Unterstützung bedanken. Du hast mich nicht nur mit deiner Arbeit im Labor unterstützt sondern auch meinen Horizont erweitert. Ohne dich hätte ich *Kollegah* nie kennengelernt, wüsste nicht wer *Mia Julia* ist und vor allem hätte ich nicht so viel Spaß im Labor gehabt. Du warst/bist immer gut gelaunt und hast mich mit deiner Art und vor allem deinen Geschichten an so manchem schlechten Tag zum Lachen gebracht. Du hast mir vertraut, dass ich dir schon das richtige beibringen werde und ich danke dir dafür, dass du so viele Fragen gestellt hast, so schnell gelernt hast, eigenständig warst und mir am Ende eine so große Hilfe warst. Bester Azubi ☺ DANKE !!!

Ein zweites Mal möchte ich mich bei *Marvin Mantel* bedanken. Du bist in der Zeit meiner Doktorarbeit ein richtig guter Freund geworden und für diese Freundschaft möchte ich mich bedanken. Du stehst mir nicht nur fachlich sondern auch bei allerlei persönlichen Dingen zur Seite. Ich danke dir, dass ich immer zu dir kommen kann, egal wie beschäftigt du bist, du mir immer zugehört hast und mir immer einen Ratschlag geben konntest. Irgendwie muss ich MoBiCa auch dafür danken, dass es dieses Modul gibt, denn durch die gemeinsame Organisation sind wir beide zum Team MoBiCa-geworden. Und natürlich danke ich dir für die gemeinsamen Mittagessen ☺

Jetzt möchte ich mich bei *Roxanne Krug* bedanken. Ich glaube wenn ich alles aufzähle wofür ich mich bei dir bedanken möchte, dann bekomme ich keine normale Bindung mehr für diese Arbeit. Wir kennen uns schon aus dem Studium und haben dann zusammen im Oktober 2014 im IBOC angefangen. Du warst schon zur Masterarbeit da und wusstest deshalb viel besser wo alles ist und wie der Laden läuft. Du hast mir am Anfang jede blöde Frage beantwortet und wurdest auch nicht müde mir das ganze noch mehrere Male zu erklären. Durch deine unglaubliche Disziplin und deinen Ehrgeiz hast du mich angespornt und inspiriert. Ich konnte mit jeder Frage jederzeit zu dir kommen und wir haben gemeinsam eine Lösung für das Problem gesucht. Ich danke dir, dass du immer zugehört, dir meine Ideen angehört, Manuskripte von mir gelesen und mich im Praktikum vertreten hast. Wir sind gemeinsam auf Konferenzen in die USA und nach Berlin gefahren und wir waren/sind ein richtig gutes Reise-Team. Ich habe dich leider etwas früher im Labor allein gelassen was mir wirklich leid tut. Am Ende möchte ich dir ganz besonders für deine Freundschaft danken. DANKE ROXY

Außerdem möchte ich *Marc Hayes* danken. Auch wir haben zusammen studiert. Dass du schon vor mir im IBOC warst hat mir den Start erleichtert. Du hattest immer ein offenes Ohr, vor allem für meine ganzen Beschwerden ☺ und deine gute Laune konnte mich stets anstecken. Danke.

Nun möchte ich mich bei drei Personen bedanken, die das IBOC-Schiff schon verlassen haben, mir aber vor allem am Anfang unglaublich viel geholfen haben. Lieber *Marcus Brauns*, du warst einer der Ersten, die ich im IBOC an meinem ersten Tag gesehen habe. Du hast in 204 direkt an der Tür gearbeitet und man musste unweigerlich an dir vorbei, zumindest

wenn man NMR messen wollte. Ich danke dir für die langen Gespräche, die wir geführt haben und deine ehrlichen Worte. Du bist heute ein Freund von mir und für deine Unterstützung nicht nur im IBOC möchte ich dir danken. Außerdem möchte ich mich bei *Claudia Holec* bedanken. Du hast mich mit deiner fröhlichen und herzlichen Art direkt am ersten Tag beeindruckt. Unsere gemeinsamen Mittagessen mit viel Gequatsche habe ich immer sehr genossen. Danke. Nun möchte ich *Carolin Bisterfeld* danken. Wir haben zusammen in meinem ersten Jahr an dem DERA-Projekt gearbeitet wobei ich unglaublich viel von dir lernen konnte. Danke, dass du mich so nett in dein Projekt eingebunden hast und das obwohl ich keine Ahnung hatte und du mir alles beibringen musstest. Danke für die unzähligen Gespräche.

Ich möchte meinem Labor 304 danken. Danke, *Patrick Marx, Roxanne Krug, Ceyda Kumru, Dennis Schröder, Bastian Mechsner, Fabian Hogenkamp, Claus Bier* und *Vera Ophoven*. Ihr seid ein unglaublich tolles Team. Ich habe immer sehr gerne mit euch in einem Labor gearbeitet. Die Stimmung und das Niveau waren immer top! *Claus*, danke für all die Reparaturen die wir zusammen durchgeführt haben und die lieben Gespräche. *Basti*, danke für deine gute Stimmung und das du das Niveau mit *Dennis* gesetzt hast ;)

Bei einer Person aus 304 möchte ich mich zusätzlich noch bedanken. Liebe *Vera*, du hast mir jeden Tag im Labor zur Seite gestanden, hast das ‚Diol‘ für mich gekocht, Masseproben gemessen und die von mir so verhasste MPLC bedient. Du warst für jede meiner Fragen da, hast mir immer zugehört und mir geholfen eine Lösung zu finden. Danke für die unzähligen Gespräche und aufmunternden Worte. DANKE !

Weiterhin möchte ich mich bei *Birgit Henßen* bedanken. *Birgit*, du hast so viele Dinge für mich getan, die mir die Arbeit erleichtert haben: Du hast all meine HPLC- und GC-Proben gemessen und versucht zu trennen. Du hast dich um so viele organisatorische Dinge gekümmert und warst mir oft einige Schritte voraus, wodurch du mir ganz viel Arbeit abgenommen hast. Danke für deinen Einsatz.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern *Monika Gehsing, Bea Paschold, Martina Holz, Sonja Meyer zu Berstenhorst, Rainer Goldbaum* und *Erik Kranz* für euren unermüdlichen Einsatz und die tolle Atmosphäre. Ohne euch wäre das IBOC nicht das IBOC. Auch möchte ich meinen Studenten danken, die mir eine andere Sichtweise auf mein Thema gegeben haben und mich mit ihren Fragen und ihrem Engagement unterstützt haben: *Nora Lüdtke, Philipp Reuther, Julia Bramski, Magdalena Sommer, Lukas Fischer* und *Tasnim Abdalla*.

Ich möchte den Mitarbeitern der Analytik der Universität Düsseldorf danken. Ich danke Dr. *Peter Tommes* und *Ralf Bürgel* für die Aufnahme jeglicher Massenspektren und den Versand der Daten per Mail. Außerdem Danke ich Dr. *Rudolf Hartmann* und *Kevin Bochinsky* für die Aufnahme einer NMR-Kinetik.

Da Forschung nur in einem Team funktioniert möchte ich meinen Kollegen danken, ohne euch wäre die Arbeit nicht in dieser Form möglich gewesen: *Benedikt Baumer, Julia Bramski, Hannah Braß, David Dickmann, Jan Gebauer, Daniel Ghor, Julian Greb, Marc Hayes,*

Fabian Hogenkamp, Andreas Klein, Roxanne Krug, Ceyda Kumru, Peter Kusen, Marvin Mantel, Patrick Marx, Bastian Mechsner, Laura Öhler, Jamila Rosengarten, Patrick Ullrich und Marian Guder. Außerdem danke ich *Thomas Classen* und *Dennis Worgull* für euren Einsatz und Input den ihr uns Doktoranden jeden Tag gebt. Danke, dass eure Tür immer offen steht und ihr euch in Praktika und den Seminaren so für uns eingesetzt habt. Danke für die Diskussionen und den Input den ihr uns gebt.

Zum Schluss möchte ich meinen Eltern, meiner Silke und meinen Großeltern danken. Ihr habt mich bei meinen Plänen immer unterstützt. Ihr seid mein Rückhalt und meine Motivation. Ich weiß, dass ich diese Arbeit ohne euch nicht geschafft hätte. Ihr baut mich auf, wenn ich nicht mehr kann, ihr bringt mich zum lachen, wenn ich weinen möchte, tragt meine Entscheidungen, als ob es eure wären. Ihr glaubt immer bedingungslos an mich. Ich danke euch von ganzem Herzen für alles.

Ganz zum Schluss möchte ich noch *Marc* danken. Du bist jeden Tag an meiner Seite. Du hast so viele Male abends auf mich gewartet, wusstest nicht genau wann ich komme, wenn ich mal wieder länger gearbeitet habe und trotzdem hattest du immer Verständnis. Du hast meine Launen ausgehalten, wenn ich total kaputt, schlecht gelaunt oder unglaublich glücklich nach Hause gekommen bin. Du hast mich nie eingeschränkt, hast mich immer meine Sache machen lassen, hast mich dabei so gut du konntest unterstützt und hast darauf geachtet, dass es mir gut geht. Du unterstützt meine Entscheidungen und wir gehen den Weg gemeinsam. Ich danke dir für alles.

DANKE !!!

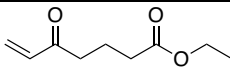
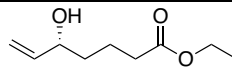
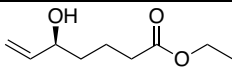
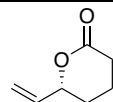
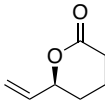
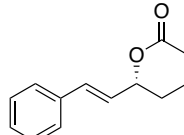
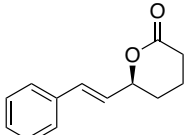
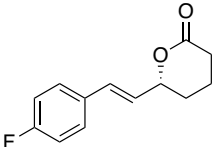
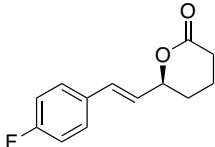
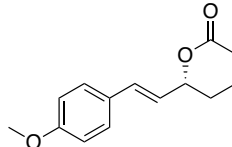
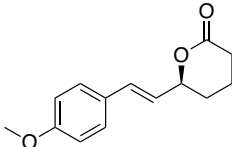
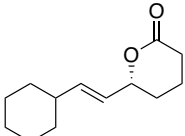
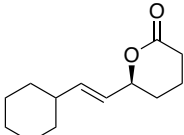
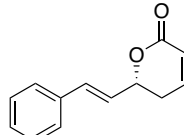
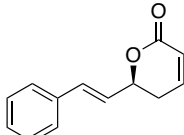
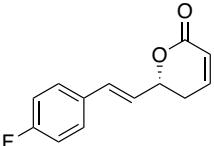
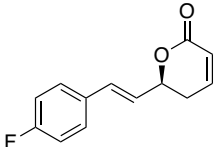
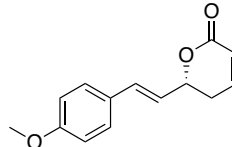
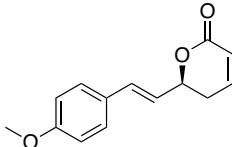
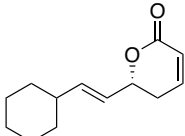
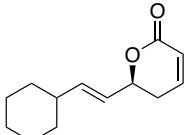
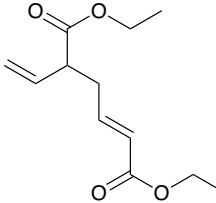
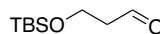
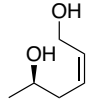
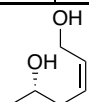
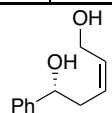
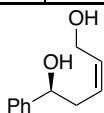
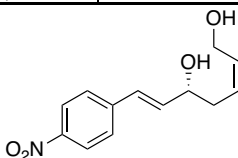
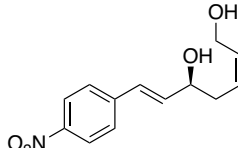
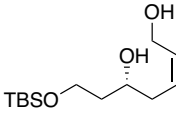
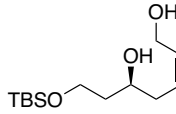
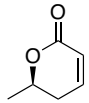
Erklärung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die vorliegende Dissertation wurde ausschließlich an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegt. Es wurde zuvor kein weiterer Promotionsversuch unternommen.

Anja Weber

Formelregister

 α,β -Ungesättigte δ -Lactone

							
9	ANU078	(R)-10	ANU081	(S)-10	ANU028	(R)-11	ANU036
							
(S)-11	ANU035	(R)-13a	ANU220	(S)-13a	ANU103	(R)-13b	ANU104
							
(S)-13b	ANU105	(R)-13c	ANU042	(S)-13c	ANU043	(R)-13d	ANU038
							
(S)-13d	ANU039	(R)-1a	ANU596	(S)-1a	ANU108	(R)-1b	ANU109
							
(S)-1b	ANU110	(R)-1c	ANU050	(S)-1c	ANU051	(R)-1d	ANU040
							
(S)-1d	ANU041	217	ANU089		ANU482	(R)-221a	ANU619
							
(S)-221a	ANU620	(R)-221b	ANU058	(S)-221b	ANU057	(R)-221c	ANU034_1
							
(S)-221c	ANU034_2	(R)-221d	ANU613	(S)-221d	ANU612	(R)-1p	ANU628

(S)-1p ANU629	(R)-1q ANU076	(S)-1q ANU037	(R)-1r ANU048
(S)-1r ANU049	(R)-1s ANU445	(S)-1s ANU621	223 ANU106
(R)-1e ANU100	(R)-229 DSC062	(S)-229 DSC063	(R)-1v ANU726
	ANU727		

Isocumarine

126d ANU663	126c ANU663	250 ANU143	22 ANU148
234a ANU346	5r ANU186	(E)-24 ANU598	(E)-24 ANU570
5e ANU741	(E)-24d ANU585	(Z)-24d ANU585	5c ANU630
5d ANU631	(E)-24b ANU630	(Z)-24f ANU726	5b ANU626
5a ANU627	(E)-24e ANU627	(E)-24f ANU626	(E)-24c ANU631

	(E)-24g	ANU606		5g	ANU609		(Z)-24e	ANU627		(Z)-24g	ANU606
	5h	ANU648		(E)-24h	ANU648		5i	ANU676		(E)-24i	ANU664
	5j	ANU665		(E)-24j	ANU665		5s	ANU738		5t	ANU739
	exo-247	ANU136		endo-247	ANU126		5u	ANU741		5v	ANU231

Naphthopyranone

	270	ANU146		271	ANU227		6	ANU144
	273	ANU139		28a	ANU748		28b	ANU747
	28c	ANU540		28d	ANU715		28e	ANU720
	28f	ANU253		273a	ANU750		273b	ANU749
	273c	ANU545		273d	ANU546		273e	ANU734

	273f	ANU315		4a	ANU765		4b	ANU757
	4c	ANU548		4d	ANU721		4e	ANU735
	4f	ANU318		274a	ANU728		275a	ANU728
	274b	ANU729		275b	ANU729		7b	ANU460
	7c	ANU766		7d	ANU760		7e	ANU738
		ANU758						

Publikationen

A. Weber, K. Döhl, J. Sachs, A. C. M. Nordschild, D. Schröder, A. Kulik, T. Fischer, L. Schmitt, N. Teusch, J. Pietruszka, *Biorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 6115-6125; 'Synthesis and cytotoxic activities of Goniiothalamins and derivatives'.

A. Weber: Synthese der Goniiothalamine-Derivate, Analyse der chemischen Verbindungen und Auswertung der chemischen Daten. Literaturrecherche und Verfassung des Manuskriptes.

J. Sachs, O. Kadioglu, A. Weber, V. Mundorf, J. Betz, T. Efferth, J. Pietruszka, N. Teusch, *Biochem. Pharmacol.* eingereichtes Manuskript; 'Selective Inhibition of the P-gp transporter by goniiothalamine derivatives sensitizes resistant cancer cells to chemotherapy'.

A. Weber: Synthese der Goniiothalamine-Derivate, Analyse der chemischen Verbindungen und Auswertung der chemischen Daten.

Literaturverzeichnis

- [1] Z. Findrik, Đ. Vasić -Rački, S. Lütz, T. Daußmann, C. Wandrey, *Biotechnol. Lett.* **2005**, 27, 1087-1095; 'Kinetic Modeling of Acetophenone Reduction Catalyzed by Alcohol Dehydrogenase from *Thermoanaerobacter* sp'.
- [2] N. H. Schlieben, K. Niefind, J. Müller, B. Riebel, W. Hummel, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **2005**, 349, 801-813; 'Atomic resolution structures of R-specific alcohol dehydrogenase from *Lactobacillus brevis* provide the structural bases of its substrate and cosubstrate specificity'.
- [3] J. Hlubucek, A. Robertson, *Aust. J. Chem.* **1967**, 20, 2199-2206; '(+)-(5S) -Lactone of 5-hydroxy-7-phenylhepta-2,6-dienoic acid, a natural product from *Cryptocarya caloneura* (Scheff.) Kostermans'.
- [4] H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1979, 484-491; 'Synthesen von (-)-(S)- und (+)-(R)-Goniothalamins; absolute Konfiguration des natürlichen (+)-Goniothalamins'.
- [5] T. Fischer, J. Pietruszka, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, n/a-n/a; 'Alcohol Dehydrogenase-Catalyzed Synthesis of Enantiomerically Pure δ -Lactones as Versatile Intermediates for Natural Product Synthesis'.
- [6] M. Bishop, V. Cmrecki, V. Ophoven, J. Pietruszka, *Synthesis* **2008**, 2008, 2488-2490; 'Synthesis of (2R,3R)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol'.
- [7] N. C. Eichenauer, C. A. Berg, Jörg Pietruszka, *Pure Appl. Chem.* **2012**, 84, 2339-2416; '(2R,3R)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol: Valuable reagent in the asymmetric synthesis of organoboronates'.
- [8] J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9194-9200; '(2R,3R)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenyl-2,3-butanediol: Chiral Auxiliary and Efficient Protecting Group for Boronic Acids'.
- [9] E. Fernández, J. Pietruszka, W. Frey, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5580-5589; 'Palladium-Catalyzed Synthesis of Enantiomerically Pure α -Substituted Allylboronic Esters and Their Addition to Aldehydes'.
- [10] J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8287-8297; 'Synthesis of Enantiomerically Pure Cyclopropanes from Cyclopropylboronic Acids'.
- [11] D. Böse, P. Niesobski, M. Lübcke, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4699-4703; 'A diastereoselective one-pot, three-step cascade toward alpha-substituted allylboronic esters'.
- [12] C. Bisterfeld, T. Classen, I. Küberl, B. Henßen, A. Metz, H. Gohlke, J. Pietruszka, *PLoS ONE* **2016**, 11, e0156525; 'Redesigning Aldolase Stereoselectivity by Homologous Grafting'.
- [13] M. Dick, R. Hartmann, O. H. Weiergraber, C. Bisterfeld, T. Classen, M. Schwarten, P. Neudecker, D. Willbold, J. Pietruszka, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 4492-4502; 'Mechanism-based inhibition of an aldolase at high concentrations of its natural substrate acetaldehyde: structural insights and protective strategies'.
- [14] A. Weber, K. Döhl, J. Sachs, A. C. M. Nordschild, D. Schröder, A. Kulik, T. Fischer, L. Schmitt, N. Teusch, J. Pietruszka, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 6115-6125; 'Synthesis and cytotoxic activities of goniothalamins and derivatives'.
- [15] J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4911-4914; 'Regiospecific syntheses of quinones using vinylketene acetals derived from unsaturated esters'.
- [16] M. Shibano, H. Naito, M. Taniguchi, N.-H. Wang, K. Baba, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 717-718; 'Two Isocoumarins from *Pleurospermum angelicoides*'.

- [17] S. K. A. U. Anjali, G. S. Rawat, *Curr. Sci.* **2002**, 52, 1246-1252; 'Current status and distribution of commercially exploited medicinal and aromatic plants in upper Gori valley, Kumaon Himalaya, Uttaranchal'.
- [18] G. F. Griffin, F. S. Chu, *Appl. Environ. Microbiol.* **1983**, 46, 1420-1422; 'Toxicity of the *Alternaria* metabolites alternariol, alternariol methyl ether, altenuene, and tenuazonic acid in the chicken embryo assay'.
- [19] H. Raistrick, C. E. Stickings, R. Thomas, *Biochem. J.* **1953**, 55, 421-433; 'Studies in the biochemistry of micro-organisms. Alternariol and alternariol monomethyl ether, metabolic products of *Alternaria tenuis*'.
- [20] E. E. Stinson, *J. Food. Prot.* **1985**, 48, 80-91; 'Mycotoxins - Their Biosynthesis in *Alternaria*'.
- [21] V. H. Tournas, M. E. Stack, *J. Food. Prot.* **2001**, 64, 528-532; 'Production of Alternariol and Alternariol Methyl Ether by *Alternaria alternata* Grown on Fruits at Various Temperatures'.
- [22] K. Anderson, F. Calo, T. Pfaffeneder, A. J. P. White, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5748-5750; 'Biomimetic Total Synthesis of Angelicoin A and B via a Palladium-Catalyzed Decarboxylative Prenylation-Aromatization Sequence'.
- [23] K. Koch, J. Podlech, E. Pfeiffer, M. Metzler, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3275-3276; 'Total Synthesis of Alternariol'.
- [24] H. M. Abdallah, A. M. Al-Abd, R. S. El-Dine, A. M. El-Halawany, *J. Adv. Res.* **2015**, 6, 45-62; 'P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemosensitizers: A review'.
- [25] T. Anushree, M. Krishna, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2016**, 19, 497-506; 'Inhibition of P-Glycoprotein Mediated Efflux of Paclitaxel by Coumarin Derivatives in Cancer Stem Cells: An In Silico Approach'.
- [26] C. Barthomeuf, M. Demeule, J. Grassi, A. Saidkhodjaev, R. Beliveau, *Planta Med* **2006**, 72, 634-639; 'Conferone from *Ferula schtschurowskiana* Enhances Vinblastine Cytotoxicity in MDCK-MDR1 Cells by Competitively Inhibiting P-Glycoprotein Transport'.
- [27] C. Barthomeuf, J. Grassi, M. Demeule, C. Fournier, D. Boivin, R. Béliveau, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, 56, 173-181; 'Inhibition of P-glycoprotein transport function and reversion of MDR1 multidrug resistance by cnidiadin'.
- [28] A. Bisi, C. Cappadone, A. Rampa, G. Farruggia, A. Sargenti, F. Belluti, R. M. C. Di Martino, E. Malucelli, A. Meluzzi, S. Iotti, S. Gobbi, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 127, 577-585; 'Coumarin derivatives as potential antitumor agents: Growth inhibition, apoptosis induction and multidrug resistance reverting activity'.
- [29] S. Combes, P. Barbier, S. Douillard, A. McLeer-Florin, V. Bourgarel-Rey, J.-T. Pierson, A. Y. Fedorov, J.-P. Finet, J. Boutonnat, V. Peyrot, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3153-3162; 'Synthesis and Biological Evaluation of 4-Arylcoumarin Analogues of Combretastatins. Part 2'.
- [30] W. V. de Castro, S. Mertens - Talcott, H. Derendorf, V. Butterweck, *J. Pharm. Sci.* **2007**, 96, 2808-2817; 'Grapefruit Juice-Drug Interactions: Grapefruit Juice and Its Components Inhibit P - Glycoprotein (ABCB1) Mediated Transport of Talinolol in Caco - 2 Cells'.
- [31] K. Lee, S. W. Chae, Y. Xia, N. H. Kim, H. J. Kim, S. Rhie, H. J. Lee, *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, 723, 381-388; 'Effect of coumarin derivative-mediated inhibition of P-glycoprotein on oral bioavailability and therapeutic efficacy of paclitaxel'.
- [32] I. Raad, R. Terreux, P. Richomme, E.-L. Matera, C. Dumontet, J. Raynaud, D. Guilet, *Biorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6979-6987; 'Structure-activity relationship of natural and synthetic coumarins inhibiting the multidrug transporter P-glycoprotein'.

- [33] A. G. M. Barrett, T. M. Morris, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2272-2277; 'Convenient syntheses of alkyl [small beta]-resorcylate derivatives'.
- [34] A. Fürstner, A.-S. Castanet, K. Radkowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1521-1528; 'Total Synthesis of (S)-(+)-Citreofuran by Ring Closing Alkyne Metathesis'.
- [35] Y. S. Park, C. I. Grove, M. González-López, S. Urgaonkar, J. C. Fetting, J. T. Shaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3730-3733; 'Synthesis of (-)-Viriditoxin: A 6,6' - Binaphthopyran-2-one that Targets the Bacterial Cell Division Protein FtsZ'.
- [36] S. E. Bode, D. Drochner, M. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5916-5920; 'Synthesis, Biosynthesis, and Absolute Configuration of Vioxanthin'.
- [37] ; 'World Health Organisation; Antimicrobial Resistance, 2017'.
- [38] E. P. Abraham, E. Chain, *Nature* **1940**, 146, 837; 'An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin'.
- [39] World Health Organisation, Antibiotic Resistance, 2017.
- [40] HIV drug resistance report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
- [41] K. P. S. Jody L. Floyd, Sanath H. Kumar, Jared T. Floyd and Manuel F. Varela, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2010**, 54, 5406-5412; 'LmrS Is a Multidrug Efflux Pump of the Major Facilitator Superfamily from *Staphylococcus aureus*'.
- [42] P. Ramos, M. Bentires-Alj, *Oncogene* **2014**, 34, 3617; 'Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance'.
- [43] S. R. Palumbi, *Science* **2001**, 293, 1786; 'Humans as the World's Greatest Evolutionary Force'.
- [44] World Economic Forum, Global Risks Report 2017.
- [45] D. S. Clutter, M. R. Jordan, S. Bertagnolio, R. W. Shafer, *Infect., Genet. Evol.* **2016**, 46, 292-307; 'HIV-1 drug resistance and resistance testing'.
- [46] A. Fleming, *Bull. W. H. O.* **1929**, 79, 780-790; 'On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*'.
- [47] A. Fleming, **1945**; 'Nobel Lecture'.
- [48] J. Julius H. Comroe, *Am. Rev. Resir. Dis.* **1978**, 117, 773-781; 'Pay Dirt: The Story of Streptomycin'.
- [49] H. C. Hinshaw, W. H. Feldman, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **1945**, 20, 313-318; 'Streptomycin in Treatment of Clinical Tuberculosis: a Preliminary Report'.
- [50] A. Schatz, E. Bugle, S. A. Waksman, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1944**, 55, 66-69; 'Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria'.
- [51] A. E. Clatworthy, E. Pierson, D. T. Hung, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 541; 'Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy'.
- [52] R. I. Aminov, *Front. Microbiol.* **2010**, 1, 134; 'A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future'.
- [53] H. N. Attilio V. Vargiu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, 109, 20637-20642; 'Multidrug binding properties of the AcrB efflux pump characterized by molecular dynamics simulations'.
- [54] J. M. A. Blair, M. A. Webber, A. J. Baylay, D. O. Ogbolu, L. J. V. Piddock, *Nat. Rev. Microbiol.* **2014**, 13, 42; 'Molecular mechanisms of antibiotic resistance'.
- [55] M. F. Chellat, L. Raguž, R. Riedl, *Angew. Chem.* **2016**, 128, 6710-6738; 'Antibiotikaresistenzen gezielt überwinden'.
- [56] M. F. Chellat, L. Raguž, R. Riedl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6600-6626; 'Targeting Antibiotic Resistance'.
- [57] J. L. Martinez, *Drug Discovery Today: Technol.* **2014**, 11, 33-39; 'General principles of antibiotic resistance in bacteria'.

- [58] E. D. Brown, G. D. Wright, *Nature* **2016**, 529, 336; 'Antibacterial drug discovery in the resistance era'.
- [59] R.-M. Hu, S.-T. Liao, C.-C. Huang, Y.-W. Huang, T.-C. Yang, *PLoS ONE* **2012**, 7, e51053; 'An Inducible Fusaric Acid Tripartite Efflux Pump Contributes to the Fusaric Acid Resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*'.
- [60] W. Ogawa, M. Onishi, R. Ni, T. Tsuchiya, T. Kuroda, *Gene* **2012**, 498, 177-182; 'Functional study of the novel multidrug efflux pump KexD from *Klebsiella pneumoniae*'.
- [61] H. N. Seiji Kojima, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, 110, E2629-E2634; 'Permeation rates of penicillins indicate that *Escherichia coli* porins function principally as nonspecific channels'.
- [62] J. M. Munita, C. A. Arias, *Microbiol. spectrum* **2016**, 4, 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015; 'Mechanisms of Antibiotic Resistance'.
- [63] W. Gao, K. Chua, J. K. Davies, H. J. Newton, T. Seemann, P. F. Harrison, N. E. Holmes, H.-W. Rhee, J.-I. Hong, E. L. Hartland, T. P. Stinear, B. P. Howden, *PLoS Pathogens* **2010**, 6, e1000944; 'Two Novel Point Mutations in Clinical *Staphylococcus aureus* Reduce Linezolid Susceptibility and Switch on the Stringent Response to Promote Persistent Infection'.
- [64] R. Leclercq, *Clin. Infect. Dis.* **2002**, 482-492; 'Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications'.
- [65] M. Unemo, D. Golparian, R. Nicholas, M. Ohnishi, A. Gallay, P. Sednaoui, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2012**, 56, 1273-1280; 'High-Level Cefixime- and Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: Novel penA Mosaic Allele in a Successful International Clone Causes Treatment Failure'.
- [66] Y. Katayama, T. Ito, K. Hiramatsu, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2000**, 44, 1549-1555; 'A New Class of Genetic Element, *Staphylococcus* Cassette Chromosome mec, Encodes Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*'.
- [67] K. S. Long, J. Poehlsgaard, C. Kehrenberg, S. Schwarz, B. Vester, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2006**, 50, 2500-2505; 'The Cfr rRNA Methyltransferase Confers Resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A Antibiotics'.
- [68] G. D. Wright, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, 57, 1451-1470; 'Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification'.
- [69] V. M. D'Costa, C. E. King, L. Kalan, M. Morar, W. W. L. Sung, C. Schwarz, D. Froese, G. Zazula, F. Calmels, R. Debruyne, G. B. Golding, H. N. Poinar, G. D. Wright, *Nature* **2011**, 477, 457; 'Antibiotic resistance is ancient'.
- [70] J. A. Perry, G. D. Wright, *Front. Microbiol.* **2013**, 4, 138; 'The antibiotic resistance "mobilome": searching for the link between environment and clinic'.
- [71] M. R. Gualano, R. Gili, G. Scaioli, F. Bert, R. Siliquini, *Pharmacoepidemiol. and Drug Saf.* **2015**, 24, 2-10; 'General population's knowledge and attitudes about antibiotics: a systematic review and meta-analysis'.
- [72] T. F. Landers, B. Cohen, T. E. Wittum, E. L. Larson, *Public Health Rep.* **2012**, 127, 4-22; 'A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential'.
- [73] V. T. DeVita, E. Chu, *Cancer Res.* **2008**, 68, 8643; 'A History of Cancer Chemotherapy'.
- [74] E. Boyland, J. W. Clegg, P. C. Koller, E. Rhoden, O. H. Warwick, *Br. J. Cancer* **1948**, 2, 17-29; 'The Effects of Chloroethylamines on Tumours, with Special Reference to Bronchogenic Carcinoma'.
- [75] J. H. Burchenal, W. P. L. Myers, L. F. Craver, D. A. Karnofsky, *Cancer* **1949**, 2, 1-17; 'The nitrogen mustards in the treatment of leukemia'.

- [76] B. H. Landing, A. Goldin, H. A. Noe, B. Goldberg, D. M. Shapiro, R. A. Fugmann, A. J. Fisk, K. Fisk, J. B. Taylor, *Cancer* **1949**, 2, 1055-1066; 'Systemic pathological effects of nitrogen mustards, and a comparison of toxicity, chemical structure, and cytotoxic effect, with reference to the chemotherapy of tumors'.
- [77] A. Gilman, F. S. Philips, *Science* **1946**, 103, 409; 'The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides'.
- [78] H. R. Bierman, M. B. Shimkin, S. R. Mettier, J. Weaver, W. C. Berry, S. P. Wise, *California Medicine* **1949**, 71, 117-125; 'Methyl-bis (beta-chloroethyl) amine in large doses in the treatment of neoplastic diseases'.
- [79] I. M. Ariel, L. Kanter, *Am. J. Surg.* **1949**, 77, 509-521; 'Nitrogen mustard therapy: Clinical studies on the effects of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride upon various types of neoplastic disease'.
- [80] S.-T. Pan, Z.-L. Li, Z.-X. He, J.-X. Qiu, S.-F. Zhou, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2016**, 43, 723-737; 'Molecular mechanisms for tumour resistance to chemotherapy'.
- [81] C. Holohan, S. Van Schaeybroeck, D. B. Longley, P. G. Johnston, *Nat. Rev. Cancer* **2013**, 13, 714; 'Cancer drug resistance: an evolving paradigm'.
- [82] D. B. Longley, P. G. Johnston, *J. Pathol.* **2005**, 205, 275-292; 'Molecular mechanisms of drug resistance'.
- [83] J. Foo, F. Michor, *J. Theor. Biol.* **2014**, 0, 10-20; 'Evolution of acquired resistance to anti-cancer therapy'.
- [84] J. R. Bertino, *J. Clin. Oncol.* **1993**, 11, 5-14; 'Karnofsky memorial lecture. Ode to methotrexate'.
- [85] A. L. Jackman, G. A. Taylor, W. Gibson, R. Kimbell, M. Brown, A. H. Calvert, I. R. Judson, L. R. Hughes, *Cancer Res.* **1991**, 51, 5579-5586; 'ICI D1694, a Quinazoline Antifolate Thymidylate Synthase Inhibitor That Is a Potent Inhibitor of L1210 Tumor Cell Growth *in Vitro* and *in Vivo*: A New Agent for Clinical Study'.
- [86] N. Gonen, Y. G. Assaraf, *Drug Resist. Updates*, 15, 183-210; 'Antifolates in cancer therapy: Structure, activity and mechanisms of drug resistance'.
- [87] W. Guo, J. H. Healey, P. A. Meyers, M. Ladanyi, A. G. Huvos, J. R. Bertino, R. Gorlick, *Clinical Cancer Res.* **1999**, 5, 621-627; 'Mechanisms of Methotrexate Resistance in Osteosarcoma'.
- [88] B. Ziyad, L. Afsaneh, *Curr. Cancer Drug Targets* **2013**, 13, 326-346; 'P-glycoprotein Inhibition as a Therapeutic Approach for Overcoming Multidrug Resistance in Cancer: Current Status and Future Perspectives'.
- [89] M. M. Gottesman, T. Fojo, S. E. Bates, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, 2, 48; 'Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters'.
- [90] Suresh V. Ambudkar, Saibal Dey, Christine A. Hrycyna, Muralidhara Ramachandra, Ira Pastan, M. M. Gottesman, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1999**, 39, 361-398; 'Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter'.
- [91] H. Sui, Z.-Z. Fan, Q. Li, *Journal of International Medical Research* **2012**, 40, 426-435; 'Signal Transduction Pathways and Transcriptional Mechanisms of ABCB1/Pgp-mediated Multiple Drug Resistance in Human Cancer Cells'.
- [92] C. Swanton, *Cancer Res.* **2012**, 72, 4875-4882; 'Intratumour Heterogeneity: Evolution through Space and Time'.
- [93] R. A. Burrell, C. Swanton, *Mol. Oncol.* **2014**, 8, 1095-1111; 'Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance'.
- [94] D. L. Dexter, H. M. Kowalski, B. A. Blazar, Z. Fligiel, R. Vogel, G. H. Heppner, *Cancer Res.* **1978**, 38, 3174-3181; 'Heterogeneity of Tumor Cells from a Single Mouse Mammary Tumor'.
- [95] I. J. Fidler, *Cancer Res.* **1978**, 38, 2651-2660; 'Tumor Heterogeneity and the Biology of Cancer Invasion and Metastasis'.

- [96] G. H. Heppner, B. E. Miller, *Cancer Metastasis Rev.* **1983**, 2, 5-23; 'Tumor heterogeneity: biological implications and therapeutic consequences'.
- [97] K. M. G. O'Connell, J. T. Hodgkinson, H. F. Sore, M. Welch, G. P. C. Salmond, D. R. Spring, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 10904-10932; 'Die Bekämpfung multiresistenter Bakterien: aktuelle Strategien zur Entdeckung neuer Antibiotika'.
- [98] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5072-5129; 'Antibacterial Natural Products in Medicinal Chemistry—Exodus or Revival?'.
- [99] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5194-5254; 'Antibakterielle Naturstoffe in der medizinischen Chemie – Exodus oder Renaissance?'.
- [100] B. R. Levin, J. J. Bull, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, 2, 166; 'Population and evolutionary dynamics of phage therapy'.
- [101] A. B. Monk, C. D. Rees, P. Barrow, S. Hagens, D. R. Harper, *Lett. Appl. Microbiol.* **2010**, 51, 363-369; 'Bacteriophage applications: where are we now?'.
- [102] Y. Lei, D. Zhang, J. Yu, H. Dong, J. Zhang, S. Yang, *Cancer Lett.* **2017**, 393, 33-39; 'Targeting autophagy in cancer stem cells as an anticancer therapy'.
- [103] E. Koustas, M. V. Karamouzis, C. Mihailidou, D. Schizas, A. G. Papavassiliou, *Cancer Lett.* **2017**, 396, 94-102; 'Co-targeting of EGFR and autophagy signaling is an emerging treatment strategy in metastatic colorectal cancer'.
- [104] D. J. Klionsky, S. D. Emr, *Science* **2000**, 290, 1717-1721; 'Autophagy as a Regulated Pathway of Cellular Degradation'.
- [105] Z. Yun, J. Zhichao, Y. Hao, J. Ou, Y. Ran, D. Wen, S. Qun, *Leuk. Res.* **2017**, 59, 97-104; 'Targeting autophagy in multiple myeloma'.
- [106] S. Colak, J. P. Medema, *FEBS Journal* **2014**, 281, 4779-4791; 'Cancer stem cells – important players in tumor therapy resistance'.
- [107] S. Sneha, R. P. Nagare, S. K. Priya, C. Sidhanth, K. Pors, T. S. Ganesan, *Cancer Immunology, Immunotherapy* **2017**, 66, 1383-1398; 'Therapeutic antibodies against cancer stem cells: a promising approach'.
- [108] M. S. Butler, A. A. B. Robertson, M. A. Cooper, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1612-1661; 'Natural product and natural product derived drugs in clinical trials'.
- [109] D. J. Newman, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2589-2599; 'Natural Products as Leads to Potential Drugs: An Old Process or the New Hope for Drug Discovery?'.
- [110] M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 475-516; 'Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials'.
- [111] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311-335; 'Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010'.
- [112] J. Hong, *Chemistry* **2014**, 20, 10204-10212; 'Natural product synthesis at the interface of chemistry and biology'.
- [113] M. J. R. Desborough, D. M. Keeling, *Br. J. Haematol.* **2017**, 177, 674-683; 'The aspirin story – from willow to wonder drug'.
- [114] G. A. Cordell, M. D. Colvard, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 514-525; 'Natural Products and Traditional Medicine: Turning on a Paradigm'.
- [115] H. Yuan, Q. Ma, L. Ye, G. Piao, *Molecules* **2016**, 21, 559; 'The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products'.
- [116] S. H. Paul Ehrlich, *Springer Verlag* **1910**; 'Die Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen'.
- [117] J. F. Mahoney, R. C. Arnold, A. Harris, *American Journal of Public Health and the Nations Health* **1943**, 33, 1387-1391; 'Penicillin Treatment of Early Syphilis—A Preliminary Report'.

- [118] G. Domagk, *Angew. Chem.* **1935**, 48, 657-667; 'Chemotherapie der bakteriellen Infektionen'.
- [119] S. Farber, L. K. Diamond, R. D. Mercer, R. F. J. Sylvester, J. A. Wolff, *N. Engl. J. Med.* **1948**, 238, 787-793; 'Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin)'.
- [120] S. Farber, E. C. Cutler, J. W. Hawkins, J. H. Harrison, E. C. Peirce, G. G. Lenz, *Science* **1947**, 106, 619-621; 'The Action of Pteroylglutamic Conjugates on Man'.
- [121] C. Khanna, M. Rosenberg, D. M. Vail, *J. Vet. Intern. Med.* **2015**, 29, 1006-1012; 'A Review of Paclitaxel and Novel Formulations Including Those Suitable for Use in Dogs'.
- [122] J. Crown, M. O'Leary, W.-S. Ooi, *Oncologist* **2004**, 9, 24-32; 'Docetaxel and Paclitaxel in the Treatment of Breast Cancer: A Review of Clinical Experience'.
- [123] B. A. Weaver, *Mol. Biol. Cell* **2014**, 25, 2677-2681; 'How Taxol/paclitaxel kills cancer cells'.
- [124] P. K., *Paclitaxel Against Cancer: A Short Review, Vol. 02*, **2012**.
- [125] V. Bringi, P. G. Kakrade, C. L. Prince, B. L. Roach, Google Patents, **1997**.
- [126] Y. Li, G. Zhang, B. A. Pfeifer, **2014** *Current and Emerging Options for Taxol Production*. In: Schrader J., Bohlmann J. (eds) *Biotechnology of Isoprenoids. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, vol 148. Springer, Cham.
- [127] M. E. Kolewe, V. Gaurav, S. C. Roberts, *Mol. Pharmaceutics* **2008**, 5, 243-256; 'Pharmaceutically Active Natural Product Synthesis and Supply via Plant Cell Culture Technology'.
- [128] R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599-1600; 'First total synthesis of taxol. 2. Completion of the C and D rings'.
- [129] R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597-1598; 'First total synthesis of taxol. 1. Functionalization of the B ring'.
- [130] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, 367, 630; 'Total synthesis of taxol'.
- [131] S.-L. Luo, X.-J. Huang, Y. Wang, R.-W. Jiang, L. Wang, L.-L. Bai, Q.-L. Peng, C.-L. Song, D.-M. Zhang, W.-C. Ye, *Fitoterapia* **2014**, 95, 115-120; 'Isocoumarins from American cockroach (*Periplaneta americana*) and their cytotoxic activities'.
- [132] V. Hampl, I. Wetzel, F. Bracher, J. Krauss, *Sci. Pharm.* **2011**, 79, 21-30; 'New Substituted Isocoumarins and Dihydroisocoumarins and their Cytotoxic Activities'.
- [133] R. M. Salloum, N. T. Jaskowiak, H. J. Mauceri, S. Seetharam, M. A. Beckett, A. M. Koons, D. M. Hari, V. K. Gupta, C. Reimer, R. Kalluri, M. C. Posner, S. Hellman, D. W. Kufe, R. R. Weichselbaum, *Cancer Res.* **2000**, 60, 6958-6963; 'NM-3, an Isocoumarin, Increases the Antitumor Effects of Radiotherapy without Toxicity'.
- [134] M. Zhou, J. Lou, Y.-K. Li, Y.-D. Wang, K. Zhou, B.-K. Ji, W. Dong, X.-M. Gao, G. Du, Q.-F. Hu, *Arch. Pharmacol. Res.* **2017**, 40, 32-36; 'Versicolols A and B, two new prenylated isocoumarins from endophytic fungus *Aspergillus versicolor* and their cytotoxic activity'.
- [135] M. Zhou, K. Zhou, P. He, K.-M. Wang, R.-Z. Zhu, Y.-D. Wang, W. Dong, G.-P. Li, H.-Y. Yang, Y.-Q. Ye, G. Du, X.-M. Li, Q.-F. Hu, *Planta Med.* **2016**, 82, 414-417; 'Antiviral and Cytotoxic Isocoumarin Derivatives from an Endophytic Fungus *Aspergillus oryzae*'.
- [136] E. A. Varanda, S. D. Varella, R. A. Rampazo, R. R. Kitagawa, M. S. G. Raddi, W. Vilegas, L. C. dos Santos, *Toxicol. In Vitro* **2006**, 20, 664-668; 'Mutagenic and

- cytotoxic effect of planifolin: A naphthopyranone dimer isolated from *Paepalanthus planifolius*'.
- [137] C. D. Donner, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 578-604; 'Naphthopyranones - isolation, bioactivity, biosynthesis and synthesis'.
- [138] X.-Y. Yang, S.-X. Cai, W.-J. Zhang, X.-L. Tang, H.-Y. Shin, J.-Y. Lee, Q.-Q. Gu, H. Park, *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 2228-2233; 'Semi-vioxanthin Isolated from Marine-Derived Fungus Regulates Tumor Necrosis Factor- α ; Cluster of Differentiation (CD) 80, CD86, and Major Histocompatibility Complex Class II Expression in RAW264.7 Cells via Nuclear Factor- κ B and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathways'.
- [139] D. Weisleder, E. B. Lillehoj, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4705-4706; 'Structure of viriditoxin, a toxic metabolite of *Aspergillus viridinutans*'.
- [140] J. A. Marco, M. Carda, J. Murga, E. Falomir, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2929-2958; 'Stereoselective syntheses of naturally occurring 5,6-dihydropyran-2-ones'.
- [141] T. Janecki, *Wiley VCH, Weinheim, Germany* **2014**, 51-100; 'Natural Lactones and Lactams -SYnthesis, Occurence and Biological Activity-'.
- [142] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688-4716; 'The Biosynthetic Logic of Polyketide Diversity'.
- [143] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416; 'Polyketide biosynthesis: a millennium review'.
- [144] D. H. Kwan, F. Schulz, *Molecules* **2011**, *16*, 6092; 'The Stereochemistry of Complex Polyketide Biosynthesis by Modular Polyketide Synthases'.
- [145] B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 425-484; 'Biosynthesis of polyketides (other than actinomycete macrolides)'.
- [146] F. L. Theodoulou, O. C. M. Sibon, S. Jackowski, I. Gout, *Biochem. Soc. Trans.* **2014**, *42*, 1025-1032; 'Coenzyme A and its derivatives: renaissance of a textbook classic'.
- [147] F. Pietrocola, L. Galluzzi, José M. Bravo-San Pedro, F. Madeo, G. Kroemer, *Cell Metab.* **2015**, *21*, 805-821; 'Acetyl Coenzyme A: A Central Metabolite and Second Messenger'.
- [148] D. A. Hopwood, D. H. Sherman, *Annu. Rev. Genet.* **1990**, *24*, 37-62; 'Molecular Genetics of Polyketides and its Comparison to Fatty Acid Biosynthesis'.
- [149] A. T. Keatinge-Clay, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 1050-1073; 'The structures of type I polyketide synthases'.
- [150] K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 436-453; 'Uncovering the structures of modular polyketide synthases'.
- [151] T. Maier, M. Leibundgut, N. Ban, *Science* **2008**, *321*, 1315-1322; 'The Crystal Structure of a Mammalian Fatty Acid Synthase'.
- [152] V. Y. Alekseyev, C. W. Liu, D. E. Cane, J. D. Puglisi, C. Khosla, *Protein Sci.* **2007**, *16*, 2093-2107; 'Solution structure and proposed domain-domain recognition interface of an acyl carrier protein domain from a modular polyketide synthase'.
- [153] J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevitt, P. F. Leadlay, *Nature* **1990**, *348*, 176; 'An unusually large multifunctional polypeptide in the erythromycin-producing polyketide synthase of *Saccharopolyspora erythraea*'.
- [154] J. J. Volpe, P. R. Vagelos, *Physiol. Rev.* **1976**, *56*, 339-417; 'Mechanisms and regulation of biosynthesis of saturated fatty acids'.
- [155] S. Smith, *FASEB J.* **1994**, *8*, 1248-1259; 'The animal fatty acid synthase: one gene, one polypeptide, seven enzymes'.
- [156] J. S. Parascandolo, J. Havemann, H. K. Potter, F. Huang, E. Riva, J. Connolly, I. Wilkening, L. Song, P. F. Leadlay, M. Tosin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3463-3467; 'Insights into 6 - Methylsalicylic Acid Bio - assembly by Using Chemical Probes'.

- [157] C. Hertweck, A. Luzhetskyy, Y. Rebets, A. Bechthold, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 162-190; 'Type II polyketide synthases: gaining a deeper insight into enzymatic teamwork'.
- [158] A. Das, C. Khosla, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 631-639; 'Biosynthesis of Aromatic Polyketides in Bacteria'.
- [159] Z. Zhang, H. Pan, G. Tang, *F100Research* **2017**, *6*, 172-184; 'New insights into bacterial type II polyketide biosynthesis'.
- [160] W. Zhang, K. Watanabe, X. Cai, M. E. Jung, Y. Tang, J. Zhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6068-6069; 'Identifying the Minimal Enzymes Required for Anhydrotetracycline Biosynthesis'.
- [161] L. B. Pickens, Y. Tang, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 27509-27515; 'Oxytetracycline Biosynthesis'.
- [162] R. McDaniel, S. Ebert-Khosla, D. A. Hopwood, C. Khosla, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11671-11675; 'Engineered biosynthesis of novel polyketides: manipulation and analysis of an aromatic polyketide synthase with unproven catalytic specificities'.
- [163] A. T. Keatinge-Clay, D. A. Maltby, K. F. Medzihradsky, C. Khosla, R. M. Stroud, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 888; 'An antibiotic factory caught in action'.
- [164] Q. Li, C. Khosla, J. D. Puglisi, C. W. Liu, *Biochemistry* **2003**, *42*, 4648-4657; 'Solution Structure and Backbone Dynamics of the Holo Form of the Frenolicin Acyl Carrier Protein'.
- [165] D. Yu, F. Xu, J. Zeng, J. Zhan, *IUBMB Life* **2012**, *64*, 285-295; 'Type III polyketide synthases in natural product biosynthesis'.
- [166] M. B. Austin, J. P. Noel, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 79-110; 'The chalcone synthase superfamily of type III polyketide synthases'.
- [167] I. Abe, H. Morita, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 809-838; 'Structure and function of the chalcone synthase superfamily of plant type III polyketide synthases'.
- [168] I. Abe, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, *16*, 179-185; 'Novel applications of plant polyketide synthases'.
- [169] M. B. Austin, M. Izumikawa, M. E. Bowman, D. W. Udway, J.-L. Ferrer, B. S. Moore, J. P. Noel, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 45162-45174; 'Crystal Structure of a Bacterial Type III Polyketide Synthase and Enzymatic Control of Reactive Polyketide Intermediates'.
- [170] B. Busch, C. Hertweck, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 1833-1840; 'Evolution of metabolic diversity in polyketide-derived pyrones: Using the non-colinear aureothin assembly line as a model system'.
- [171] R. J. Heath, C. O. Rock, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 581-596; 'The Claisen condensation in biology'.
- [172] J. Crosby, M. P. Crump, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 1111-1137; 'The structural role of the carrier protein - active controller or passive carrier'.
- [173] L. Du, L. Lou, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 255-278; 'PKS and NRPS release mechanisms'.
- [174] X. Zhu, F. Yu, X.-C. Li, L. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 36-37; 'Production of Dihydroisocoumarins in *Fusarium verticillioides* by Swapping Ketosynthase Domain of the Fungal Iterative Polyketide Synthase Fum1p with That of Lovastatin Diketide Synthase'.
- [175] T.-W. Yu, Y. Shen, Y. Doi-Katayama, L. Tang, C. Park, B. S. Moore, C. Richard Hutchinson, H. G. Floss, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 9051-9056; 'Direct evidence that the rifamycin polyketide synthase assembles polyketide chains processively'.
- [176] T. Awakawa, K. Yokota, N. Funa, F. Doi, N. Mori, H. Watanabe, S. Horinouchi, *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 613-623; 'Physically Discrete β -Lactamase-Type Thioesterase

- Catalyzes Product Release in Atrochrysone Synthesis by Iterative Type I Polyketide Synthase'.
- [177] B. Frank, S. C. Wenzel, H. B. Bode, M. Scharfe, H. Blöcker, R. Müller, *J. Mol. Biol.* **2007**, *374*, 24-38; 'From Genetic Diversity to Metabolic Unity: Studies on the Biosynthesis of Aurafurones and Aurafuron-like Structures in Myxobacteria and Streptomycetes'.
- [178] C. J. Balibar, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2006**, *45*, 15029-15038; 'GliP, a Multimodular Nonribosomal Peptide Synthetase in *Aspergillus fumigatus*, Makes the Diketopiperazine Scaffold of Gliotoxin'.
- [179] J.-R. Liou, T.-Y. Wu, T. D. Thang, T.-L. Hwang, C.-C. Wu, Y.-B. Cheng, M. Y. Chiang, Y.-H. Lan, M. El-Shazly, S.-L. Wu, L. Beerhues, S.-S. Yuan, M.-F. Hou, S.-L. Chen, F.-R. Chang, Y.-C. Wu, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2626-2632; 'Bioactive 6S-Styryllactone Constituents of *Polyalthia parviflora*'.
- [180] V. Tzin, G. Galili, *Mol. Plant* **2010**, *3*, 956-972; 'New Insights into the Shikimate and Aromatic Amino Acids Biosynthesis Pathways in Plants'.
- [181] R. D. Sammons, T. A. Gaines, *Pest Manage. Sci.* **2014**, *70*, 1367-1377; 'Glyphosate resistance: state of knowledge'.
- [182] L. E. Saunders, R. Pezeshki, *Toxics* **2015**, *3*, 462-480; 'Glyphosate in Runoff Waters and in the Root-Zone: A Review'.
- [183] J. E. Poulton, D. E. McRee, E. E. Conn, *Plant Physiol.* **1980**, *65*, 171-175; 'Intracellular Localization of Two Enzymes Involved in Coumarin Biosynthesis in *Melilotus alba*'.
- [184] N. J. Bate, J. Orr, W. Ni, A. Meromi, T. Nadler-Hassar, P. W. Doerner, R. A. Dixon, C. J. Lamb, Y. Elkind, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, *91*, 7608-7612; 'Quantitative relationship between phenylalanine ammonia-lyase levels and phenylpropanoid accumulation in transgenic tobacco identifies a rate-determining step in natural product synthesis'.
- [185] X. Zhang, C.-J. Liu, *Mol. Plant* **2015**, *8*, 17-27; 'Multifaceted Regulations of Gateway Enzyme Phenylalanine Ammonia-Lyase in the Biosynthesis of Phenylpropanoids'.
- [186] F. C. Cochrane, L. B. Davin, N. G. Lewis, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1557-1564; 'The Arabidopsis phenylalanine ammonia lyase gene family: kinetic characterization of the four PAL isoforms'.
- [187] T. Vogt, *Mol. Plant* **2010**, *3*, 2-20; 'Phenylpropanoid Biosynthesis'.
- [188] S. Raghavan, J. S. Patel, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2981-2997; 'A Stereoselective Synthesis of the Carbon Backbone of Phoslactomycin B'.
- [189] G. Sabitha, K. Sudhakar, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8599-8602; 'Application of the Cosford cross-coupling protocol for the stereoselective synthesis of (*R*)-(+)-goniothalamine, (*R*)-(+)-kavain and (*S*)-(+)-7,8-dihydrokavain'.
- [190] A. T. Russell, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2041-2044; 'Allylsilanes in organic synthesis; Stereoselective hydroxylactonisation of chiral amide-allylsilanes'.
- [191] N. Murakami, W. Wang, M. Aoki, Y. Tsutsui, M. Sugimoto, M. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2349-2352; 'Total synthesis of callistatin A, a potent cytotoxic polyketide from the marine sponge, *Callispongia truncata*'.
- [192] M. Gonzalez-De-La-Parra, C. R. Hutchinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2448-2449; 'Nonstereospecific hydrogen exchange in the biosynthesis of the macrolide antibiotic, brefeldin A'.
- [193] S. Yamauchi, H. Nishimura, H. Nishiwaki, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2015**, *79*, 16-24; 'Stereoselective syntheses of cryptocarya diacetate and all its stereoisomers in optically pure forms'.

- [194] F. J. Kakis, M. Fetizon, N. Douchkine, M. Golfier, P. Mourgues, T. Prange, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 523-533; 'Mechanistic studies regarding the oxidation of alcohols by silver carbonate on celite'.
- [195] H. J. J. Loozen, E. F. Godefroi, J. S. M. M. Besters, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 892-894; 'Novel and efficient route to 5-arylated γ -lactones'.
- [196] F. Bonadies, R. Di Fabio, C. Bonini, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1647-1649; 'Use of pyridinium chlorochromate as methylene oxidant in 5,6-dihydropyrans: a practical one-step preparation of the anhydromevalonolactone'.
- [197] S. Kotha, M. Meshram, P. Khedkar, S. Banerjee, D. Deodhar, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1833-1864; 'Recent applications of ring-rearrangement metathesis in organic synthesis'.
- [198] R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452; 'Ring-Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis'.
- [199] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2794-2819; 'Alkyne Metathesis on the Rise'.
- [200] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043; 'Olefin Metathesis and Beyond'.
- [201] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450; 'Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis'.
- [202] T. P. Montgomery, A. M. Johns, R. H. Grubbs, *Catalysts* **2017**, *7*, 87; 'Recent Advancements in Stereoselective Olefin Metathesis Using Ruthenium Catalysts'.
- [203] S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975; 'Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a Group VIII carbene complex in protic media'.
- [204] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886; 'Synthesis of molybdenum imido alkylidene complexes and some reactions involving acyclic olefins'.
- [205] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136; 'Total Syntheses of (+)-Ricinelaic Acid Lactone and of (-)-Gloeosporone Based on Transition-Metal-Catalyzed C-C Bond Formations'.
- [206] A. K. Ghosh, J. Cappiello, D. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4651-4654; 'Ring-closing metathesis strategy to unsaturated γ - and δ -lactones: Synthesis of hydroxyethylene isostere for protease inhibitors'.
- [207] H.-M. Gau, C.-S. Lee, C.-C. Lin, M.-K. Jiang, Y.-C. Ho, C.-N. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2936-2941; 'Chemistry of $\text{Ti}(\text{OiPr})\text{Cl}_3$ with Chloride and Oxygen-Containing Ligands: The Roles of Alkoxide and Solvents in the Six-Coordinate Titanium Complexes'.
- [208] S. Ramesh, R. W. Franck, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 137-140; 'Total synthesis of (+)-asperlin'.
- [209] D. Anne Nicoll-Griffith, L. Weiler, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2733-2750; 'Introduction of a chiral centre on C-6 of a carbohydrate unit: Application to the synthesis of the C-2 to C-15 fragment of Ionomycin'.
- [210] D. Nicoll-Griffith, L. Weiler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 659-661; 'Stereospecific introduction of an asymmetric centre at C-6 in a glycoside'.
- [211] E. Fleury, G. Sorin, E. Prost, A. Pancrazi, F. Sautel, G. Massiot, M.-I. Lannou, J. Ardisson, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 855-864; 'Relative Stereochemical Determination and Synthesis of the C17-C25 δ -Lactone Fragment of Hemicalide'.
- [212] R. J. Davenport, A. C. Regan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7619-7622; 'Synthesis of a C1-C9 fragment of rhizoxin'.
- [213] D. Janssen-Müller, M. Fleige, D. Schlüns, M. Wollenburg, C. G. Daniliuc, J. Neugebauer, F. Glorius, *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 5735-5739; 'NHC-Catalyzed

- Enantioselective Dearomatizing Hydroacylation of Benzofurans and Benzothiophenes for the Synthesis of Spirocycles'.
- [214] F. A. Davis, H. Liu, B.-C. Chen, P. Zhou, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10481-10492; 'Oxidation of 1,3-dicarbonyl compounds using (camphorylsulfonyl)oxaziridines'.
- [215] M. J. Taschner, D. J. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6892-6893; 'The enzymatic Baeyer-Villiger oxidation: enantioselective synthesis of lactones from mesomeric cyclohexanones'.
- [216] C. Bolm, G. Schlingloff, K. Weickhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1848-1849; 'Optically Active Lactones from a Baeyer-Villiger-Type Metal-Catalyzed Oxidation with Molecular Oxygen'.
- [217] A. Rioz-Martínez, G. de Gonzalo, D. E. Torres Pazmiño, M. W. Fraaije, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2073-2076; 'Synthesis of Chiral 3-Alkyl-3,4-dihydroisocoumarins by Dynamic Kinetic Resolutions Catalyzed by a Baeyer-Villiger Monooxygenase'.
- [218] V. Alphand, G. Carrea, R. Wohlgemuth, R. Furstoss, J. M. Woodley, *Trends Biotechnol.* **2003**, *21*, 318-323; 'Towards large-scale synthetic applications of Baeyer-Villiger monooxygenases'.
- [219] G. de Gonzalo, M. D. Mihovilovic, M. W. Fraaije, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2208-2231; 'Recent Developments in the Application of Baeyer-Villiger Monooxygenases as Biocatalysts'.
- [220] M. Bučko, P. Gemeiner, A. Schenk Mayerová, T. Krajčovič, F. Rudroff, M. D. Mihovilović, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 6585-6599; 'Baeyer-Villiger oxidations: biotechnological approach'.
- [221] H.-S. Yeom, J. Koo, H.-S. Park, Y. Wang, Y. Liang, Z.-X. Yu, S. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 208-211; 'Gold-Catalyzed Intermolecular Reactions of Propiolic Acids with Alkenes: [4 + 2] Annulation and Enyne Cross Metathesis'.
- [222] P. Ramesh, T. P. Rao, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2060-2065; 'Biosynthesis-Inspired Total Synthesis of Bioactive Styryllactones (+)-Goniodiol, (6*S*,7*S*,8*S*)-Goniodiol, (-)-Parvistone D, and (+)-Parvistone E'.
- [223] H. Hanawa, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708-1709; 'Bis{[(*S*)-binaphthoxy](isopropoxy)titanium} Oxide as a μ -Oxo-Type Chiral Lewis Acid: Application to Catalytic Asymmetric Allylation of Aldehydes'.
- [224] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064; 'Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1,2-diaminocyclohexane'.
- [225] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803; 'Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes'.
- [226] E. N. J. Jay F. Larrow, *Organic Synthesis* **1998**, *75*; '(*R,R*)-*N,N'*-BIS(3,5-Di-*tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediamino Manganese(III) Chloride, a highly enantioselective Epoxidation Catalyst'.
- [227] J. Lim, I.-H. Kim, H. H. Kim, K.-S. Ahn, H. Han, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4001-4003; 'Enantioselective syntheses of decursinol angelate and decursin'.
- [228] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; 'Catalytic asymmetric dihydroxylation'.
- [229] J. S. M. Wai, I. Marko, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123-1125; 'A mechanistic insight leads to a greatly improved osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation process'.
- [230] H. H. Meyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *1978*, 337-344; 'Umsetzung des 2-Butinsäuredianions mit Aldehyden; Synthese einiger Naturstoffe mit 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on-Struktur'.

- [231] H. D. Durst, M. P. Mack, F. Wudl, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 268-269; 'Mild and efficient oxidizing agent for dihydroxybenzenes'.
- [232] P. V. Ramachandran, M. V. R. Reddy, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 583-586; 'Asymmetric synthesis of goniothalamine, hexadecanolide, massoia lactone, and parasorbic acid via sequential allylboration–esterification ring-closing metathesis reactions'.
- [233] E. Sundby, L. Perk, T. Anthonsen, A. Jørgen Aasen, T. Vidar Hansen, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 521-524; 'Synthesis of (+)-goniothalamine and its enantiomer by combination of lipase catalyzed resolution and alkene metathesis'.
- [234] Â. de Fátima, L. K. Kohn, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622-631; 'Cytotoxic activity of (S)-goniothalamine and analogues against human cancer cells'.
- [235] F. Gillard, D. Heissler, J.-J. Riehl, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2291-2295; 'Synthesis of the 5,6-dihydro-2-pyrone moiety of (+)-anamarin'.
- [236] F. Bennett, D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4625-4628; 'An Alternative Approach to Mevinic Acid Analogues from Methyl (3R)-3-Hydroxy-5-Hexenoate and an Extension to Rational Syntheses of (+)-(6R)-Goniothalamine and its Non-natural (-)-(6S)-Enantiomer'.
- [237] F. Bennett, D. W. Knight, G. Fenton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 519-523; 'An alternative approach to mevinic acid analogues from methyl (3R)-(-)-3-hydroxyhex-5-enoate and an extension to unambiguous syntheses of (6R)-(+)- and (6S)-(-)-goniothalamine'.
- [238] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861-2863; 'An efficient and catalytically enantioselective route to (S)-(-)-phenyloxirane'.
- [239] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408; 'Direct synthesis of Z-unsaturated esters. A useful modification of the horner-emmons olefination'.
- [240] B. Das, S. Nagendra, C. Ravindra Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1249-1254; 'Stereoselective total synthesis of (+)-cryptofolione and (+)-goniothalamine'.
- [241] M. T. Crimmins, K. Chaudhary, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777; 'Titanium Enolates of Thiazolidinethione Chiral Auxiliaries: Versatile Tools for Asymmetric Aldol Additions'.
- [242] J. S. Yadav, D. C. Bhunia, B. Ganganna, V. K. Singh, *RSC Advances* **2013**, *3*, 5254-5260; 'First stereoselective total synthesis of cryptomoscatone E1 and synthesis of (+)-goniothalamine via an asymmetric acetate aldol reaction'.
- [243] N. Chidambaram, K. Satyanarayana, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2429-2432; 'A general approach to the synthesis of 5,6-dihydro-2(2H)pyranones; simple synthesis of α -pyrone, ($\pm$)-argentilactone and ($\pm$)-goniothalamine'.
- [244] M. Mohideen, S. Zulkepli, N.-S. Nik-Salleh, M. Zulkefeli, J.-F. F. A. Weber, A. F. M. M. Rahman, *Arch. Pharmacol. Res.* **2013**, *36*, 812-831; 'Design, synthesis, *in vitro* cytotoxicity evaluation and structure–activity relationship of Goniothalamine analogs'.
- [245] Y. Yu, R. Humeidi, J. R. Alleyn, M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8506-8513; 'Catalytic Allylic Oxidation of Cyclic Enamides and 3,4-Dihydro-2H-Pyrans by TBHP'.
- [246] R. Shankar, B. Chakravarti, U. S. Singh, M. I. Ansari, S. Deshpande, S. K. D. Dwivedi, H. K. Bid, R. Konwar, G. Kharkwal, V. Chandra, A. Dwivedi, K. Hajela, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3847-3856; 'Synthesis and biological evaluation of 3,4,6-triaryl-2-pyranones as a potential new class of anti-breast cancer agents'.
- [247] G. Benedeković, I. Kovačević, M. Popsavin, J. Francuz, V. Kojić, G. Bogdanović, V. Popsavin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3318-3321; 'New antitumour agents with α,β -unsaturated δ -lactone scaffold: Synthesis and antiproliferative activity of (-)-cleistenolide and analogues'.

- [248] V. R. Hegde, H. Pu, M. Patel, P. R. Das, J. Strizki, V. P. Gullo, C.-C. Chou, A. V. Buevich, T.-M. Chan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5339-5342; 'Three new compounds from the plant *Lippia alva* as inhibitors of chemokine receptor 5 (CCR5)'.
- [249] E. Peris, E. Estornell, N. Cabedo, D. Cortes, A. Bermejo, *Phytochemistry* **2000**, *54*, 311-315; '3-Acetylalcoholactone and related styryl-lactones, mitochondrial respiratory chain inhibitors'.
- [250] I. J. S. Fairlamb, L. R. Marrison, J. M. Dickinson, F.-J. Lu, J. P. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4285-4299; '2-Pyrones possessing antimicrobial and cytotoxic activities'.
- [251] M. E. S. B. Barros, J. C. R. Freitas, J. M. Oliveira, C. H. B. da Cruz, P. B. N. da Silva, L. C. C. de Araújo, G. C. G. Militão, T. G. da Silva, R. A. Oliveira, P. H. Menezes, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 291-300; 'Synthesis and evaluation of (–)-Massoialactone and analogues as potential anticancer and anti-inflammatory agents'.
- [252] Z. Tian, S. Chen, Y. Zhang, M. Huang, L. Shi, F. Huang, C. Fong, M. Yang, P. Xiao, *Phytomedicine* **2006**, *13*, 181-186; 'The cytotoxicity of naturally occurring styryl lactones'.
- [253] P. J. Tummino, D. Ferguson, L. Hupe, D. Hupe, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *200*, 1658-1664; 'Competitive Inhibition of HIV-1 Protease by 4-Hydroxybenzopyran-2-ones and by 4-Hydroxy-6-phenylpyran-2-ones'.
- [254] V. Ravichandran, V. K. Mourya, R. K. Agrawal, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2011**, *26*, 288-294; 'Prediction of HIV-1 protease inhibitory activity of 4-hydroxy-5,6-dihydropyran-2-ones: QSAR study'.
- [255] S. Fang, L. Chen, M. Yu, B. Cheng, Y. Lin, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, Q. Gu, J. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4714-4726; 'Synthesis, antitumor activity, and mechanism of action of 6-acrylic phenethyl ester-2-pyranone derivatives'.
- [256] A. M. Gamal-Eldeen, N. A. Hamdy, H. A. Abdel-Aziz, E. A. El-Hussieny, I. M. I. Fakhr, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 323-333; 'Induction of intrinsic apoptosis pathway in colon cancer HCT-116 cells by novel 2-substituted-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene derivatives'.
- [257] J. Wang, B. Zhao, W. Zhang, X. Wu, R. Wang, Y. Huang, D. Chen, K. Park, B. C. Weimer, Y. Shen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7054-7058; 'Mycoepoxydiene, a fungal polyketide, induces cell cycle arrest at the G2/M phase and apoptosis in HeLa cells'.
- [258] H. Li, J. Tatlock, A. Linton, J. Gonzalez, T. Jewell, L. Patel, S. Ludlum, M. Drowns, S. V. Rahavendran, H. Skor, R. Hunter, S. T. Shi, K. J. Herlihy, H. Parge, M. Hickey, X. Yu, F. Chau, J. Nonomiya, C. Lewis, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1255-1258; 'Discovery of (R)-6-Cyclopentyl-6-(2-(2,6-diethylpyridin-4-yl)ethyl)-3-((5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)methyl)-4-hydroxy-5,6-dihydropyran-2-one (PF-00868554) as a Potent and Orally Available Hepatitis C Virus Polymerase Inhibitor'.
- [259] J. Bjerketorp, J. J. Levenfors, C. Sahlberg, C. L. Nord, P. F. Andersson, B. Guss, B. Öberg, A. Broberg, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2997-3002; 'Antibacterial 3,6-Disubstituted 4-Hydroxy-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones from *Serratia plymuthica* MF371-2'.
- [260] S.-M. Lee, W.-G. Lee, Y.-C. Kim, H. Ko, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5726-5729; 'Synthesis and biological evaluation of α,β -unsaturated lactones as potent immunosuppressive agents'.
- [261] W. G., W. Q. F., F. L., *Molecules* **2004**, *9*, 666; 'Leishmanicidal Activity of Passifloricin A and Derivatives'.

- [262] Â. de Fátima, C. Marquissolo, S. de Albuquerque, A. A. Carraro-Abrahão, R. A. Pilli, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1210-1213; 'Trypanocidal activity of 5,6-dihydropyran-2-ones against free trypomastigotes forms of *Trypanosoma cruzi*'.
- [263] P. Kasaplar, Ö. Y. Çakmak, A. Çağır, *Bioorg. Chem.* **2010**, *38*, 186-189; 'Michael acceptor properties of 6-bicycloaryl substituted (*R*)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones'.
- [264] M. Kalesse, M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, A. Saeed, A. Burzlaff, C. Kasper, L. O. Haustedt, E. Hofer, T. Scheper, W. Beil, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 709-714; 'The Chemistry and Biology of Ratjadone'.
- [265] M. Kalesse, M. Christmann, *Synthesis* **2002**, *34*, 0981-1003; 'The Chemistry and Biology of the Leptomycin Family'.
- [266] L. Bialy, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2003**, 1872-1873; 'Synthesis and biological evaluation of cytostatin analogues'.
- [267] S. B. Buck, C. Hardouin, S. Ichikawa, D. R. Soenen, C. M. Gauss, I. Hwang, M. R. Swingle, K. M. Bonness, R. E. Honkanen, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15694-15695; 'Fundamental Role of the Fostriecin Unsaturated Lactone and Implications for Selective Protein Phosphatase Inhibition'.
- [268] S. P. Singh, K. V. Sashidhara, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 331-348; 'Lipid lowering agents of natural origin: An account of some promising chemotypes'.
- [269] P. Vagelos, *Science* **1991**, *252*, 1080-1084; 'Are prescription drug prices high?'.
- [270] P. Patakova, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *40*, 169-181; 'Monascus secondary metabolites: production and biological activity'.
- [271] A. Endo, *J. Antibiot.* **1979**, *32*; 'Monoclin K, a new Hypocholesterolemic Agent Produced by a Monascus Species'.
- [272] A. W. Alberts, J. Chen, G. Kuron, V. Hunt, J. Huff, C. Hoffman, J. Rothrock, M. Lopez, H. Joshua, E. Harris, A. Patchett, R. Monaghan, S. Currie, E. Stapley, G. Albers-Schonberg, O. Hensens, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, J. Liesch, J. Springer, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1980**, *77*, 3957-3961; 'Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent'.
- [273] F. Weber, G. Sedelmeier, *Nachr. Chem.* **2013**, *61*, 528-529; '200 umsatzstarke Medikamente'.
- [274] D. A. Eisenberg, *Am. J. Med.* **1998**, *104*, 2S-5S; 'Cholesterol Lowering in the Management of Coronary Artery Disease: The Clinical Implications of Recent Trials'.
- [275] A. Endo, M. Kuroda, K. Tanzawa, *FEBS Lett.* **1976**, *72*, 323-326; 'Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity'.
- [276] E. S. Istvan, J. Deisenhofer, *Science* **2001**, *292*, 1160-1164; 'Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase'.
- [277] A. Endo, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2010**, *86*, 484-493; 'A historical perspective on the discovery of statins'.
- [278] P. J. Neuvonen, J. T. Backman, M. Niemi, *Clin. Pharmacokinet.* **2008**, *47*, 463-474; 'Pharmacokinetic Comparison of the Potential Over-the-Counter Statins Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin and Pravastatin'.
- [279] J. I. Germershausen, V. M. Hunt, R. G. Bostedor, P. J. Bailey, J. D. Karkas, A. W. Alberts, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *158*, 667-675; 'Tissue selectivity of the cholesterol-lowering agents lovastatin, simvastatin and pravastatin in rats *in vivo*'.
- [280] P. J. Pentikainen, M. Saraheimo, J. I. Schwartz, R. D. Amin, M. S. Schwartz, F. Brunner-Ferber, J. D. Rogers, *J. Clin. Pharmacol.* **1992**, *32*, 136-140; 'Comparative Pharmacokinetics of Lovastatin, Simvastatin and Pravastatin in Humans'.

- [281] T. L. Meragelman, D. A. Scudiero, R. E. Davis, L. M. Staudt, T. G. McCloud, J. H. Cardellina, R. H. Shoemaker, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 336-339; 'Inhibitors of the NF- κ B Activation Pathway from *Cryptocarya rugulosa*'.
- [282] D. K. Reddy, V. Shekhar, P. Prabhakar, B. Chinna Babu, B. Siddhardha, U. S. N. Murthy, Y. Venkateswarlu, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4657-4663; 'Stereoselective synthesis and biological evaluation of (*R*)-rugulactone, (*6R*)-((*4R*)-hydroxy-6-phenylhex-2-enyl)-5,6-dihydro-pyran-2-one and its 4*S* epimer'.
- [283] D. Böse, E. Fernández, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3463-3469; 'Stereoselective Synthesis of Both Enantiomers of Rugulactone'.
- [284] D. K. Mohapatra, D. S. Reddy, M. Janaki Ramaiah, S. Ghosh, V. Pothula, S. Lunavath, S. Thomas, S. N. C. V. L. Pushpa Valli, M. P. Bhadra, J. S. Yadav, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1389-1396; 'Rugulactone derivatives act as inhibitors of NF- κ B activation and modulates the transcription of NF- κ B dependent genes in MDA-MB-231cells'.
- [285] A. Goswami, P. P. Saikia, B. Saikia, D. Chaturvedi, N. C. Barua, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5133-5135; 'An improved stereoselective total synthesis of (*R*)-rugulactone'.
- [286] B. Nagaiah, A. V. Narsaiah, *Helv. Chim. Acta* **2013**, 96, 1948-1954; 'Enantioselective Synthesis of the Natural Product (*S*)-Rugulactone'.
- [287] M. B. Nodwell, H. Menz, S. F. Kirsch, S. A. Sieber, *ChemBioChem* **2012**, 13, 1439-1446; 'Rugulactone and its Analogues Exert Antibacterial Effects through Multiple Mechanisms Including Inhibition of Thiamine Biosynthesis'.
- [288] B. B. Aggarwal, *Cancer Cell* **2004**, 6, 203-208; 'Nuclear factor- κ B: The enemy within'.
- [289] M. Karin, Y. Cao, F. R. Greten, Z.-W. Li, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, 2, 301; 'NF- κ B in cancer: from innocent bystander to major culprit'.
- [290] X. Dolcet, D. Llobet, J. Pallares, X. Matias-Guiu, *Virchows Arch.* **2005**, 446, 475-482; 'NF- κ B in development and progression of human cancer'.
- [291] A. Oeckinghaus, M. S. Hayden, S. Ghosh, *Nat. Immunol.* **2011**, 12, 695; 'Crosstalk in NF- κ B signaling pathways'.
- [292] H. L. Pahl, *Oncogene* **1999**, 18, 6853; 'Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors'.
- [293] P. Kasaplar, Ö. Yilmazer, A. Çağır, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 311-318; '6-Bicycloaryl substituted (*S*)- and (*R*)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones: Asymmetric synthesis, and anti-proliferative properties'.
- [294] Â. de Fátima, L. K. Kohn, M. A. Antônio, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2927-2933; '(*R*)-Goniothalamine: total syntheses and cytotoxic activity against cancer cell lines'.
- [295] R. C. Barcelos, J. C. Pastre, D. B. Vendramini-Costa, V. Caixeta, G. B. Longato, P. A. Monteiro, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *ChemMedChem* **2014**, 9, 2725-2743; 'Design and Synthesis of N-Acylated Aza-Goniothalamine Derivatives and Evaluation of Their in vitro and in vivo Antitumor Activity'.
- [296] L. Dumitrescu, D. T. Mai Huong, N. Van Hung, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3213-3218; 'Synthesis and cytotoxic activity of fluorinated analogues of Goniothalamine lactones. Impact of fluorine on oxidative processes'.
- [297] C. Marquissolo, Â. d. Fátima, L. K. Kohn, A. L. T. G. Ruiz, J. E. d. Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorg. Chem.* **2009**, 37, 52-56; 'Asymmetric total synthesis and antiproliferative activity of goniothalamine oxide isomers'.
- [298] A. Saeed, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 116, 290-317; 'Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities'.

- [299] F. Bourgaud, A. Hehn, R. Larbat, S. Doerper, E. Gontier, S. Kellner, U. Matern, *Phytochem. Rev.* **2006**, 5, 293-308; 'Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes'.
- [300] T. M. Costa, L. B. B. Tavares, D. de Oliveira, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, 100, 6571-6584; 'Fungi as a source of natural coumarins production'.
- [301] H. Hussain, I. R. Green, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, 27, 1267-1275; 'A patent review of two fruitful decades (1997-2016) of Isocoumarin research'.
- [302] J. R. Stoker, D. M. Bellis, *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 2303-2305; 'The Biosynthesis of Coumarin in *Melilotus Alba*'.
- [303] B. Gestetner, E. E. Conn, *Arch. Biochem. Biophys.* **1974**, 163, 617-624; 'The 2-hydroxylation of trans-cinnamic acid by chloroplasts from *Melilotus alba* Desr'.
- [304] A. Kleinhofs, F. A. Haskins, H. J. Gorz, *Phytochemistry* **1967**, 6, 1313-1318; 'Trans-o-hydroxycinnamic acid glucosylation in cell-free extracts of *Melilotus alba*'.
- [305] F. A. Haskins, L. G. Williams, H. J. Gorz, *Plant Physiol.* **1964**, 39, 777-781; 'Light-Induced *Trans* to *Cis* Conversion of β -class-d-Glucosyl-o-Hydroxycinnamic Acid in *Melilotus alba* Leaves'.
- [306] K. Oba, E. E. Conn, H. Canut, A. M. Boudet, *Plant Physiol.* **1981**, 68, 1359-1363; 'Subcellular Localization of 2-(β -class-d-Glucosyloxy)-Cinnamic Acids and the Related β -glucosidase in Leaves of *Melilotus alba* Desr'.
- [307] Y. Lin, X. Sun, Q. Yuan, Y. Yan, *Metab. Eng.* **2013**, 18, 69-77; 'Combinatorial biosynthesis of plant-specific coumarins in bacteria'.
- [308] A. Solhaug, G. S. Eriksen, J. A. Holme, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2016**, 119, 533-539; 'Mechanisms of Action and Toxicity of the Mycotoxin Alternariol: A Review'.
- [309] C. Abell, B. D. Bush, J. Staunton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 15-17; 'Biomimetic syntheses of the polyketide fungal metabolites alternariol and rubrofusarin: models for cyclisation reactions catalysed by polyketide synthase enzymes'.
- [310] F. J. Leeper, J. Staunton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 406-407; 'Biomimetic syntheses of heptaketide metabolites: alternariol and a derivative of rubrofusarin'.
- [311] T. M. Harris, J. V. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1631-1637; 'Biogenetically modeled syntheses of heptaacetate metabolites. Alternariol and lichexanthone'.
- [312] J. Dasenbrock, T. J. Simpson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1235-1236; 'Alternariol is not biosynthesised via norlichexanthone'.
- [313] H. Zhou, Y. Li, Y. Tang, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 839-868; 'Cyclization of aromatic polyketides from bacteria and fungi'.
- [314] A. Thakur, R. Singla, V. Jaitak, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 476-495; 'Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies'.
- [315] S. Pal, V. Chatare, M. Pal, *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 782-800; 'Isocoumarin and Its Derivatives: An Overview on their Synthesis and Applications'.
- [316] R. D. Barry, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 229-260; 'Isocoumarins. Developments since 1950'.
- [317] H. J. E. Loewenthal, R. Pappo, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4799-4804; '936. The Stobbe condensation with dimethyl homophthalate'.
- [318] J. M. Crawford, C. A. Townsend, *Nat. Rev. Microbiol.* **2010**, 8, 879; 'New insights into the formation of fungal aromatic polyketides'.
- [319] B. C. Ranu, A. R. Das, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1561-1562; 'Selective reduction of carboxylic acids with zinc borohydride in the presence of trifluoroacetic anhydride'.

- [320] G.-H. Ma, B. Jiang, X.-J. Tu, Y. Ning, S.-J. Tu, G. Li, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4504-4507; 'Synthesis of Isocoumarins with Different Substituted Patterns via Passerini–Aldol Sequence'.
- [321] J. N. Srivastava, D. N. Chaudhury, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4337-4341; 'Dihydroisocoumarins. IV. Reaction with N-Bromosuccinimide. A New Route to Some Isocoumarin Syntheses'.
- [322] S. Yamazaki, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2129-2132; 'Chromium(VI) Oxide-Catalyzed Benzylic Oxidation with Periodic Acid'.
- [323] H. Irie, Y. Tsuda, S. Uyeo, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1446-1459; '282. The structure of tazettine. A synthesis of the Emde degradation product derived from tazettamide'.
- [324] F. Rusch, J.-C. Schober, M. Brasholz, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2881-2884; 'Visible-Light Photocatalytic Aerobic Benzylic C(sp³)–H Oxygenations with the 3DDQ*/tert-Butyl Nitrite Co-catalytic System'.
- [325] M. T. Reetz, K. Töllner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9461-9464; 'Cobalt-catalyzed partial oxidation of olefins and ethers using molecular oxygen'.
- [326] Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakaguchi, T. Iwahama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934-3935; 'Novel Catalysis by N-Hydroxyphthalimide in the Oxidation of Organic Substrates by Molecular Oxygen'.
- [327] H. Yi, C. Bian, X. Hu, L. Niu, A. Lei, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14046-14049; 'Visible light mediated efficient oxidative benzylic sp³ C-H to ketone derivatives obtained under mild conditions using O₂'.
- [328] A. G. Schultz, S. J. Kirincich, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5631-5634; 'An Efficient Preparation and Selected Birch Reduction–Alkylations of 3,4-Dihydro-4,5-dialkyl-2-benzopyran-1-ones'.
- [329] M. Mečiarová, Š. Toma, A. Heribanová, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8561-8566; 'Ultrasound Assisted Heterogeneous Permanganate Oxidations'.
- [330] P. Strazzolini, A. Runcio, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 526-536; 'Oxidation of Benzylic Alcohols and Ethers to Carbonyl Derivatives by Nitric Acid in Dichloromethane'.
- [331] M. Nakanishi, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 861-864; 'Iron-Catalyzed Benzylic Oxidation with Aqueous tert-Butyl Hydroperoxide'.
- [332] W. J. Ang, Y. Lam, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1048-1052; 'Allylic and benzylic sp³ C-H oxidation in water'.
- [333] M. M. Hossain, S.-G. Shyu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4252-4257; 'Biphasic copper-catalyzed C–H bond activation of arylalkanes to ketones with tert-butyl hydroperoxide in water at room temperature'.
- [334] Y. Yang, H. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5278-5280; 'Room-temperature direct benzylic oxidation catalyzed by cobalt(II) perchlorate'.
- [335] A. Shaabani, H. Afaridoun, S. Shaabani, M. Keramati Nejad, *RSC Advances* **2016**, *6*, 97367-97375; 'Natural hydroxyapatite supported cobalt tetrasulfophthalocyanine: a green, renewable and biomaterial-based heterogeneous catalyst for selective aerobic oxidation of alkyl arenes and alcohols'.
- [336] A. Alanthadka, E. S. Devi, S. Nagarajan, V. Sridharan, A. Suvitha, C. U. Maheswari, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4872-4880; 'NHC-Catalyzed Benzylic Csp³–H Bond Activation of Alkylarenes and N-Benzylamines for the Synthesis of 3H-Quinazolin-4-ones: Experimental and Theoretical Study'.
- [337] G. Pandey, R. Laha, D. Singh, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7161-7171; 'Benzylic C(sp³)–H Functionalization for C–N and C–O Bond Formation via Visible Light Photoredox Catalysis'.
- [338] B. Mühldorf, R. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 427-430; 'CH Photooxygenation of Alkyl Benzenes Catalyzed by Riboflavin Tetraacetate and a Non-Heme Iron Catalyst'.

- [339] Z. Zhang, Y. Gao, Y. Liu, J. Li, H. Xie, H. Li, W. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5492-5495; 'Organocatalytic Aerobic Oxidation of Benzylic sp^3 C–H Bonds of Ethers and Alkylarenes Promoted by a Recyclable TEMPO Catalyst'.
- [340] F. d'Acunzo, P. Baiocco, M. Fabbrini, C. Galli, P. Gentili, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4195-4201; 'A Mechanistic Survey of the Oxidation of Alcohols and Ethers with the Enzyme Laccase and Its Mediation by TEMPO'.
- [341] P. Bovicelli, A. Sanetti, R. Bernini, P. Lupattelli, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9755-9760; 'Oxyfunctionalisation of activated methylenes by dimethyldioxirane: An easy conversion of isochromans into isocoumarins'.
- [342] G. Kerti, T. Kurtán, T.-Z. Illyés, K. E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, S. Antus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 296-305; 'Enantioselective Synthesis of 3-Methylisochromans and Determination of Their Absolute Configurations by Circular Dichroism'.
- [343] T. Suzuki, T. Yamada, K. Watanabe, T. Katoh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2583-2585; 'Iridium-catalyzed oxidative lactonization and intramolecular Tishchenko reaction of δ -ketoaldehydes for the synthesis of isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins'.
- [344] S. Omura, T. Fukuyama, Y. Murakami, H. Okamoto, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2009**, 6741-6743; 'Hydroruthenation triggered catalytic conversion of dialdehydes and keto aldehydes to lactones'.
- [345] S. Crespi, S. Jäger, B. König, M. Fagnoni, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2147-2153; 'A Photocatalytic Meerwein Approach to the Synthesis of Isochromanones and Isochromenones'.
- [346] M. M. Anselmo, L.; Ismail, H.; Comoretto, D.; Riva, R.; Basso, A., *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1456-1462; 'Photocatalyzed synthesis of isochromanones and isobenzofuranones under batch and flow conditions'.
- [347] M. D. Obushak, V. S. Matiychuk, V. V. Turytsya, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6112-6115; 'A new approach to the synthesis of 3,4-dihydroisocoumarin derivatives'.
- [348] E. T. da Penha, J. A. Forni, A. F. P. Biajoli, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6342-6345; 'Expeditious synthesis of 3,4-dihydroisocoumarins and phthalides using the Heck–Matsuda reaction'.
- [349] W. Li, M. P. Wiesenfeldt, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2585-2588; 'Ruthenium–NHC–Diamine Catalyzed Enantioselective Hydrogenation of Isocoumarins'.
- [350] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922; 'The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry'.
- [351] M. Hellal, J.-J. Bourguignon, F. J. J. Bihel, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 62-65; '6-endo-dig Cyclization of heteroarylesters to alkynes promoted by Lewis acid catalyst in the presence of Brønsted acid'.
- [352] B. Y. W. Man, A. Knuhtsen, M. J. Page, B. A. Messerle, *Polyhedron* **2013**, *61*, 248-252; 'Directing the regioselectivity of rhodium(I) catalysed cyclisation of 2-alkynyl benzoic acids'.
- [353] H. Sashida, A. Kawamukai, *Synthesis* **1999**, *31*, 1145-1148; 'Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyclization of o-Ethynylbenzoic Acids and o-Ethynylbenzamides: Preparation of Isocoumarins and Isoquinolin-1-ones'.
- [354] E. Marchal, P. Uriac, B. Legouin, L. Toupet, P. v. d. Weghe, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9979-9990; 'Cycloisomerization of γ - and δ -acetylenic acids catalyzed by gold(I) chloride'.
- [355] M. A. Waseem, Shireen, A. A. Abumahdi, A. Srivastava, A. Srivastava, Rahila, I. R. Siddiqui, *Catal. Commun.* **2014**, *55*, 70-73; '[bmIm]OH catalyzed hetero-cyclisation of o-halobenzoic acid and alkyne: A green approach to synthesize isocoumarins'.

- [356] Y. Unoh, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4454-4458; 'Synthesis of highly substituted isocoumarins by rhodium-catalyzed annulation of readily available benzoic acids'.
- [357] V. Subramanian, V. R. Batchu, D. Barange, M. Pal, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4778-4783; 'Synthesis of Isocoumarins via Pd/C-Mediated Reactions of o-Iodobenzoic Acid with Terminal Alkynes'.
- [358] T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936-5942; 'Synthesis of Isocoumarins and α -Pyrone via Electrophilic Cyclization'.
- [359] B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937-2980; 'Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom'.
- [360] J. D. Tovar, T. M. Swager, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6499-6504; 'Pyrilium Salts via Electrophilic Cyclization: Applications for Novel 3-Arylisoquinoline Syntheses'.
- [361] E. M. Woerly, S. M. Banik, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13858-13861; 'Enantioselective, Catalytic Fluorolactonization Reactions with a Nucleophilic Fluoride Source'.
- [362] D. Parmar, M. S. Maji, M. Rueping, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 83-86; 'Catalytic and Asymmetric Fluorolactonisations of Carboxylic Acids through Anion Phase Transfer'.
- [363] H. Egami, J. Asada, K. Sato, D. Hashizume, Y. Kawato, Y. Hamashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10132-10135; 'Asymmetric Fluorolactonization with a Bifunctional Hydroxyl Carboxylate Catalyst'.
- [364] M. Fujita, K. Mori, M. Shimogaki, T. Sugimura, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1294-1297; 'Asymmetric Synthesis of 4,8-Dihydroxyisochroman-1-one Polyketide Metabolites Using Chiral Hypervalent Iodine(III)'.
- [365] J. Mangas-Sánchez, E. Busto, V. Gotor, V. Gotor-Fernández, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3872-3875; 'One-Pot Synthesis of Enantiopure 3,4-Dihydroisocoumarins through Dynamic Reductive Kinetic Resolution Processes'.
- [366] C. Holec, U. Hartrampf, K. Neufeld, J. Pietruszka, *ChemBioChem* **2017**, *18*, 676-684; 'P450 BM3-Catalyzed Regio- and Stereoselective Hydroxylation Aiming at the Synthesis of Phthalides and Isocoumarins'.
- [367] A. C. Regan, J. Staunton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 520-521; 'Asymmetric synthesis of (+)-citrinin using an *ortho*-toluate carbanion generated by a chiral base'.
- [368] A. Saeed, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 290-317; 'Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities'.
- [369] F. Bihel, G. Quéléver, H. Lelouard, A. Petit, C. Alvès da Costa, O. Pourquié, F. Checler, A. Thellend, P. Pierre, J.-L. Kraus, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3141-3152; 'Synthesis of new 3-alkoxy-7-amino-4-chloro-isocoumarin derivatives as new β -amyloid peptide production inhibitors and their activities on various classes of protease'.
- [370] J. C. Powers, C.-M. Kam, L. Narasimhan, J. Oleksyszyn, M. A. Hernandez, T. Ueda, *J. Cell. Biochem.* **1989**, *39*, 33-46; 'Mechanism-based isocoumarin inhibitors for serine proteases: Use of active site structure and substrate specificity in inhibitor design'.
- [371] U. Haedke, M. Götz, P. Baer, S. H. L. Verhelst, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 633-640; 'Alkyne derivatives of isocoumarins as clickable activity-based probes for serine proteases'.
- [372] A. Petit, F. Bihel, C. A. da Costa, O. Pourquié, F. Checler, J.-L. Kraus, *Nat. Cell Biol.* **2001**, *3*, 507; 'New protease inhibitors prevent γ -secretase-mediated production of A β 40/42 without affecting Notch cleavage'.
- [373] T. Nakashima, S.-I. Hirano, N. Agata, H. Kumagai, K. Isshiki, T. Yoshioka, M. Ishizuka, K. Maeda, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 426-428; 'Inhibition of Angiogenesis by a New Isocoumarin, NM-3'.

- [374] J. J. Heynekamp, L. A. Hunsaker, T. A. Vander Jagt, R. E. Royer, L. M. Deck, D. L. Vander Jagt, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5285-5294; 'Isocoumarin-based inhibitors of pancreatic cholesterol esterase'.
- [375] S.-Z. Shang, W.-X. Xu, L. Li, J.-G. Tang, W. Zhao, P. Lei, M.-M. Miao, H.-D. Sun, J.-X. Pu, Y.-K. Chen, G.-Y. Yang, *Phytochemistry Lett.* **2015**, *11*, 53-56; 'Antiviral isocoumarins from the roots and stems of *Nicotiana tabacum*'.
- [376] Y.-q. Ye, C.-F. Xia, J.-X. Yang, Y. Qin, M. Zhou, X.-M. Gao, G. Du, H.-Y. Yang, X.-M. Li, Q.-F. Hu, *Phytochemistry Lett.* **2014**, *10*, 215-218; 'Isocoumarins from the fermentation products of an endophytic fungus of *Aspergillus versicolor*'.
- [377] Y. Jiao, X. Zhang, L. Wang, G. Li, J.-C. Zhou, H.-X. Lou, *Phytochemistry Lett.* **2013**, *6*, 14-17; 'Metabolites from *Penicillium sp.*, an endophytic fungus from the liverwort *Riccardia multifida* (L.) S. Gray'.
- [378] T. Sato, K. Nagai, K. Suzuki, M. Morioka, T. Saito, C. Nohara, K. Susaki, Y. Takebayashi, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1949-1952; 'A new isocoumarin antibiotic, Y-05460M-A'.
- [379] B. Thongbai, F. Surup, K. Mohr, E. Kuhnert, K. D. Hyde, M. Stadler, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 2141-2144; 'Gymnopalynes A and B, Chloropropynyl-isocoumarin Antibiotics from Cultures of the Basidiomycete *Gymnopus sp.*'.
- [380] J. Qi, C.-L. Shao, Z.-Y. Li, L.-S. Gan, X.-M. Fu, W.-T. Bian, H.-Y. Zhao, C.-Y. Wang, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 571-579; 'Isocoumarin Derivatives and Benzofurans from a Sponge-Derived *Penicillium sp.* Fungus'.
- [381] Y. Wang, M.-H. Yang, X.-B. Wang, T.-X. Li, L.-Y. Kong, *Fitoterapia* **2014**, *99*, 153-158; 'Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Alternaria alternata*'.
- [382] D. Engelmeier, F. Hadacek, O. Hofer, G. Lutz-Kutschera, M. Nagl, G. Wurz, H. Greger, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 19-25; 'Antifungal 3-Butylisocoumarins from Asteraceae-Anthemideae'.
- [383] K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai, S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2689-2691; 'Antifungal Activity of Oosponol, Oospolactone, Phyllodulcin, Hydrangenol, and Some Other Related Compounds'.
- [384] G. Qadeer, N. H. Rama, M. L. Garduño-Ramírez, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 641-646; 'Synthesis and anti-inflammatory activity of fluorinated isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins'.
- [385] M. T. Davies-Coleman, T. M. Dzeha, C. A. Gray, S. Hess, L. K. Pannell, D. T. Hendricks, C. E. Arendse, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 712-715; 'Isolation of Homodolastatin 16, a New Cyclic Depsipeptide from a Kenyan Collection of *Lyngbya majuscula*'.
- [386] H. Nishikawa, *Bull. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1933**, *9*, 107-109; 'A Metabolic Product of *Aspergillus melleus* Yukawa. Part I'.
- [387] C. Wohlfarth, T. Efferth, *Acta Pharmacol. Sin.* **2009**, *30*, 25-30; 'Natural products as promising drug candidates for the treatment of hepatitis B and C'.
- [388] K. Krohn, R. Bahramsari, U. Flörke, K. Ludewig, C. Kliche-Spory, A. Michel, H.-J. Aust, S. Draeger, B. Schulz, S. Antus, *Phytochemistry* **1997**, *45*, 313-320; 'Dihydroisocoumarins from fungi: Isolation, structure elucidation, circular dichroism and biological activity'.
- [389] U. Höller, G. M. König, A. D. Wright, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 114-118; 'Three New Metabolites from Marine-Derived Fungi of the Genera *Coniothyrium* and *Microspphaeropsis*'.
- [390] S. K. Uniyal, A. Awasthi, G. S. Rawat, *Curr. Sci.* **2002**, 1246-1252; 'Current status and distribution of commercially exploited medicinal and aromatic plants in upper Gori valley, Kumaon Himalaya, Uttaranchal'.

- [391] H. Raistrick, C. E. Stickings, R. Thomas, *Biochem. J.* **1953**, *55*, 421-433; 'Studies in the biochemistry of micro-organisms. 90. Alternariol and alternariol monomethyl ether, metabolic products of *Alternaria tenuis*'.
- [392] D. Lai, A. Wang, Y. Cao, K. Zhou, Z. Mao, X. Dong, J. Tian, D. Xu, J. Dai, Y. Peng, L. Zhou, Y. Liu, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2022-2031; 'Bioactive Dibenzo- α -pyrone Derivatives from the Endophytic Fungus *Rhizopycnis vagum* Nitaf22'.
- [393] C. Fernández-Blanco, G. Font, M.-J. Ruiz, *Toxicol. Lett.* **2014**, *229*, 458-464; 'Oxidative stress of alternariol in Caco-2 cells'.
- [394] C. Tiessen, M. Fehr, C. Schwarz, S. Baechler, K. Domnanich, U. Böttler, G. Pahlke, D. Marko, *Toxicol. Lett.* **2013**, *216*, 23-30; 'Modulation of the cellular redox status by the *Alternaria* toxins alternariol and alternariol monomethyl ether'.
- [395] M. Fehr, G. Pahlke, J. Fritz, M. O. Christensen, F. Boege, M. Altemöller, J. Podlech, D. Marko, *Mol. Nutr. Food Res.* **2009**, *53*, 441-451; 'Alternariol acts as a topoisomerase poison, preferentially affecting the II α isoform'.
- [396] A. Solhaug, L. L. Vines, L. Ivanova, B. Spilsberg, J. A. Holme, J. Pestka, A. Collins, G. S. Eriksen, *Mutat. Res.* **2012**, *738-739*, 1-11; 'Mechanisms involved in alternariol-induced cell cycle arrest'.
- [397] A. Solhaug, J. A. Holme, K. Haglund, B. Dendele, O. Sergeant, J. Pestka, D. Lagadic-Gossman, G. S. Eriksen, *Toxicol. Lett.* **2013**, *219*, 8-17; 'Alternariol induces abnormal nuclear morphology and cell cycle arrest in murine RAW 264.7 macrophages'.
- [398] A. Solhaug, M. L. Torgersen, J. A. Holme, D. Lagadic-Gossman, G. S. Eriksen, *Toxicol.* **2014**, *326*, 119-129; 'Autophagy and senescence, stress responses induced by the DNA-damaging mycotoxin alternariol'.
- [399] Y. Feng, X. Jiang, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17083-17093; 'Studies toward the Unique Pederin Family Member Psymberin: Full Structure Elucidation, Two Alternative Total Syntheses, and Analogs'.
- [400] X. Huang, N. Shao, R. Huryk, A. Palani, R. Aslanian, C. Seidel-Dugan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 867-870; 'The Discovery of Potent Antitumor Agent C11-Deoxypsymbberin/irciniastatin A: Total Synthesis and Biology of Advanced Psymberin Analogs'.
- [401] X. Jiang, J. García-Fortanet, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11254-11255; 'Synthesis and Complete Stereochemical Assignment of Psymberin/Irciniastatin A'.
- [402] S. Wan, F. Wu, J. C. Rech, M. E. Green, R. Balachandran, W. S. Horne, B. W. Day, P. E. Floreancig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16668-16679; 'Total Synthesis and Biological Evaluation of Pederin, Psymberin, and Highly Potent Analogs'.
- [403] M. Bielitz, J. Pietruszka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10960-10985; 'The Psymberin Story—Biological Properties and Approaches towards Total and Analogue Syntheses'.
- [404] R. H. Cichewicz, F. A. Valeriote, P. Crews, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1951-1954; 'Psymberin, A Potent Sponge-Derived Cytotoxin from *Psammocinia* Distantly Related to the Pederin Family'.
- [405] G. R. Pettit, J.-P. Xu, J.-C. Chapuis, R. K. Pettit, L. P. Tackett, D. L. Doubek, J. N. A. Hooper, J. M. Schmidt, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1149-1152; 'Antineoplastic Agents. 520. Isolation and Structure of Irciniastatins A and B from the Indo-Pacific Marine Sponge *Ircinia ramosa*'.
- [406] Q. Liu, C. An, K. TenDyke, H. Cheng, Y. Y. Shen, A. T. Hoye, A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1930-1942; 'Design, Synthesis, and Evaluation of Irciniastatin Analogues: Simplification of the Tetrahydropyran Core and the C(11) Substituents'.

- [407] R. A. Mosey, P. E. Floreancig, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 29, 980-995; 'Isolation, biological activity, synthesis, and medicinal chemistry of the pederin/mycalamide family of natural products'.
- [408] A. Brega, A. Falaschi, L. De Carli, M. Pavan, *The Journal of Cell Biology* **1968**, 36, 485-496; 'Studies on the Mechanism of Action of Pederine'.
- [409] X. Jiang, N. Williams, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2007**, 9, 227-230; 'Synthesis of Psymberin Analogues: Probing a Functional Correlation with the Pederin/Mycalamide Family of Natural Products'.
- [410] N. Shao, X. Huang, A. Palani, R. Aslanian, A. Buevich, J. Piwinski, R. Huryk, C. Seidel-Dugan, *Synthesis* **2009**, 41, 2855-2872; 'New Applications of PhI(OAc)₂ in Synthesis: Total Synthesis and SAR Development of Potent Antitumor Natural Product Psymberin/Irciniastatin A'.
- [411] S.-i. Uesugi, T. Watanabe, T. Imaizumi, Y. Ota, K. Yoshida, H. Ebisu, T. Chinen, Y. Nagumo, M. Shibuya, N. Kanoh, T. Usui, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12333-12350; 'Total Synthesis and Biological Evaluation of Irciniastatin A (a.k.a. Psymberin) and Irciniastatin B'.
- [412] T. Watanabe, T. Imaizumi, T. Chinen, Y. Nagumo, M. Shibuya, T. Usui, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1040-1043; 'Syntheses and Biological Evaluation of Irciniastatin A and the C1-C2 Alkyne Analogue'.
- [413] S. Lu, J. Tian, W. Sun, J. Meng, X. Wang, X. Fu, A. Wang, D. Lai, Y. Liu, L. Zhou, *Molecules* **2014**, 19, 7169; 'Bis-naphtho- γ -pyrones from Fungi and Their Bioactivities'.
- [414] R. Mioso, F. J. Toledo Marante, I. Herrera Bravo de Laguna, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2015**, 177, 781-791; 'The Chemical Diversity of the Ascomycete Fungus *Paecilomyces variotii*'.
- [415] F. Zanutto, P. Boldrin, E. Varanda, S. Souza, P. Sano, W. Vilegas, L. Santos, *Molecules* **2013**, 18, 244; 'Characterization of Flavonoids and Naphthopyranones in Methanol Extracts of *Paepalanthus chiquitensis* Herzog by HPLC-ESI-IT-MSⁿ and Their Mutagenic Activity'.
- [416] L. C. Santos, S. Piacente, C. Pizza, K. Albert, M. Dachtler, W. Vilegas, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 122-124; 'Planifolin, a New Naphthopyranone Dimer and Flavonoids from *Paepalanthus planifolius*'.
- [417] D. A. Hopwood, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2465-2498; 'Genetic Contributions to Understanding Polyketide Synthases'.
- [418] T. J. Simpson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 592-595; '¹³C nuclear magnetic resonance spectra and biosynthetic studies of xanthomegnin and related pigments from *Aspergillus sulphureus* and *melleus*'.
- [419] J. C. Vederas, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1253-1259; 'Explorations of fungal biosynthesis of reduced polyketides - a personal viewpoint'.
- [420] J. Rinkel, J. S. Dickschat, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 2493-2508; 'Recent highlights in biosynthesis research using stable isotopes'.
- [421] H. He, J. E. Janso, R. T. Williamson, H. Y. Yang, G. T. Carter, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6079-6082; 'Cytosporacin, a Highly Unsaturated Polyketide: Application of the Accord-Adequate Experiment to the Structural Determination of Natural Products'.
- [422] A. Zeeck, P. Ruß, H. Laatsch, W. Loeffler, H. Wehrle, H. Zähner, H. Holst, *Chemische Berichte* **1979**, 112, 957-978; 'Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, 172. Isolierung des Antibiotikums semi-Vioxanthin aus *Penicillium citreo-viride* und Synthese des Xanthomegnins'.
- [423] M. Yamaguchi, T. Okuma, S. Nakamura, T. Minami, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 183-185; 'Synthesis of semivioxanthin via a polyketide'.

- [424] V. H. Deshpande, B. Rai, R. A. Khan, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7159-7162; 'Simple syntheses of (+)-orthosporin and (–)-semivioxanthin methyl ether'.
- [425] V. H. Deshpande, R. A. Khan, B. Rai, N. R. Ayyangar, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2337-2345; 'Synthesis of Semivioxanthin'.
- [426] C. D. Donner, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3747-3773; 'Tandem Michael–Dieckmann/Claisen reaction of ortho-toluates—the Staunton–Weinreb annulation'.
- [427] D. Drochner, M. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 211-215; 'Total Synthesis of (R)- and (S)-semi-Vioxanthin'.
- [428] N. P. H. Tan, C. D. Donner, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4007-4012; 'Total synthesis and confirmation of the absolute stereochemistry of semiviriditoxin, a naphthopyranone metabolite from the fungus *Paecilomyces variotii*'.
- [429] D. Drochner, W. Hüttel, S. E. Bode, M. Müller, U. Karl, M. Nieger, W. Steglich, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1749-1758; 'Dimeric Orsellinic Acid Derivatives: Valuable Intermediates for Natural Product Synthesis'.
- [430] D. Drochner, W. Hüttel, M. Nieger, M. Müller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 961-963; 'Unselective Phenolic Coupling of Methyl 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoate—A Valuable Tool for the Total Synthesis of Natural Product Families'.
- [431] C. I. Grove, J. C. Fetting, J. T. Shaw, *Synthesis* **2012**, *44*, 362-371; 'Second-Generation Synthesis of (–)-Viriditoxin'.
- [432] K. Suzuki, K. Nozawa, S. Nakajima, K.-i. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3180-3181; 'Structure Revision of Mycotoxin, Viriditoxin, and its Derivatives'.
- [433] J. E. Smyth, N. M. Butler, P. A. Keller, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1562-1583; 'A twist of nature - the significance of atropisomers in biological systems'.
- [434] C. I. Grove, M. J. Di Maso, F. A. Jaipuri, M. B. Kim, J. T. Shaw, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4338-4341; 'Synthesis of 6,6'-Binaphthopyran-2-one Natural Products: Pigmentosin A, Talaroderxins A and B'.
- [435] A. Arnone, G. Assante, M. Montorsi, G. Nasini, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 595-597; 'Asteromine, a bioactive secondary metabolite from a strain of *Mycosphaerella asteroma*'.
- [436] M. Isaka, A. Yangchum, P. Rachtawee, S. Komwijit, A. Lutthisungneon, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 688-692; 'Hopane-Type Triterpenes and Binaphthopyrones from the Scale Insect Pathogenic Fungus *Aschersonia paraphysata* BCC 11964'.
- [437] T. H. Noh, L. Sen, J. Hong, J.-H. Lee, H. R. Moon, J. H. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4970-4974; 'Antibacterial activities of viriditoxin congeners and synthetic analogues against fish pathogens'.
- [438] M. H. Foss, Y.-J. Eun, C. I. Grove, D. A. Pauw, N. A. Sorto, J. W. Rensvold, D. J. Pagliarini, J. T. Shaw, D. B. Weibel, *MedChemComm* **2013**, *4*, 112-119; 'Inhibitors of bacterial tubulin target bacterial membranes *in vivo*'.
- [439] D. E. Anderson, M. B. Kim, J. T. Moore, T. E. O'Brien, N. A. Sorto, C. I. Grove, L. L. Lackner, J. B. Ames, J. T. Shaw, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 1918-1928; 'Comparison of Small Molecule Inhibitors of the Bacterial Cell Division Protein FtsZ and Identification of a Reliable Cross-Species Inhibitor'.
- [440] J. Wang, A. Galgóczi, S. Kodali, K. B. Herath, H. Jayasuriya, K. Dorso, F. Vicente, A. González, D. Cully, D. Bramhill, S. Singh, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 44424-44428; 'Discovery of a Small Molecule That Inhibits Cell Division by Blocking FtsZ, a Novel Therapeutic Target of Antibiotics'.
- [441] I. M. M. Saito, H. Okazaki, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1210-1212; 'Tf-26Vx, an Antibiotic Produced by Thermophilic Fungus'.
- [442] Y. Liu, T. Kurtán, C. Yun Wang, W. Han Lin, R. Orfali, W. E. G. Müller, G. Daletos, P. Proksch, *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 702; 'Cladosporinone, a new viriditoxin derivative from the hypersaline lake derived fungus *Cladosporium cladosporioides*'.

- [443] M. Kawaguchi, R. Uchida, S. Ohte, N. Miyachi, K. Kobayashi, N. Sato, K. Nonaka, R. Masuma, T. Fukuda, T. Yasuhara, H. Tomoda, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 179; 'New dinapinone derivatives, potent inhibitors of triacylglycerol synthesis in mammalian cells, produced by *Talaromyces pinophilus* FKI-3864'.
- [444] F. Pereira do Amaral, A. Napolitano, M. Masullo, L. Campaner dos Santos, M. Festa, W. Vilegas, C. Pizza, S. Piacente, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 547-556; 'HPLC-ESIMS_n Profiling, Isolation, Structural Elucidation, and Evaluation of the Antioxidant Potential of Phenolics from *Paepalanthus geniculatus*'.
- [445] F. Blank, A. S. Ng, G. Just, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2873-2879; 'Metabolites of Pathogenic Fungi: V. Isolation and Tentative Structures of Vioxanthin and Viopurpurin, two Colored Metabolites of *Trichophyton violaceum*'.
- [446] T. S. P. Teixeira, R. F. Freitas, O. Abrahão Jr, K. F. Devienne, L. R. de Souza, S. I. Blaber, M. Blaber, M. Y. Kondo, M. A. Juliano, L. Juliano, L. Puzer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6112-6115; 'Biological evaluation and docking studies of natural isocoumarins as inhibitors for human kallikrein 5 and 7'.
- [447] K.-H. Huang, J. Durand-Heredia, A. Janakiraman, *J. Bacteriol.* **2013**, *195*, 1859-1868; 'FtsZ Ring Stability: of Bundles, Tubules, Crosslinks, and Curves'.
- [448] C. Ortiz, P. Natale, L. Cueto, M. Vicente, *FEMS Microbiol. Rev.* **2016**, *40*, 57-67; 'The keepers of the ring: regulators of FtsZ assembly'.
- [449] J. Löwe, L. A. Amos, *Nature* **1998**, *391*, 203-206; 'Crystal structure of the bacterial cell-division protein FtsZ'.
- [450] P. A. de Boer, R. E. Crossley, A. R. Hand, L. I. Rothfield, *EMBO J.* **1991**, *10*, 4371-4380; 'The MinD protein is a membrane ATPase required for the correct placement of the *Escherichia coli* division site'.
- [451] D. T. Wong, R. L. Hamill, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1976**, *71*, 332-338; 'Viriditoxin induces swelling and ATPase by activation of calcium transport in liver mitochondria'.
- [452] S. Kundu, Kim, T.H., Yoon, J.H., Shin, H., Lee, J., Jung, J.H., & Kim, H.S., *Int. J. Oncol.* **2014**, *45*, 2331-2340; 'Viriditoxin regulates apoptosis and autophagy via mitotic catastrophe and microtubule formation in human prostate cancer cells'.
- [453] T. Fischer, 'Chemoenzymatische Synthese von Vinylactonen- Enantiomerenreine Bausteine in der Natur- und Wirkstoffsynthese', Dissertation, *Institut für Bioorganische Chemie* **2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [454] M. M. Heravi, E. Hashemi, N. Nazari, *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 441-472; 'Negishi coupling: an easy progress for C–C bond construction in total synthesis'.
- [455] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348; 'Palladium- or nickel-catalyzed cross coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation'.
- [456] T. Fischer, J. Pietruszka, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2521-2530; 'Alcohol Dehydrogenase-Catalyzed Synthesis of Enantiomerically Pure δ -Lactones as Versatile Intermediates for Natural Product Synthesis'.
- [457] K. Niefind, J. Müller, B. Riebel, W. Hummel, D. Schomburg, *J. Mol. Biol.* **2003**, *327*, 317-328; 'The Crystal Structure of *R*-specific Alcohol Dehydrogenase from *Lactobacillus brevis* Suggests the Structural Basis of its Metal Dependency'.
- [458] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524; 'Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids'.
- [459] S. Manzini, A. Poater, D. J. Nelson, L. Cavallo, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8995-8999; 'Insights into the Decomposition of Olefin Metathesis Precatalysts'.
- [460] D. Böse, 'Enantioselektive Allyladditionen und Diels-Alder Reaktionen - Effiziente Werkzeuge in der Synthese Tetrahydrochinon- und Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe', Dissertation, *Institut für Bioorganische Chemie* **2014**, Heinrich-Heine-

- Universität Düsseldorf
- [461] J.-i. Matsuo, Y. Aizawa, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 407-410; 'One-pot dehydrogenation of carboxylic acid derivatives to α,β -unsaturated carbonyl compounds under mild conditions'.
- [462] T. Mukaiyama, J.-i. Matsuo, H. Kitagawa, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1250-1252; 'A New and One-Pot Synthesis of α,β -Unsaturated Ketones by Dehydrogenation of Various Ketones with N-tert-Butyl Phenylsulfinimidoyl Chloride'.
- [463] M. Raducan, R. Alam, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13050-13053; 'Palladium-Catalyzed Synthesis and Isolation of Functionalized Allylboronic Acids: Selective, Direct Allylboration of Ketones'.
- [464] T. M. Hansen, G. J. Florence, P. Lugo-Mas, J. Chen, J. N. Abrams, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57-59; 'Highly chemoselective oxidation of 1,5-diols to δ -lactones with TEMPO/BAIB'.
- [465] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977; 'A Versatile and Highly Selective Hypervalent Iodine (III)/2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxyl-Mediated Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds'.
- [466] C. Bisterfeld, 'Rationales Design der Acetaldehyd-abhängigen Aldolasen und deren Anwendung in der organischen Synthese', Dissertation, *Institut für Bioorganische Chemie* **2016**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [467] Y.-H. Lan, F.-R. Chang, J.-H. Yu, Y.-L. Yang, Y.-L. Chang, S.-J. Lee, Y.-C. Wu, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 487-490; 'Cytotoxic Styrylpyrones from *Goniothalamus amuyon*'.
- [468] Y.-H. Lan, F.-R. Chang, C.-C. Liaw, C.-C. Wu, M.-Y. Chiang, Y.-C. Wu, *Planta Med* **2005**, *71*, 153-159; 'Digoniodiol, Deoxygoniopypyrone A, and Goniofupyrone A: Three New Styryllactones from *Goniothalamus amuyon*'.
- [469] S. C. Semprebon, L. A. Marques, G. F. R. D'Epiro, E. A. de Camargo, G. N. da Silva, A. M. Niwa, F. Macedo Junior, M. S. Mantovani, *Toxicol. In Vitro* **2015**, *30*, 250-263; 'Antiproliferative activity of goniothalamine enantiomers involves DNA damage, cell cycle arrest and apoptosis induction in MCF-7 and HB4a cells'.
- [470] N. Boonmuen, N. Thongon, A. Chairoungdua, K. Suksen, W. Pompimon, P. Tuchinda, V. Reutrakul, P. Piyachaturawat, *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *791*, 455-464; '5-Acetyl goniothalamine suppresses proliferation of breast cancer cells via Wnt/ β -catenin signaling'.
- [471] J. I. Fletcher, M. Haber, M. J. Henderson, M. D. Norris, *Nat. Rev. Cancer* **2010**, *10*, 147; 'ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps'.
- [472] R. El-Awady, E. Saleh, A. Hashim, N. Soliman, A. Dallah, A. Elrasheed, G. Elakraa, *Front. Pharmacol.* **2016**, *7*, 535; 'The Role of Eukaryotic and Prokaryotic ABC Transporter Family in Failure of Chemotherapy'.
- [473] J. Weiss, A. Sauer, A. Frank, M. Unger, *Drug Metab. Dispos.* **2005**, *33*, 1580-1583; 'Extracts and Kavalactones of *Piper methysticum* G. Forst (Kava-Kava) inhibit P-glycoprotein *in vitro*'.
- [474] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698; 'The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis'.
- [475] J.-A. Funel, S. Abele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3822-3863; 'Industrial Applications of the Diels–Alder Reaction'.
- [476] Y. Zhang, Y. Tian, P. Xiang, N. Huang, J. Wang, J.-H. Xu, M. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9874-9882; 'A metal-free one-pot synthesis of benzo[c]chromen-6-ones from 3,4-dichlorocoumarins and butadienes using tandem photo-thermal-photo reactions'.
- [477] A. Saito, H. Yanai, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9439-9442; 'Bis-aluminated triflic amide promoted Diels–Alder reactions of α,β -unsaturated lactones'.

- [478] H. Yanai, A. Takahashi, T. Taguchi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12149-12159; 'Dimethylaluminum methide complex $\text{Tf}_2\text{CHAlMe}_2$: an effective catalyst for Diels-Alder reaction of α, β -unsaturated lactone derivatives with cyclopentadiene'.
- [479] Z. Liu, X. Lin, N. Yang, Z. Su, C. Hu, P. Xiao, Y. He, Z. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1877-1883; 'Unique Steric Effect of Geminal Bis(silane) To Control the High Exo-selectivity in Intermolecular Diels-Alder Reaction'.
- [480] T. Sambaiah, L.-P. Li, D.-J. Huang, C.-H. Lin, D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3663-3670; 'Highly Regio- and Stereoselective Cocyclotrimerization and Linear Cotrimerization of α, β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Alkynes Catalyzed by Nickel Complexes'.
- [481] A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. - Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414; 'Metal-Free, Noncovalent Catalysis of Diels-Alder Reactions by Neutral Hydrogen Bond Donors in Organic Solvents and in Water'.
- [482] K. Houk, R. Strozier, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094-4096; 'Lewis acid catalysis of Diels-Alder reactions'.
- [483] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217-220; 'H-Bonding Additives Act Like Lewis Acid Catalysts'.
- [484] Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature* **2003**, *424*, 146; 'Single enantiomers from a chiral-alcohol catalyst'.
- [485] A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336-1337; 'Axially Chiral Biaryl Diols Catalyze Highly Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reactions through Hydrogen Bonding'.
- [486] H. Liu, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023-6026; 'Enantioselective Direct Aza Hetero-Diels-Alder Reaction Catalyzed by Chiral Brønsted Acids'.
- [487] M. Tamiya, K. Ohmori, M. Kitamura, H. Kato, T. Arai, M. Oorui, K. Suzuki, *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13*, 9791-9823; 'General Synthesis Route to Benanomycin-Pradimicin Antibiotics'.
- [488] S. Fiorito, F. Epifano, V. A. Taddeo, S. Genovese, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2939-2942; 'Ytterbium triflate promoted coupling of phenols and propiolic acids: synthesis of coumarins'.
- [489] T. Ikeda, S. Yue, C. R. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5193-5199; 'Reductive, radical-induced cyclization of 5-hexenals as a biomimetic model of the chemistry of secologanin formation'.
- [490] A. Dieckmann, M. Breugst, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3237-3242; 'Zwitterions and Unobserved Intermediates in Organocatalytic Diels-Alder Reactions of Linear and Cross-Conjugated Trienamines'.
- [491] R. G. Iafe, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2679-2686; 'Intramolecular Hetero-Diels-Alder Reactions of Imine and Iminium Dienophiles: Quantum Mechanical Exploration of Mechanisms and Stereoselectivities'.
- [492] G. S. McGrady, J. F. C. Turner, R. M. Ibberson, M. Prager, *Organometallics* **2000**, *19*, 4398-4401; 'Structure of the Trimethylaluminum Dimer As Determined by Powder Neutron Diffraction at Low Temperature'.
- [493] M. B. Smith, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 31-49; 'The monomer-dimer equilibria of liquid aluminum alkyls: III. Trimethylaluminum: the monomer-dimer equilibria of liquid and gaseous trimethylaluminum and triethylaluminum'.
- [494] F. G. Bordwell, J. C. Branca, D. L. Hughes, W. N. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3305-3313; 'Equilibria involving organic anions in dimethyl sulfoxide and N-methylpyrrolidin-2-one: acidities, ion pairing, and hydrogen bonding'.

- [495] H. Wang, X.-H. Jia, J.-R. Chen, J.-Y. Wang, Y.-J. Li, *Oncol. Rep.* **2016**, *35*, 3659-3668; 'Osthole shows the potential to overcome P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human myelogenous leukemia K562/ADM cells by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway'.
- [496] M. Bielitz, 'Psymberin - Formalsynthese und Studien zu Derivaten eines marinen Zytotoxins', Dissertation, *Institut für Bioorganische Chemie* **2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [497] W. Hüttel, M. Müller, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 521-529; 'Regio- and Stereoselective Intermolecular Oxidative Phenol Coupling in Kotanin Biosynthesis by *Aspergillus Niger*'.
- [498] D. Drochner, W. Hüttel, M. Nieger, M. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 931-933; 'Unselective Phenolic Coupling of Methyl 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoate—A Valuable Tool for the Total Synthesis of Natural Product Families'.
- [499] M. Nakajima, I. Miyoshi, K. Kanayama, S.-i. Hashimoto, M. Noji, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264-2271; 'Enantioselective Synthesis of Binaphthol Derivatives by Oxidative Coupling of Naphthol Derivatives Catalyzed by Chiral Diamine-Copper Complexes'.
- [500] R. Nazir, A. J. Stasyuk, D. T. Gryko, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11104-11114; 'Vertically π -Expanded Coumarins: The Synthesis and Optical Properties'.
- [501] A. P. Tyurin, T. A. Efimenko, I. A. Prokhorenko, E. A. Rogozhin, I. A. Malanicheva, V. A. Zenkova, O. V. Efremenkova, V. A. Korshun, in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 55 (Ed.: R. Attaur), Elsevier, **2017**, 385-441.
- [502] C. D. Donner, M. Gill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 938-948; 'Pigments of fungi. Part 68.1 Synthesis and absolute configuration of thysanone'.
- [503] A. Frichert, P. G. Jones, T. Lindel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2916-2919; 'Enantioselective Total Synthesis of Terreumols A and C from the Mushroom *Tricholoma terreum*'.
- [504] D. Martinez-Solorio, M. P. Jennings, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4095-4104; 'Formal Synthesis of (–)-Neopeltolide Featuring a Highly Stereoselective Oxocarbenium Formation/Reduction Sequence'.
- [505] K. Tatsuta, A. Furuyama, T. Yano, Y. Suzuki, T. Ogura, S. Hosokawa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4036-4039; 'The first total synthesis and structural determination of TMC-264'.
- [506] Y. E. Lee, T. Cao, C. Torruellas, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6782-6785; 'Selective Oxidative Homo- and Cross-Coupling of Phenols with Aerobic Catalysts'.
- [507] K. Morimoto, K. Sakamoto, T. Ohshika, T. Dohi, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3716-3720; 'Organo-Iodine(III)-Catalyzed Oxidative Phenol–Arene and Phenol–Phenol Cross-Coupling Reaction'.
- [508] C. D. Donner, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 377-386; 'The divergent asymmetric synthesis of kalafungin, 5-epi-frenolicin B and related pyranonaphthoquinone antibiotics'.
- [509] J.-i. Matsuo, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2004**, *62*, 574-583; 'New Oxidations Using Sulfinimidoyl Chlorides'.
- [510] J.-Y. Wach, S. Güttinger, U. Kutay, K. Gademann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2843-2846; 'The cytotoxic styryl lactone goniothalamine is an inhibitor of nucleocytoplasmic transport'.
- [511] A. Kadlčíková, R. Hrdina, I. Valterová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279-1283; 'Simple and Fast Synthesis of New Axially Chiral Bipyridine N,N' - Dioxides for Highly Enantioselective Allylation of Aldehydes'.

- [512] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6305-6306; 'A New Palladium-Catalyzed Addition: A Mild Method for the Synthesis of Coumarins'.
- [513] S. M. Afzal, R. Pike, N. H. Rama, I. R. Smith, E. S. Turner, W. B. Whalley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 81-84; 'The chemistry of fungi. Part 74. Synthesis of (+/-)-5-butyl-6,8-dihydroxy-3-pentyl-3,4-dihydroisocoumarin'.
- [514] M. S. Islam, K. Ishigami, H. Watanabe, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1074-1079; 'Synthesis of (-)-mellein, (+)-ramulosin, and related natural products'.
- [515] N. Tan, Y. Tao, J. Pan, S. Wang, F. Xu, Z. She, Y. Lin, E. B. Gareth Jones, *Chem. Nat. Compd.* **2008**, *44*, 296-300; 'Isolation, structure elucidation, and mutagenicity of four alternariol derivatives produced by the mangrove endophytic fungus No. 2240'.
- [516] L. J. Baird, M. S. M. Timmer, P. H. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2271-2277; 'Total Synthesis of Aigialomycin D Using a Ramberg-Bäcklund/RCM Strategy'.
- [517] J. L. Banks, H. S. Beard, Y. Cao, A. E. Cho, W. Damm, R. Farid, A. K. Felts, T. A. Halgren, D. T. Mainz, J. R. Maple, R. Murphy, D. M. Philipp, M. P. Repasky, L. Y. Zhang, B. J. Berne, R. A. Friesner, E. Gallicchio, R. M. Levy, *J. Comput. Chem.* **2005**, *26*, 1752-1780; 'Integrated Modeling Program, Applied Chemical Theory (IMPACT)'.
- [518] S. R.-. MacroModel, S. , LLC, N. New York, **2017**.
- [519] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241; 'The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals'.
- [520] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104; 'A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu'.
- [521] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032-3041; 'A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics'.
- [522] R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 14556-14562; 'Use of Solution-Phase Vibrational Frequencies in Continuum Models for the Free Energy of Solvation'.
- [523] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297-3305; 'Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy'.
- [524] Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V; kompakt, Die Arzneimittelindustrie in Deutschland 2017'.
-