

Synthese von Naphthopyranonen als potenzielle Wirkstoffkandidaten

Frederike Weber



Synthese von Naphthopyranonen als potenzielle Wirkstoffkandidaten

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von
Frederike Weber
aus Bad Honnef

Düsseldorf, Februar 2026

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. Univ-Prof. Dr. Jörg Pietruszka
2. Univ-Prof. Dr. Thomas J.J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2026

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

Synthese von Naphthopyranonen als potenzielle Wirkstoffkandidaten

Frederike Weber

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

Band 57

ISSN 3054-2197

ISBN 978-3-95806-975-6

Synthese von Naphthopyranonen als potenzielle Wirkstoffkandidaten

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Frederike Weber

aus Bad Honnef

Düsseldorf, Februar 2026

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek.
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte Bibliografische Daten
sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

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

Referent: Prof. Dr. Jörg Pietruszka

Korreferent: Prof. Dr. Thomas J.J. Müller

Tag der mdl. Prüfung: 05.02.2026

Herausgeber: Prof. Jörg Pietruszka

Umschlaggestaltung: Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH

Druck: Grafische Medien, Forschungszentrum Jülich GmbH

Copyright: Forschungszentrum Jülich 2026

Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
im Forschungszentrum Jülich, Band 57

D 61 (Diss. Düsseldorf, Univ., 2026)

ISSN 3054-2197

ISBN 978-3-95806-974-9 (Print)

ISBN 978-3-95806-975-6 (E-Book)

Vollständig frei verfügbar über das Publikationsportal des Forschungszentrums Jülich (JuSER)
unter www.fz-juelich.de/zb/openaccess.



This is an Open Access publication distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/),
which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

VERÖFFENTLICHUNGEN

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

Publikationen

F. Weber, A. Weber, L. Schmitt, I. Lechtenberg, J. Greb, B. Henßen, S. Wesselborg, J. Pietruszka, *Eur. Chem. J.* **2024**, *30*, e202400559; 'From the Total Synthesis of Semi-Viriditoxin, Semi-Viriditoxic Acid and Dimeric Naphthopyranones to their Biological Activities in Burkitt B Cell Lymphoma'.^[1]

Abschluss- und Praktikumsarbeiten

Alexandra Stan, Bachelorarbeit, Fachhochschule Aachen, 2019; 'Studien zur chemoenzymatischen Synthese von Allylborreagenzien'.^[2]

Sascha Alexander Malaczynski, Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2020; 'Studien zur Synthese funktionalisierter Naphthopyranone'.^[3]

Nadiia Pozhydaieva trug im Rahmen des Praktikumsmoduls Naturstoffsynthese Ergebnisse bei.

Die entsprechenden Arbeiten wurden unter Weisung der Autorin durchgeführt und sind im Text kenntlich gemacht.

INHALTSVERZEICHNIS

Kurzzusammenfassung	I
Abstract	II
1. Einleitung	1
1.1 Gesellschaftlicher Kontext	1
1.2 Arzneimittelresistenzen	1
1.2.1 Chemotherapeutikaresistenz	1
1.2.2 Antibiotikaresistenz	3
1.2.3 Arzneimittel der Zukunft	5
1.3 Naturstoffchemie und auf Naturstoffen basierende Medikamente	5
1.4 Motivation und Zielsetzung	9
2. Kenntnisstand	11
2.1 Kinetisch enzymatische Racematspaltung	11
2.1.1 Entwicklung der Racematspaltung	11
2.1.2 Wichtige Kenngrößen und kinetische Berechnungen	11
2.1.3 Kinetisch enzymatische Spaltung von primären Alkoholen	13
2.2 α,β -ungesättigte δ -Lactone	17
2.2.1 Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese	17
2.2.2 Möglichkeiten der chemischen Synthese	29
2.2.3 Biologische Aktivität der Lactone	33
2.3 Naphthopyranone	36
2.3.1 Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese	36
2.3.2 Chemische Synthese	39
2.3.2.1 Chemische Synthese von Viriditoxin (15), semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14)	45
2.3.3 Biologische Aktivität von Naphthopyranonen	49
2.3.3.1 Biologische Aktivität von Viriditoxin (15), semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14)	49
3. Ergebnisse und Diskussion	51
3.1 Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone	51
3.1.1 „Diol“-Weg	51
3.1.1.1 „Diol“-Synthese	52
3.1.1.2 Synthese des chiralen Auxiliars	53

3.1.1.3 Trennung der Diastereomere mit Hilfe von Enzymen	56
3.1.1.3.1 Enzymatisch kinetische Spaltung durch Hydrolyse	57
3.1.1.3.1.1 Hydrolyse mit CAL-B	58
3.1.1.3.1.2 Enzymscreening	60
3.1.1.3.2 Enzymatisch kinetische Spaltung durch Acylierung	62
3.1.1.3.2.1 Acylierung im organischen System	63
3.1.1.3.2.2 Acylierung im biphasischen System	64
3.1.1.4 Allyladdition und oxidative Lactonisierung	67
3.1.1.5 Kurzzusammenfassung „Diol“-Weg	69
3.1.2 Ghosez-Cyclisierung ^[149, 150]	70
3.1.3 Grubbs-Ringschlussmetathese ^[151]	78
3.1.4 Kurzzusammenfassung Lacton-Synthese	81
3.2 Synthese der Naphthopyranone	82
3.2.1 Synthese der <i>Michael</i> -Donoren	82
3.2.2 Naphthopyranon-Synthese mittels Domino- <i>Michael-Dieckmann</i> -Reaktion	86
3.2.2.1 Synthese von semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14)	98
3.2.3 Kurzzusammenfassung Naphthopyranone	107
3.3 Synthese der Dimere	108
3.3.1 Oxidative Kupplung	108
3.3.2 Domino- <i>Michael-Dieckmann</i> -Reaktion am dimeren Donor	108
3.3.3 Kurzzusammenfassung Dimere	117
3.4 Biologische Aktivität der Naphthopyranone und Dimere	118
4. Zusammenfassung	128
5. Ausblick	137
5.1 Enzymatisch kinetische Racematspaltung der Homoallylalkohole 16a und 16b	137
5.1.1 Anpassung der Versuchsbedingungen und genauere Betrachtung der Hydrolyse der acylierten Homoallylalkohole 134a und 134b	137
5.1.2 Enzymatisch kinetische Racematspaltung im präparativen Maßstab	138
5.2 Klick-Reaktion am Linker des funktionalisierten Naphthopyranons 172f	139
5.3 Enzymatische oxidative Biarylkupplung der Naphthopyranone zum atropselektiven Aufbau der Homo-Dimere	140
5.4 Totalsynthese von semi-Talaroderxin C (195) und Talaroderxin C (196)	141
6. Experimenteller Teil	144
6.1 Materialien und Methoden	144
6.1.1 Analytische Verfahren	144
6.1.1.1 ¹ H-NMR-Spektroskopie	144

6.1.1.2 ^{13}C -NMR-Spektroskopie	144
6.1.1.3 Massenspektrometrie (MS).....	145
6.1.1.4 Infrarotspektroskopie (IR)	145
6.1.1.5 Polarimetrie.....	145
6.1.1.6 Schmelzpunkte.....	145
6.1.2 Chromatographische Verfahren.....	146
6.1.2.1 Säulenchromatographie	146
6.1.2.2 Dünnschichtchromatographie (DC).....	146
6.1.2.3 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC).....	147
6.1.2.4 Gaschromatographie (GC).....	147
6.1.3 Präparative Methoden und Reagenzien	148
6.1.3.1 Chemikalien.....	148
6.1.3.2 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln	148
6.1.3.3 Präparative Methoden.....	148
6.2 Synthesevorschriften	149
6.2.1 Synthese der Lactone.....	149
6.2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift A: Acetylierung der Homoallylkohole 16	149
6.2.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift B: <i>Ghosez</i> -Cyclisierung	149
6.2.1.3 Darstellung von 1-Dimethoxymethyl-4-methoxybenzol (125)	150
6.2.1.4 Darstellung von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-Dimethyl-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat (126).....	150
6.2.1.5 Darstellung von [(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(4'-Methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4,5-diyl]bis(diphenylmethanol) (129).....	151
6.2.1.6 Darstellung von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Bis(methoxydiphenylmethyl)-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (130)	152
6.2.1.7 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-Hydroxy-1,4-dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2-yl-4-methoxybenzoat (131)	152
6.2.1.8 Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (17a)	153
6.2.1.9 Darstellung von <i>tert</i> -Butyldimethyl(prop-2'-in-1'-yloxy)silan (133)	154
6.2.1.10 Darstellung von ((<i>E</i>)-4-((4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-4'',5''-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1'',3'',2''-dioxaborolan-2''-yl)but-2'-en-1'-yl)oxy(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (123a)	155
6.2.1.11 Darstellung von {[(<i>E</i>)-4-((4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-4'',5''-Bis(bis(<i>p</i> -fluorphenyl)(methoxy)methyl)-1'',3'',2''-dioxaborolan-2''-yl)but-2'-en-1'-yl]oxy}(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (123b)	156
6.2.1.12 Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-2-[(4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-4',5'-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-but-3-en-1-ol [(<i>R</i>)-16a und (<i>S</i>)-16a]	157
6.2.1.13 Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-2-{(4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-4',5'-Bis[di(<i>p</i> -fluorphenyl)methoxymethyl]-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-but-3-en-1-ol [(<i>R</i>)-16b und (<i>S</i>)-16b].....	159

6.2.1.14 Darstellung von (R)- und (S)-2-[(4''R,5''R)-4',5'-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1'',3'',2''-dioxaborolan-2'-yl]-but-3'-en-1'-ylacetat [(R)-134a und (S)-134a]	161
6.2.1.15 Darstellung von (R)- und (S)-2-{(4''R,5''R)-4'',5''-Bis[di(p-fluorphenyl)methoxymethyl]-1'',3'',2''-dioxaborolan-2'-yl]-but-3'-en-1'-ylacetat [(R)-134b und (S)-134b]	162
6.2.1.16 Allgemeine Arbeitsvorschrift C: Enzymatische Hydrolyse	163
6.2.1.16.1 Enzymscreening für die Hydrolyse	163
6.2.1.17 Allgemeine Arbeitsvorschrift D: Enzymatische Acylierung	164
6.2.1.17.1 Acylierung im organischen System	164
6.2.1.17.2 Acylierung im biphasischen System	164
6.2.1.18 Darstellung von 3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]propan-1-ol (144)	167
6.2.1.19 Darstellung von 3-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal (18c)	167
6.2.1.20 Darstellung von (R,Z)-7-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]hept-2-en-1,5-diol [(R)-145]	168
6.2.1.21 Darstellung von (S,Z)-7-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]hept-2-en-1,5-diol [(S)-145]	169
6.2.1.22 Darstellung von (3'-Methyloxetan-3'-yl)methyl-4-methyltosylat (150)	170
6.2.1.23 Darstellung von 3-(Phenylsulfonyl)propionsäure (148)	171
6.2.1.24 Darstellung von (3'-Methyloxetan-3'-yl)methyl-3-(phenylsulfonyl)propanoat (151)	171
6.2.1.25 Darstellung von 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (20)	172
6.2.1.26 Darstellung von (R)- und (S)-2-Brombernsteinsäure [(R)-117 und (S)-117]	173
6.2.1.27 Darstellung von (R)-tert-Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silan [(R)-19c]	174
6.2.1.28 Darstellung von (S)-tert-Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silan [(S)-19c]	175
6.2.1.29 Darstellung von (S)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(S)-19d]	176
6.2.1.30 Darstellung von 2-Pentyloxiran (rac-19b)	177
6.2.1.31 Kinetische Racematspaltung zu (S)-2-Pentyloxiran [(S)-19b]	177
6.2.1.32 Kinetische Racematspaltung zu (R)-2-Pentyloxiran [(R)-19b]	178
6.2.1.33 Darstellung von 1-[(But-3''-en-1''-yloxy)methyl]-4-methoxybenzol (152d)	178
6.2.1.34 Darstellung von 2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran (rac-19d)	179
6.2.1.35 Kinetische Racematspaltung zu (S)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(S)-19d]	180
6.2.1.35.1 Charakterisierung von (R)- und (S)-4-[(4'-Methoxybenzyl)oxy]butan-1,2-diol [(R)-154d und (S)-154d]	180
6.2.1.36 Kinetische Racematspaltung zu (R)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(R)-19d]	181
6.2.1.37 Reepoxidierung zu (S)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(S)-19d]	182

6.2.1.38 Darstellung von (But-3'-en-1'-yloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (152c)	182
6.2.1.39 Darstellung von <i>tert</i> -Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silan (<i>rac</i> - 19c)	183
6.2.1.40 Kinetische Racematspaltung zu (<i>R</i>)- <i>tert</i> -Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silane [(<i>R</i>)- 19c]	183
6.2.1.41 Kinetische Racematspaltung zu (<i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silane [(<i>S</i>)- 19c]	184
6.2.1.42 Darstellung von 1-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]hex-5-en-3-ol (<i>rac</i> - 157c)	184
6.2.1.43 Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]hex-5-en-3-ol [(<i>R</i>)- 157c und (<i>S</i>)- 157c]	185
6.2.1.44 Darstellung von <i>rac</i> -, (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-1'-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]hex-5'-en-3'-yl-acrylat [<i>rac</i> - 21c , (<i>R</i>)- 21c und (<i>S</i>)- 21c]	186
6.2.1.45 Ghosez-Cyclisierung zu (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-6-Pentyl-5,6-dihydropyran-2-on (Massoialacton) [(<i>R</i>)- 11b und (<i>S</i>)- 11b]	187
6.2.1.46 Ghosez-Cyclisierung zu (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on (Parasorbinsäure) [(<i>R</i>)- 11a und (<i>S</i>)- 11a]	188
6.2.1.47 Ghosez-Cyclisierung zu (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-6-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on [(<i>R</i>)- 11d und (<i>S</i>)- 11d]	189
6.2.1.48 Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-6-{2'-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on [(<i>R</i>)- 11c und (<i>S</i>)- 11c]	190
6.2.1.49 Darstellung von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-6-{2'-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on [(<i>R</i>)- 11c und (<i>S</i>)- 11c]	191
6.2.1.50 Darstellung von <i>rac</i> -, (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-6-{2'-[(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on [<i>rac</i> - 11c , (<i>R</i>)- 11c und (<i>S</i>)- 11c]	191
6.2.2 Synthese der Naphthopyranone	192
6.2.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	192
6.2.2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift E: Domino-Michael-Dieckmann Reaktion	192
6.2.2.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift F: Methylierung	192
6.2.2.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift G: EOM-Entschützung	192
6.2.2.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift H: Dimerisierung	193
6.2.2.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift I: TBS-Entschützung	193
6.2.2.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift J: TEMPO-Oxidation mit nachfolgender Pinnick-Oxidation ^[350]	193
6.2.2.2 Darstellung von 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22a)	194
6.2.2.3 Darstellung von 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22f)	195
6.2.2.4 Darstellung von 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (Sparassol) (22g)	196
6.2.2.5 Darstellung von 2-(Ethoxymethoxy)-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22j)	197

6.2.2.6 Darstellung von 2-Isopropoxy-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22k)	198
6.2.2.7 Darstellung von 2-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22l)	199
6.2.2.8 Darstellung von 4-(Ethoxymethoxy)-2-hydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22h)	200
6.2.2.9 Darstellung von 4-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22m)	201
6.2.2.10 Darstellung von 4-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-2-hydroxy-methylbenzoesäuremethylester (22i)	202
6.2.2.11 Darstellung von 4-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-2-(ethoxymethoxy)-6-methylbenzoesäuremethylester (22n)	203
6.2.2.12 Darstellung von 10-Hydroxy-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (121f)	204
6.2.2.13 Darstellung von 10-Hydroxy-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (121f)	204
6.2.2.14 Darstellung von 7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (165f)	205
6.2.2.15 Darstellung von 9-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (166f)	206
6.2.2.16 Darstellung von 9-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-10-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (167f)	207
6.2.2.17 Darstellung von 7-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (168f)	208
6.2.2.18 Darstellung von (R)- und (S)-7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [(R)-165b und (S)-165b]	209
6.2.2.19 Darstellung von (R)- und (S)-10-Hydroxy-3-(2'-hydroxyethyl)-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [(R)-121e und (S)-121e]	210
6.2.2.20 Darstellung von rac-, (R)- und (S)-3-{2'-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-10-hydroxy-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [rac-121c, (R)-121c und (S)-121c]	211
6.2.2.21 Darstellung von (R)- und (S)-3-{2'-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-9-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [(R)-166c und (S)-166c]	212
6.2.2.22 Darstellung von (R)- und (S)-3-{2'-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-10-hydroxy-9-isopropoxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [(R)-176c und (S)-176c]	213
6.2.2.23 Darstellung von 7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (174f)	214
6.2.2.24 Darstellung von 10-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9-(ethoxymethoxy)-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (171f)	215

6.2.2.25 Darstellung von (R)- und (S)-7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [(R)-174b und (S)-174b]	216
6.2.2.26 Darstellung von 7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (175f)	217
6.2.2.27 Darstellung von (R)- und (S)-7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [(R)-175b und (S)-175b]	218
6.2.2.28 Darstellung von 7-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9,10-dihydroxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (169f)	219
6.2.2.29 Darstellung von 10-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (172f)	220
6.2.2.30 Darstellung von 9,10-Dihydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (170f)	221
6.2.2.31 Darstellung von 7,9,10-Trihydroxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (76f)	222
6.2.2.32 Darstellung von 9-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (12j) und 9,10-Bis[(6'/6''-chlorhexyl)oxy]-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (173f)	223
6.2.2.33 Darstellung von (3S,3'S)-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 [(3S,3'S)-23b]	224
6.2.2.34 Darstellung von (3R,3'R)-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 [(3R,3'R)-23b]	226
6.2.2.35 Darstellung von rac-, (R)- und (S)-10-Hydroxy-3-(2'-hydroxyethyl)-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [rac-121e, (R)-121e und (S)-121e]	227
6.2.2.36 Darstellung von (R)- und (S)-9,10-Dihydroxy-3-(2'-hydroxyethyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [(R)-170e und (S)-170e]	228
6.2.2.37 Darstellung von (R)- und (S)-10-Hydroxy-3-(2'-hydroxyethyl)-9-isopropoxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [(R)-176e und (S)-176e]	229
6.2.2.38 Darstellung von rac-, (R)- und (S)-2-(10'-Hydroxy-7',9'-dimethoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-3'-yl)essigsäure [rac-121h, (R)-121h und (S)-121h]	230
6.2.2.39 Darstellung von (R)- und (S)-2-(10'-Hydroxy-9'-isopropoxy-7'-methoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-3'-yl)essigsäure [(R)-176h und (S)-176h]	231
6.2.2.39.1 (R)-2-(5'-Chlor-10'-hydroxy-9'-isopropoxy-7'-methoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-3'-yl)essigsäure [(R)-177h]	232
6.2.2.40 Darstellung von (R)- und (S)-2-(10'-Hydroxy-7'-methoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-3'-yl)essigsäure (semi-Viriditoxinsäure) [(R)-14 und (S)-14]	233
6.2.2.41 Darstellung von rac-2-(10''-Hydroxy-7'',9''-dimethoxy-1''-oxo-3'',4''-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-3''-yl)essigsäuremethylester (rac-121i)	234
6.2.2.42 Darstellung von (R)- und (S)-2-(9'',10''-dihydroxy-7''-methoxy-1''-oxo-3'',4''-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-3''-yl)essigsäuremethylester (semi-Viriditoxin) [(R)-13 und (S)-13]	235

6.2.2.43 Darstellung von <i>rac</i> -2-(9'',10''-dihydroxy-7''-methoxy-1''-oxo-3'',4''-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]isochromen-3''-yl)essigsäuremethylester (semi-Viriditoxin) (<i>rac</i> -13)	236
6.2.2.44 Darstellung von 3-(10'-Hydroxy-7',9'-dimethoxy-1'-oxo-3',4',4'a,5'-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]isochromen-6'-yl)-4,6-dimethoxy-2-methylbenzoesäurephenylester (182)	237
6.2.2.45 Darstellung von 3-(10'-Hydroxy-7',9'-dimethoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]isochromen-6'-yl)-4,6-dimethoxy-2-methylbenzoesäurephenylester (183)	238
7. Abkürzungen	240
8. Literaturverzeichnis	243
9. Formelregister	266
10. Spektrenanhang	A
11. Erklärung	VVV
12. Danksagung	WWW

KURZZUSAMMENFASSUNG

Naturstoffe sind ursprünglich in Organismen produzierte Verbindungen. Die meisten Naturstoffe stellen aufgrund ihrer pharmakologisch wertvollen Wirkung, aber geringen Verfügbarkeit aus Organismen, interessante Syntheseziele dar. Zu diesen Naturstoffen zählen z. B. Naphthopyranone. Häufig ist für die dimeren Naphthopyranone die biologische Aktivität bekannt, während für die synthetisch einfacher zugänglichen Monomere diese Information bis dato fehlt. Deshalb beschäftigt sich diese Arbeit mit der Synthese der monomeren Naturstoffe semi-Viriditoxin und semi-Viriditoxinsäure sowie deren Derivate und Dimere. Für den zugehörigen dimeren Naturstoff Viriditoxin ist eine antibiotische und zytotoxische Wirkung bekannt. Jedoch wurde für die Monomere bislang keine biologische Aktivität berichtet, sodass diese im Anschluss an die Synthese in einer Struktur-Wirkungsbeziehungs-Studie evaluiert werden sollte.

Ein Schlüsselbaustein in der Synthese der Naphthopyranone sind (enantiomerenreine) α,β -ungesättigte δ -Lactone. Diese konnten über drei unterschiedliche Wege zugänglich gemacht werden. Im ersten Weg, dem sogenannten „Diol“-Weg, wurden die Lactone mit Hilfe eines chiralen Auxiliars und anschließender Synthesesequenz aus Allyladdition und Oxidation dargestellt. Die größte Herausforderung auf diesem Weg war die Diastereomerentrennung des Allylreagenzes, welches mit großem Zeit- und Ressourcenaufwand chromatographisch getrennt werden konnte, wohingegen der Versuch einer kinetisch, enzymatischen Diastereomerentrennung erfolglos blieb. Im zweiten Weg fand die *Ghosez*-Cyclisierung Anwendung, bei der zuvor mittels kinetischer Racematspaltung dargestellte Oxirane mit dem *Ghosez*-Reagenz umgesetzt wurden, um die Lactone zu erhalten. Allerdings war dieser Weg aufgrund der sauren Reaktionsbedingungen nicht für alle Derivate geeignet. Als letzter Weg kam die *Grubbs*-Ringschlussmetathese zum Einsatz. Hier wurde ebenfalls von enantiomerenreinen Oxiranen ausgegangen. Alle drei Wege lieferten die Lactone mit sehr guter Enantiomerenreinheit.

Um die Naphthopyranone zu erhalten, wurden die Lactone in einer *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion mit ebenfalls zuvor synthetisierten Orsellinaten umgesetzt. Für die Synthese der Naturstoffe musste anschließend noch eine Reaktionssequenz aus Entschützungen, Oxidationen und Veresterung durchgeführt werden. Bevor die Derivate mit einfachen alkylierten Seitenketten mit Hilfe von $\text{VO}(\text{acac})_2$ dimerisiert werden konnten, mussten Schutzgruppenreaktionen durchgeführt werden. Außerdem wurde an einem an der Lactoneinheit nicht substituierten Naphthopyranon versucht, einen Linker selektiv an die Hydroxygruppen einzubringen.

Die so erhaltenen monomeren und dimeren Naphthopyranone, sowie kommerziell erhältliches Viriditoxin wurden in einer Struktur-Wirkungsbeziehungs-Studie zur Zytotoxizität in Burkitt-B-Lymphomzellen (Ramos) untersucht. Dabei erwies sich die dimere Struktur als entscheidend für die biologische Aktivität. Nur die dimeren Naphthopyranone zeigten zytotoxische und apoptotische Aktivität, während die Monomere keinerlei Aktivität aufwiesen.

ABSTRACT

Natural products are compounds found in organisms. Most natural products are interesting targets for synthesis due to their pharmacologically valuable effect but low availability from organisms. These natural substances include naphthopyranones, for example. Dimeric naphthopyranones are known to be biologically active, whereas this information is still elusive for the monomers, which are easier to synthesize. Therefore, this work deals with the synthesis of the monomeric natural products semi-*viriditoxin* and semi-*viriditoxic acid* as well as their derivatives and dimers. An antibiotic and cytotoxic effect is known for the corresponding dimeric natural product *viriditoxin*. However, no biological activity is known for the monomers, so that this should be evaluated in a structure-activity relationship study following the synthesis.

A key building block in the synthesis of naphthopyranones are (enantiomerically pure) α,β -unsaturated δ -lactones. These have been made accessible via three different routes. In the first route, the so-called "diol" route, the lactones were synthesized using a chiral auxiliary and a subsequent synthesis sequence of allyl addition and oxidation. The greatest challenge in this pathway was the diastereomer separation of the allyl reagent, which can be separated chromatographically with great expenditure of time and resources, whereas the attempt at kinetic, enzymatic diastereomer separation was unsuccessful. In the second method, *Ghosez* cyclization was used, in which oxiranes, which were previously obtained in enantiomerically pure form via a kinetic resolution, were reacted with the *Ghosez* reagent to form the lactones. However, this route was not suitable for all derivatives due to the acidic reaction conditions. The last route used was *Grubbs* ring closure metathesis. Here, too, enantiomerically pure oxiranes were utilized. All three routes yielded the lactones with very good enantiomeric purity.

To obtain the naphthopyranones, the lactones were reacted with previously synthesized *orsellinates* in a *Domino-Michael-Dieckmann* reaction. A reaction sequence consisting of deprotection, oxidation and esterification then had to be carried out to synthesize the natural products. Before the derivatives with simple alkylated side chains could be dimerized with $\text{VO}(\text{acac})_2$, protecting group reactions had to be carried out. In addition, an attempt was made to selectively introduce a linker to the hydroxy groups on a naphthopyranone that was not substituted on the lactone unit.

The resulting monomeric and dimeric naphthopyranones, as well as commercially available *viriditoxin*, were investigated in a structure-activity relationship study on cytotoxicity in Burkitt B lymphoma cells (Ramos). The dimeric structure was found to be crucial for the biological activity. Only the dimeric naphthopyranones showed cytotoxic and apoptotic activity, whereas the monomers did not display any activity at all.

1. EINLEITUNG

1.1 Gesellschaftlicher Kontext

Heutzutage stellen Krebserkrankungen in der westlichen Welt die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Insgesamt sind 60 % aller Todesfälle auf diese beiden Ursachen zurückzuführen.^[4,5] Seit Beginn der 1970er Jahre hat sich die Anzahl der in Deutschland diagnostizierten Krebsneuerkrankungen fast verdoppelt. Ein Grund dafür ist der demografische Wandel und somit die immer älter werdende Bevölkerung.^[6] Vor allem seit Anfang der 1990er Jahre ist ein Rückgang der Krebssterblichkeit durch die permanente Weiterentwicklung der präventiven, therapeutischen und nachsorgenden Maßnahmen und damit ein Anstieg der Lebenserwartung zu beobachten.^[5, 6] Um diesen Trend beizubehalten sind in den letzten Jahren die Investitionen und die Zahl der Projekte zur Entwicklung neuer Krebstherapien weiter gestiegen.^[7, 8] Allerdings haben sich zwischen 1999 und 2021 auch die Ausgaben für Arzneimittel in Deutschland mehr als verdoppelt.^[9]

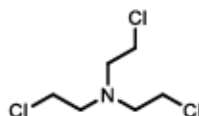
Außerdem müssen immer wieder neue Therapiemöglichkeiten entwickelt werden, da es immer wieder zur Entwicklung von Arzneimittelresistenzen kommt, wobei die größte Gefahr von mikrobiellen Resistenzen gegenüber Antibiotika ausgeht.^[10, 11] Auch konventionelle Therapien gegen verschiedene Krebserkrankungen^[11] und HIV^[12, 13] sind von Resistenzbildungen betroffen, sodass auch für diese Erkrankungen neue Therapiemöglichkeiten benötigt werden. Daher ist die Erforschung von Wirk- und Resistenzmechanismen, sowie neuer Pharmazeutika von weltweiter Relevanz.

1.2 Arzneimittelresistenzen

Das Weltwirtschaftsforum veröffentlicht jährlich einen *Global Risks Report*. In der diesjährigen Ausgabe beschreiben sie, wie auch in den Jahren zuvor, dass eines der Hauptrisiken für den Rückgang des wirtschaftlichen Wachstums, sowie für die Mortalität der Bevölkerung die Resistenzbildung von Parasiten, Bakterien, Pilzen oder Viren gegenüber den aktuell zugelassenen Arzneimitteln ist.^[12] Diese Arzneimittelresistenzen können für den Patienten einen längeren stationären Aufenthalt im Krankenhaus oder sogar den Tod bedeuten. Außerdem entstehen durch die Arzneimittelresistenzen für das Gesundheitssystem immer höhere Kosten.^[10] Daher besteht in der medizinischen Forschung ein großes Interesse daran, den Mechanismus der Resistenzbildung zu verstehen, um neue Resistenzbildungen vermeiden zu können und neue Therapien zu etablieren.

1.2.1 Chemotherapeutikaresistenz

Die Ära der modernen Chemotherapie begann mit der Entdeckung von Stickstoff-Senfgas (1), ein chemischer Kampfstoff, welcher im ersten Weltkrieg eingesetzt wurde und 1946 als erstes Chemotherapeutikum zur Behandlung verschiedener Tumore zugelassen und verwendet wurde.^[14-21]



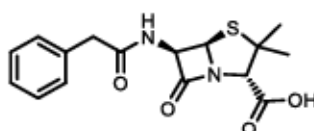
Stickstoff-Senfgas (1)

Abbildung 1: Strukturformel von Stickstoff-Senfgas (1).

Wobei der Begriff Chemotherapie bereits zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts von *Paul Ehrlich* geprägt und als Einsatz von Chemikalien zur Behandlung von Krankheiten definiert wurde.^[19, 22] Allerdings bildeten sich im Laufe der Zeit Resistenzen gegenüber nahezu allen Chemotherapeutika.^[23] Die Resistenz gegen Chemotherapeutika lässt sich in zwei große Kategorien einteilen: intrinsische und erworbene Resistenz. Intrinsische Resistenz bedeutet, dass vor der Behandlung mit dem Chemotherapeutikum in den Tumorzellen bereits resistenzvermittelnde Faktoren vorhanden sind, die die Therapie unwirksam machen. Eine erworbene Resistenz gegen Chemotherapeutika hingegen kann sich während der Behandlung von Tumoren, welche ursprünglich auf die Therapie ansprachen, entwickeln.^[24, 25] Es gibt verschiedene Möglichkeiten für die Entstehung der erworbenen Resistenz. Diese kann durch Mutationen während der Therapie, da durch die Gabe von Chemotherapeutika der Selektionsdruck erhöht wird, sowie durch verschiedene andere adaptive Reaktionen verursacht werden. Zu diesen zählen die erhöhte Expression des therapeutischen Ziels oder die Aktivierung der Überlebenswege und die Inaktivierung der Apoptose (programmierter Zelltod).^[24-30] Außerdem kann die erworbene Chemotherapeutikaresistenz durch alternative Kompensationswege, wie die Inaktivierung des Chemotherapeutikums, verringerte Akkumulation des Arzneimittels in der Zelle sowie den erhöhten Export hervorgerufen werden.^[14, 24, 25, 30-34] Obwohl der genaue Importmechanismus von verschiedenen Chemotherapeutika noch nicht geklärt ist, konnte in Studien bereits gezeigt werden, dass z. B. der Folsäuretransporter 1 von Folsäuresynthese-Inhibitoren genutzt wird, um in die Zelle aufgenommen zu werden.^[35, 36] Durch Mutationen kann dieser inaktiviert werden und die Zelle ist resistent gegenüber diesem Arzneimittel.^[37, 38] P-gp (P-Glycoprotein) und MRP (*multi-drug resistance protein*) sind zwei der bekanntesten ABC (*ATP-binding cassette*)-Transporter die für den erhöhten Export der Chemotherapeutika aus der Zelle und somit für das Scheitern vieler Therapien verantwortlich sind.^[29, 30, 32, 39-42] Die häufig vorkommende Heterogenität der Tumorzellen innerhalb eines Tumors stellt ein weiteres Problem bei der Behandlung dar.^[43, 44] Als Heterogenität wird in diesem Fall die Existenz von Tumorzellen identischen Ursprungs, die sich z. B. aufgrund von Mutationen zu verschiedenen Phäno- und Genotypen differenziert haben und zeitgleich in einem Tumor vorliegen, bezeichnet. Diese einzelnen Krebssubpopulationen können sich gegenseitig in ihrem Wachstum, ihrer Immunogenität, ihrer Metastasierung, ihrer Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika sowie ihrer klonalen Stabilität beeinflussen und entsprechend unterschiedlich auf Medikation ansprechen.^[45-47] Bei der Entwicklung neuer, zielgerichteter Medikamente stellen alle zuvor genannten Resistenzmechanismen eine Herausforderung dar.

1.2.2 Antibiotikaresistenz

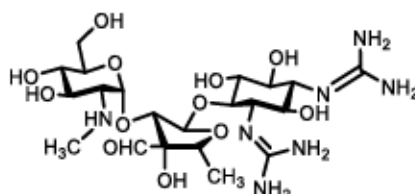
Die Entdeckung von Penicillin (2) durch *Fleming* 1928 gilt als Meilenstein der Medizingeschichte.^[48] Penicillin (2) gehört zur Gruppe der β -Lactam-Antibiotika und kann aus dem Schimmelpilz *Penicillium notatum* isoliert werden. In den Jahren nach seiner Entdeckung und vor allem während des zweiten Weltkriegs konnten durch die Gabe von Penicillin (2) viele Menschenleben gerettet werden. Daher wurde *Fleming* 1945 für die Entdeckung von Penicillin (2) mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet. Bereits in seiner Nobelpreisrede warnte *Fleming* davor, dass Bakterien Resistenzen gegenüber Penicillin (2) ausbilden können, welche zu dieser Zeit bereits im Menschen nachgewiesen wurden.^[49, 50] Krankheiten, die durch Gram-positive Bakterien hervorgerufen werden, können mit dem Schmalband-Antibiotikum Penicillin (2) behandelt werden, wohingegen Gram-negative Bakterien eine intrinsische Resistenz aufweisen.



Penicillin G (2)

Abbildung 2: Strukturformel von Penicillin G (2).

Ein weiterer Erfolg stellte sich somit 1943 mit der Entdeckung von Streptomycin (3) ein, welches eine erfolgreiche Therapie gegen die Lungenerkrankung Tuberkulose ermöglicht, die durch *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufen wird.^[51] Die Zeit zwischen 1940 und 1970 wird als goldene Ära der Antibiotika bezeichnet, da in diesen Jahren die meisten Antibiotika entdeckt und für den Markt zugelassen wurden. Jedoch entwickelten sich sehr schnell Resistenzen und heutzutage sind mehr als 70 % der pathogenen Bakterien resistent gegen mindestens ein Antibiotikum. Nach dieser Zeit ebte die Entwicklung neuer Antibiotika sehr schnell ab, was zunehmend zu einem Problem im klinischen Alltag wird. Einerseits werden dringend neue Targets für Antibiotika benötigt und gleichzeitig sind die Kosten für die Entwicklung neuer Antibiotika durch die bereits grassierenden Resistenzen massiv gestiegen.^[10, 52-56]



Streptomycin (3)

Abbildung 3: Strukturformel von Streptomycin (3).

Bei der Wirkweise von Antibiotika wird zwischen bakterizid, also dem töten des Bakteriums ohne Lyse, bakteriolytisch, also dem töten der Bakterienzelle durch Lyse, und bakteriostatisch, also der

Verhinderung der Reproduktion und des Wachstums der Bakterien, unterschieden. Diese Wirkung wird meist dadurch hervorgerufen, dass die Permeabilität der Zellwand verändert wird oder essentielle bakterielle Funktionen, wie z. B. Replikation, Transkription, Zellwandsynthese oder Proteinbiosynthese beeinträchtigt werden.^[57] Es können unterschiedliche Gründe für die Resistenz gegen Antibiotika vorliegen, wobei auch hier generell zwischen intrinsischer und erworbener Resistenz unterschieden wird.^[54, 58-61] Bei der intrinsischen Resistenz fehlt dem Bakterium die charakteristische Zielstruktur für die Bindung des Antibiotikums.^[60] Die erworbene Resistenz, welche auf Umwelteinflüsse oder Langzeitexpositionen zurückzuführen ist, lässt sich in vier Kategorien einteilen: hierzu zählen vermehrter Efflux,^[52, 58-64] verringerte Wirkstoffaufnahme, Wirkstoffinaktivierung und Veränderung der Zielfunktion.^[52, 65] Bei den beiden erst genannten Kategorien wird eine Akkumulation des Antibiotikums in der Zelle verhindert.^[60] Die Aufnahme des Wirkstoffs kann dabei durch die Modifikation der äußeren Membran^[52, 60, 61] oder durch die Bildung von Biofilmen aus Polysacchariden, Proteinen oder DNA verhindert werden.^[52, 66-68] Bei der Inaktivierung des Wirkstoffs kann dieser entweder zerstört oder verändert werden.^[52, 60] Die Zerstörung kann z. B. bei β -Lactam-Antibiotika und Glykopeptiden durch eine enzymatische Hydrolyse erfolgen.^[50, 52, 69, 70] Die Veränderung des Antibiotikums erfolgt ebenfalls enzymatisch, jedoch wird hierbei eine funktionelle Gruppe durch Phosphorylierung, Acylierung, Glykosylierung oder Nucleotidylierung auf den Wirkstoff transferiert.^[52, 71, 72] Sowohl durch die Zerstörung als auch durch die Veränderung des Antibiotikums wird eine Bindung an der vorgesehenen Zielstruktur innerhalb der Zelle verhindert.^[52, 69] Die letzte Kategorie der Resistenzbildung zielt darauf ab, dass Antibiotika meist spezifisch an ein Target binden und somit die Funktion des Targets beeinträchtigen. Um die Bindung des Antibiotikums zu verhindern kann das Target Mutationen in den chromosomalen Genen akkumulieren. Darüber hinaus können horizontaler Gentransfer zwischen bakteriellen Spezies und homologen Rekombination genutzt werden, um Resistenzen zu vermitteln, ohne dabei die native Funktionalität des Targets maßgeblich zu reduzieren.^[58-61, 64, 73-77] Alternativ kann auch eine Modifikation in der Nähe der Bindungsregion des Wirkstoffs, z. B. durch enzymatische Methylierung mittels Methyltransferase, eine Bindung des Antibiotikums verhindern.^[60, 64, 78]

Menschliches Handeln kann als Hauptursache für die Entstehung von Antibiotikaresistenzen angesehen werden. Probleme die zur Entstehung von Antibiotikaresistenzen führen sind der übermäßige Einsatz und Missbrauch von Antibiotika, die unsachgemäße Verschreibung, Selbstmedikation, schlechte persönliche Hygiene, sowie die weit verbreitete landwirtschaftliche Nutzung.^[52, 79-82] Jedoch ist die Antibiotikaresistenz nicht ausschließlich ein durch Menschen gemachtes Problem. Jahrtausende währende Koevolution von Antibiotika produzierenden Bakterien und Pilzen und Zielorganismen im Boden und in anderen Umgebungen führte nach der darwinschen Evolutionstheorie zum „*Survival of the Fittest*“^[83] und damit zum Überleben der resistenten Organismen.^[84, 85]

1.2.3 Arzneimittel der Zukunft

Auch wenn die entstandenen Resistenzen von Tumoren und Bakterien nicht ausschließlich durch den Menschen verursacht wurden hat dieser doch einen erheblichen Beitrag geleistet. In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurden jedoch die Konsequenzen der jahrelangen Vernachlässigung der Forschung sichtbar, sodass das Forschungsgebiet der Entwicklung neuer Wirkstoffe, vor allem in Bezug auf Chemotherapeutika und Antibiotika, sowohl in der Industrie als auch in der akademischen Forschung wieder mehr in den Mittelpunkt gerückt ist.

Bei der Entwicklung neuer Chemotherapeutika sind vor allem Autophagie, Krebsstammzellen (*cancer stem cells*, CSC) und monoklonale Antikörper im Fokus der Forschung. Da die Autophagie zur Aufrechterhaltung der Stammzellfunktion von CSC beiträgt und für das Versagen der Therapie verantwortlich ist, kann die Unterdrückung der Autophagie einen möglichen Therapieansatz bieten.^[86, 87] Durch die Hemmung der Autophagie kann das Wachstum der bestehenden Tumore limitiert und deren Empfindlichkeit gegenüber der Krebstherapie gesteigert werden.^[87-94] Auch wenn nur 1–2 % der Tumorzellmasse CSC sind, so ist nachgewiesen, dass diese über besondere Fähigkeiten für die Selbsterneuerung, Differenzierung und Tumorbildung verfügen und momentan als Hauptursache für das Versagen von Krebstherapien angesehen werden. Somit stellen die CSC ein interessantes Ziel für neue Therapeutika dar.^[86, 95-97] Monoklonale Antikörper können die CSC erkennen und eine Immunantwort hervorrufen. Die auf monoklonalen Antikörpern basierende Immuntherapie ist neben OP, Bestrahlung und Chemotherapie bereits eine der Hauptkrebstherapien.^[96, 98, 99]

In der Antibiotikaforschung wird davon ausgegangen, dass es noch viele unentdeckte, aus Mikroorganismen isolierte Naturstoffe gibt, welche als Wirkstoffe eingesetzt werden können. Daher ist die Forschung an bisher nicht oder nur unzureichend untersuchten Mikroorganismen zur Entdeckung neuer Antibiotika eine vielversprechende Methode. Bis dato dienten *Actinomyceten* als Produzent des größten Teils der klinisch verwendeten Antibiotika, da diese Bakterien leicht isolier- und kultivierbar sind.^[100, 101] Ein weiterer Ansatzpunkt der verfolgt wird ist die chemische Derivatisierung von Antibiotika, gegen welche bereits Resistenzen vorhanden sind, wodurch diese wieder eine Wirkung auf Stämme, in denen bereits Resistenzen vorliegen, haben.^[102, 103] Vor der Entdeckung von Antibiotika wurden bereits für fast ein Jahrhundert Bakteriophagen (bakterielle Viren) als antimikrobielle Wirkstoffe verwendet, jedoch dann von Antibiotika abgelöst. Durch die große Zahl an entstandenen Antibiotikaresistenzen entsteht nun erneut Interesse an Bakteriophagen.^[104-109]

Diese Beispiele zeigen, dass es wichtig ist den Wirkmechanismus von Wirkstoffen zu verstehen und wie wichtig es ist neue wirksame Naturstoffe zu entdecken oder neue chemische Wirkstoffe zu entwickeln.

1.3 Naturstoffchemie und auf Naturstoffen basierende Medikamente

Die Naturstoffchemie, welche sich mit der Synthese und Identifikation von Naturstoffen aus allen Domänen des Lebens befasst, ist ein wichtiger Bereich der organischen Chemie.

Im Allgemeinen werden Naturstoffe in primäre und sekundäre Naturstoffe unterteilt. Als primäre Naturstoffe oder auch Metabolite werden dabei diejenigen Naturstoffe bezeichnet, die im Grundstoffwechsel gebildet werden, wie zum Beispiel Proteine, Nukleinsäuren, Kohlenhydrate

und Lipide. Alkaloide und Terpene hingegen zählen zu den sekundären Naturstoffen, welche im Sekundärstoffwechsel gebildet werden und zum größten Teil in Pflanzen und Mikroorganismen zu finden sind.^[110-112]

Das Interesse an einer synthetischen Darstellung von Naturstoffen ist darauf zurückzuführen, dass die meisten Naturstoffe eine pharmakologisch wertvolle Wirkung besitzen, aber häufig nur in sehr geringen Mengen aus den natürlichen Produzenten isoliert werden können. Außerdem kann die pharmakologische Wirkung durch die Synthese von Derivaten der Naturstoffe zum Teil erheblich verbessert werden. Bei Naturstoffen handelt es sich allerdings häufig um sehr komplexe Verbindungen, sodass deren meist mehrstufige Synthese, welche als Naturstoffsynthese bezeichnet wird,^[113] eine intellektuelle und technische Herausforderung darstellt. Oftmals beinhalten Naturstoffe sogar mehrere stereogene Zentren, welche regio- und stereoselektiv aufgebaut werden müssen, da häufig nur ein Stereoisomer als Wirkstoff verwendet werden kann.^[114] Soll ein Naturstoff als Wirkstoff verwendet werden und dessen gesamten Bedarf decken, so entstehen weitere Herausforderungen bei der Synthese. So muss die Syntheseroute möglichst kurz sein und so wenig Aufreinigungsschritte wie möglich benötigen. Außerdem sollten die einzelnen Syntheseschritte im großen Maßstab problemlos mit hohen Ausbeuten verlaufen. Nur wenn diese Bedingungen erfüllt sind bietet die Naturstoffsynthese eine Alternative zur Isolation aus Pflanzen und Organismen.

Die Totalsynthese von Harnstoff aus Ammoniumsulfat und Kaliumcyanat von *Wöhler*^[115] im Jahr 1828 war die erste Synthese eines Naturstoffs. Einen Meilenstein in der Naturstoffchemie stellt die Entdeckung des Penicillins durch *Fleming* im Jahr 1928 dar, weil dadurch Mikroorganismen als Naturstoffproduzenten anerkannt wurden.^[114] Ein sehr bekanntes Beispiel für ein Naturstoffderivat ist Aspirin® (4). Hierbei handelt es sich um das acetylierte Derivat des Salicins (5), die Acetylsalicylsäure (4). Es wird aus der Rinde von *salix species* (Weidenbaum) gewonnen und durch anschließende oxidative Aufarbeitung in Salicylsäure überführt. In der traditionellen Medizin wird Salicin (5) bzw. die Weidenrinde schon seit mehr als 3500 Jahren als Schmerzmittel und zur Fiebersenkung eingesetzt.^[116] Generell finden Naturstoffe häufig Anwendung in der traditionellen Medizin.^[111, 112] Heutzutage wird Aspirin® (4) jedoch nicht mehr durch Extraktion und anschließende Acetylierung gewonnen, sondern in einer industriellen, chemischen Totalsynthese dargestellt.^[116]

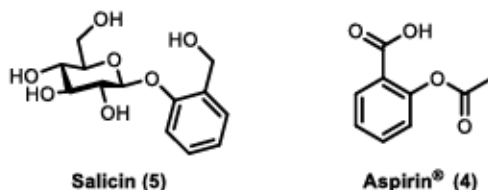


Abbildung 4: Strukturformeln von Salicin (5) und Aspirin® (4).

Neben der Synthese von Naturstoffen und deren Derivaten spielt derzeit hauptsächlich die Suche nach neuen physiologisch wirksamen Leitstrukturen, welche von Naturstoffen abgeleitete Struktur motive enthalten, eine wichtige Rolle in der Arbeit der Naturstoffchemiker.^[117-122] Häufig werden solche Leitstrukturen durch ein systematisches Screening auf eine medizinisch relevante biologische Aktivität gefunden. 1904 führte *Paul Ehrlich* das erste systematische Screening auf

der Suche nach einem Medikament gegen Syphilis durch und legte damit den Grundstein für das moderne systematische Screening. Er führte dieses Screening durch, um die wenig wirksamen aber schwere Nebenwirkungen hervorrufenden anorganischen Quecksilberverbindungen, die zu dieser Zeit das einzige vorhandene Mittel gegen die Sexuallykrankheit war, zu ersetzen. Dafür screenete er gemeinsam mit zwei Kollegen, an mit dieser Krankheit infizierten Hasen, hunderte von ihnen synthetisierte Organoarsen-Verbindungen.^[123] Dabei erzielten sie mit Verbindung 606 einen Hit, der später unter dem Namen Salvarsan (6) von Höchst auf den Markt gebracht wurde. Bis es 1940 von Penicillin (2) überholt wurde waren Salvarsan (6) und sein Derivat Neosalvarsan (7), welches eine geringer toxisches Derivat ist, die meist verschriebenen Medikamente.^[124]

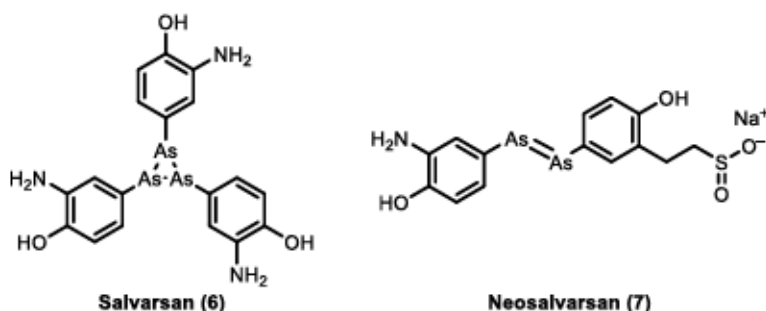


Abbildung 5: Strukturformeln von Salvarsan (6) und Neosalvarsan (7).

Bei der Betrachtung aller bis heute zugelassenen Antibiotika fällt auf, dass die meisten von mikrobiellen Naturstoffen abgeleitet sind. Im Gegensatz dazu gibt es nur drei klinisch verwendete Antibiotika die nicht auf einem Strukturmotiv der Naturstoffe basieren und stattdessen in einer *de-novo* Synthese dargestellt wurden. Ein Beispiel für diese ist Prontosil (8), ein Sulfonamid, welches von den Chemikern Mietzsch und Klarer sowie dem Bakteriologen Domagk nach dem Vorbild von Ehrlich in einem systematischen Screening gefunden wurde.^[125]

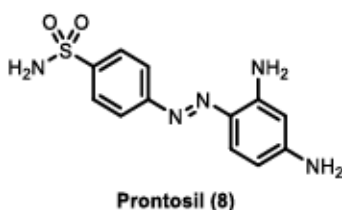


Abbildung 6: Strukturformel von Prontosil (8).

Bis zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Entdeckung von Wirkstoffen meist zufällig. Der Ursprung des rationalen Wirkstoffdesigns ist auf Ärzte der Harvard Medical School zurückzuführen, welche 1948 untersuchten, welchen Effekt die Gabe eines Folsäureantagonisten als Therapeutikum für an Leukämie erkrankte Kinder hat und dies im *New Engl. J. Med.* publizierten.^[126] Diese Studie *Farbers* basiert darauf, dass er in früheren Studien erkannte, dass die Verabreichung von Folsäurekonjugaten bei an Leukämie erkrankten Patienten zu einer deutlichen Beschleunigung des Verlaufs der Krankheit führt.^[127] Er schlussfolgerte daraus, dass der Verlauf der Krankheit durch

die Gabe eines Antagonisten entweder verlangsamt oder sogar gestoppt werden könnte. In dieser Studie stellten die Mediziner fest, dass die Proliferation maligner Zellen durch die Gabe des Antagonisten verhindert wird und somit eine normale Knochenmarksfunktion ermöglicht wird.^[126] Auch heutzutage finden die zuvor beschriebenen Verfahren zum rationalen Wirkstoffdesign und anschließendem Screening noch Anwendung in der Entwicklung von Medikamenten. Es gibt allerdings auch Wirkstoffe, bei denen der Bedarf auch heutzutage noch komplett durch die Isolation gedeckt werden muss, da diese aufgrund der Komplexität der Moleküle der Naturstofftotalsynthese vorzuziehen ist. Das 1971 aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isolierte Paclitaxel (9) ist ein Beispiel hierfür.

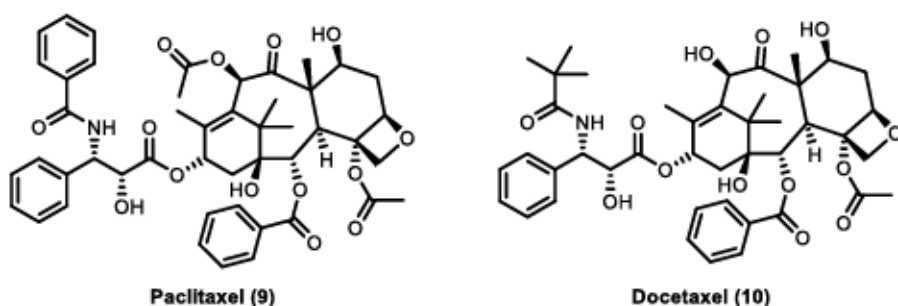


Abbildung 7: Strukturformel von Paclitaxel (9) und Docetaxel (10).

Unter dem Handelsnamen Taxol® wurde Paclitaxel (9) 1992 von der Food and Drug Administration (FDA) als Wirkstoff gegen fortgeschrittene ovarial Karzinome und zwei Jahre später zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs zugelassen. Mittlerweile ist Paclitaxel (9) zur Behandlung einer Vielzahl an unterschiedlichen Krebsarten zugelassen, da es unter anderem die Mitose hemmt und somit in den Krebszellen die Apoptose auslöst. Außerdem hemmt Paclitaxel (9) nachweislich die Zellproliferation und wirkt antiangiogenetisch. Docetaxel (10) (Taxotere®), ein Taxol® Analogon, welches semisynthetisch erhalten wird, wird mittlerweile vermehrt eingesetzt, da die Isolation von Paclitaxel (9) aus der Eibenrinde schwierig ist und zum Absterben des Baumes führen kann.^[128-131] Die Isolation aus der Rinde war jedoch bis 1993 die einzige Möglichkeit zur Gewinnung von Paclitaxel (9). Heute werden die weltweit größten Mengen Paclitaxel (9) und Docetaxel (10) in einem patentierten Fermentationsverfahren von der Firma *Phyto Biotech*® in Deutschland und Kanada produziert. Die Taxane werden dabei in bis zu 75.000 L fassenden Bioreaktoren hergestellt.^[132, 133] Im Februar 1994 gelang es den Arbeitsgruppen um Nicolaou und Holton nahezu zeitgleich die ersten Totalsynthesen von Paclitaxel (9) zu veröffentlichen.^[134-136] Vor ihnen hatten sich viele Arbeitsgruppen vergeblich an der Totalsynthese von Paclitaxel (9) versucht. Allerdings gibt es auch bis heute keine chemische Syntheseroute, die die industrielle Herstellung der Taxane ermöglicht und das Fermentationsverfahren ersetzen könnte.

Anhand dieser Beispiele lässt sich erkennen, dass Naturstoffe ein guter Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Wirkstoffe sind.

1.4 Motivation und Zielsetzung

Aus Pflanzen, Pilzen und Flechten konnte eine Vielzahl an unterschiedlichen Naturstoffen isoliert werden. Darunter auch aromatische Trizyklen mit einem δ -Lacton 11 oder α -Pyrone welche als Naphthopyranone 12 bezeichnet werden.^[137-140] Diese können sowohl in ihrer monomeren Form, als auch als Biphenole (Dimere) vorliegen und zeigen häufig biologische Aktivität.^[137, 141-147] Die Motivation dieser Arbeit war es die Naturstoffe semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14) sowie von ihnen abgeleitete Derivate und deren Dimere zu synthetisieren. Anschließend sollte die biologische Aktivität im Vergleich zu dem Naturstoff Viriditoxin (15) evaluiert werden und die monomeren Strukturen mit ihren Dimeren in Bezug auf ihre biologische Aktivität verglichen werden um eine mögliche Struktur-Wirkungsbeziehung aufzeigen zu können.

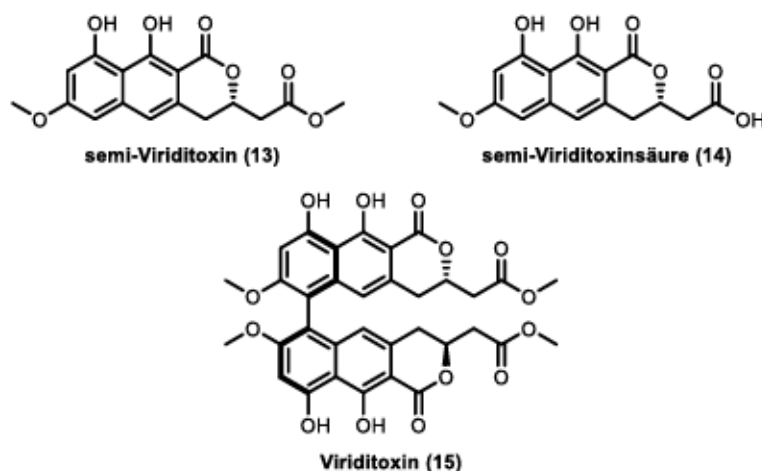
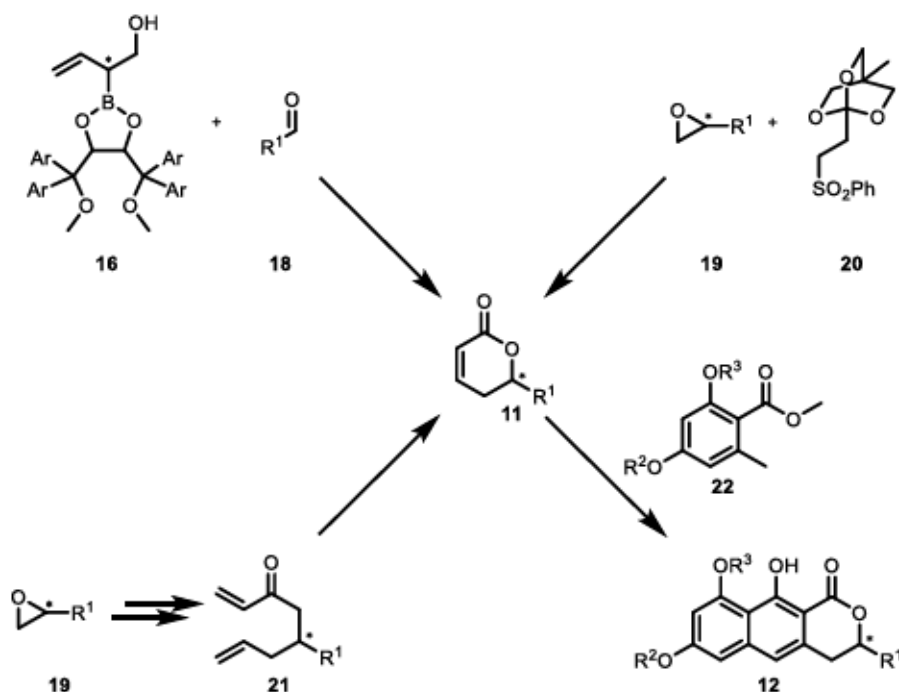


Abbildung 8: Strukturformeln der Naturstoffe semi-Viriditoxin (13), semi-Viriditoxinsäure (14) und Viriditoxin (15).

Ein Schlüsselintermediat bei der Synthese von Naphthopyranonen 12 sind α,β -ungesättigte δ -Lactone 11. In Naturstoffen wie Parasorbinsäure (11a) oder Massoialacton (11b) ist dieses Strukturmotiv selbst zu finden.^[148] Zur stereoselektiven Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone 11 sollten unterschiedliche Synthesansätze gewählt werden (vgl. Schema 1). In einem Weg wird die Stereoselektivität der Reaktion durch die Verwendung eines chiralen Auxiliars induziert. In diesem Fall sollten enantiomerenreine Allylboronsäureester 16, welche auf dem sogenannten „Diol“ [(2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (17a)] basieren, verwendet und mit dem entsprechenden Aldehyd 18 umgesetzt werden. Außerdem sollte auch die fluoridierte Variante des Diols 17b getestet werden, da der Fluorsubstituent für eine erhöhte Reaktivität und damit eine Beschleunigung der Reaktion sorgen sollte. Des Weiteren sollte ein Weg gefunden werden, um die Trennung des während der Synthese des chiralen Auxiliars 16 erhaltenen Diastereomerengemisches zu vereinfachen. Eine Möglichkeit hierzu stellt der Einsatz einer enzymatischen, kinetischen Diastereomerentrennung mittels Esterasen und Lipasen dar. In den beiden anderen Synthesansätzen, sollte die stereogene Information über ein Oxiran (19) eingeführt werden. Dieses ist über eine kinetische Racematspaltung in enantiomerenreiner Form

erhältlich. Die so erhaltenen enantiomerenreinen Oxirane (**19**) sollten im Anschluss entweder mittels *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] mit dem ortho-Ester **20** oder über die Dien-Zwischenstufe **21** mittels *Grubbs*-Ringschlussmetathese^[151] in die entsprechenden α,β -ungesättigten δ -Lactone **11** überführt werden.



Schema 1: Übersicht über die Syntheseansätze zur Synthese des Schlüsselintermediats **11** sowie des Schlüsselschritts der Naphthopyranonsynthese.

Für die Synthese der Naphthopyranone **12** sollten die so erhaltenen enantiomerenreinen α,β -ungesättigte δ -Lactone **11** mit Orsellinsäure-Derivaten **22** in einer *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion umgesetzt werden. Anschließend sollten verschiedene Schützungs-, Entschützungs- und Oxidationsreaktionen durchgeführt werden um die gewünschten Zielstrukturen zu erhalten. Die Naturstoffderivate sollten schließlich in einer Dimerisierung in die in 6-Position gekoppelten Binaphthopyranone **23** überführt werden. Die biologische Aktivität und eine mögliche Struktur-Wirkungsbeziehung der Naphthopyranone **12** sollte auf die Zytotoxizität gegenüber der humanen Krebszelllinie Ramos (Burkitt B Zelllymphom) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe *Wesselborg* (HHU/UKD) untersucht werden.

2. KENNTNISSTAND

2.1 Kinetisch enzymatische Racematspaltung

2.1.1 Entwicklung der Racematspaltung

Im Jahr 1848 stellte *Pasteur* fest, dass nur ein Enantiomer bei der Kristallisation von Natrium-Ammonium-Tartrat kristallisiert und die Enantiomere so getrennt werden können.^[152] Dieses Erkenntnis *Pasteurs* ist als der Grundstein der Racematspaltung zu sehen. Da nicht-stereoselektive Synthesen heutzutage immer noch wirtschaftlicher sind als stereoselektive Synthesen ist die Racematspaltung von großer Bedeutung für die Industrie.^[153]

Bei der Racematspaltung wird zwischen Kristallisation, Anreicherung über chromatographische Methoden, kinetische Spaltung, chemische Trennung über die Bildung von Diastereomeren und Umkristallisation oder Sublimation unterschieden. Bei der kinetischen Trennung wird zusätzlich zwischen der abiotischen und der enzymatischen Spaltung unterschieden.^[154] Als chirale stationäre Phasen werden bei der chromatographischen Spaltung Cyclodextrine eingesetzt. Diese Zucker sind selbst optisch aktiv und wechselwirken dadurch bevorzugt mit einem Enantiomer.^[155] Wie im Fall von *Pasteur* beschrieben basiert die Kristallisation darauf, dass lediglich ein Enantiomer dazu fähig ist spontan Kristalle zu bilden und das andere Enantiomer im Idealfall in Lösung bleibt, sodass die enantiomerenreinen Kristalle mechanisch abgetrennt werden können.

Als *Pasteur* 1858 Gärungshefe zu einem racemischen Gemisch von Weinsäure gab entdeckte er die kinetisch enzymatische Racematspaltung, da bei dieser Reaktion nur ein Stereoisomer der Weinsäure erhalten wurde.^[154] Dies ist darauf zurückzuführen, dass bestimmte Enzyme eine Selektivität gegenüber einem der Enantiomere oder Diastereomere aufweisen. Bei der enzymatisch kinetischen Racematspaltung/Diastereomerentrennung wird im Idealfall nur die Umsetzung eines der Stereoisomere unter den entsprechenden Bedingungen katalysiert. Nach vollendeter Reaktion kann das entstandene Produkt z. B. säulenchromatographisch vom nicht umgesetzten Edukt getrennt werden.^[154] Allerdings birgt die Trennung der Stereoisomere immer den Nachteil, dass die maximale Ausbeute 50 % beträgt, wenn es sich bei dem Startmaterial um ein racemisches Gemisch oder ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 handelt. Dies ist jedoch kein Nachteil, wenn beide Stereoisomere als Bausteine für die Synthese weiterer enantiomeren- bzw. diastereomerenreiner Verbindungen genutzt werden können. Falls jedoch nur eines der Stereoisomere für die weitere Synthese benötigt wird kann auf die dynamisch kinetische Racematspaltung zurückgegriffen werden. Bei dieser Methode wird das nicht benötigte Stereoisomer *in situ* in einer Racemisierung in das gewünschte Stereoisomer überführt.

2.1.2 Wichtige Kenngrößen und kinetische Berechnungen

Heutzutage wird die Wirksamkeit der eingesetzten Enzyme auf der Grundlage von kinetischen Parametern beurteilt. Der Umsatz der katalysierten Reaktion beeinflusst die resultierende Enantiomeren-/Diastereomerenreinheit, da es sich bei der kinetisch enzymatischen Spaltung um einen dynamischen Prozess handelt. Dies hat zur Folge, dass bei nicht identischem Umsatz zweier Spaltungen diese nicht miteinander verglichen werden können. Um eine Möglichkeit des Vergleichs zu schaffen und um die absolute Enantioselektivität eines Enzyms bestimmen zu

können wurden von *Chen et al.* Gleichungen für diesen Zweck entwickelt. In diesen werden die drei wichtigen Kenngrößen Enantioselektivität E , Enantiomerenüberschuss ee (*enantiomeric excess*) sowie der Umsatz c (*conversion*) definiert und miteinander verknüpft.^[156]

Der Enantiomerenüberschuss, welcher angibt, wie viel Prozent eines Enantiomers im Verhältnis zur Gesamtmenge vorhanden ist, ist eine wichtige Kenngröße zur Beurteilung einer Racematspaltung. Dieser kann mittels Formel 1 berechnet werden.

$$ee(\%) = \frac{|R - S|}{|R + S|} \cdot 100 \text{ für } R > S \quad (1)$$

R = Konzentration des (R)-konfigurierten Enantiomers;

S = Konzentration des (S)-konfigurierten Enantiomers.

Die Verwendung von *Mosher*-Estern bietet die Möglichkeit den Enantiomerenüberschuss mittels NMR zu bestimmen. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wird außerdem durch die Nutzung einer chiralen stationären Phase bei der Säulenchromatographie (HPLC) möglich. Auch die Polarimetrie, also die Bestimmung des Drehwerts α kann genutzt werden um die optische Reinheit und somit den Enantiomerenüberschuss über Formel 2 zu bestimmen. Dies ist jedoch nur möglich, wenn der Drehwert des reinen Enantiomers bekannt ist.

$$\text{optische Reinheit in \%} = \frac{\text{gemessener } \alpha}{\alpha_{\text{reines Enantiomer}}} \cdot 100 \quad (2)$$

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Enantiomerenverhältnis und Umsatz muss dieser bei den Berechnungen ebenfalls mit einkalkuliert werden.^[154]

Die Fähigkeit des Enzyms zwischen zwei Enantiomeren unterscheiden zu können ist die Definition für die Enantioselektivität E , welche über die Formel 3 ermittelt werden kann. Für eine stereoselektive organische Synthese muss der E -Wert über 20 liegen. Dies beruht darauf, dass ein E -Wert von 20 mathematisch einem Verhältnis der auf die Michaelis-Menten-Konstante (K_M) bezogenen Geschwindigkeitskonstanten k_R zu k_S von über 95 % zu 5 % entspricht.^[157]

$$E = \frac{\left(\frac{k}{K_M}\right)_R}{\left(\frac{k}{K_M}\right)_S} \quad (3)$$

k = Geschwindigkeitskonstante beim Umsatz des jeweiligen Enantiomers

K_M = Michaelis-Menten-Konstante

Chen et al. verknüpften die drei Kenngrößen Enantioselektivität, Enantiomerenüberschuss und Umsatz miteinander, sodass diese heutzutage zur Einschätzung des Erfolgs bei der enzymatisch kinetischen Spaltung dient. Die Zusammenhänge werden in den folgenden Formeln 4 + 5 wiedergegeben.^[156]

$$E = \frac{\ln[1 - c(1 + ee_p)]}{\ln[1 - c(1 - ee_p)]} = \frac{\ln[(1 - c)(1 - ee_s)]}{\ln[(1 - c)(1 + ee_s)]} \quad (4)$$

$$c = \frac{ee_s}{ee_s + ee_p} \quad (5)$$

ee_p = Enantiomerenüberschuss des Produktgemischs

ee_s = Enantiomerenüberschuss im verbliebenen Substrat

Wenn Formel 5 in Formel 4 eingesetzt wird ergibt sich Formel 6, mit derer die Enantioselektivität des verwendeten Enzyms sowie die Enantioselektivität der durchgeführten enzymatisch kinetischen Racematspaltung bei vorhandensein von zwei der drei möglichen messbaren Kenngrößen bestimmt werden kann.^[153]

$$E = \frac{\ln \left[\frac{1 - ee_s}{1 + \frac{ee_s}{ee_p}} \right]}{\ln \left[\frac{1 + ee_s}{1 + \frac{ee_s}{ee_p}} \right]} \quad (6)$$

Die Enantiomerenüberschüsse ee müssen in dieser Formel durch Diastereomerenüberschüsse de (*diastereomeric excess*) ersetzt werden, wenn anstatt einer Racematspaltung die Trennung eines Diastereomerengemisches mit Hilfe einer enzymatisch kinetischen Spaltung durchgeführt wird.

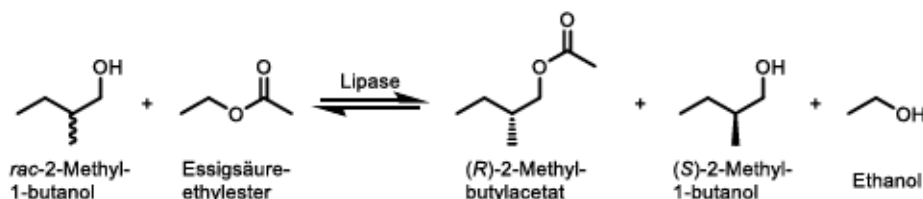
2.1.3 Kinetisch enzymatische Spaltung von primären Alkoholen

Es gibt eine Vielzahl an experimentellen Daten zur kinetisch enzymatischen Racematspaltung von Alkoholen, wobei die meisten positiven Ergebnisse bei der Spaltung von sekundären Alkoholen erhalten wurden. Die Entstehung der Selektivität durch die Konfiguration des aktiven Zentrums kann durch ein eigens dafür entwickeltes Modell erklärt werden.^[157]

Für die Spaltung von Alkoholen werden Enzyme häufig aus der Klasse der Hydrolasen verwendet, da diese leicht Veresterungen eingehen können und ihre Aktivität nicht von Cosubstraten abhängig ist, wie dies beispielsweise bei Oxidoreduktasen der Fall ist. Vor allem Lipasen und Esterasen werden häufig für die kinetisch enzymatische Spaltung von Alkoholen eingesetzt.^[153]

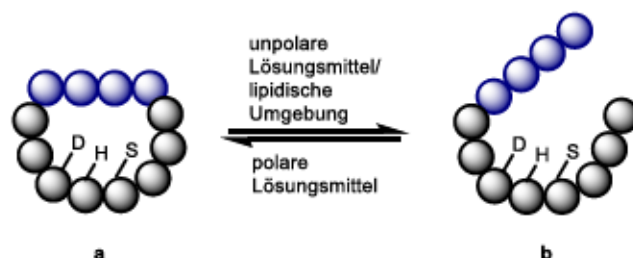
Die Hydrolyse der Triacylglycerole in lebenden Organismen und damit die Bereitstellung von freien Fettsäuren als Energielieferant wird von Lipasen katalysiert. Kurzkettigere Ester hingegen werden von Esterasen gespalten.^[158]

Lipasen können sowohl zur selektiven Veresterung von Alkoholen als auch zur Hydrolyse von Estern genutzt werden, da von ihnen katalysierte Reaktionen immer reversibel sind.^[159] Bei der kinetisch enzymatischen Spaltung muss die Reversibilität der Reaktion jedoch verhindert werden. Anderenfalls katalysiert die Lipase nicht nur die Veresterung, sondern auch deren Rückreaktion, die Verseifung. Dies würde dazu führen, dass nicht ein freies Enantiomer oder Diastereomer im Reaktionsgemisch angereichert wird und die Kontrolle über den Ablauf und die Selektivität der Reaktion verloren geht.^[160, 161] Wie in Schema 2 abgebildet, kann im Fall einer nicht verhinderten Rückreaktion, der im Produktgemisch durch die Hinreaktion angereicherte (*S*)-Alkohol oder das gebildete Ethanol mit dem gebildeten Ester reagieren und damit den (*R*)-Alkohol freisetzen.



Schema 2: Reversible Lipase-katalysierte Reaktion.

Bei der Planung einer kinetisch enzymatischen Spaltung müssen neben der Reversibilität der Lipase-katalysierten Reaktion noch weitere Faktoren beachtet werden. Enzyme besitzen meist nur in wässrigen Medien eine hohe spezifische Aktivität und haben hinsichtlich ihrer Wirksamkeit sowohl ein pH- als auch ein Temperaturoptimum. Dies hat zur Folge, dass häufig in Puffersystemen gearbeitet wird. Allerdings gibt es auch Enzyme, welche in organischen Lösungsmitteln katalytische Aktivität zeigen, dies trifft vor allem auf Lipasen zu. Unpolare Lösungsmittel, wie *n*-Hexan, sind im Vergleich zu polaren Lösungsmitteln besser für den Einsatz in diesen Enzymreaktionen geeignet.^[162] Kazlauskas stellte außerdem fest, dass Lipasen in einem rein wässrigen Medium eine geringere Aktivität aufweisen als in biphasischen Systemen.^[157] Dies ist auf die strukturelle Beschaffenheit dieser Enzymklasse zurückzuführen. Im aktiven Zentrum der Lipasen befindet sich die katalytische Triade aus Serin, Histidin und Asparagin- bzw. Glutaminsäure. Das aktive Zentrum wird von einem Deckel verschlossen, welcher sich ab bestimmten Konzentrationen von lipidischen Substraten öffnet (s. Schema 3). Der Deckel ist der Grund dafür weshalb Lipasen eine hohe Affinität für organische Substanzen aufweisen und das Enzym seine katalytische Aktivität entfalten kann. Dabei wird von einer Oberflächenaktivierung gesprochen.^[157, 160, 161]



Schema 3: Schematische Darstellung einer Lipase mit geschlossenem Deckel (blau) und nicht zugänglichem aktiven Zentrum [Asparaginsäure (D), Histidin (H), Serin (S)] in polarem Lösungsmittel bzw. nicht lipidischer Umgebung (a) und geöffnetem Deckel und somit frei zugänglichem aktiven Zentrum in unpolarem Lösungsmittel bzw. lipidischer Umgebung (b).

1990 entwickelten Kazlauskas *et al.* ein Modell um die Selektivität der Lipasen gegenüber Alkoholen, vor allem sekundären Alkoholen, zu erklären. Mit Hilfe der Lipasen aus *Candida rugosa* (*C. rugosa*) und *Pseudomonas cepacia* (*P. cepacia*) gewannen sie 130 enantiomerenreine Ester von sekundären Alkoholen und stellen eine Korrelation zwischen der Enantioselektivität der Lipase und der Größe der Substituenten her.^[163] Dass Lipasen wegen der Beschaffenheit des aktiven Zentrums im Falle von sekundären Alkoholen immer das (*R*)-Enantiomer, wenn der große Substituent der Prioritätssubstituent ist, begünstigen besagt die aus der Studie entstandene

Kazlauskas-Regel. Wenn ein Sauerstoffatom am stereogenen Zentrum gebunden ist gilt die Regel ebenfalls für primäre Alkohole.^[153] Liegt keine Bindung zu einem Sauerstoffatom am stereogenen Zentrum eines chiralen primären Alkohols vor so bevorzugen die meisten Lipasen das (S)-Enantiomer.^[157]

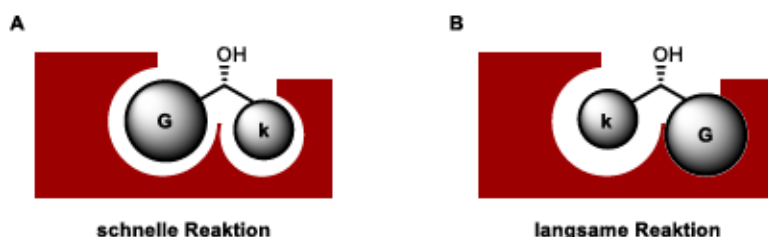
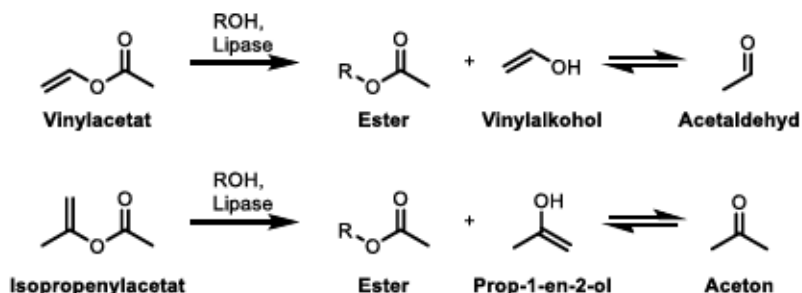


Abbildung 9: Das schnell reagierende Enantiomer (A) und das langsam reagierende Enantiomer (B) im aktiven Zentrum eines vereinfachten Modells von Lipasen, abgeleitet von der Kazlauskas-Regel (G = großer Substituent, k = kleiner Substituent).^[153]

Aufgrund der geringeren Enantioselektivität der meisten Lipasen gegenüber primären Alkoholen erweist sich die kinetisch enzymatische Spaltung dieser als eine Herausforderung. Dennoch ist es bereits einigen Arbeitsgruppen gelungen primäre Alkohole einer enzymatisch kinetischen Racematspaltung zu unterziehen.^[153] Für eine Reihe unterschiedlicher primärer 2-methylsubstituierter Alkohole mit und ohne zusätzlichen aromatischen Substituenten wurde von *Nordin et al.* die Enantioselektivität der Lipase aus *P. cepacia* bei der Veresterung mit Vinylacetat untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass sowohl die Art des aromatischen Substituenten als auch seine Position im Verhältnis zum stereogenen Zentrum wichtig sind, um hohe E-Werte zu erzielen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Arylsubstituenten eine π - π -Wechselwirkung mit den aromatischen Aminosäuren eingehen und somit für zusätzliche Stabilität sorgen können. So wurden für Verbindungen mit einem Arylsubstituenten E-Werte von bis zu 300 und ohne Arylsubstituenten E-Werte im Bereich von 2–20 erhalten.^[164] Da der aus der Veresterung hervorgehende Vinylalkohol zu Acetaldehyd tautomerisiert und somit nicht mehr für die Lipase katalysierte Rückreaktion zur Verfügung steht, wird Vinylacetat häufig als Acyldonor verwendet.^[153, 165] Acetaldehyd stellt dabei jedoch ein reaktives Nebenprodukt dar, welches mit oberflächenzugänglichen Aminosäuren des Enzyms reagieren kann und somit zu einer Minderung der katalytischen Aktivität führt. Durch die Verwendung von Isopropenylacetat anstelle von Vinylacetat kann dieses Problem behoben werden, da hierbei Aceton als unreaktives Nebenprodukt aus der Reaktion hervorgeht.^[153] *Irimescu et al.* hingegen verzichteten auf die Nutzung von Enolestern und führten eine kinetisch enzymatische Racematspaltung durch Veresterung mit Carbonsäuren durch, wobei das entstehende Wasser unter vermindertem Druck entfernt wurde, um das Gleichgewicht zugunsten der Veresterung zu verschieben.^[166] Durch aufeinanderfolgende enzymatisch kinetische Spaltungen konnten *Brenelli et al.*^[167] und *Martins et al.*^[168] 1,2-Azidoalkohole mit hohen Enantiomerenüberschüssen umsetzen.



Schema 4: Beispielhafte Darstellung der lipasekatalysierten Veresterung eines Alkohols mit Vinylacetat unter Bildung von Vinylalkohol als Nebenprodukt und anschließender Tautomerisierung zum reaktiven Acetaldehyd bzw. mit Isopropenylacetat unter Bildung von Prop-1-en-2-ol als Nebenprodukt mit anschließender Tautomerisierung zum unreaktiven Aceton.

Eine besonders gute Enantioselektivität gegenüber primären Alkoholen zeigt die Lipase aus *P. cepacia*, welche später als Lipase aus *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) reklassifiziert wurde.^[157] Eine Lipase, die nur einen sehr kleinen Deckel besitzt, fast keine Oberflächenaktivierung zeigt und für die Racematspaltung von primären Alkoholen genutzt wird, ist die Lipase B aus *Candida antarctica* (CAL-B). Diese zeigt für eine Vielzahl an Substraten eine hohe Enantioselektivität, weshalb sie in Industrie und Forschung häufig verwendet wird.^[169] Im Vergleich zu anderen Enzymen verträgt CAL-B mit bis zu 60 °C relativ hohe Temperaturen und sehr unpolare Medien, was für organische Reaktionen von Vorteil ist. CAL-B wird jedoch eher als Esterase klassifiziert, da sie eine niedrige Reaktionsgeschwindigkeit bei der Hydrolyse von langen Triglyceridketten aufweist.^[157] Das enantiomerenangereicherte Gemisch der Ester 24 (vgl. Abbildung 10) konnte im Arbeitskreis Pietruszka von Rieche erfolgreich mit Hilfe von CAL-B getrennt werden.^[170]

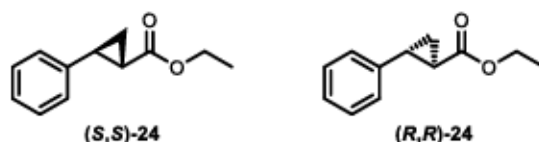


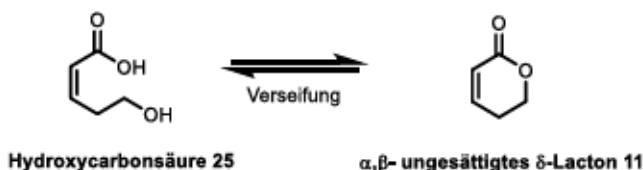
Abbildung 10: Von Rieche^[170] durch Hydrolyse mit CAL-B getrennte Ester.

Es empfiehlt sich jedoch in einem Überschuss an Wasser zu arbeiten, wenn nicht die Umesterung von der Lipase katalysiert wird, sondern die Alkohole in einem zusätzlichen Schritt acyliert und anschließend mit Hilfe der Lipase hydrolysiert werden, um das Gleichgewicht in Richtung der Hydrolyseprodukte zu verschieben. Allerdings kann es in diesem Fall durch die nicht zu verhindernde Veresterung von Anteilen des Produkts zu einer erneuten Racemisierung kommen.^[160, 161]

2.2 α,β -ungesättigte δ -Lactone

2.2.1 Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese

Als Lactone **11** werden die intramolekularen Ester von Hydroxycarbonsäuren **25** bezeichnet. Bei der Cyclisierung zu fünf- bzw. sechsgliedrigen Ringen verläuft diese meist spontan. Die spontane Cyclisierung kann dadurch erklärt werden, dass das thermodynamische Gleichgewicht, aufgrund einer Erhöhung der Entropie, auf der Seite der Lactone **11** liegt.^[171] Allerdings können die Lactone **11** durch Verseifung wieder in die offene Hydroxysäure-Form **25** überführt werden.

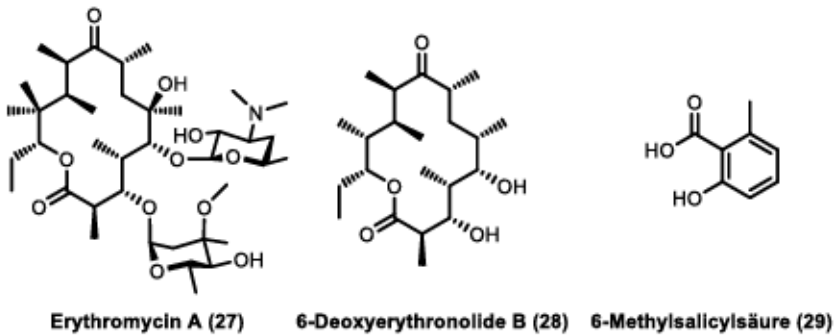


Schema 5: Spontane Cyclisierung des Hydroxycarbonsäure **25** zum α,β -ungesättigten δ -Lacton **11**, sowie die Rückreaktion durch Verseifung.

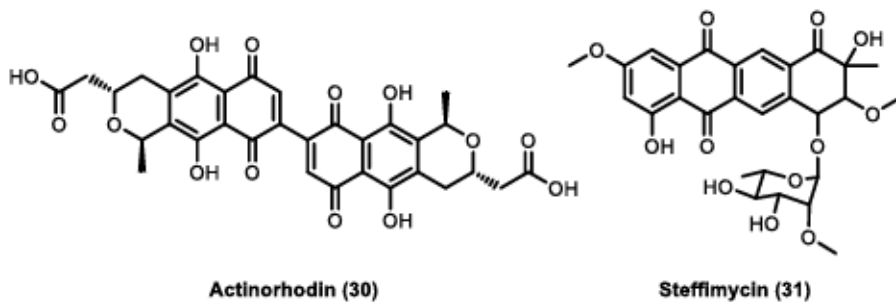
5,6-Dihydropyran-2-one [α,β -ungesättigte δ -Lactone] **11** sind ein in Naturstoffen häufig vorkommendes Strukturmotiv, welches aufgrund seiner mannigfaltigen biologischen Aktivitäten sowohl chemisch als auch pharmakologisch sehr interessant ist.^[171] Bei den meisten in der Natur vorkommenden Lactonen, welche aus Pflanzen, Pilzen und Bakterien isoliert werden können, handelt es sich um Pyran-2-one **26** oder Pyran-4-one, sowie deren Di- und Tetrahydroderivate. Lactone gehören zu den Polyketiden, welche strukturell sehr unterschiedlich sein können, wodurch ihre mannigfaltige biologische Aktivität erklärt werden kann. Die Polyketidsynthasen (PKS) katalysieren hierbei die Biosynthese verschiedener Naturstoffe der Klasse der Polyketide und können, anhand ihres Aufbaus, in drei Typen unterteilt werden.^[172-176] Um die Vielfalt der mittels PKS synthetisierten Naturstoffe bzw. deren Grundgerüste zu verdeutlichen werden in Abbildung 11 einige durch die einzelnen PKS Typen produzierte Strukturen gezeigt.

Naturstoffe bzw. Naturstoffgrundgerüste synthetisiert mittels PKS...

Typ I



Typ II



Typ III

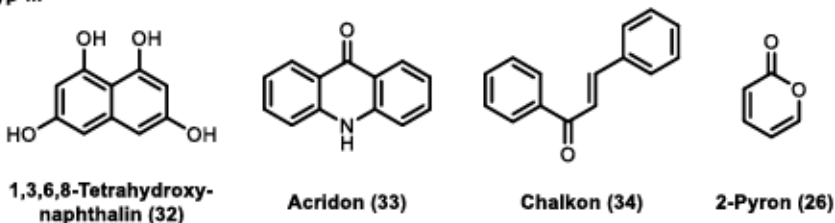


Abbildung 11: Übersicht über einige durch die verschiedenen PKS Typen synthetisierte Naturstoffe bzw. deren Grundgerüste.

Die Biosynthese beginnt bei allen PKSs mit der Bildung von Acetyl-CoA 35 oder Malonyl-CoA 36 durch die Kondensation von kurzkettigen Carbonsäuren wie Essigsäure und die Bildung eines Thioesters mit dem Coenzym A (CoA) (37), wodurch die Carbonsäurederivate aktiviert werden. Das zur Aktivierung benötigte Coenzym A (37) kann in drei strukturelle Einheiten unterteilt werden, die Thioethanolamin-, die Pantothenensäure- sowie die phosphorylierte Adenosindiphosphat-Einheit (vgl. Abbildung 12).^[177, 178]

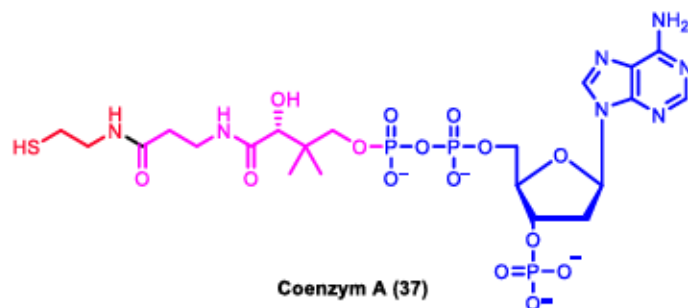


Abbildung 12: Strukturformel von Coenzym A (37); rot: Thioethanolamin, pink: Pantothensäure, blau: 3'-phosphoryliertes Adenosindiphosphat.

Die CoA-gebundenen Carbonsäuren werden durch die PKS verbunden, sodass Polyketid-Vorstufen gebildet werden, aus welchen in weiteren Biosyntheseschritten, wie Cyclisierungen oder Reduktionen, die Polyketide gebildet werden.^[174] Die Synthese der verschiedenen Polyketidklassen wird durch unterschiedliche Polyketidsynthasen katalysiert. Die Aufklärung der Polyketidbiosynthese wurde dadurch erleichtert, dass diese nah mit der sehr gut verstandenen Fettsäuresynthese verwandt ist.^[179] Nach ihrer Funktionsweise und Struktur können die Polyketidsynthasen in drei Klassen eingeteilt werden. Die Typ I Polyketidsynthasen sind multifunktionale Enzyme, die strukturell in Modulen organisiert sind, welche aus linear angeordneten und kovalent verknüpften katalytischen Domänen bestehen (s. Abbildung 13).^[175, 176] Die Modifikation, sowie die Verlängerung von Polyketidbiosyntheseintermediaten um zwei Kohlenstoffeinheiten werden durch die einzelnen Module der Typ I PKS katalysiert, wobei jeder katalytische Schritt der Synthese von einem einzelnen, spezifischen Modul der PKS durchgeführt wird. Zur Polyketidkettenverlängerung sind die β -Ketosynthase (KS)-Domäne, die Acyl-Carrier-Protein (ACP)-Domäne, sowie die Acetyltransferase (AT)-Domäne essenziell. Außerdem enthalten die Module noch zusätzliche Domänen, wie Methyltransferase- (MT), Dehydratase- (DH), Enoylreduktase- (ER), Thioesterase- (TE) oder Ketoreduktase- (KR) Domänen um die Polyketide zu derivatisieren.^[180, 181] Die daraus aufgebauten multifunktionalen PKS-Komplexe arbeiten entweder iterativ^[180] oder modular.^[182]

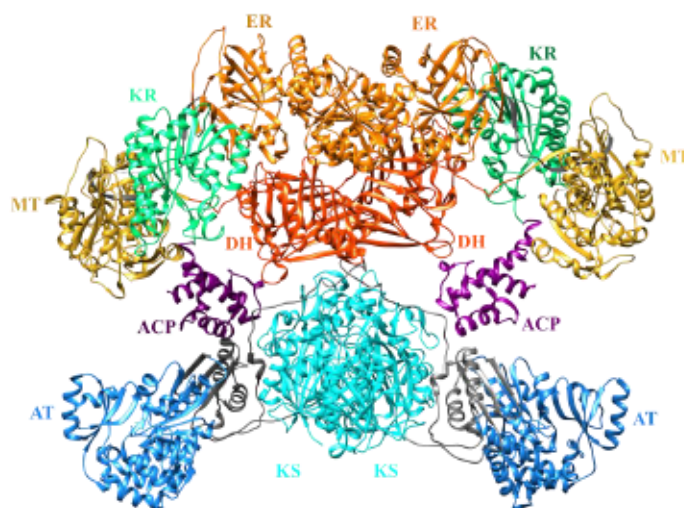
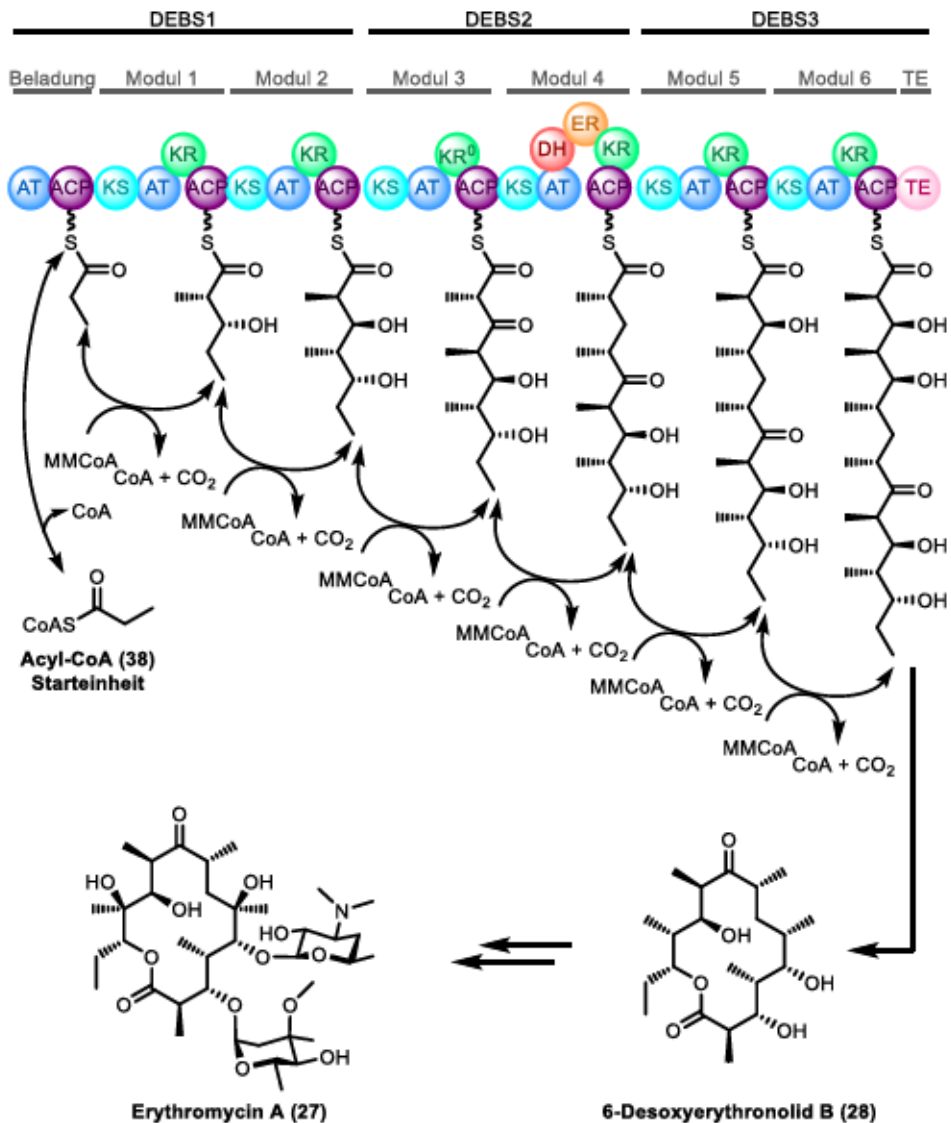


Abbildung 13: 3.30 Å Röntgenkristallstruktur einer schweinschen Fettsäuresynthase (FAS) mit dem ACP der 6-Desoxyerythronolide B-Synthase (DEBS) aus *Saccharopolyspora erythraea* [PDB: 2VZ9^[183] (FAS), 2JU2^[184] (ACP)]

In *Penicillium patulum* wird die Synthese der 6-Methylsalicylsäure (29) durch die interaktiv arbeitende 6-Methylsalicylsäuresynthase, einer Typ I PKS, katalysiert. Dazu wird die Polyketidkette durch die Kondensation von Acetyl-CoA (36) mit drei Einheiten Malonyl-CoA (36) dargestellt und anschließend in einer intramolekularen Aldolreaktion cyclisiert und danach aromatisiert.^[185, 186] Die menschliche Fettsäuresynthase (FAS) ist ein weiteres Beispiel für eine schrittweise agierende TYP I PKS. Diese baut das 16 Kohlenstoffe umfassende Grundgerüst der Palmitinsäure aus acht Zwei-Kohlenstoff-Einheiten in sieben Zyklen auf.^[187, 188] Die PKS aus dem Bakterium *Saccharopolyspora erythraea* welche Erythromycin A (27), ein klinisch wichtiges Polyketid-Antibiotikum, darstellt, ist ein Beispiel für eine modular arbeitende Typ I PKS. Das Grundgerüst des Erythromycin A (27), welches aus 21 Kohlenstoffen besteht, wird von sieben nebeneinander angeordneten Modulen, die jeweils drei Kohlenstoffe auf das entstehende Polyketid übertragen, gebildet.^[189] Der Aufbau der Module der 6-Desoxyerythronolide B-Synthase (DEBS), die die Vorstufe von Erythromycin A (27) in *Saccharopolyspora erythraea* synthetisiert, ist exemplarisch für die Typ I PKS in Schema 6 gezeigt.



Schema 6: Synthese von Erythromycin A (**27**) in *Saccharopolyspora erythraea*, sowie Abbildung der typischen Module einer TYP I PKS.^[174] Um das Schema übersichtlicher zu gestalten wurde (2S)-Methylmalonyl-CoA nicht in seiner Struktur dargestellt und mit MMCoA abgekürzt. (ACP: Acyl-Carrier-Protein; AT: Acyltransferase; DEBS: 6-Desoxyerythronolide B-Synthase; DH: Dehydratase; KR: Ketoreduktase; KS: β -Ketosynthase; TE: Thioesterase).

Die Verlängerungseinheiten sowie die entstehende Polyketidkette werden zwischen den katalytischen Domänen mit Hilfe der ACP-Domäne transportiert. Das ACP wird von der AT-Domäne mit der Verlängerungseinheit, hier mit Methylmalonyl-CoA, beladen. Die anschließende decarboxylierende Kondensationsreaktion der Verlängerungseinheit mit der wachsenden Polyketidkette wird durch die KS-Domäne vermittelt. Im Anschluss wird das so entstehende Polyketid durch die ER-, KR- und DH-Domäne derivatisiert bevor, TE-Domäne eine

intramolekulare Cyclisierung katalysiert, wodurch ein Makrolacton, hier das 6-Desoxyerythronolid B (28), gebildet wird.^[180, 190]

Im Gegensatz zu den Typ I PKS bestehen die Typ II PKS aus einem Multienzymkomplex, der sich aus kleinen, einzelnen, eigenständigen, monofunktionalen Enzymen zusammensetzt.^[175, 176, 191]

Eine kondensierte β -Ketosynthaseeinheit ist in Pflanzen und Bakterien das zentrale Element. Die Biosynthese aromatischer Polyketide, zu denen beispielsweise die Tetracyclin-Antibiotika zählen,^[191-194] wird in Bakterien durch die Typ II PKS katalysiert.^[192, 195] Die Biosynthese des roten Pigmentfarbstoffs Actinorhodin (30) aus *Streptomyces coelicolor* (*S. coelicolor*) wird ebenfalls von einer Typ II PKS katalysiert (s. Abbildung 14).

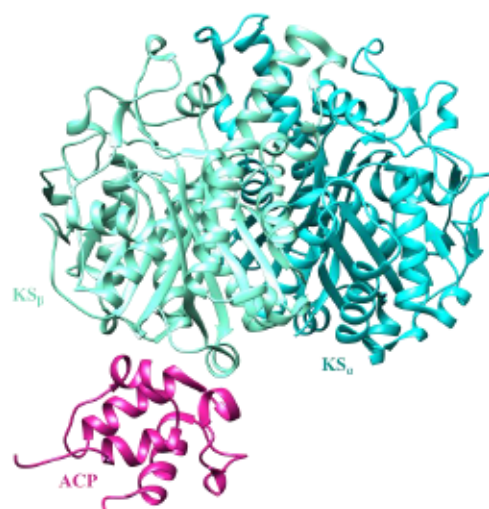
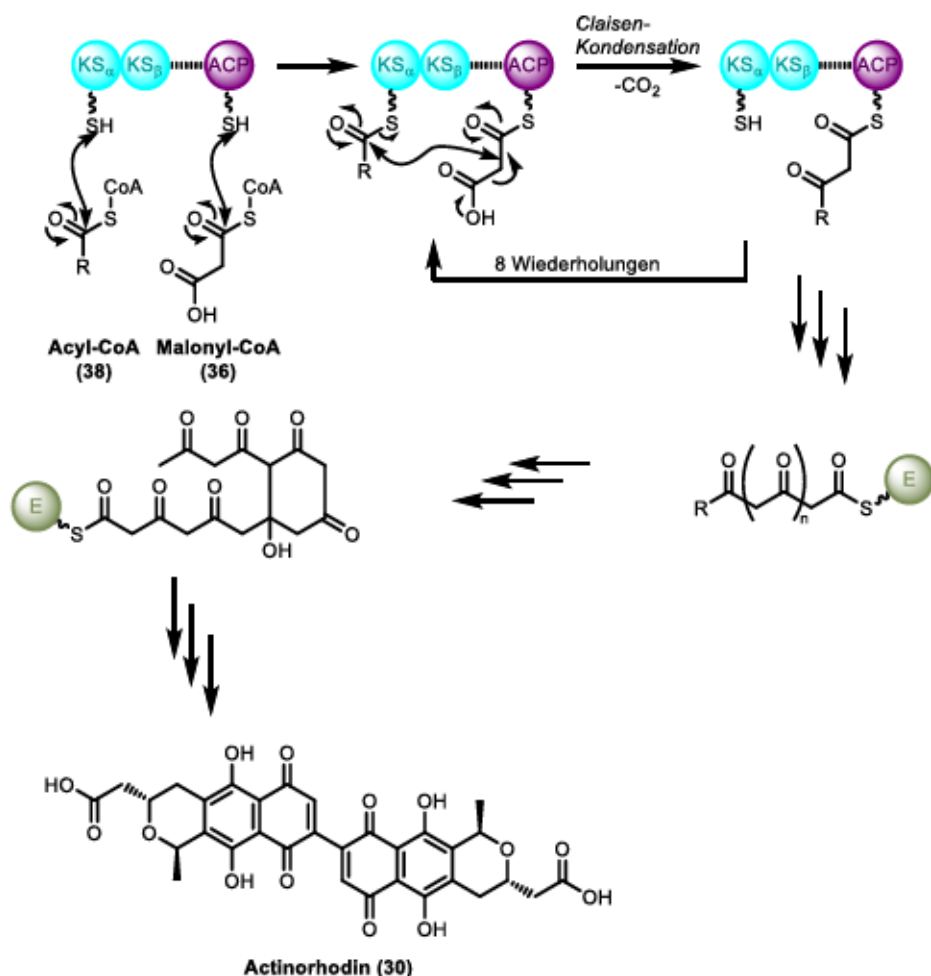


Abbildung 14: 2.00 Å Röntgenkristallstruktur der Actinorhodin (30) Ketosynthase aus *Streptomyces coelicolor* und Struktur des ACP aus *Streptomyces roseofulvus* als Beispiel für eine minimale Typ II PKS [PDB: 1TQY^[196] (KS), 1ORS^[197] (ACP)].

Die minimalen strukturellen Elemente der Typ II PKS finden sich in der Organisation der β -Ketosynthasen wieder, die sich aus einem Heterodimer von KS_{α} - und KS_{β} -Domäne und einer weiteren ACP-Untereinheit zusammensetzen. Die KS_{α} - und KS_{β} -Einheit weisen eine hohe Homologie auf, allerdings enthält nur die KS_{α} -Einheit im aktiven Zentrum den Cysteinrest, der für die Polyketidkondensation zwingend erforderlich ist. Die Claisen-Typ Kondensation zwischen den Malonyl-CoA-Einheiten kann somit nur von der KS_{α} -Einheit katalysiert werden, während die KS_{β} -Einheit als Kettenlängen-Faktor (CLF: engl. chain length factor) dient, indem sie die Anzahl der durchgeführten Kondensationsreaktionen reguliert. Das Ankerprotein für die Intermediate der Polyketid(bio)synthese ist das ACP (s. Schema 7).^[173, 191, 194-196, 198]



Schema 7: Mechanismus der TYP II PKS am Beispiel der Biosynthese von Actinorhodin (30). Der Einfachheit halber wird Enzym mit E abgekürzt.^[191]

Die Typ III PKS sind abgeschlossene und in strukturellen Homodimeren organisierte Enzyme. Im Unterschied zu den PKS der Klassen I und II greifen die Typ III PKS für die Polyketidbiosynthese nicht auf die Nutzung von ACPs zurück. Das aktive Zentrum der Typ III PKS, welches in beiden Monomeren enthalten ist, katalysiert schrittweise sowohl die initiale Bindung des Malonyl-CoA (36), die Kettenverlängerung als auch die finale Cyclisierung. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Produkte, die mittels Typ III PKS zugänglich sind, wurden diese in den letzten Jahren vermehrt untersucht und charakterisiert. Prominente Vertreter von Naturstoffen, die aus TYP III PKS Biosynthesen hervorgehen, sind Acridone 33, Chalcone 34, Pyrone 26, Phloroglucinole 39 und auch Stilbene 40 (Abbildung 15).^[199]

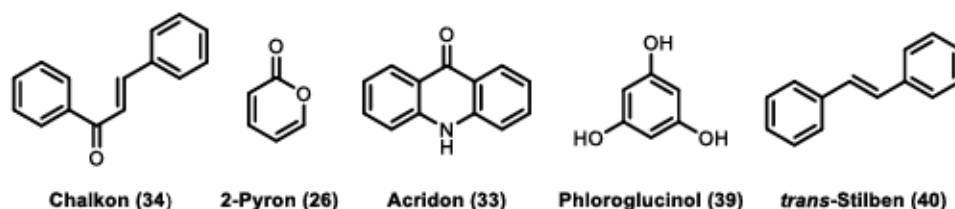


Abbildung 15: Chalkone (34), 2-Pyron (26), Acridon (33), Phloroglucinol (39) und *trans*-Stilben (40) als Beispiele für durch Typ III PKS synthetisierte Naturstoffe.

Die Typ III PKS in Pflanzen werden auch als Chalkonsynthase-ähnliche PKS bezeichnet und stellen in der Regel Pyrone (26) bereit.^[200-202] Ein Beispiel für eine Typ III PKS ist die 1,3,6,8-Tetrahydroxynaphthalen-Synthase (THNS) aus *S. coelicolor* (s. Abbildung 16).

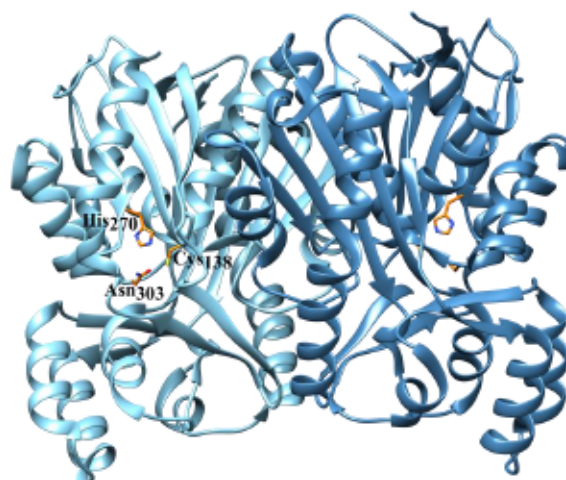
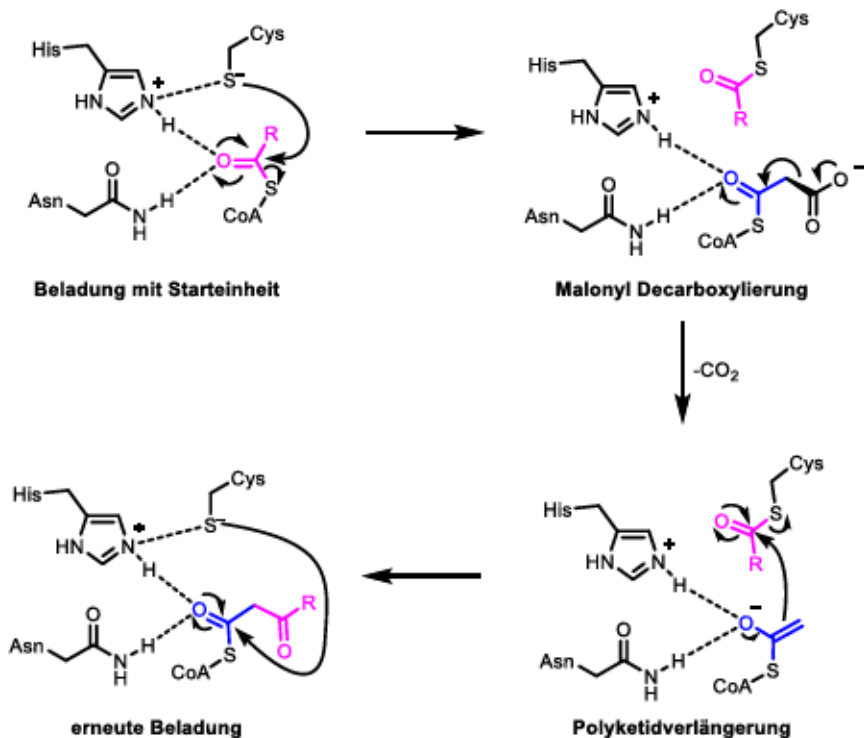
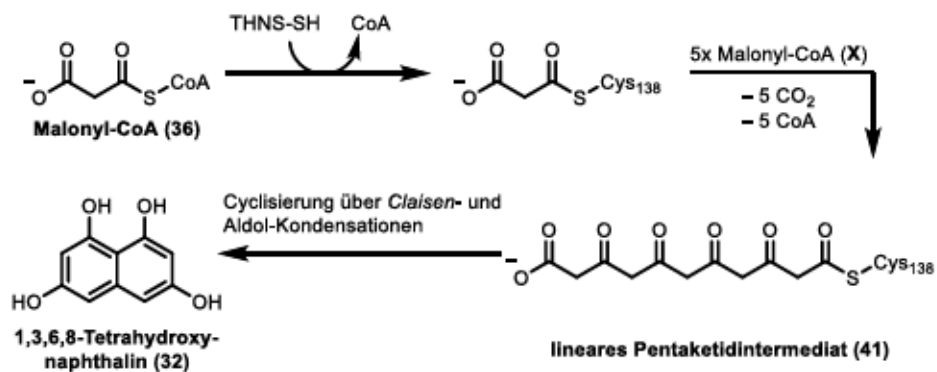


Abbildung 16: 2.22 Å Röntgenkristallstruktur der Typ III PKS 1,3,6,8-Tetrahydroxynaphthalen-Synthase (THNS) aus *Streptomyces coelicolor* mit Darstellung der katalytischen Triade aus Asparagin₃₀₃, Cystein₁₃₈ und Histidin₂₇₀ in orange (PDB: 1U0M^[203]).

Durch die katalytische Triade im innenliegenden aktiven Zentrum der Typ III PKS, bestehend aus Asparagin, Cystein und Histidin (vgl. Schema 8), wird die Bildung eines Pentaketids 41 durch die Kondensation von fünf Malonyl-CoA-Einheiten (36) katalysiert. Im Anschluss katalysiert die THNS ebenfalls zwei intramolekulare *Claisen*-^[204] und *Aldol*-Kondensationen,^[205] um das cyclische Tetrahydroxynaphthalin-Grundgerüst 32 aufzubauen (s. Schema 9).^[203]



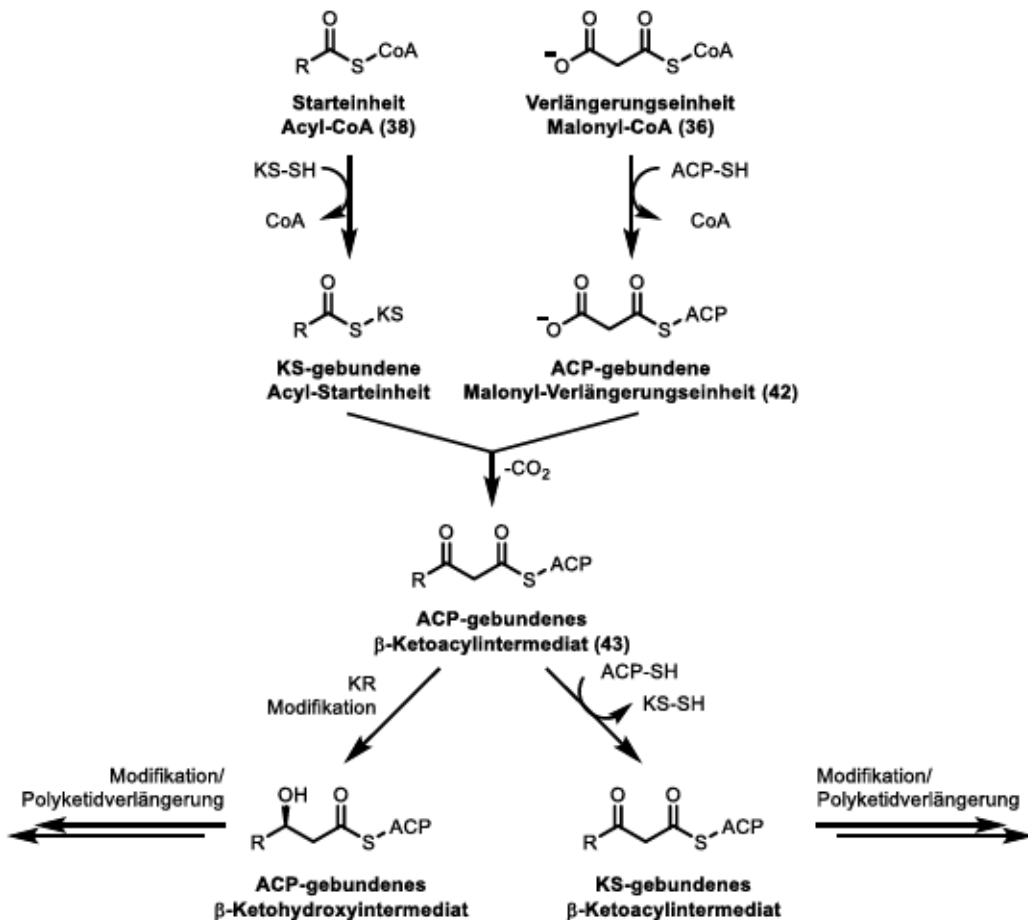
Schema 8: Reaktionsmechanismus der Polyketid-Synthese (Beladung mit der Startereinheit, Decarboxylierung und Kettenverlängerung) an der katalytischen Triade aus Histidin, Asparagin und Cystein. Die Start-Einheit ist pink und die erste Acetyl-Verlängerung blau dargestellt.



Schema 9: Schematische Darstellung der THNS-katalysierten Synthese des cyclischen Tetrahydroxynaphthalin-Grundgerüsts 32.

Alle drei PKS Typen spielen eine Rolle in der Biosynthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen (11).^[206] Die allgemeine Biosynthese der Polyketide beginnt mit der Kondensation einer Startereinheit mit einer Verlängerungseinheit zum Polyketid. Ein über eine Thioesterbindung mit einer Carbonsäure acyliertes CoA (38) bildet die Startereinheit. Diese Startereinheiten werden als

Acyl-CoA (38) bezeichnet, es sei denn als Carbonsäure wird Essigsäure verwendet, dann handelt es sich um Acetyl-CoA (35). Die Diversität der Polyketide lässt sich dadurch erklären, dass die Start- und Verlängerungseinheiten in der Polyketidbiosynthese von verschiedenen Acyl-CoA (38) Bausteinen gebildet werden können. Über eine Thioesterbindung bleibt die Polyketidkette während der Verlängerungsschritte an ein Cystein eines beteiligten KS- oder ACP-Enzyms gebunden.^[174]

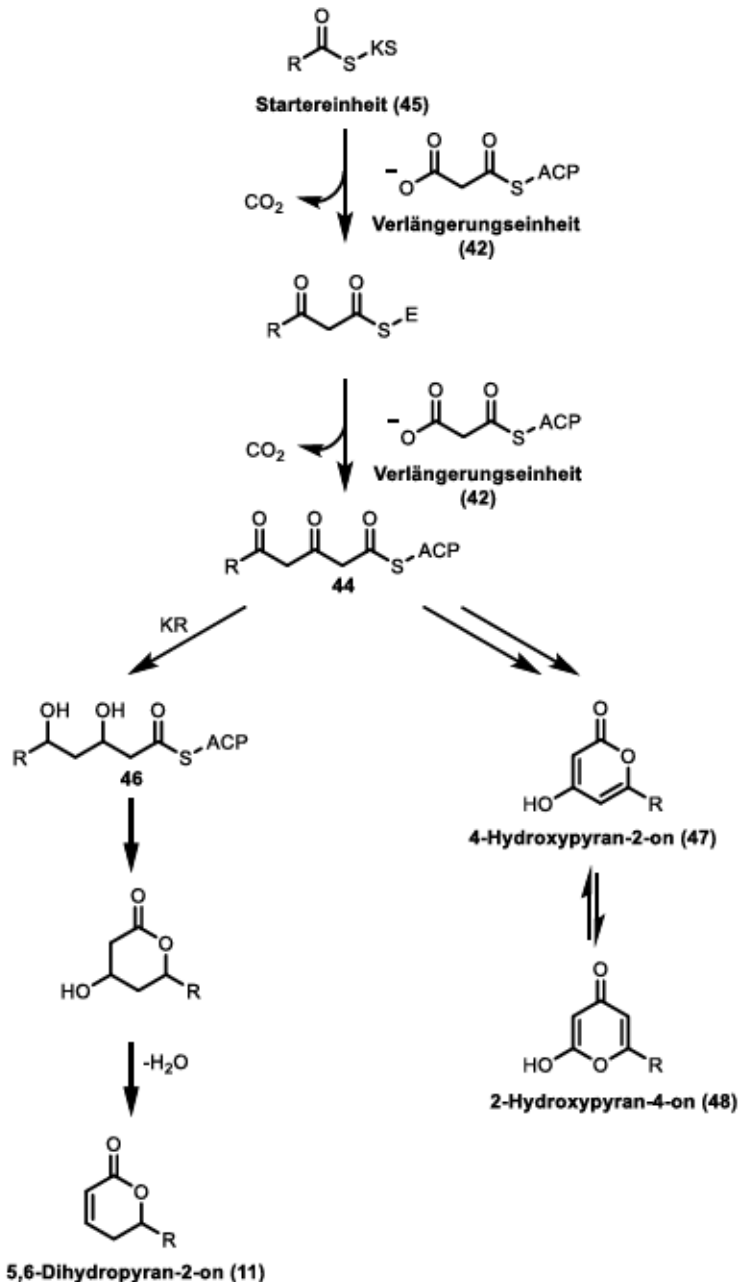


Schema 10: Schema der allgemeinen Polyketidbiosynthese, ausgehend von einer Acyl-CoA (38) Starteinheit mit einer Malonyl-CoA-Verlängerungseinheit (36).

Mit dem Transfer einer Acyl-Einheit (38) auf die KS beginnt die Polyketidbiosynthese. Während der Kettenverlängerung wird die *Claisen*-Typ Kondensation^[204, 207] zweier Acyl-Einheiten von der KS katalysiert. Über einen Serinrest einer AT wird die Verlängerungseinheit während des ersten Verlängerungsschrittes mit einer Thioesterbindung an das ACP gebunden.^[208] Die KS, an welcher die Starteinheit gebunden ist, katalysiert die Verlängerung der Acyl-Einheit (38) mit der ACP gebundenen Verlängerungseinheit, hier eine Malonyl-Verlängerungseinheit (42) unter Decarboxylierung. Das entstandene β -Ketoacylintermediat (43) ist an das ACP gebunden und

kann zur weiteren Kettenverlängerung erneut auf die KS übertragen werden. Anstatt der Kettenverlängerung kann auch eine chemische Modifikation funktioneller Gruppen stattfinden, welche durch die KR, ER oder DH katalysiert wird. Die Enzyme, die zur Modifikation der Polyketide benötigt werden, sind in Domänen gegliedert. Auch die modifizierten Polyketide sind weiterhin an das ACP gebunden und können erneut auf die KS übertragen werden, sodass die Polyketidkette weiter verlängert wird (vgl. Schema 10).^[172, 174]

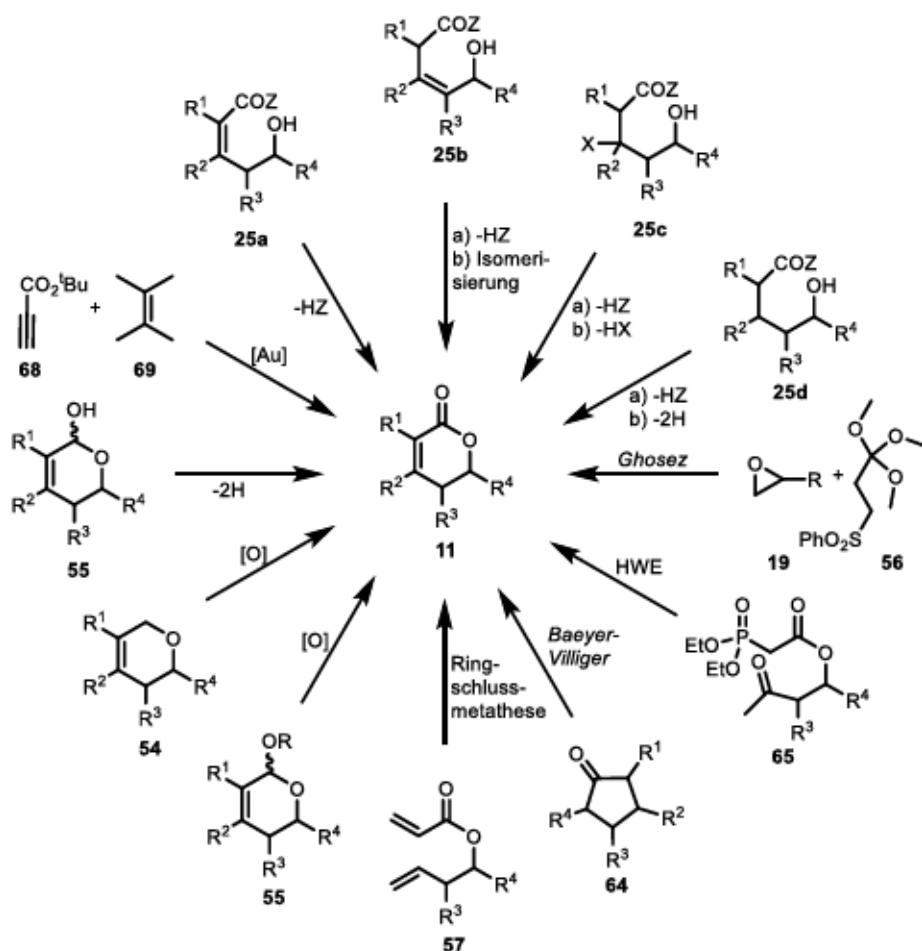
Auch die α,β -ungesättigten δ -Lactone 11 werden *in vivo* nach dem klassischen Schema der Polyketidsynthese mittels PKS aufgebaut (vgl. Schema 11). Das Triketid 44, welches zur Synthese der Lactone benötigt wird, wird durch die zweifache Verlängerung einer an die KS gebundenen Acyl-Einheit 45 mit zwei Malonyl-Einheiten 42 sowie die zweifache Decarboxylierung gebildet. Das so erhaltene Triketid 44 kann durch die KR zum zugehörigen β,δ -Dihydroxyketon 46 reduziert oder durch Cyclisierung in die 4-Hydroxypyran-2-one (47) überführt werden. Mittels Keto-Enol-Tautomerie können diese zu 2-Hydroxypyran-4-onen (48) isomerisieren. Durch Cyclisierung und Dehydratisierung des β,δ -Dihydroxyketons 46 werden 5,6-Dihdropyranone (11) erhalten. Nach Beendigung der Polyketidsynthese wird das entstandene Polyketid meist mit Hilfe einer TE von der PKS freigesetzt.^[181] Alternativ kann die Freisetzung aber auch durch Lactamasen^[209] oder durch *Baeyer-Villiger*-Monooxygenasen^[210] vermittelt werden, oder sie erfolgt spontan ohne die Einwirkung eines Enzyms.^[211]



Schema 11: Vereinfachte PKS-vermittelte Lactonbiosynthese. Nach dem ersten Verlängerungsschritt ist die wachsende Polyketidkette erst an ACP gebunden und wird dann wieder auf die KS übertragen. Zur Vereinfachung werden die Enzyme in diesem Schritt mit E (Enzym) abgekürzt.

2.2.2 Möglichkeiten der chemischen Synthese

α,β -ungesättigte δ -Lactone **11** können durch eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden chemisch synthetisiert werden. In Schema 12 ist ein Überblick über eine Auswahl verschiedener Synthesemethoden dargestellt.



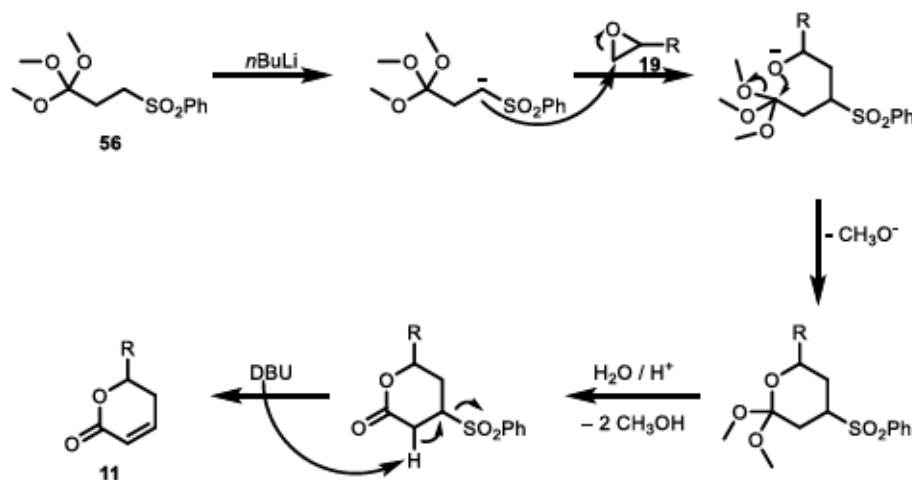
Schema 12: Übersicht über ausgewählte Möglichkeiten der Synthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen.

Die Lactonisierung von substituierten δ -Hydroxycarbonsäuren **25a**, welche meist spontan verläuft, ist eine an die Natur angelehnte Methode.^[17] Damit die intramolekulare Veresterung zu den α,β -ungesättigten δ -Lactonen spontan ablaufen kann muss die gegebenenfalls vorhandene Doppelbindung Z-konfiguriert sein. Über die intramolekulare Veresterung wurden z. B. die Naturstoffe Goniotalamin (**49**)^[212] und Phoslactomycin B (**50**)^[213] dargestellt. Um die Lactone **11** mit konjugierter Doppelbindung zu erhalten muss, in den Fällen, in denen die Doppelbindung in β,γ -Position der δ -Hydroxycarbonsäuren **25b** ist, die Doppelbindung isomerisiert werden.^[214] Das

Vorhandensein einer Doppelbindung ist jedoch für die Synthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen nicht zwingend erforderlich. Wenn in den δ -Hydroxycarbonsäuren stattdessen in α - oder β -Position eine gute Fluchtgruppe X vorhanden ist kann das α,β -ungesättigte δ -Lacton, wie z. B. bei der Synthese von Callystatin A, durch Cyclisierung und eine anschließende Eliminierung der Fluchtgruppe unter milden Bedingungen erhalten werden.^[215] Ist jedoch weder eine gute Fluchtgruppe in α - oder β -Position noch eine Doppelbindung in der δ -Hydroxycarbonsäure 25d enthalten, so ist eine zusätzliche Dehydrierung nötig, um die α,β -ungesättigten δ -Lactone darzustellen. Die Dehydrierung kann mit Hilfe von Benzolselenenyl-Verbindungen 51,^[216] Diphenyldisulfid (52)^[217] oder *N*-tert-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (53), wie in der von Fischer und Pietruszka^[218] durchgeführten chemoenzymatischen Synthese von δ -Lactonen, erzielt werden.

Alternativ zu den δ -Hydroxycarbonsäuren können auch Dihydropyrane 54 und 2-Hydroxypyrene (Lactole) 55 in α,β -ungesättigte δ -Lactone überführt werden. Die Dihydropyrane 54 können z. B. mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) zu Lactonen oxidiert werden.^[219] Bei Lactolen 55 mit einer Doppelbindung in α,β -Position kann die Oxidation z. B. mit Hilfe des Fétizon-Reagenzes (Ag_2CO_3 auf Kieselgur) erzielt werden.^[220, 221]

Eine nicht sehr bekannte, aber dennoch in der Synthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen 11 in Naturstoffen^[215, 222-228] zu findende Methode ist die Ghosez-Cyclisierung.^[149, 150] Dabei wird ein Oxiran 19 mit dem deprotonierten Orthoester 56 zum α,β -ungesättigten δ -Lacton 11 umgesetzt. Der vorgeschlagene Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 13 zu sehen.^[229]



Schema 13: Postulierter Mechanismus der Ghosez-Cyclisierung.^[229]

Allerdings stellten sowohl Craig *et al.*^[230] als auch die Arbeitsgruppe Shaw^[223] fest, dass es sehr schwierig ist das Ghosez-Reagenz nach der ursprünglichen Syntheseroute herzustellen. Deshalb suchte die Arbeitsgruppe Shaw nach einer Alternative für das ursprüngliche Ghosez-Reagenz 56 und entwickelte das 2,6,7-Trioxabicyclo[2.2.2]octan (OBO) modifizierte Sulfon 20 (s. Abbildung 17), welches anstatt eines methylsubstituierten Orthoesters einen cyclischen Orthoester trägt.^[223, 231]

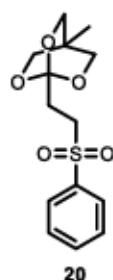
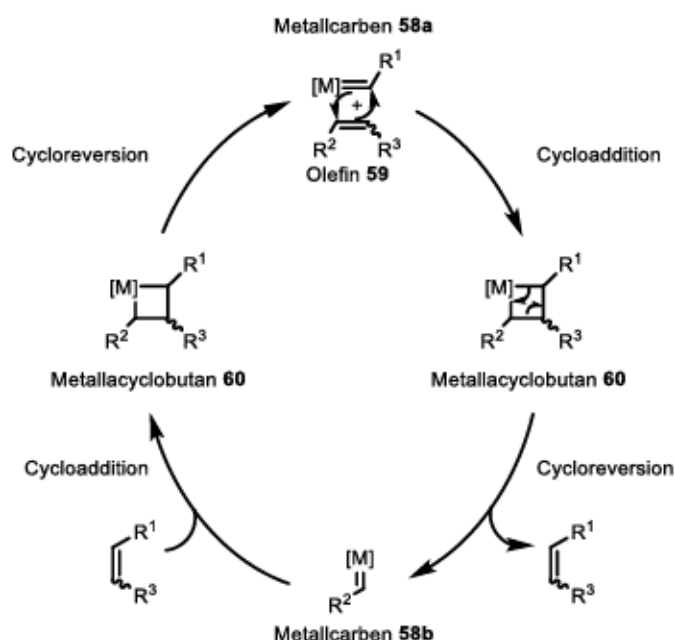


Abbildung 17: Modifiziertes *Ghosez*-Reagenz **20** nach *Grove et al.*^[223]

Die Ringschlussmetathese^[232-238], bei der meist Acrylate **57** eingesetzt werden, ist eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Lactonen **11**. Die Ringschlussmetathese kann entweder durch die molybdänhaltigen *Schrock*-Katalysatoren^[239] oder die rutheniumhaltigen *Grubbs*-Katalysatoren^[151, 240, 241] realisiert werden. Im ersten Schritt der Ringschlussmetathese wird ein Metallcarben **58a** gebildet, bevor dieses in einer [2+2]-Cycloaddition mit einem weiteren Alken **59** zu einem Metallacyclobutan **60** umgesetzt wird. Unter Ringöffnung wird zum Abschluss das Metatheseprodukt **61**, sowie ein neues Metallcarben **58b**, welches einen neuen Katalysezyklus starten kann, erhalten (vgl. Schema 14).^[232]



Schema 14: *Chauvin*^[242]-Mechanismus der Olefinmetathese.

Eine der ersten Synthesen von α,β -ungesättigten γ - und δ -Lactonen wurde 1998 von *Gosh et al.* veröffentlicht, wobei sie 10–15 mol% *Grubbs* I Ruthenium-Katalysator in Gegenwart von 0.3–3.0 Äq. Titan(IV)-isopropoxid einsetzten und die Lactone in guten bis sehr guten Ausbeuten

(54–98 %) erhielten. Als Vorlage für die Verwendung von Titan(IV)-isopropoxid dienten die Arbeiten von *Fürstner* und *Langemann*, die bei der Makrolactonisierung die Ausbeute durch die Zugabe von *Lewis*-Säure steigern und reproduzierbar machen konnten.^[243] Es wird davon ausgegangen, dass geringe Umsätze und Ausbeuten bei Ringschlussmetathesen darauf zurückzuführen sind, dass ein sechs- oder siebengliedriger Metall-Chelat-Komplex **62** bzw. **63** mit dem Metallatom des Katalysators gebildet (s. Abbildung 18) und dieser damit inaktiviert wird.^[244]

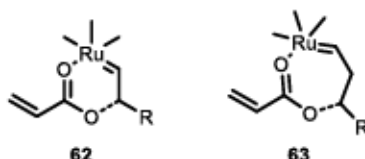


Abbildung 18: Zur Inaktivierung führende sechs- bzw. siebengliedrige Metall-Chelat-Komplexe **62** bzw. **63**.

Fürstner et al. stellten die Hypothese auf, dass das Metallcarben und die *Lewis*-Säure um die Koordination an die Esterfunktionalität des Acrylats konkurrieren, sodass die *Lewis*-Säure die Freisetzung des Katalysators begünstigt und dieser dadurch für einen neuen Katalysezyklus zur Verfügung steht. Um diese Hypothese zu bestätigen testeten sie unterschiedliche *Lewis*-Säuren, wobei sie allerdings herausfanden, dass nicht alle *Lewis*-Säuren verwendet werden können. Schwache *Lewis*-Säuren wie Lithiumbromid zeigten keinen Einfluss auf die Reaktion, während die Verwendung von sehr starken *Lewis*-Säuren wie Titan(IV)-chlorid zu einer Zerstörung des Katalysators führt. Auch wenn bekannt ist, dass Ti(IV)-Spezies nur schwach an Alkoholate binden und somit der Katalysator eventuell nicht in seiner aktiven Form regeneriert werden kann, stellte sich heraus, dass Titan(IV)-isopropoxid erfolgreich als Additiv in der Lactonisierung eingesetzt werden kann.^[243, 245] Eine weitere Möglichkeit α,β -ungesättigte δ -Lactone **11** darzustellen ist die Verwendung cyclischer Fünfring Ketone **64**. Diese können in einer *Baeyer-Villiger*-Oxidation^[246] entweder klassisch chemisch^[247–252] oder enzymatisch mit Hilfe von *Baeyer-Villiger*-Monooxygenasen^[253–256] in Sechsring Lactone überführt werden. Auch über die intramolekulare *Horner-Wadsworth-Emmons* (HWE)-Reaktion^[257, 258] sind, ausgehend von Phosphonaten **65**, α,β -ungesättigte δ -Lactone **11** zugänglich.^[252, 259–262] *Yeom et al.* stellten Goniiothalamine **49** in einer eher selten beschriebenen, Gold(I)-katalysierten [4+2]-Cycloaddition ausgehend von Propiolsäure (**66**) und (*E*)-1-Phenyl-1,3-butadien (**67**) in 50 % Ausbeute dar.^[263]

2.2.3 Biologische Aktivität der Lactone

Neben der Biosynthese und der chemischen Synthese ist der Wirkmechanismus, welcher den vielfältigen biologischen Aktivitäten von α,β -ungesättigten δ -Lactonen 11 zugrunde liegt, ein interessantes und wichtiges Forschungsgebiet. Zu den biologischen Aktivitäten von α,β -ungesättigten δ -Lactonen 11 zählen vor allem die gut untersuchte Zytotoxizität^[264-273], aber auch die Induktion der Apoptose,^[274-276] immunsupprimierende,^[277] antimikrobielle^[267, 278] oder antiparasitäre^[279, 280] Wirkung, Hemmung der viralen Hepatitis C RNA-Polymerase,^[281] sowie die Hemmung der HIV-Protease.^[282, 283] Es zeigte sich, dass die α,β -ungesättigte Doppelbindung, welche aufgrund ihres elektrophilen Charakters als *Michael*-Akzeptor reagiert, für einige dieser Eigenschaften verantwortlich ist.^[266, 284-288]

Anhand von ausgewählten Naturstoffen mit dem Strukturmotiv der α,β -ungesättigten δ -Lactone soll im Folgenden die biologische Aktivität unterschiedlicher Lacton-Derivate erklärt werden. 1987 wurde, das von *Merck* produzierte, Lovastatin (70), welches 1979 aus *Monascus ruber* isoliert wurde,^[289-291] als erstes Statin von der FDA in den USA als Mittel zur Senkung des Cholesterinspiegels zugelassen.^[292, 293] Der Cholesterinspiegel kann neben der Einnahme von Arzneimitteln auch durch eine cholesterinarme Ernährung gesenkt und somit das Risiko für einen Schlaganfall oder koronare Herzerkrankungen minimiert werden.^[294] Heutzutage ist das vollsynthetische Atorvastatin (71) von *Pfizer* das am häufigsten verwendete Statin.^[295] Rosuvastatin (72) ist eines der neusten Statin-basierten Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels.^[296-298]

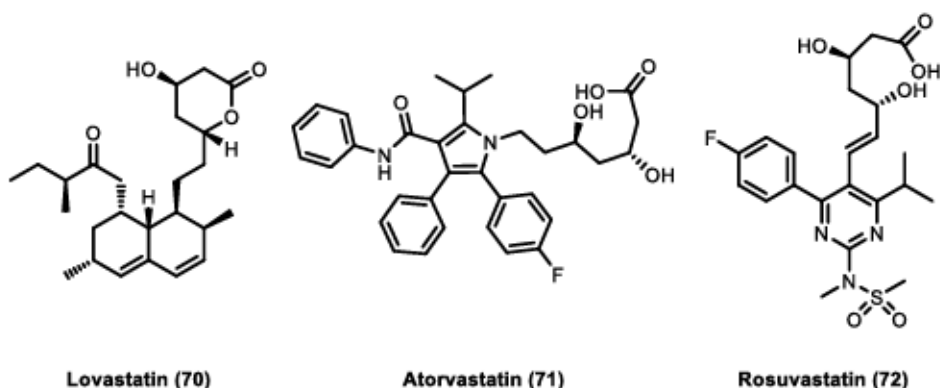
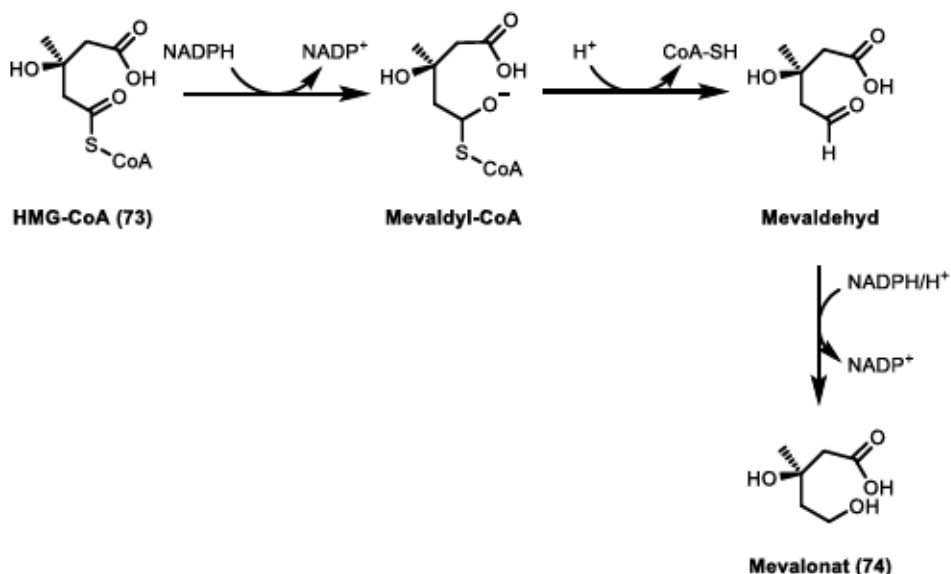


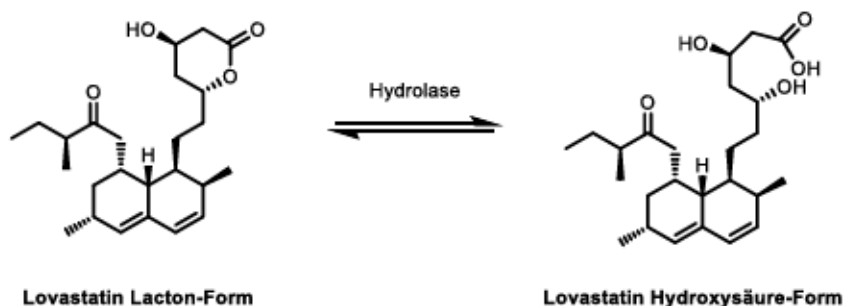
Abbildung 19: Beispiele für cholesterinsenkende Lacton-basierte Statine.

Die Biosynthese von Cholesterin beginnt mit der Reduktion von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA (73) zu Mevalonat (74) (s. Schema 15), welche durch die HMG-CoA Reduktase katalysiert wird.



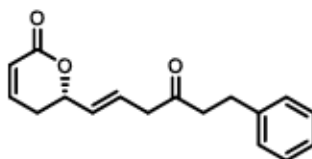
Schema 15: HMG-CoA Reduktase katalysierte Reduktion von HMG-CoA (73) zu Mevalonat (74).^[299]

In vivo wird die inaktive Lacton-Form der Statine, welche auch als Prodrug bezeichnet wird, durch enzymatische Hydrolyse in die zugehörige Säure überführt (vgl. Schema 16), welche HMG-CoA (73), dem natürlichen Substrat der HMG-CoA Reduktase, strukturell sehr ähnlich ist.^[300-302] Durch diese strukturelle Ähnlichkeit ist es möglich, dass Statine die HMG-CoA Reduktase kompetitiv hemmen und somit die Biosynthese von Cholesterin unterdrücken.^[299, 302-304]



Schema 16: Hydrolase katalysierte Gleichgewichtsreaktion zwischen der Hydroxysäure- und Lacton-Form von Lovastatin 70.

Nachdem der Pflanzenextrakt von *Cryptocarya rugulosa* in einem High-Throughput-Screening positiv gegen humane Lymphom-Zelllinien getestet wurde, wurde 2009 Rugulacton (75) aus diesem isoliert.^[305] Bereits ein Jahr später wurde die erste Rugulacton-Totalsynthese publiziert und bis heute kamen weitere, mit denen auch Derivate zugänglich sind, hinzu.^[306-311]



Rugulacton (75)

Abbildung 20: NF- κ B Inhibitor Rugulacton (75).

Mohapatra *et al.* konnten in einem Zytotoxizitätsassay zeigen, dass sowohl Rugulacton (75) als auch die Derivate in den von ihnen getesteten Brustkrebszelllinien antiproliferierend wirken, wobei die IC_{50} -Werte im niedrigen mikromolaren Bereich lagen.^[307] Neben der antiproliferierenden Wirkung konnte auch eine Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) nachgewiesen werden.^[305, 307] In den letzten Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, die zeigen, dass NF- κ B nicht nur eine wichtige Rolle in unterschiedlichen Signalnetzwerken, sondern auch bei der Tumorentwicklung spielt.^[312-315] Die NF- κ B vermittelten Signalwege regulieren die Entzündungshemmung, das Zellwachstum, die Apoptose, die Invasion, die Differenzierung sowie die Metastasenbildung.^[307, 312-315] Die Transkription wird durch die Bindung des Dimeren NF- κ B an die κ -Position von Enhancern und Promotoren unterschiedlicher Gene unterdrückt bzw. induziert.^[316] Zur Bekämpfung von Krebserkrankungen ist die Hemmung von NF- κ B essenziell. Rugulacton (75) und seine Derivate zeigen außerdem antibiotische und antimykotische Wirkung.^[310] Anhand dieser Beispiele zeigt sich, dass die chirale ungesättigte Lactonstruktur eine wichtige Rolle in der Entwicklung neuer Leitstrukturen spielen kann.

2.3 Naphthopyranone

2.3.1 Struktur, natürliches Vorkommen und Biosynthese

Als Naphthopyranone **12** werden aromatische Trizyklen mit einem δ -Lacton (vgl. Abbildung 21) oder α -Pyron bezeichnet. Diese können aus verschiedenen Pflanzen, Pilzen und Flechten isoliert werden.^[137-140] Aufgrund ihrer Zugänglichkeit über die Polyketidbiosynthese sind die Naphthopyranone meist an den Kohlenstoffen C-7, C-9 und C-10 mit Sauerstoff substituiert. Durch eine weitere Substitution am Kohlenstoff C-3, sowie der Tatsache, dass Naphthopyranone meist in der 3,4-Dihydro-Form gebildet werden, besitzen sie in dieser Position ein stereogenes Zentrum. Außerdem liegen sie in der Natur häufig als C-6 oder C-8 verknüpfte Dimere vor. Andere Verknüpfungen sind ebenfalls möglich, kommen jedoch seltener vor.^[138, 317] In den Fällen, in denen die Naphthopyranone zwischen den Kohlenstoffen C-6 und C-6' symmetrisch verknüpft sind aber die gebildete Achse nicht frei drehbar ist, liegt mit der stereogenen Achse ein weiteres stereogenes Element vor.

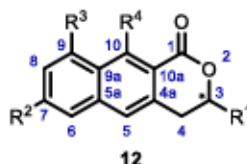
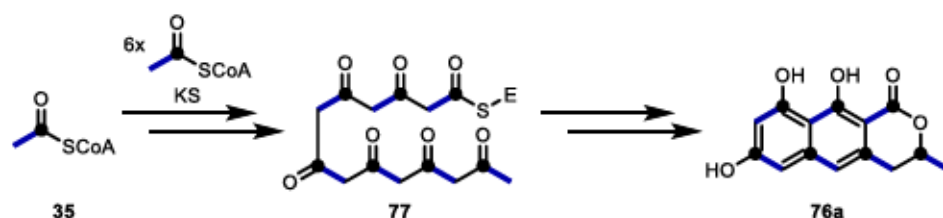


Abbildung 21: Grundstruktur von Naphthopyranonen **12**.

Ähnlich wie die δ -Lactone werden die Naphthopyranone biosynthetisch über die Polyketidbiosynthese aus sieben Acetyl-CoA-Einheiten aufgebaut. In der Biosynthese von C-3 Methyl-substituierten Naphthopyranonen **76a** wird zunächst das Heptaketid **77** ausgehend von Acetyl-CoA **35** in sich wiederholenden *Claisen*-Typ Kondensationen^[204] mit sechs weiteren Acetyl-CoA-Einheiten mit Hilfe der KS aufgebaut. Die entsprechenden Naphthopyranone werden durch Kondensationen sowie der anschließenden Lactonisierung gebildet (s. Schema 17).



Schema 17: Polyketidsynthese des Methyl-substituierten Naphthopyranons **76a**. (S-E: kondensiertes Enzym; KS: Ketosynthase, blaue Bindung: eine Acetateinheit, schwarzer Punkt: ^{13}C -Isotopenmarkierung)

Die Naturstoffe Eriocaulin (**78**),^[137, 318, 319] Vioxanthin (**79**)^[143, 144] und Cytosporacin (**80**)^[320] sind Beispiele für Naturstoffe, welche das Naphthopyranon-Grundgerüst beinhalten (s. Abbildung 22). Früher wurde zur Aufklärung der Biosynthesewege meist auf die Isotopenmarkierung zurückgegriffen, während heutzutage zusätzlich Enzymengineering und Bioinformatik verwendet werden.^[191, 321-326]

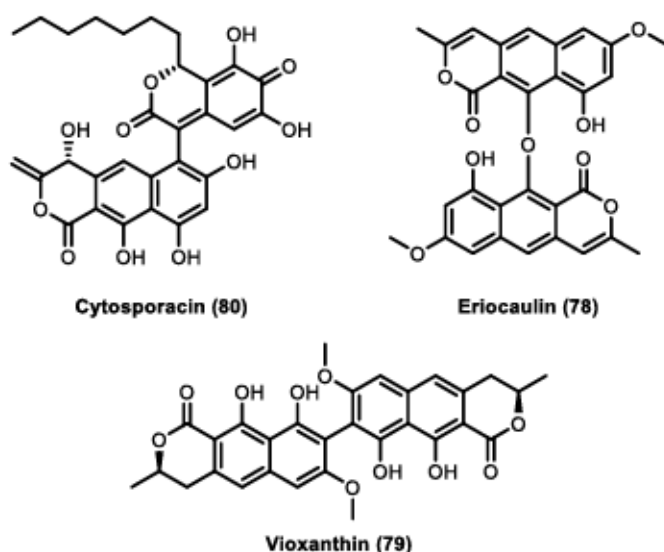
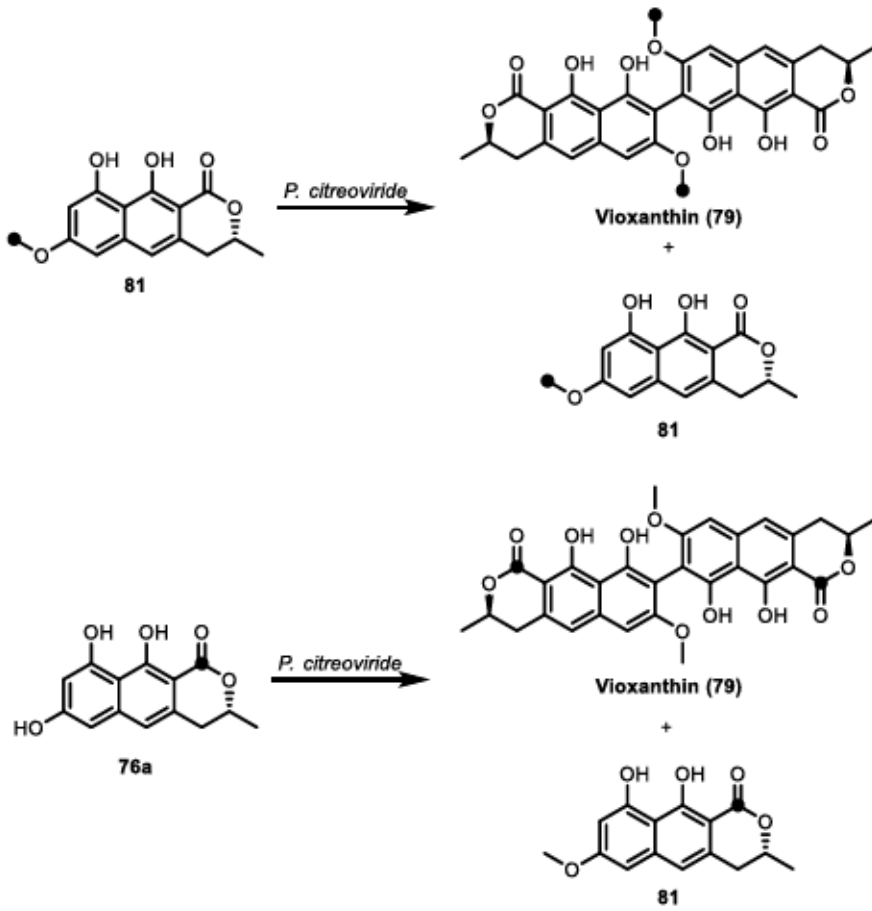


Abbildung 22: Beispiele für Naphthopyranon beinhaltende Naturstoffe.

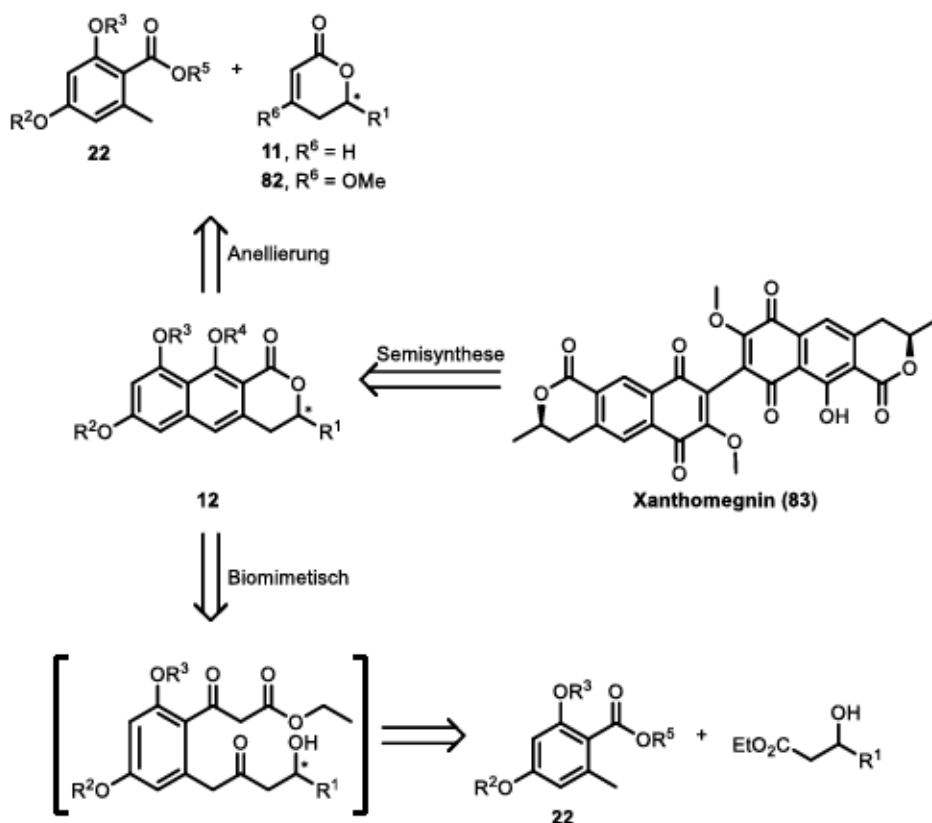
Mit Hilfe einer Kombination aus NMR-Experimenten und ^{13}C -Isotopenmarkierung wurde 2003 von He *et al.* bewiesen, dass C-3 methyl-substituierte Naphthopyranone biosynthetisch aus sieben Acetyl-CoA 35 aufgebaut werden. Sie fermentierten *Cytospora rhizophorae* mit zweifach ^{13}C -markiertem Natriumacetat ($^{13}\text{CH}_3^{13}\text{COONa}$) und konnten daraus das aus zwei kondensierten aromatischen Systemen (Naphthopyranon und Isochromandion) mit C-C-Verknüpfung bestehende ^{13}C -markierte Cytosporacin (80) isolieren. Durch einen Vergleich der ^{13}C -Kopplungskonstanten mit denen des ^{13}C -markierten Natriumacetats konnten für den Naphthopyranonbaustein sieben Acetat-Einheiten nachgewiesen werden.^[320] Um die biosynthetische Dimerisierung zweier Naphthopyranone nachzuvollziehen und um die absolute Konfiguration von Vioxanthin (79) aufzuklären, befassten sich Müller *et al.* sowohl mit dessen Biosynthese als auch mit der chemischen Synthese. Um den Mechanismus der Dimerisierung aufzuklären stellten sie ein am Methoxy-Kohlenstoff (C-7- ^{13}C) ^{13}C -markiertes Naphthopyranon 81 und ein am Carbonylkohlenstoff (^{13}C -1) ^{13}C -markiertes Naphthopyranon 76a dar und fermentierten diese unabhängig voneinander in *Penicillium citreoviride* Kulturen. Anschließend unterzogen sie die erhaltenen Produkte NMR und massenspektrometrischen Untersuchungen. Nach der Fermentation des ^{13}C -1 ^{13}C -markierten Naphthopyranons 76a wurden als Produkte das ^{13}C -1 ^{13}C -markierte Naphthopyranon 76a (6.0 % ^{13}C -markiert), sowie das ^{13}C -1 ^{13}C -markierte Vioxanthin (79) (20.2 % ^{13}C -markiert) in einem 2:1 Verhältnis erhalten. Im Falle des C-7- ^{13}C -markierten Naphthopyranons 81 wurde das Startmaterial (16.6 % ^{13}C -markiert) und Vioxanthin (79), sowohl einfach ^{13}C -markiert (14.2 % ^{13}C -markiert) als auch doppelt ^{13}C -markiert (1.2 % ^{13}C -markiert), erhalten (s. Schema 18). Diese Ergebnisse zeigen, dass die O-Methylierung in die Biosynthese von Vioxanthin (79) vor der Dimerisierung stattfindet.^[143, 144]



Schema 18: Fermentierung der ^{13}C -markierten Naphthopyranone **76a** und **81** in *Penicillium citreoviride* und die dabei erhaltenen Produkte Vioxanthin (**79**) und Naphthopyranon **81**.

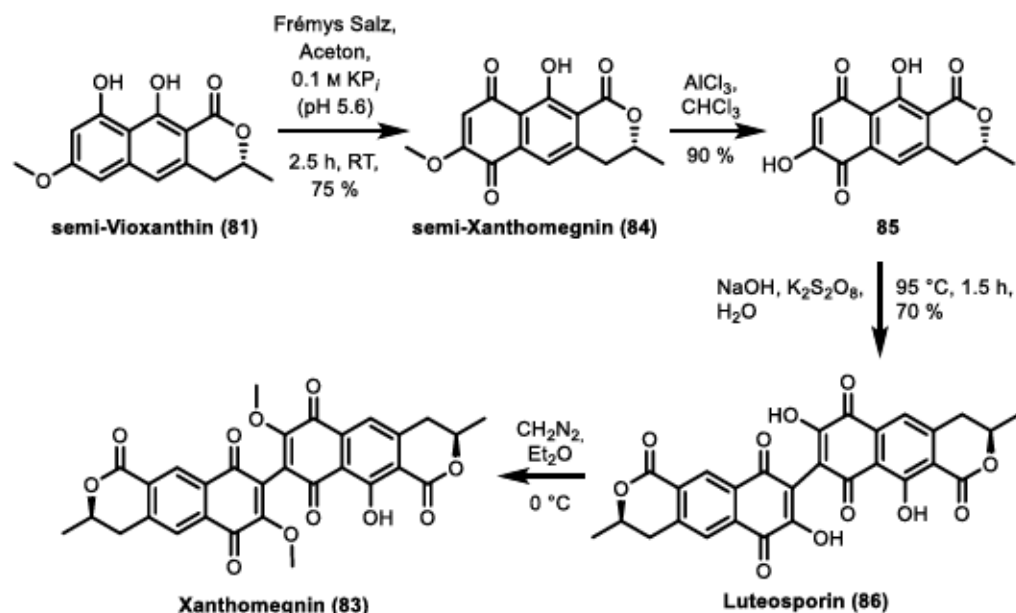
2.3.2 Chemische Synthese

Trotz der Tatsache, dass Naphthopyranone häufig in der Natur vorkommen, existieren, aufgrund der Komplexität vor allem für die dimeren Naphthopyranone, nur wenige literaturbekannte synthetische Methoden zu ihrer Darstellung (s. Schema 19).



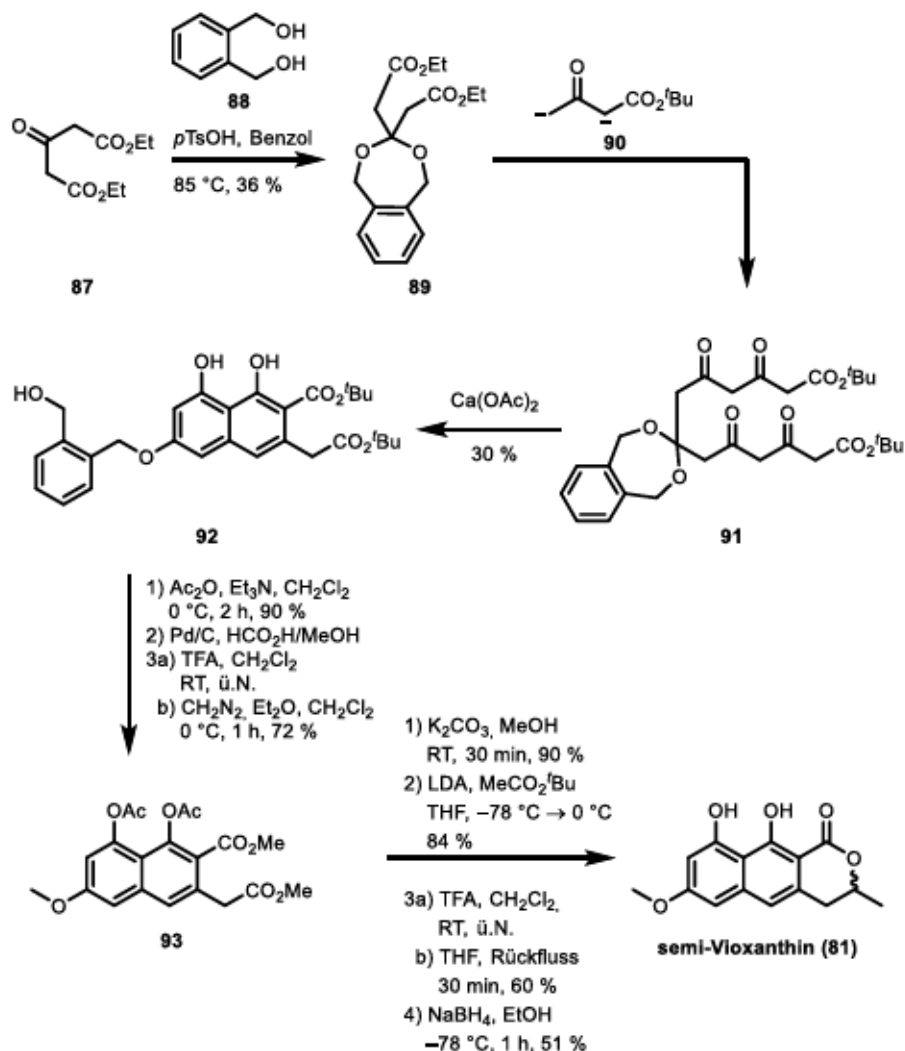
Schema 19: Literaturbekannte retrosynthetische Ansätze zur Darstellung von Naphthopyranonen.

Zeeck *et al.* stellten 1979 Xanthomegnin (83) und dessen Derivate semisynthetisch dar, in dem sie semi-Vioxanthin (81) aus *Penicillium citreoviride* isolierten und anschließend in einer vierstufigen Synthese umsetzten. Mit Hilfe von Frémys Salz $[K_2NO(SO_3)_2]$ oxidierten sie (*R*)-semi-Vioxanthin (81) zum Chinon semi-Xanthomegnin (84) und überführten dieses durch Demethylierung mit $AlCl_3$ in das Chinon 85. Durch Dimerisierung mit Natriumhydroxid/Kaliumpersulfat erhielten sie Luteosporin (86), welches durch Methylierung mit Diazomethan ins dimere Xanthomegnin (83) überführt wurde (vgl. Schema 20).^[327]



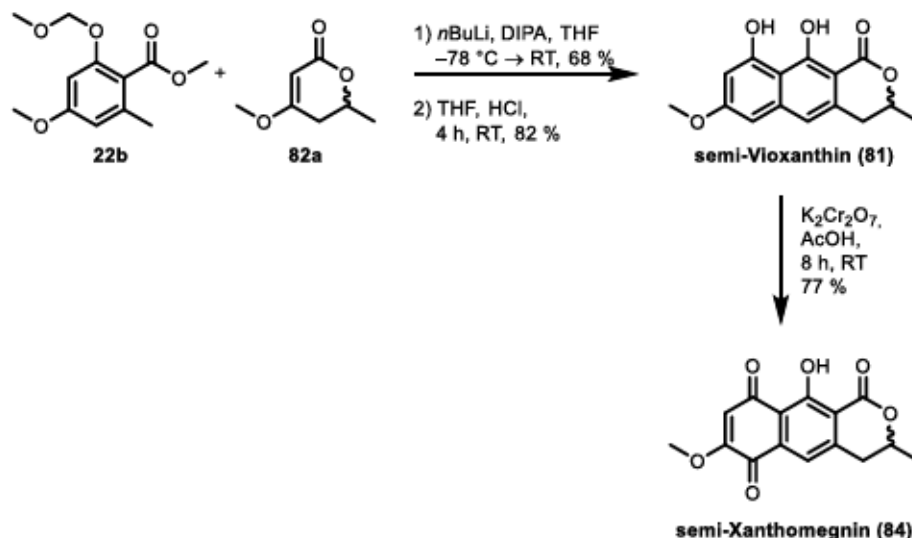
Schema 20: Semisynthese von Xanthomegnin (83).

Yamaguchi *et al.* publizierten 1990 die erste Totalsynthese von semi-Vioxanthin (81), wobei sie sich an der Biosynthese über den Polyketidweg orientierten und damit einen biomimetischen Ansatz wählten. Dazu wurde der Diester 87 mit 1,2-Phenylmethanol (88) als Ketal 89 geschützt und danach mit Hilfe des Dianions 90 und Calciumacetat über das Polyketid 91 in das Naphthalin 92 überführt. Über eine anschließende Reaktionssequenz aus Schützung, Entschützung, Alkylierung, Claisen-Kondensation,^[204] Decarboxylierung und abschließendem Ringschluss mittels Reduktion konnte semi-Vioxanthin (81) erhalten werden (s. Schema 21).^[328] Diese Methode lieferte das Produkt jedoch nicht stereoselektiv. Dieses Problem umgingen Deshpande *et al.* 1996 in ihrer Synthese des in 9-Position Methoxy-geschützten semi-Vioxanthins (81) über das Polyketid 94, indem sie ein Orsellinat 22 mit dem enantiomerenreinen (*S*)-3-Hydroxybuttersäureethylester (95) umsetzten und somit das stereogene Zentrum bereits im Startmaterial enthalten war.^[329] Zuvor publizierten Deshpande *et al.* bereits eine ebenfalls nicht stereoselektive Synthese von semi-Vioxanthin (81), indem sie mittels einer Staunton-Weinreb-Anellierung^[330, 331] das β -Methoxylacton 82a mit dem Orsellinat 22b kondensierten und das erhaltene Naphthopyranon 96 unter sauren Bedingungen zum semi-Vioxanthin (81) entschützten. Um dies in semi-Xanthomegnin (84) zu überführen, oxidierten sie mit Kaliumdichromat (s. Schema 22).^[332]



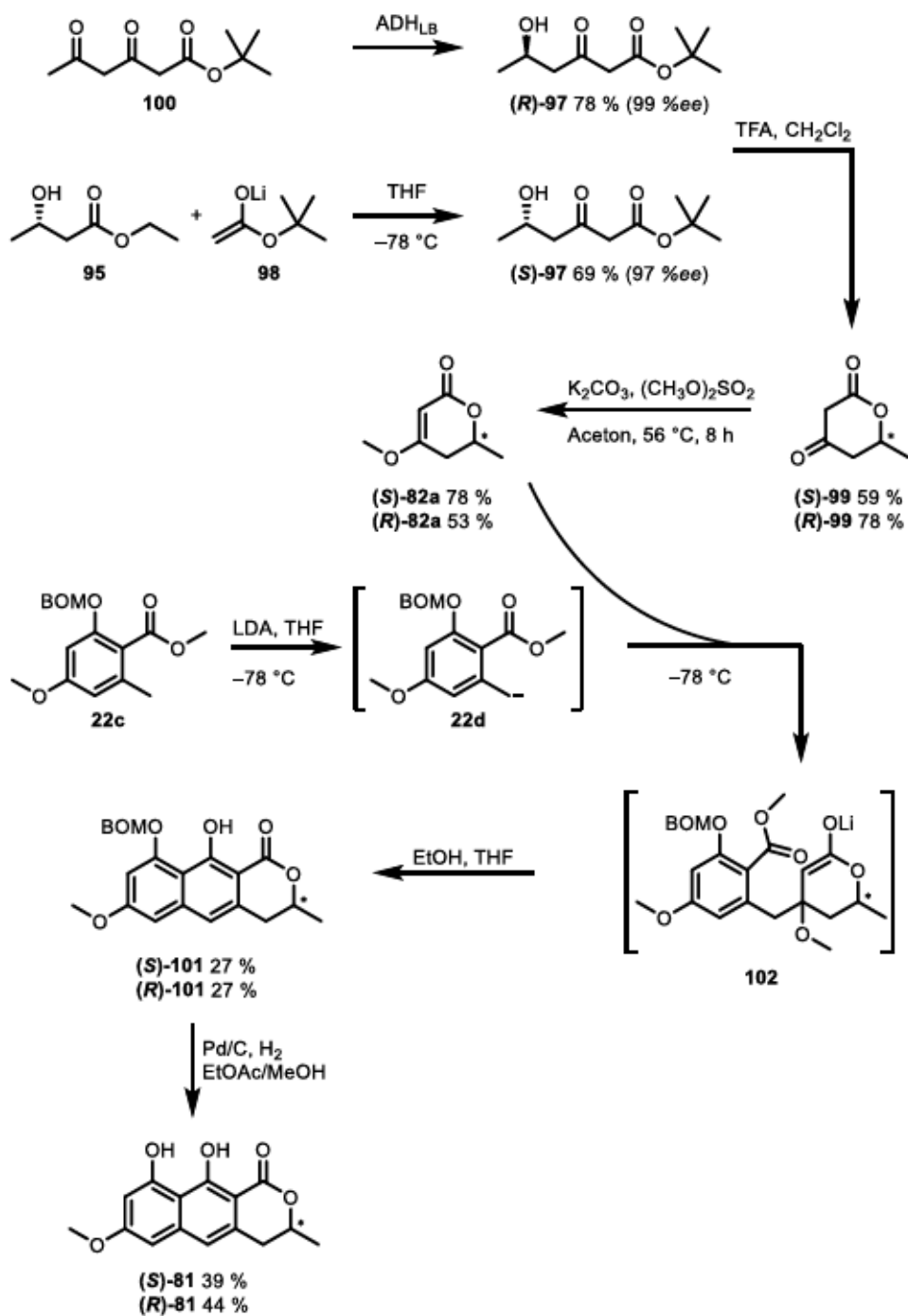
Schema 21: Totalsynthese von semi-Vioxanthin (81) nach Yamaguchi et al.^[328]

Die Anellierungs-Reaktionen^[333] sind heutzutage die am häufigsten verwendete Methode zur Darstellung von Naphthopyranonen.



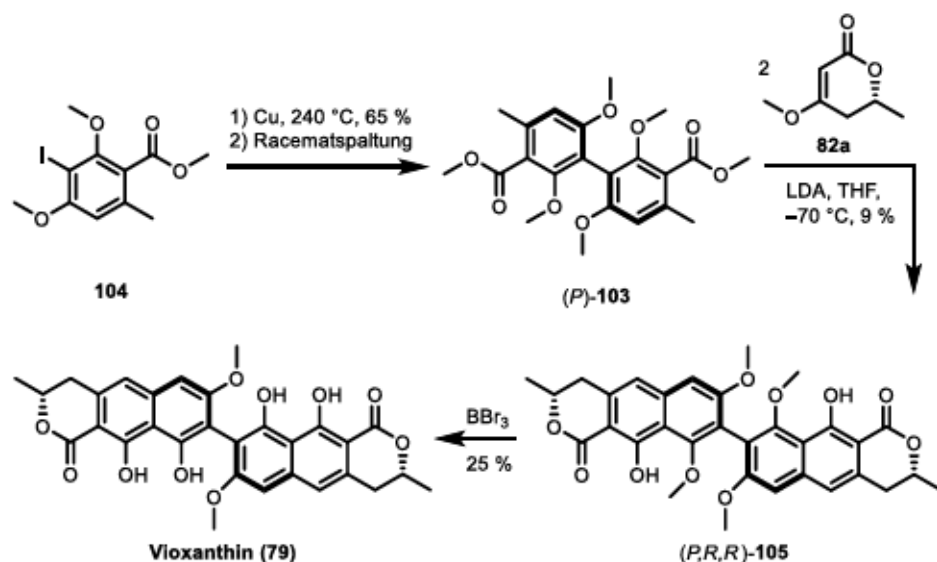
Schema 22: Synthese von semi-Vioxanthin (81) und semi-Xanthomegnin (84) nach *Deshpande et al.*^[332] mittels *Staunton-Weinreb-Anellierung*^[330, 331] als Schlüsselschritt.

Dabei wird das Naphthopyranon 12 in einer Sequenz aus *Michael*-Addition^[334] und nachfolgender *Dieckmann*-Kondensation^[335] aus einem α,β -ungesättigten δ -Lacton 11 mit einem an der C-2-Methylgruppe deprotonierten Orsellinat 22d gebildet.^[333] Ausgehend von den enantiomerenreinen Alkoholen (*R*)-97 und (*S*)-97 stellten *Drochner* und *Müller* die 4-Methoxylactone (*R*)-82a und (*S*)-82a dar, um (*R*)- und (*S*)-semi-Vioxanthin (81) stereoselektiv in Anlehnung an die von *Deshpande et al.* beschriebene Anellierung zu synthetisieren. Über eine *Claisen*-Kondensation^[204] von Essigsäure-*tert*-butylester (98) mit (*S*)-3-Hydroxybuttersäureethylester (95) wurde der (*S*)-Alkohol (*S*)-97 dargestellt. Dieser wurde mit Hilfe von Trifluoressigsäure (TFA) über eine Umesterung zum Ketolacton (*S*)-99 cyclisiert und abschließend mit Dimethylsulfat *O*-methyliert um das gewünschte (*S*)-Lacton (*S*)-82a zu erhalten. Um das (*R*)-Lacton (*R*)-82a zu generieren wählten *Drochner* und *Müller* einen enzymatischen Ansatz. Dazu reduzierten sie 3,5-Dioxohexansäure-*tert*-butylester (100) mit der Alkoholdehydrogenase aus *Lactobacillus brevis* (ADH_{LB}) und setzten den erhaltenen Alkohol (*R*)-97 analog zum (*S*)-Enantiomer zum entsprechenden enantiomerenreinen Lacton (*R*)-82a um. Anschließend wurden beide enantiomerenreine Lactone (*S*)-82a und (*R*)-82a mit dem Benzyloxymethyl-geschützten Orsellinat 22c in einer *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion zu den entsprechenden enantiomerenreinen Naphthopyranonen (*S*)-101 und (*R*)-101 umgesetzt. Dabei wird durch Lithiumdiisopropylamin (LDA) an der C-2-Methylgruppe des Orsellinats 22c deprotoniert, was zu einem Angriff des gebildeten Anions an die 4-Position des Lactons 82a führt. Dadurch wird ein intermediäres Enolat 102 gebildet. Dies greift anschließend an den Carbonylkohlenstoff des Esters an und führt nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur zum Naphthopyranon 101. Der letzte Schritt zu den enantiomerenreinen semi-Vioxanthinen (*S*)-81 und (*R*)-81 ist die hydrogenolytische Abspaltung der Benzyloxymethyl-Gruppe (s. Schema 23).^[336]



Schema 23: Stereoselektive Synthese von (*R*)- und (*S*)-semi-Vioxanthin [(*R*)-81] und [(*S*)-81] nach *Drochner* und *Müller*.

Es sind jedoch nicht nur Synthesen für das Monomere semi-Vioxanthin (81), sondern auch für dessen Dimer Vioxanthin (79) beschrieben. Dazu kann, wie von Müller *et al.* zur Aufklärung der Vioxanthin-Biosynthese verwendet,^[143, 144] zuerst das Orsellinat 22 dimerisiert werden und anschließend die Anellierung mit dem Lacton 82a an beiden Orsellinaten des dimeren axial-chiralen Orsellinats 103 durchgeführt werden. Die Dimerisierung der Orsellinate 22 kann entweder durch eine FeCl₃ katalysierte oxidative Phenolkupplung oder durch eine Ullmann-Kupplung^[337] zweier iodierter Orsellinate 104 erzielt werden (s. Schema 24).^[338-340]



Schema 24: Synthese von Vioxanthin (79) über eine Ullmann-Kupplung zum dimeren Orsellinat 103 mit anschließender Anellierung.

Neben den 8,8'-verknüpften Naphthopyranonen gibt es auch chirale, auf 6,6'-Verknüpfungen basierende Naturstoffe aus der Gruppe der Naphthopyranone, wie z. B. Talarodexine A (106) und B (107), Asteromin (108), Pigmentosin A (109) oder Viriditoxin (15), deren Synthese teilweise ebenfalls publiziert ist.^[141, 142, 223, 341-343]

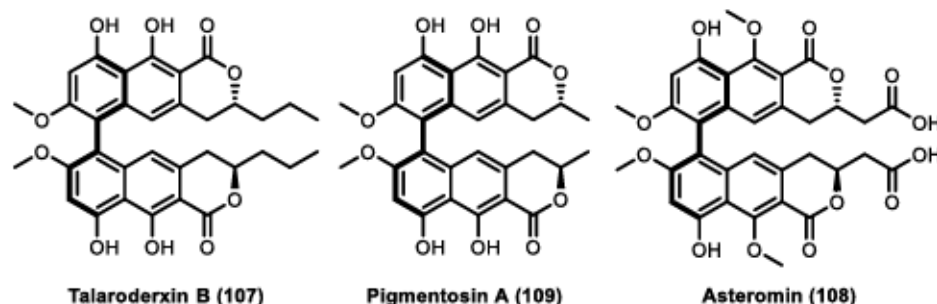


Abbildung 23: Strukturformeln der 6,6'-verknüpften Naphthopyranone Talarodexin B (107), Pigmentosin A (109) und Asteromin (108).

2.3.2.1 Chemische Synthese von Viriditoxin (15), semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14)

Viriditoxin (15), ein Sekundärmetabolit aus *Aspergillus viridinutans*, ist wie Vioxanthin (79) ein dimeres Naphthopyranon, welches von *Weisleder* und *Lillehoj* als 8,8'-verknüpft publiziert wurde.^[146] Allerdings konnten *Kawai et al.* die Struktur des Viriditoxins (15) 1990 mit Hilfe von Circular dichroismus (CD)-Spektren und NMR-Experimenten als 6,6'-verknüpft und mit einem (*R*)-konfigurierten stereogenen Zentrum am C-3-Kohlenstoff korrigieren (s. Abbildung 24).^[344] Um die 6,6'-Einfachbindung ist eine freie Rotation aufgrund des sterischen Anspruchs der Substituenten der Naphthopyranone nicht möglich, sodass Viriditoxin (15) als axialchirales Molekül theoretisch in zwei atropisomeren Formen gebildet werden kann. In der Natur kommt allerdings nur das abgebildete (3*S*,3'*S*,6*R*)-Enantiomer vor.^[345]

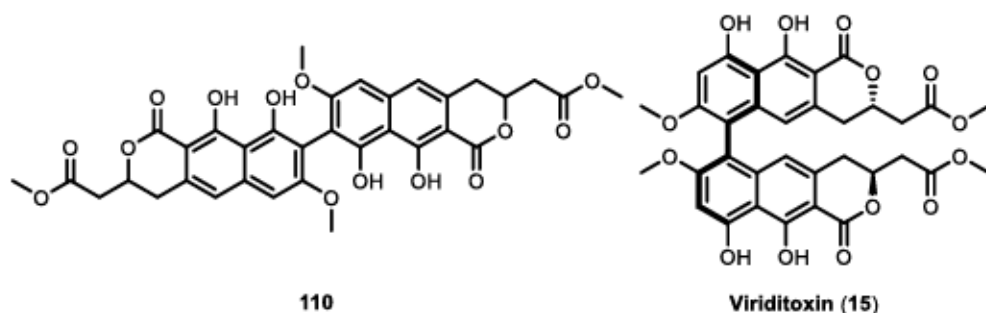
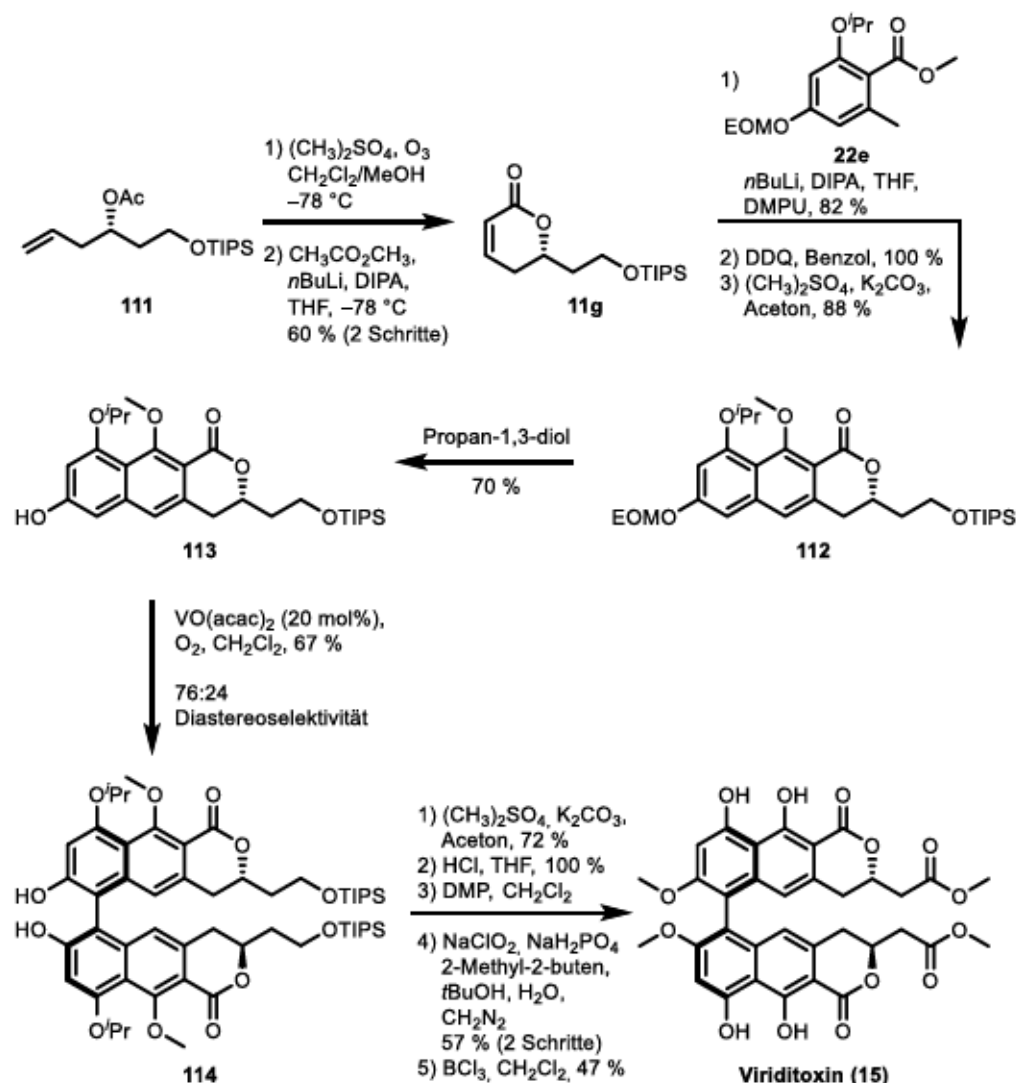


Abbildung 24: Gegenüberstellung der richtigen 15 und falschen 110 Strukturformel von Viriditoxin (15).

In der Natur wird diese Achse atropselektiv über eine Multikupferoxidase katalysierte Phenolkupplung zweier semi-Viriditoxine (13) aufgebaut.^[346] *Shaw et al.* nahmen sich die Natur für ihre Totalsynthese von Viriditoxin (15) zum Vorbild. Ausgehend vom Alken 111 stellten sie das α,β -ungesättigte δ -Lacton 11g dar und setzten dies in der für die Synthese von Naphthopyranonen etablierten Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion mit dem Orsellinat 22e und anschließender DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon)-Oxidation und Methylierung der Hydroxygruppe am C-10 zum Naphthopyranon 112 um. Da jedoch im Gegensatz zu den Synthesen von semi-Vioxanthin (81) und Vioxanthin (79) von *Müller et al.* und *Desphande et al.* nicht das in 4-Position Methoxy-substituierte α,β -ungesättigte δ -Lacton verwendet wurde und somit keine Fluchtgruppe im Molekül vorhanden war, musste, um das aromatische Naphthopyranon-Ringsystem zu erhalten, das nicht aromatische Zwischenprodukt mit DDQ oxidiert werden.



Schema 25: Erste Totalsynthese von Viriditoxin (15) über eine Vanadium-katalysierte oxidative Kupplung.

Nach dem die Hydroxygruppe in 7-Position entschützt wurde erfolgte die Dimerisierung des Naphthopyranons **113** über eine mit $\text{VO}(\text{acac})_2$ katalysierte oxidative Kupplung. Das dimere Naphthopyranon **114** wurde jedoch lediglich mit einer nicht zufriedenstellenden Diastereoselektivität von 76:24 erhalten. Daher entwickelten Shaw *et al.* eine zweite Route für die Totalsynthese von Viriditoxin (15) in der sie anstelle der TIPS (Triisopropylsilyl)-Schutzgruppe auf die TBS (*tert*-Butyldimethylsilyl)-Schutzgruppe zurückgriffen und die Diastereoselektivität der oxidativen Kupplung durch die Verwendung von chiralen Vanadium-Katalysatoren, welche von BINOL (1,1'-Bi-2-naphthol) (**115**) abgeleitet wurden, auf 95:5 steigerten. Um Viriditoxin (15) zu erhalten wurde das dimere Naphthopyranon **114** in 7- und 7'-Position methyliert, die Seitenketten in einer Reaktionssequenz aus Entschützung, Oxidation und Veresterung zum Methyl ester

umgesetzt und die Hydroxygruppen in 9-, 9'-, 10- und 10'-Position entschützt (s. Schema 25).^[141, 142, 342]

Die Naturstoffe semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14), welche auf einem Naphthopyranon-Grundgerüst basieren, wurden 1991 von der Arbeitsgruppe um Koohei Nozawa erstmals aus dem Pilz *Paecilomyces variotii* isoliert.^[347]

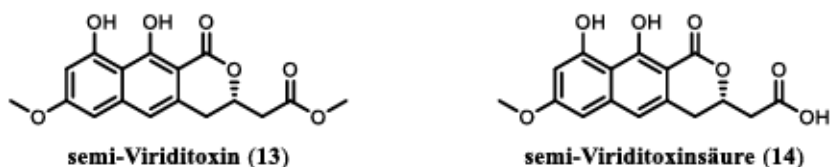
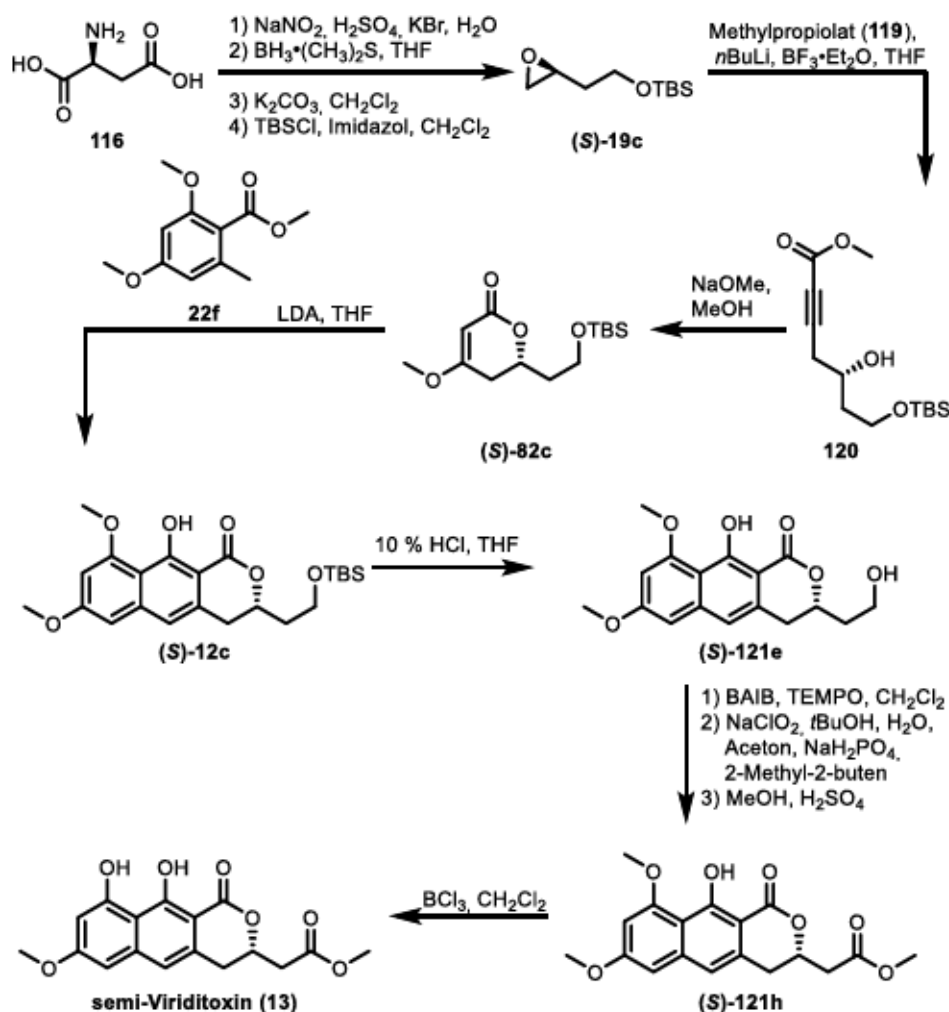


Abbildung 25: Strukturformeln von semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14).

Bei semi-Viriditoxin (13) handelt es sich um das Monomer des symmetrischen Dimers Viriditoxin (15). Semi-Viriditoxinsäure (14) hingegen ist das Hydrolyseprodukt und damit die korrespondierende Carbonsäure von semi-Viriditoxin (13).^[347] Die erste Totalsynthese von semi-Viriditoxin (13) wurde 2009 von Tan und Donner^[348] veröffentlicht. Um eine enantiomerenreine Synthese zu gewährleisten bedienten sie sich am „Chiralen Pool“ und verwendeten L-Asparaginsäure (116) als Startmaterial für die Synthese. Dies wurde im ersten Schritt einer doppelten Substitutionsreaktion zu 2-(S)-Brombernsteinsäure (117) unterzogen. Anschließend wurde zum Diol 118 reduziert und ein Ringschluss zum Oxiran 19c durchgeführt. Daraufhin wurde der primäre Alkohol mit Hilfe von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) geschützt. Diese wurde mit Methylpropiolat 119 unter Yamaguchi-Hirao^[349] Bedingungen zum Alkin 120 umgesetzt und dieses im Anschluss mit Natriummethanolat zum Lacton 11c cyclisiert. Das TBS-geschützte Naphthopyranon 12c wurde durch eine Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion des Lactons 82c mit Orsellinat 22f erhalten und mit 10 %iger Salzsäure wurde der primäre Alkohol entschützt. Nach einer zweistufigen Oxidationssequenz aus TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy)-Oxidation, gefolgt von einer Pinnick^[350]-Oxidation und anschließender Veresterung wurde der Methylester 121i erhalten. Die abschließende Spaltung des Methoxy-Gruppe in 9-Position lieferte das natürliche Enantiomer von semi-Viriditoxin (13) (s. Schema 26).^[348] Für das nicht natürliche Enantiomer, sowie beide Enantiomere der semi-Viriditoxinsäure (13) hingegen ist keine Synthese bekannt.


 Schema 26: Totalsynthese von semi-Viriditoxin (13) nach Tan und Donner.^[348]

2.3.3 Biologische Aktivität von Naphthopyranonen

Sowohl für die monomeren **12** als auch für die dimeren Naphthopyranone **23** wurden biologische Aktivitäten wie antimykotische^[341], antibiotische^[351-355], antioxidative^[356], antimalaria^[343] immunregulierende^[147] oder zytotoxische^[145, 343, 357, 358] Wirkung nachgewiesen.

1966 wurde das 6,6'-verknüpfte Dimer Vioxanthin (**79**) erstmals aus *Trichophyton violaceum* isoliert^[359] und heutzutage ist bekannt, dass es gegen Gram-positive und einige Gram-negative Bakterien antibiotisch^[351] und auf die Gewebe-Serin-Proteasen Kallikrein 5 und 7 inhibierend wirken.^[360] Das zugehörige Monomer semi-Vioxanthin (**81**) hingegen reguliert über MAPK (*mitogen activated protein kinase*) und NF- κ B den Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und wirkt somit immunregulierend.^[147]

2.3.3.1 Biologische Aktivität von Viriditoxin (**15**), semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**)

Dass Viriditoxin (**15**) eine mittlere letale Dosis (LD₅₀) von 2.8 mg/kg in Mäusen aufweist wurde bereits mit der ersten Isolation publiziert.^[146] 1976 konnte für Viriditoxin (**15**) eine Anschwellung der Mitochondrien, welche durch eine Chelatisierung der Calciumionen durch Viriditoxin (**15**) oder die durch Viriditoxin (**15**) bedingte Zugänglichkeit von membrangebundenen Calciumionen für die Calcium-Pumpen und damit deren Transport in den Membranzwischenraum verursacht werden kann, nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte die Behandlung mit Viriditoxin (**15**) eine ATPase-Aktivierung in Rattenleber.^[361] Außerdem wurde gezeigt, dass Viriditoxin (**15**) mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) von 0.05–20 μ M im niedrigen bis mittleren mikromolaren Bereich nach einer Inkubationszeit von 48 h antiproliferativ gegen die Prostatakrebszelllinien LNCaP, PC3 und DU145 wirkt.^[362] Ebenfalls eine antiproliferative Wirkung mit einem IC₅₀-Wert von 14.3 μ M und einer Inkubationszeit von 24 h hat Viriditoxin (**15**) gegen die Ovarialkarzinom-Zelllinie SK-OV-3, wobei diese Zytotoxizität auf die Stabilisierung der Mikrotubuli zurückzuführen ist.^[363] Viriditoxin (**15**) kann die Zellproliferation der Lungenkrebszelllinie A549 durch Zellzyklusarrest in der G₂/M-Phase, Apoptose und Autophagie mit einem IC₅₀-Wert von 5.1 μ M inhibieren.^[362-364] Des Weiteren konnten Wesselborg *et al.* 2022 zeigen, dass Viriditoxin (**15**) ein hohes zytotoxisches Potential gegen Jurkat Leukämie (IC₅₀ = 0.88 μ M nach 24 h Inkubationszeit) und Ramos Lymphomzellen (IC₅₀ = 0.06 μ M nach 24 h Inkubationszeit) aufweist, während der IC₅₀-Wert von Zelllinien solider Tumore bis zu 10 mal höher liegt und humane hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen, sowie periphere mononukleäre Blutzellen von gesunden Probanden kaum von Viriditoxin (**15**) beeinflusst werden. Bemerkenswert dabei ist, dass Viriditoxin (**15**) den mitochondrialen Apoptoseweg in Leukämiezellen auch in Gegenwart der antiapoptotischen Bcl-2-Proteine sowie in Bax-/Bak-defizienten Zellen direkt aktivieren kann.^[365]

Hauptsächlich ist Viriditoxin (**15**) jedoch als FtsZ (*filamenting temperaturesensitive mutant Z*) Inhibitor und damit für seine antibiotische Wirkung bekannt. Das Zellteilungsprotein FtsZ ist für Antibiotika ein möglicher Angriffspunkt, da es während der bakteriellen Zellteilung durch Polymerisation einen zentralen Ring, ein Teil des Zellteilungsapparates, ausbildet bevor andere Zellteilungsproteine aktiviert werden.^[366-368] 2003 führten Merck & Co. einen Fluoreszenz-FtsZ-Polymerase-Assay durch und ermittelten für Viriditoxin (**15**) einen IC₅₀-Wert von 8.2 μ g/mL.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Viriditoxin (15) eine minimale Hemm-Konzentration (MIC) von 48 µg/mL gegen den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) aufweist und auch gegen andere antibiotikaresistente Pathogene wirksam ist.^[353] Im Gegensatz zu den von Merck veröffentlichten Ergebnissen konnten Shaw *et al.* bis zu einer Konzentration von 200 µM in ihrem Assay unter Standardbedingungen keine Inhibierung der FtsZ-Proteine von *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) verzeichnen. Nach einem Vergleich der Testbedingungen wurde festgestellt, dass unterschiedliche Pufferzusammensetzungen verwendet wurden. Jedoch konnten Shaw *et al.* auch unter den Bedingungen von Merck erst bei einer Konzentration von 128 µM eine Inhibierung der FtsZ-Proteine beobachten. Allerdings war unter den Assaybedingungen auch ein starkes Signal-zu-Rauschen Verhältnis zu beobachten. Dies könnte durch die detektierte, stark reduzierte basale Enzymaktivität erklärt werden. Aufgrund dessen kann eine Veränderung der Funktion des FtsZ-Proteins sowie dessen Inhibierung durch Viriditoxin (15) nicht ausgeschlossen werden. Außerdem wurde von Shaw *et al.* beschrieben, dass Viriditoxin (15) instabil sei wenn es nicht bei niedrigen Temperaturen und lösungsmittelfrei gelagert wird.^[355] 2013 postulierten Weibel *et al.*, dass FtsZ-Inhibitoren zu einer Reduktion des Membranpotentials oder eine Beeinflussung der Membranpermeabilität und damit zu einer Delokalisierung von Membranproteinen führen und zeigten somit einen möglichen Hemm-Mechanismus der FtsZ-Inhibitoren in Bakterienzellen. Für Viriditoxin (15) wurde unter den Testbedingungen im Zusammenhang mit der Verringerung des Membranpotentials und der Störung der Membranpermeabilität eine Delokalisierung der membranständigen ATPase MinD, welche in *E. coli* *in vivo* die FtsZ-Aktivität reguliert und somit ein wichtiges Membranprotein in der Zellteilung ist^[369], nachgewiesen. Viriditoxin (15) und andere kleine Moleküle können demnach in Bakterienzellen die Membranfunktion beeinträchtigen und somit zur Hemmung membrangebundener Proteine wie FtsZ führen. Für Viriditoxin (15) wurde für *B. subtilis* ein MIC-Wert von 0.63 µM erhalten.^[352] 2017 konnten Jung *et al.* zeigen, dass Viriditoxin (15) nicht nur gegen Humanpathogene sondern auch gegen Fischpathogene wie *Streptococcus iniae* und *Streptococcus parauberis* antibiotisch wirksam ist.^[354] Für die Monomere semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14) hingegen wurden bis dato noch keine Untersuchungen zur biologischen Aktivität durchgeführt.

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Naphthopyranone **12** und Dimere **23** synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität getestet. Dabei wurden die Substanzen, im Rahmen eines Kooperationsprojektes, von *Laura Schmitt*¹ und *Ilka Lechtenberg*¹ auf ihre Zytotoxizität, sowie ihre Fähigkeit zur Caspase-3-Aktivierung, und damit zur Initiierung der Apoptose, untersucht.

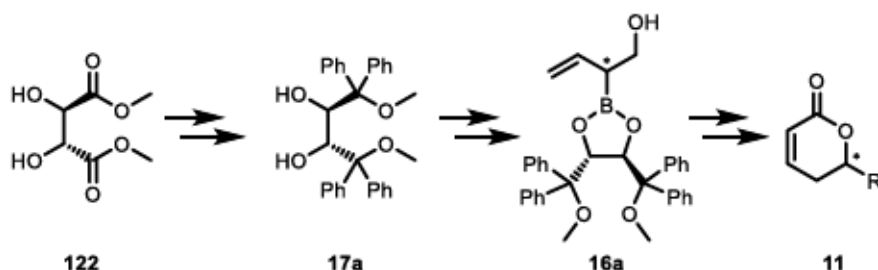
In den folgenden Abschnitten soll eine genaue Beschreibung der Vorgehensweise, sowie der dabei aufgetretenen Probleme und die Ergebnisse der einzelnen Reaktionsschritte dargestellt werden. Im ersten Abschnitt wird dabei auf die Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone über drei verschiedene Synthesewege eingegangen. Im darauffolgenden Abschnitt wird die Synthese der Naphthopyranone beschrieben. Im dritten Abschnitt wird die Synthese der Dimere dargestellt und schließlich im letzten Abschnitt die Ergebnisse der biologischen Testung diskutiert.

3.1 Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone

In der Synthese von Naphthopyranonen sind α,β -ungesättigte δ -Lactone **11**, welche ein stereogenes Zentrum beinhalten, ein Schlüsselintermediat. Da die benötigten α,β -ungesättigten δ -Lactone **11** nicht kommerziell erhältlich sind, mussten diese stereoselektiv synthetisiert werden.

3.1.1 „Diol“-Weg

Eine Möglichkeit α,β -ungesättigte δ -Lactone **11** stereoselektiv darzustellen bietet der „Diol“-Weg. Dabei wird ein auf L-Weinsäuredimethylester (**122**) basierendes Diol **17** in einer fünfstufigen Synthese dargestellt (vgl. Schema 28). Anschließend wird dieses Diol **17** in einer Hydroborierungsreaktion genutzt, um das Alkenyldioxaborolan **16a** herzustellen und dieses wird im letzten Schritt in einer Eintopf-Synthese zu Homoallylalkoholen **16** umgesetzt.



Schema 27: Überblick über die Synthese von α,β -ungesättigten δ -Lactonen **11** über den „Diol“-Weg ausgehend von L-Weinsäuredimethylester (**122**).

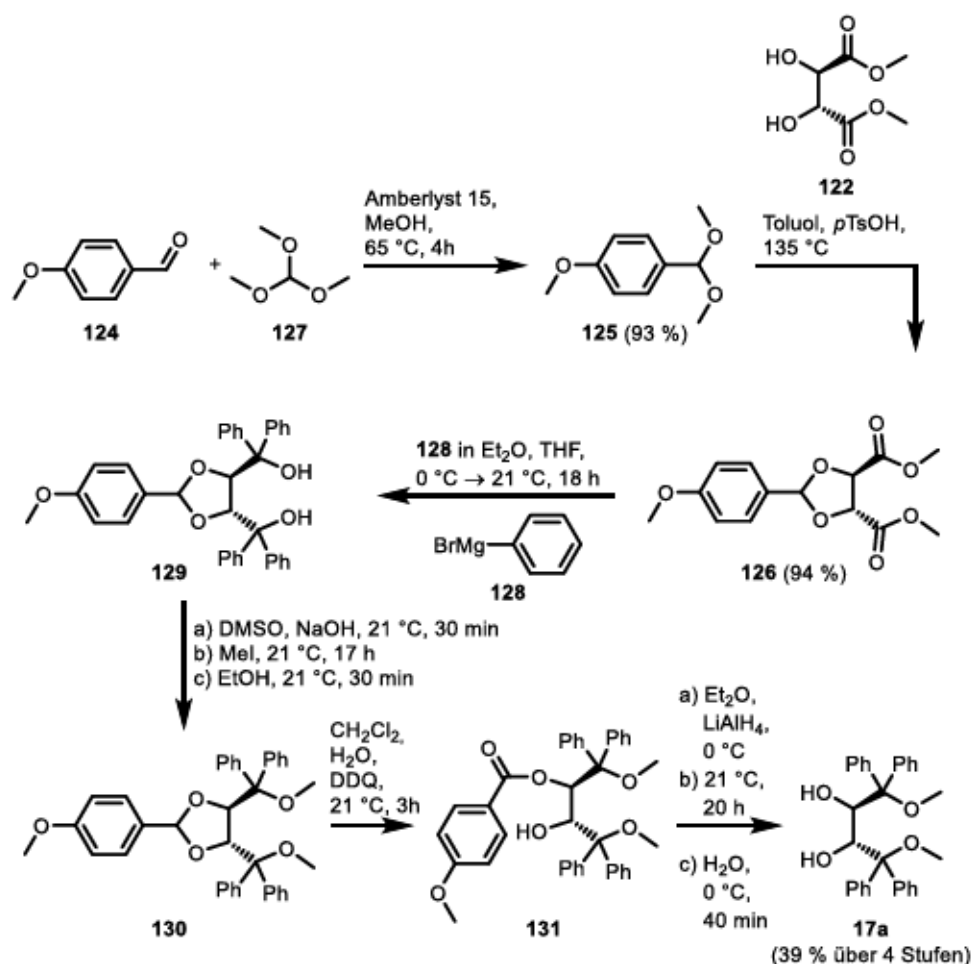
Die so erhaltenen Homoallylalkohole **16** können als chirale Auxiliare in einer Allyladdition mit den entsprechenden Aldehyden **18** umgesetzt werden um nach einer im Anschluss durchgeführten TEMPO-Oxidation die enantiomerenreinen α,β -ungesättigten δ -Lactone **11** zu erhalten (vgl.

¹ Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Molekulare Medizin I, Prof. Sebastian Wesselborg

Schema 27). Dieser Syntheseweg wurde im Arbeitskreis *Pietruszka* bereits mehrfach verwendet um Lactone und auf Lactonen basierende Naturstoffe darzustellen.^[309, 370, 371]

3.1.1.1 „Diol“-Synthese

Die Synthese des Diols wird seit Jahren im Arbeitskreis *Pietruszka* durchgeführt und es wurden die etablierten Synthesevorschriften verwendet (vgl. Schema 28).^[372-375]



Schema 28: Syntheseweg zum Diol.

Begonnen wurde ausgehend von *p*-Methoxybenzaldehyd (**124**) mit der Synthese des Acetals **125**, welches mit einer Ausbeute von 93 % erhalten wurde. In der nächsten Stufe wurde dieses mit L-Weinsäuredimethylester (**122**) umgesetzt. Das geschützte Tartrat **126** wurde mit einer Ausbeute von 94 % erhalten, allerdings waren im $^1\text{H-NMR}$ (Kernspinresonanzspektroskopie)-Spektrum Rückstände von *p*-Methoxybenzaldehyd (**124**) zu erkennen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass während der Umkristallisation nicht unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet wurde und die

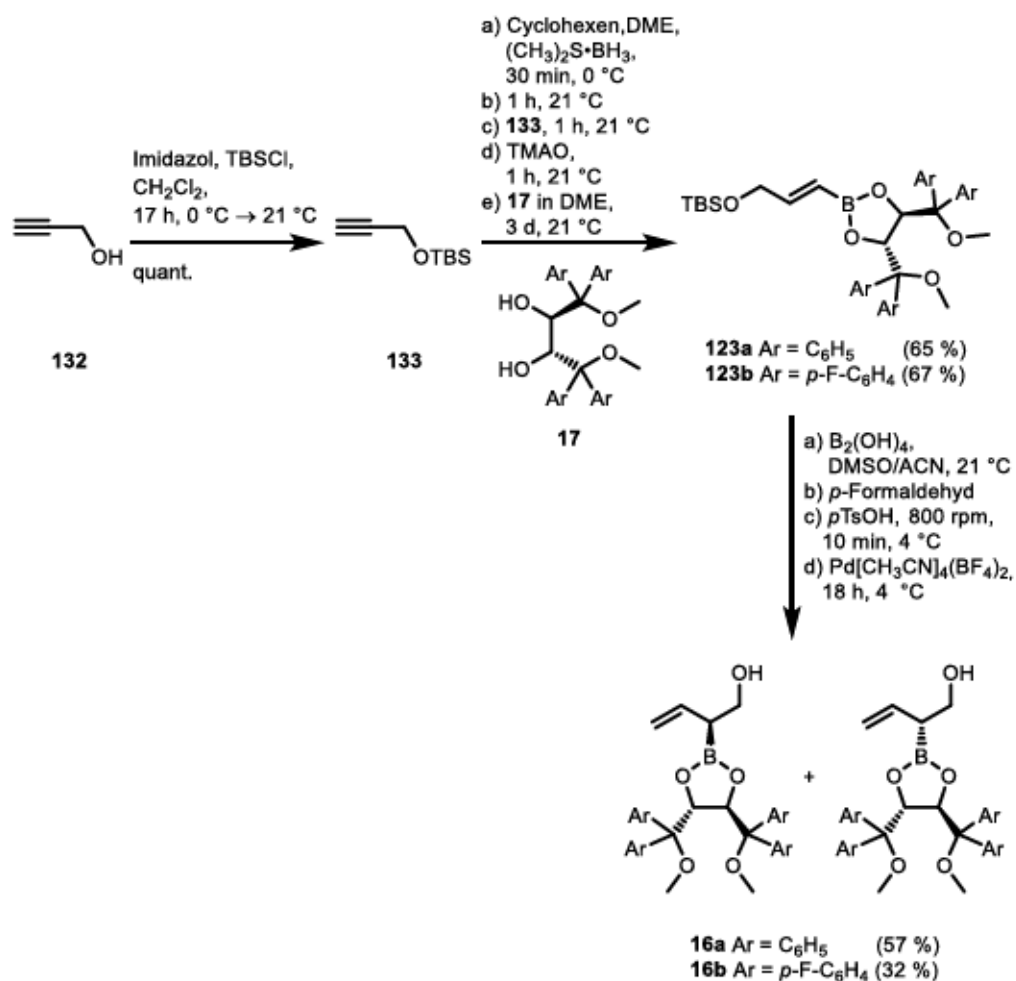
Anwesenheit von Sauerstoff zu einer oxidativen Abspaltung der Schutzgruppe führen kann. In den nachfolgenden Reaktionen sorgen diese geringen Rückstände jedoch nicht für Beeinträchtigungen, sodass auf eine weitere Reinigung des Produkts verzichtet wurde. Im nächsten Schritt wurden mittels einer *Grignard*-Reaktion^[376] die Phenylgruppen eingebracht und anschließend wurde das erhaltene Diol 129 methyliert. Die letzten beiden Schritte der Syntheseroute zum Diol sind eine DDQ-Oxidation sowie eine Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid zur Abspaltung der Schutzgruppe. Ab der *Grignard*-Reaktion^[376] wurde das Tartrat 126 in zwei Ansätze aufgeteilt, um diese besser handhaben zu können, da anderenfalls im 100 mmol Maßstab das benötigte Volumen mehr als 2 L beträgt. Das Diol 17a wurde mit einer Ausbeute von 39 % über die letzten vier Stufen erhalten (vgl. Schema 28). Mit einer Gesamtausbeute von 36 % konnte die Literatursausbeute von 37 % nahezu reproduziert werden.^[377]

3.1.1.2 Synthese des chiralen Auxiliars

Für die Synthese des chiralen Auxiliars sollte neben dem Diol 17a auch das in *para*-Position fluorierte Diol 17b verwendet werden, da der Fluor-Substituent zur Reaktivitätssteigerung des Allylierungsreagenzes führt, wie *Dennis Schröder*^[378] zeigte. *Marvin Mantel* stellte das fluorierte Diol 17b hierfür freundlicherweise zur Verfügung. Um die chiralen Auxiliare darzustellen wurde nach den Vorschriften von *Fernández*^[379, 380] und *Böse*^[370, 381] erst der Boronsäureester erzeugt und dieser in einer Umesterung mit dem Diol 17 und darauffolgender Allyladdition mit Paraformaldehyd unterzogen (vgl. Schema 29).

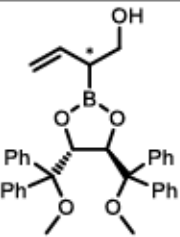
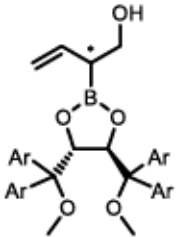
Bevor jedoch mit der Hydroborierung begonnen werden konnte, musste Propargylalkohol (132) in einer literaturbekannten TBS-Schützung mit Hilfe von TBS-Chlorid und Imidazol als Base umgesetzt werden.^[375, 377, 380] Der TBS-geschützte Propargylalkohol 133 wurde quantitativ erhalten. Die Hydroborierung mit Cyclohexen, Boran-Dimethylsulfid-Komplex und TMAO (Trimethylamin-*N*-oxid) verlief mit Ausbeuten von 65 % für das Diol 17a und 67 % für das fluorierte Diol 17b. Bei der Hydroborierung wird zuerst Cyclohexen hydroboriert und das Produkt anschließend für eine einfache Hydroborierung des TBS-geschützten Propargylalkohols 133 verwendet. Mit Hilfe von TMAO wird das entstandene Boran-Derivat zum Alkenylboronsäureester oxidiert und schließlich mit dem Diol 17a bzw. 17b umgeestert.^[370] Der Fluor-Substituent hatte hierbei keinen großen Einfluss auf die Reaktion oder die anschließende Reinigung. Die Hydroborierungsprodukte 123a und 123b konnten sauber erhalten sowie eindeutig identifiziert und charakterisiert werden. Da die Silylether 123a und 123b sehr instabil sind, wurden diese bis zur weiteren Verwendung bei -20 °C im Tiefkühler gelagert. Die Eintopfsynthese des chiralen Auxiliars 16 (vgl. Schema 29), welche von *Böse* entwickelt und ausschließlich in 100 mg Ansätzen durchgeführt wurde, wurde von *Weber* auf 500 mg Ansätze hochskaliert.^[370, 371] Die, in der Handhabung sehr komplexe, dreistufige Eintopfsynthese wird durch einen Palladiumkomplex katalysiert und liefert aufgrund der fehlenden sterischen Hinderung des Formaldehyds Diastereomerenmischungen. Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie wurden die Diastereomerenverhältnisse *DV* und durch HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)-Messungen die Diastereomerenüberschüsse *de* bestimmt (s. Tabelle 1). Berechnet wurden die *DV*- und *de*-Werte nach den Formeln 1 bzw. 2. Da im Falle des *p*-Fluor-substituierten Allylboronsäureesters 16b keine Basislinientrennung im

HPLC-Chromatogramm erreicht wurde, konnte für dieses Gemisch kein Distereomerenüberschuss berechnet werden.



Schema 29: Synthese der Homoallylalkohole 16a und 16b.

Tabelle 1: *DV* und *de* der Diastereomergemische 16a und 16b im Überblick.

Diastereomergemisch	<i>DV</i> ¹ (S):(R)	<i>de</i> ²
 16a	1.6:1	23 %
 16b Ar = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄	1:1	—

¹ *DV* bestimmt durch ¹H-NMR Spektroskopie.² *de* bestimmt durch HPLC an einer chiralen stationären Phase.

Die Diastereomergemische sollten, wie bereits von Böse und Weber durchgeführt, mit Hilfe der MPLC (*Medium Pressure Liquid Chromatography*) getrennt werden.^[370, 371] Dazu wurde die Säule „Lazy“ (Durchmesser: 4 cm, Höhe: 47 cm, stationäre Phase: Kieselgel 60, Bodenzahl N = 10064) und ein Lösungsmittel-Verhältnis von 93:7 [Petrolether (PE): Essigsäureethylester (EE)] verwendet. Allerdings kam es dabei zu unvorhergesehenen Problemen. Während des Trennprozesses setzte sich das Sieb am Ende der Säule mehrere Male zu, sodass ein Überdruck im System entstand und der Trennprozess unterbrochen wurde. Um dies zu verhindern, musste das Sieb regelmäßig gewechselt und gereinigt werden, sowie der Druck aus dem System abgelassen werden. Ein Grund für das mehrmalige Verstopfen des Siebes könnte das Alter der Säule und die damit einhergehende wiederholte Nutzung für verschiedene Substanzgemische sein, sodass Verschmutzungen der Säule zu einer Verstopfung des Siebs geführt haben könnte. Außerdem wurde die Flussrate den Druckbedingungen angepasst. Während Böse und Weber noch mit Flussraten von bis zu 30 mL/min arbeiten konnten, konnte hier nur mit Flussraten von bis zu 15 mL/min gearbeitet werden. Häufig waren sogar nur Flussraten zwischen 7 und 12 mL/min möglich. Dies führte dazu, dass die Trennung einer Injektion bei einem durchschnittlichen benötigten Lösungsmittelvolumen von 7–9 L pro Trennung zwei Arbeitstage in Anspruch nahm. In einer Injektion können zwischen 500 und 600 mg Diastereomergemisch getrennt werden. Des Weiteren kam es genauso wie bei Böse und Weber nicht zu einer Basislinientrennung der Diastereomere, sodass es immer eine Mischfraktion gab, welche erneut getrennt werden musste (vgl. Abbildung 26).^[370, 371]

Säule	Lacy	Detektionsmodus	UV1+UV2
Flussrate	12 ml/min	UV1 (Sammlung)	205 nm
Lösungsmittel A	Petrolether	UV2 (Sammlung)	200 nm
Lösungsmittel B	Ethyl acetate	Startschwellenwert	30 mAU
		Steigungsmodus	Medium Slope
Racktyp	16x150 mm_18ml		
Max. Fraktionenvol.	20 ml		
Sammelrichtung	Z		

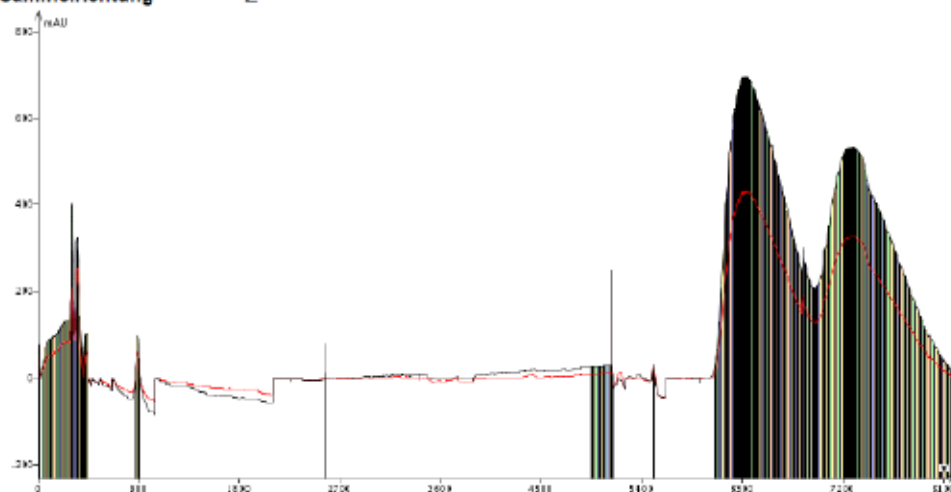


Abbildung 26: MPLC-Chromatogramm der Homoallylalkohole (S)-16a und (R)-16a (*R/S*-Benennung in Bezug zum stereogenen Zentrum an der Homoallylalkoholeinheit). Hierbei ist das Volumen an durchgelaufenem Lösungsmittel in mL auf der X-Achse gegen das UV-Signal in mAU auf der Y-Achse aufgetragen. Die bunten Striche in den Integralen unterteilen hierbei die aufgefangenen Fraktionen. Die rote, sowie die schwarze Linie zeigen die UV-Spuren bei 200 bzw. 205 nm.

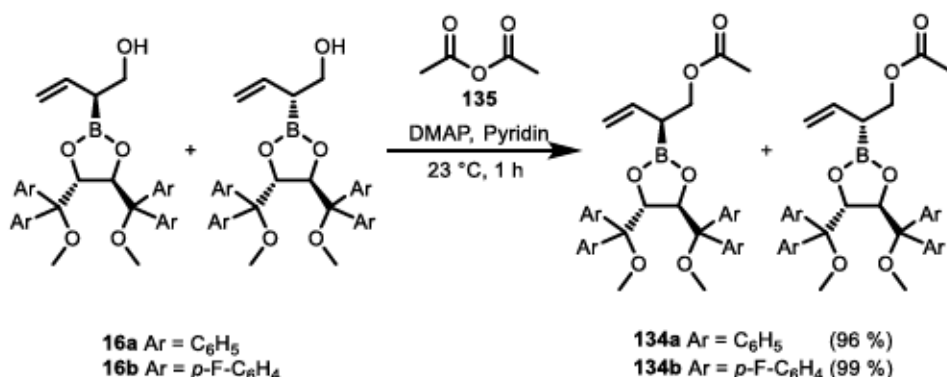
Für die unsubstituierten Homoallylalkohole 16a war eine Trennung der Diastereomere mit Hilfe der MPLC grundsätzlich möglich, auch wenn es dabei zu den zuvor beschriebenen Problemen kam. Die Diastereomere der *p*-Fluor-substituierten Homoallylalkohole 16b hingegen konnten nicht mittels MPLC voneinander getrennt werden.

3.1.1.3 Trennung der Diastereomere mit Hilfe von Enzymen

Da sich die in 3.1.1.2 beschriebene Methode zur Diastereomerentrennung mittels MPLC aufgrund der benötigten Lösungsmittelmenge und des hohen Zeitaufwands als sehr langwierig und kostspielig herausstellte, wurde nach einer alternativen Trennmethode gesucht. Bei beiden Diastereomerengemischen 16a und 16b wurde dabei ein primärer Alkohol identifiziert, der für eine kinetisch enzymatische Spaltung mittels Lipasen bzw. Esterasen in Betracht gezogen wurde. Für die Enzymreaktionen wurde nach einer Vorschrift von Rieche^[170] vorgegangen und das Teilprojekt mit Alexandra Stan im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[2] bearbeitet.

3.1.1.3.1 Enzymatisch kinetische Spaltung durch Hydrolyse

Bevor eine enzymatisch kinetische Trennung der Diastereomere durch Hydrolyse erfolgen konnte, musste erst eine Acetylierung des freien primären Alkohols durchgeführt werden. Dazu wurde nach einer Vorschrift von Akita *et al.*^[382] verfahren und die Ester 134 wurden mit einer Ausbeute von 96 bzw. 99 % erhalten (vgl. Schema 30). Trotz der Tatsache, dass Lipasen dafür bekannt sind langkettige Fettsäuren zu spalten und Esterasen hingegen kurze Ketten wurde die Acetylierung in Anlehnung an die Vorschriften von Rieche^[170] gewählt.



Schema 30: Acetylierung der Homoallylalkohole 16a und 16b mit Essigsäureanhydrid (135) zur Darstellung der Substrate 134 für eine Hydrolase-katalysierte kinetische Racematspaltung.

Allerdings stellte sich daraufhin die Frage, wie der Verlauf der Enzymreaktion verfolgt werden sollte. Da die Signale der Protonen der Acetylgruppe der Diastereomere im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zusammenfielen konnten diese nicht für die Bestimmung der Selektivität der enzymatischen Reaktion genutzt werden. Auch keines der anderen Signale wies eine vollständige Trennung auf, sodass das $^1\text{H-NMR}$ nicht für die Reaktionskontrolle verwendet werden konnte. Aufgrund dessen wurde eine HPLC-basierte Reaktionskontrolle mit der von Böse^[370] etablierten Methode für beide Allylborreagenzien (16a und 16b) verwendet. Eine weitere Möglichkeit zur Reaktionskontrolle wäre die Messung eines $^{11}\text{B-NMR}$ -Spektrums gewesen.

3.1.1.3.1.1 Hydrolyse mit CAL-B

Als erstes Enzym sollte CAL-B aus *Candida antarctica* getestet werden, da dieses besonders stabil und in seiner immobilisierten Form als Novozym 435 leicht zu handhaben ist, da es in diesem Fall bei der Aufarbeitung nicht zu Schwierigkeiten aufgrund der Denaturierung des Enzyms kommen kann. Bei CAL-B handelt es sich um 33 kDa großes, hauptsächlich aus α -Helices bestehendes Enzym mit sehr stabiler Struktur (s. Abbildung 27).^[157]

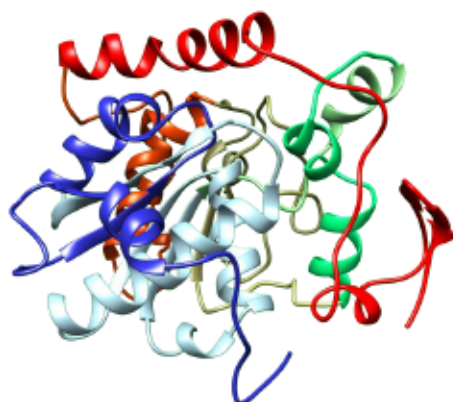


Abbildung 27: 1.55 Å Röntgenkristallstruktur der CAL-B aus *Candida antarctica* (PDB: 1TCA^[383])

Für die Hydrolyse der Allylboronsäureester 134 wurden die Bedingungen, sowie die von Rieche^[170] angegebene Enzymmenge von 8 mg und eine Substratkonzentration von 2.00 mg/mL verwendet. Die Reaktionen wurden in 4 mL Schraubdeckelgläsern mit einem teflonbeschichteten Magnetrührstab durchgeführt. Der Magnetrührstab diente dazu, eine gute Durchmischung des zweiphasigen Gemischs aus KP_i-Puffer 100 mM pH 7.0 und *n*-Heptan im Verhältnis 1:1 zu gewährleisten. In Abbildung 28 sind die Umsatzkontrollen nach dem Abbruch der Reaktionen zu definierten Zeitpunkten aufgetragen, wobei die Chromatogramme für die Messungen nach 1, 6 und 24 h nicht gezeigt werden, um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten. Die Referenz-Spur des Gemisches aus acetylierten Allylboronsäureestern (*S*)-135a und (*R*)-135a und Homoallylalkoholen (*S*)-16a und (*R*)-16a zeigt die acetylierten Allylboronsäureester (*S*)-134a und (*R*)-134a bei einer Retentionszeit von 17 bzw. 18 min und die Homoallylalkohole (*S*)-16a bei 40 min und (*R*)-16a bei 50 min. Als Folge der sehr geringen aufgetragenen Probenmenge, sowie der Normierung sind die Unregelmäßigkeiten in der Basislinie bei den Messungen nach 3.5 und 8 h entstanden. Aus Abbildung 28 geht jedoch hervor, dass auch nach 48 h keine Umsetzung der acetylierten Allylboronsäureester 134a stattgefunden hat, da in den Chromatogrammen keine Peaks bei 40 und/oder 50 min zu erkennen sind.

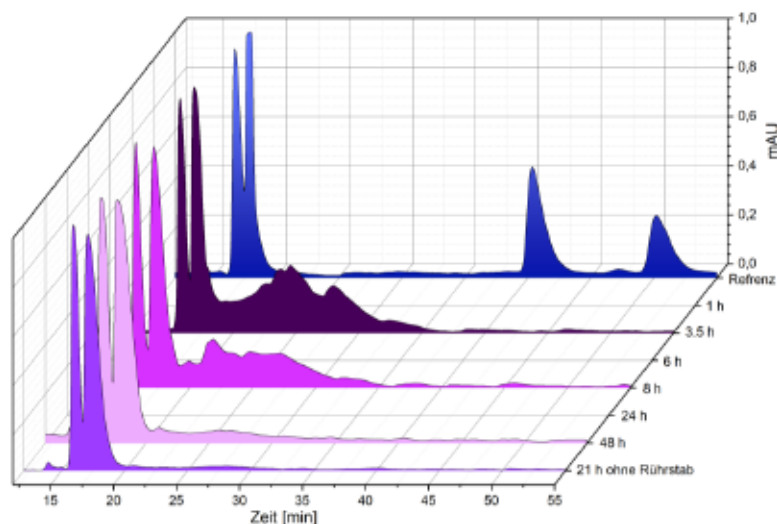


Abbildung 28²: HPLC-Chromatogramme für die enzymatische Hydrolyse der Ester 134 mit Novozym 435. Alle erhaltenen Intensitäten wurden normiert. Als Referenz wurde ein Substanzgemisch aus den acetylierten Allylboronsäureestern (S)-134a und (R)-134a, mit einer Retentionszeit von 17 bzw. 18 min, und den Homoallylalkoholen (S)-16a (Retentionszeit bei 40 min) und (R)-16a (Retentionszeit bei 50 min) verwendet. Die restlichen Spuren zeigen die Umsatzkontrolle nach dem Abbruch der enzymatischen Hydrolyse zu definierten Zeitpunkten. Zusätzlich wurde eine Spur von einem Ansatz aufgetragen, bei dem kein Rührstab verwendet wurde. Zur Detektion wurde eine Wellenlänge von 205 nm genutzt. Als mobile Phase wurde ein Lösungsmittelgemisch aus *n*-Heptan:*i*PrOH im Verhältnis 99.8:0.2 verwendet.

Es wurde vermutet, dass es durch den Magnetrührstab zu einer mechanischen Beschädigung des Enzyms kam, weshalb die Reaktion in *Eppendorf*-Mikroreaktionsgefäßen in einem Schüttler bei 1200 rpm wiederholt wurde. Ebenfalls wurde die Temperatur von 22 °C auf 30 °C erhöht, um näher am Temperaturoptimum des Enzyms von 40 °C zu arbeiten. Temperaturen über 30 °C konnten jedoch nicht verwendet werden, da die Substrate in diesem Temperaturbereich nicht mehr ausreichend stabil sind. Allerdings konnte auch unter den geänderten Reaktionsbedingungen nach 21 h kein Umsatz im HPLC-Chromatogramm verzeichnet werden.

Diese Versuchsreihe wurde ebenfalls mit den acetylierten fluorierten Allylboronsäureestern (S)-134b und (R)-134b durchgeführt und die Ergebnisse in Abbildung 29 dargestellt. Die Referenz-Spur zeigt die acetylierten Allylboronsäureester (S)-134b und (R)-134b bei einer Retentionszeit von 14 bzw. 15 min und die Homoallylalkohole (S)-16b und (R)-16b bei 44 und 46 min. Eine eindeutige Zuordnung der Peaks ist in diesem Fall nicht möglich, da keine Basislinientrennung erreicht wurde. Dies verhinderte wie bereits zuvor beschrieben die Berechnung des Diastereomerenüberschusses. Zur besseren Übersicht wurden die Chromatogramme nach 3.5 und 8 h nicht abgebildet. Die geringe aufgetragene Probenmenge, sowie die Normierung führten auch hier zu Unregelmäßigkeiten in der Basislinie des Chromatogramms, welches nach einer Reaktionszeit von 2 h aufgenommen wurde. Allerdings konnte auch für die fluorierten acetylierten Allylboronsäureester (S)-134b und (R)-134b keine Hydrolyse durch CAL-B beobachtet werden. Der Vollständigkeit halber wurde auch in diesem

² Abbildung erstellt und mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von Alexandra Stan

Fall eine eventuelle mechanische Beschädigung des Enzyms durch den Magnetrührstab ausgeschlossen.

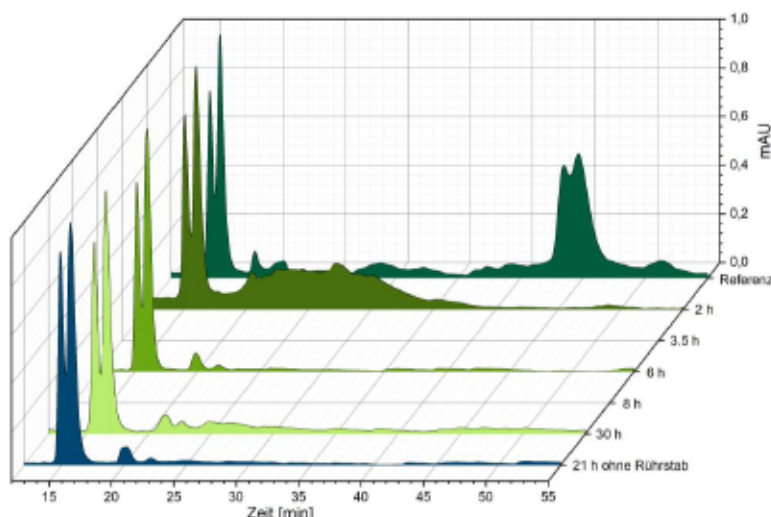


Abbildung 29²: HPLC-Chromatogramme für die enzymatische Hydrolyse der Ester 134b mit Novozym 435. Alle erhaltenen Intensitäten wurden normiert. Als Referenz wurde ein Substanzgemisch aus den acetylierten Allylboronsäureestern (*S*)-134b und (*R*)-134b, mit einer Retentionszeit von 14 bzw. 15 min, und den Homoallylalkoholen (*S*)-16b und (*R*)-16b, mit Retentionszeiten von 44 und 46 min, verwendet. Die restlichen Spuren zeigen die Umsatzkontrolle nach dem Abbruch der enzymatischen Hydrolyse zu definierten Zeitpunkten. Zusätzlich wurde eine Spur von einem Ansatz aufgetragen, bei dem kein Rührstab verwendet wurde. Zur Detektion wurde eine Wellenlänge von 205 nm genutzt. Als mobile Phase wurde ein Lösungsmittelgemisch aus *n*-Heptan:*i*PrOH im Verhältnis 99.8:0.2 verwendet.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich folgern, dass CAL-B bzw. Novozym 435 nicht geeignet ist, um die Allylboronsäureester 134 zu hydrolysieren.

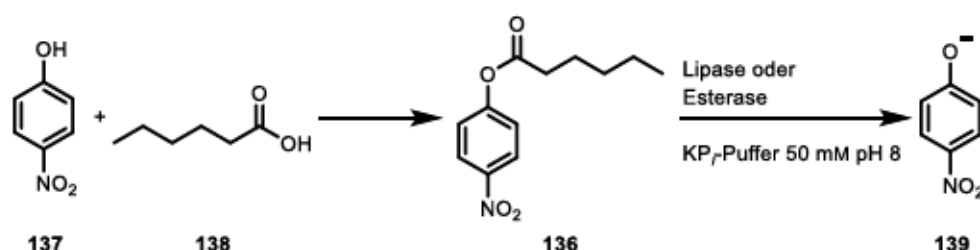
3.1.1.3.1.2 Enzymscreening

Da CAL-B bzw. Novozym 435 sich für die kinetisch enzymatische Diastereomerentrennung als nicht geeignet herausstellte, wurde ein Enzymscreening mit kommerziell erhältlichen Enzymen durchgeführt (vgl. Tabelle 2), um ein Enzym zu finden, welches unter den gewählten Reaktionsbedingungen eine diastereoselektive Hydrolyse der Allylboronsäureester 134 katalysiert. Mit Hilfe eines photometrischen Assays zur Hydrolyse von *p*-Nitrophenylhexanoat (136) wurde die Aktivität der kommerziellen Enzyme nach einer Vorschrift von *Fulton et al.*^[384] bestimmt. Zur Synthese von *p*-Nitrophenylhexanoat (136) wurde *p*-Nitrophenol (137) in einer *Steglich*-Veresterung^[385, 386] mit Hexansäure (138) umgesetzt. Anschließend wurde der erhaltene Ester einer enzymatischen Hydrolyse mit den Enzymen aus Tabelle 2 unterzogen.

Tabelle 2: Auflistung der für das Enzymscreening verwendeten Enzyme sowie deren spezifische Aktivität gegenüber *p*-Nitrophenylhexanoat (136).

Enzym	Anbieter	Gemessene spezifische Aktivität [$\mu\text{mol}/(\text{min}\cdot\text{mg})$]
CAL-B/Novozym 435	Novozymes	0.64
Lipase aus <i>Mucor javanicus</i>	Sigma- Aldrich	2.13
Lipase aus <i>Candida cylindracea</i>	Fluka	10.11
Lipase aus <i>Candida rugosa</i>	Sigma- Aldrich	21.42
Lipase aus <i>Candida rugosa</i> (immobilisiert)	Sigma- Aldrich	—
Lipase [Schweinepankreas (<i>Hog pancreas</i>)] (immobilisiert)	Fluka	3.17
Esterase [Schweineleber (<i>Porcine liver</i>)]	Sigma- Aldrich	333.5

Das freigesetzte *p*-Nitrophenol (137) liegt bei einem schwach basischen pH als deprotoniertes Nitrophenolat (139) vor und weist eine charakteristische gelbe Farbe aus, dass über die Extinktion des freigesetzten *p*-Nitrophenolats (139) die enzymatische Aktivität quantifiziert werden kann (vgl. Schema 31). Hierbei wurde für jedes Enzym eine Dreifachbestimmung durchgeführt. Dominik Meißner stellte die Ergebnisse dieser Messungen, welche in Tabelle 2 aufgelistet sind, zur Verfügung.



Schema 31: Steglich-Veresterung^[385, 386] von *p*-Nitrophenol (137) und anschließende enzymatische Hydrolyse mit kommerziellen Lipasen und Esterasen. Das freigesetzte *p*-Nitrophenolat (139) kann zur photometrischen Detektion der enzymatischen Aktivität genutzt werden.

Die spezifischen Aktivitäten der verwendeten Enzyme variierten jedoch stark und lagen innerhalb einer Spanne von 0.64–333.5 mol min⁻¹ mg⁻¹ (vgl. Tabelle 2). Ein Umsatz sollte jedoch im Falle einer Kompatibilität zwischen Enzym und Substrat dennoch beobachtet werden können. Basierend auf den bestimmten spezifischen Aktivitäten der sechs getesteten kommerziell erhältlichen Enzyme, die in der Literatur für Hydrolysen verwendet wurden,^[157] wurden 8 mg Enzym pro mg Substrat eingesetzt. Für das Enzymscreening wurden nur die nicht fluorierten

Allylborreagenzien (*S*)-134a und (*R*)-134a, unter Verwendung der Reaktionsbedingungen der Hydrolyse (1200 rpm, 30 °C) mit CAL-B im Eppendorf-Mikroreaktionsgefäß, getestet.

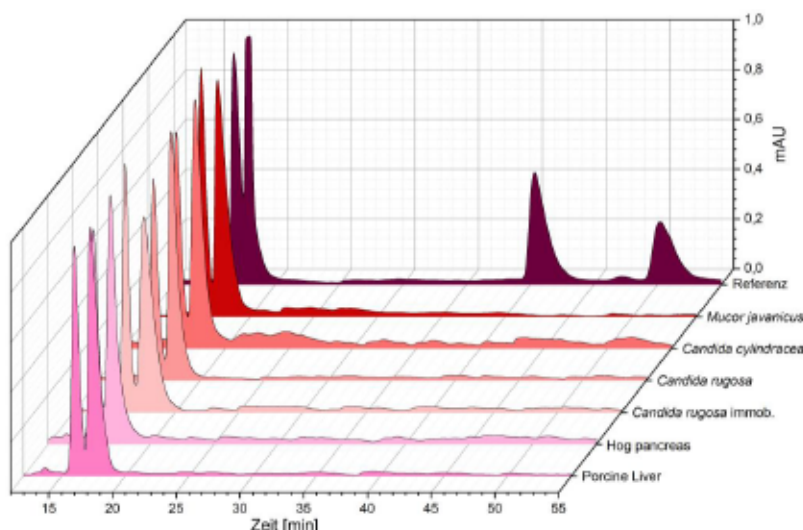


Abbildung 30²: HPLC-Chromatogramme zum Enzymscreening zur Hydrolyse der Allylboronsäureester (*S*)-134a und (*R*)-134a mit kommerziellen Lipasen und Esterasen. Das Screening wurde bei 30 °C für 19 h und in einem zwei-Phasen System aus 100 mM KP_i-Puffer (pH 7) und *n*-Heptan durchgeführt. Zur Detektion wurde eine Wellenlänge von 205 nm genutzt. Als mobile Phase wurde ein Lösungsmittelgemisch aus *n*-Heptan:PrOH im Verhältnis 99,8:0,2 verwendet.

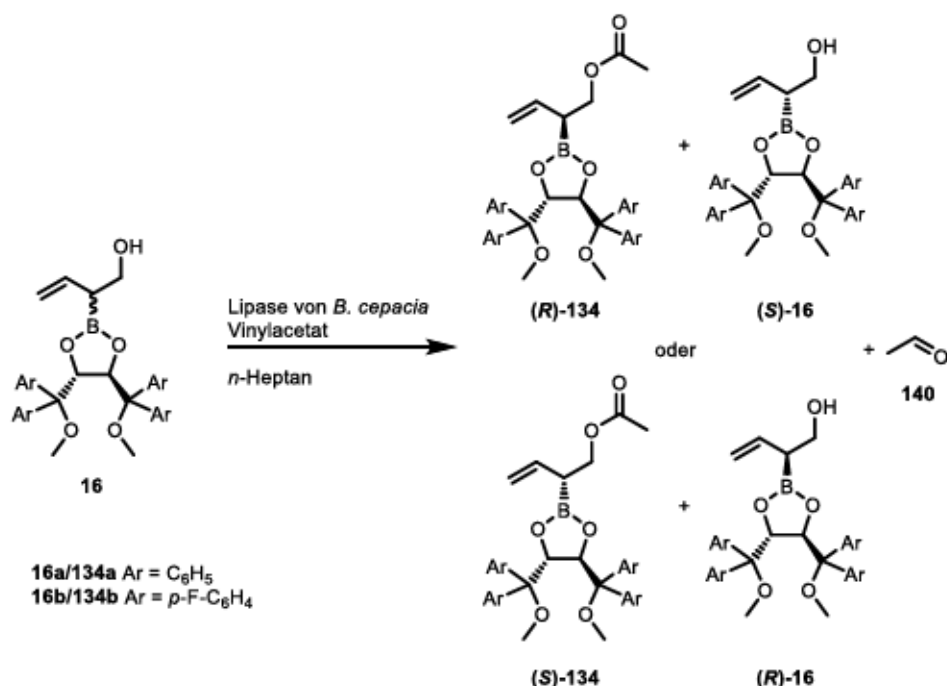
Jedoch zeigte keines der eingesetzten Enzyme nach 19 h Reaktionszeit eine Umsetzung, wie aus Abbildung 30 hervorgeht. Die Referenz-Spur zeigt die acetylierten Allylboronsäureester (*S*)-134a und (*R*)-134a bei Retentionszeiten von 17 bzw. 18 min und die Homoallylalkohole (*S*)-16a bei 40 und (*R*)-16a bei 50 min.

Daraus lässt sich schließen, dass keines der verwendeten Enzyme für die Trennung des vorhandenen Diastereomerengemisches unter den getesteten Reaktionsbedingungen geeignet ist, da die Kompatibilität zwischen Geometrie des Substrats und Enzymbindetasche nicht gegeben ist. Es wurden hauptsächlich Lipasen für das Enzymscreening verwendet, da deren natürliche Substrate langkettige Fettsäuren sind, sodass angenommen wurde, dass auch die sterisch anspruchsvollen Allylboronsäureester 134 als Substrate akzeptiert werden. Jedoch ist der aktive Bereich der Bindetasche wahrscheinlich zu klein um die sterisch anspruchsvollen Allylboronsäureester 134 aufzunehmen und umsetzen zu können. Eventuell wäre ein Umsatz mit einem mit Fettsäuren veresterten Allylboronsäureester möglich gewesen.

3.1.1.3.2 Enzymatisch kinetische Spaltung durch Acylierung

Da die enzymatische Hydrolyse der Allylboronsäureester 134a und 134b ohne Erfolg verlief, sollte nun untersucht werden, ob durch eine enzymatische Acylierung eine Trennung der diastereomeren Alkohole 16 erzielt werden kann. Hierbei sollte ein Acylierungsmittel gewählt werden, welches das Gleichgewicht auf die Seite der acylierten Alkohole 134 verschiebt und somit

eine Rückreaktion zum Alkohol unterdrückt wird. In diesem Fall wurde entschieden einen Enolester zu verwenden, da diese bei der enzymatischen Umesterung ein Enol freisetzen, welches anschließend zu einem Keton oder Aldehyd 140 tautomerisieren kann (vgl. Schema 32). Als Enzym wurde die Amano Lipase PS aus *B. cepacia* eingesetzt, da dieses für die kinetische Racematspaltung von primären Alkoholen literaturbekannt ist.^[153, 157, 168, 387]



Schema 32: Schematische Darstellung der enzymatischen Acylierung eines Diastereomerengemisches der Allylboronsäuren 16a und 16b mit Vinylacetat unter Freisetzung von Acetaldehyd (140).

3.1.1.3.2.1 Acylierung im organischen System

Um eine eventuelle enzymkatalysierte Hydrolyse der acylierten Produkte zu vermeiden, wurde die Acylierung nach einer Vorschrift von *Martins et al.*^[168] in *n*-Heptan durchgeführt. Im Vergleich zur Hydrolyse wurde die Substratkonzentration verdoppelt, damit gewährleistet wird, dass die *Michaelis-Menten*-Konstante K_M erreicht wird.^[158] Für die kinetisch enzymatische Diastereomerentrennung der Homoallylalkohole 16a und 16b durch Acylierung wurden 125 U Enzym in der Substratlösung suspendiert und für bis zu 42 h bei 30 °C mit 1200 rpm geschüttelt und anschließend der Umsatz per HPLC überprüft.

Für die auf Diol 17a basierenden Homoallylalkohole 16a konnte bereits nach 1 h ein Umsatz verzeichnet werden (vgl. Abbildung 31). Außerdem konnte eine Diastereoselektivität für das am chiralen Borzentrum (*S*)-konfigurierte Diastereomer (*S*)-16a beobachtet werden. Aus den HPLC-Chromatogrammen in Abbildung 31 geht hervor, dass nach 19 h kein weiterer Umsatz stattfand. Es wurde vermutet, dass es zu diesem Zeitpunkt zu einer Inhibierung oder Inaktivierung des Enzyms kam. Diese Inhibierung ist vermutlich auf die Verwendung von Vinylacetat (141) als

Acyldonor und somit die Entstehung von Acetaldehyd (140) (vgl. Schema 32) zurückzuführen. Außerdem konnten in den HPLC-Chromatogrammen zwei unbekannte Nebenprodukte bei einer Retentionszeit von 22 und 24 min erkannt werden. Die Referenz-Spur zeigt die acetylierten Alkohole (*S*)-134a und (*R*)-134a bei einer Retentionszeit von 17 bzw. 18 min und die Homoallylalkohole (*S*)-16a bei 40 min und (*R*)-16a bei 50 min.

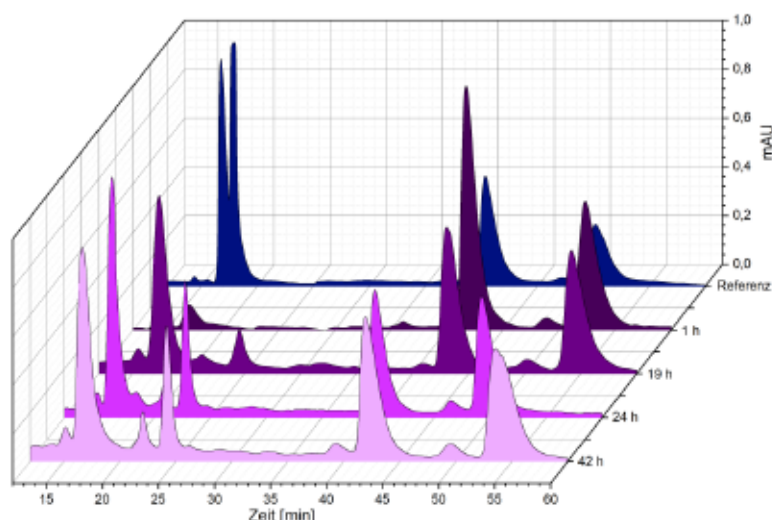


Abbildung 31²: HPLC-Chromatogramme zur enzymatischen Acylierung der Homoallylalkohole (*S*)-16a und (*R*)-16a mit Vinylacetat (141) und Amano Lipase PS aus *Burkholderia cepacia*. Als Referenz wurde ein Substanzgemisch aus den acylierten Allylboronsäureestern (*S*)-134a und (*R*)-134a, mit einer Retentionszeit von 17 bzw. 18 min, und den Homoallylalkoholen (*S*)-16a (Retentionszeit bei 40 min) und (*R*)-16a (Retentionszeit bei 50 min) verwendet. Die restlichen Spuren zeigen die Umsatzkontrolle nach dem Abbruch der enzymatischen Acylierung zu definierten Zeitpunkten. Zur Detektion wurde eine Wellenlänge von 205 nm genutzt. Als mobile Phase wurde ein Lösungsmittelgemisch aus *n*-Heptan:*i*PrOH im Verhältnis 99.8:0.2 verwendet.

Die hohe Unpolarität der mobilen Phase (*n*-Heptan/*i*PrOH 99.8:0.2) führte zu einer Instabilität der verwendeten chromatographischen Methode, welche wiederum eine Verschiebung der Retentionszeiten zur Folge hatte. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses für das Produkt war nicht möglich. Nach 19 h konnte ein Umsatz von 20 % und ein ee_s von 2 % verzeichnet werden. Der E-Wert dieser Reaktion konnte nach Formel 4 als 1 berechnet werden. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Selektivität des Enzyms gegenüber dem Substrat nicht gegeben ist und beide Diastereomere umgesetzt werden. Bei Verwendung der fluoridierten Homoallylalkohole 16b wurden ebenfalls beide Diastereomere umgesetzt, sodass in beiden Fällen keine Selektivität vorhanden war. Außerdem konnte nach 19 h ebenfalls die vermutete Inhibierung oder Inaktivierung des Enzyms beobachtet werden (Daten nicht gezeigt).

3.1.1.3.2.2 Acylierung im biphasischen System

Da die enzymatische Acylierung im organischen System nicht selektiv verlief und es nach 19 h Reaktionszeit zu einer Inhibierung oder Inaktivierung des Enzyms kam, wurden die Reaktionsbedingungen auf ein zweiphasiges System mit einem Wassergehalt von 9–10 % angepasst. Diese Änderung wurde vorgenommen, da zweiphasige Gemische aufgrund der

Oberflächenaktivierung und somit der Öffnung des Deckels zur Bindetasche von Lipasen bevorzugt werden. Jedoch musste bei dieser Anpassung darauf geachtet werden, dass der Wassergehalt im Reaktionsgemisch nicht zu hoch sein durfte, um die Hydrolyse als Rückreaktion zu unterdrücken. Als wässrige Phase wurde ein 100 mM KPi -Puffer mit pH 7 verwendet, welcher das pH-Optimum der Lipase PS widerspiegelt. Anders als bei den zuvor vorgestellten Reaktionen wurde eine Reaktionskontrolle erst nach 42 h durchgeführt, wobei ein Umsatz von 25 % festgestellt werden konnte (vgl. Abbildung 32). Die Referenz 16a+134a-Spur zeigt die acetylierten Alkohole (*S*)-134a und (*R*)-134a bei einer Retentionszeit von 17 bzw. 18 min und die Homoallylalkohole (*S*)-16a bei 40 min und (*R*)-16a bei 50 min. Die Referenz 16b+134b-Spur zeigt die acetylierten Allylboronsäureester (*S*)-134b und (*R*)-134b bei einer Retentionszeit von 14 bzw. 15 min und die Homoallylalkohole (*S*)-16b und (*R*)-16b bei 44 und 46 min.

Bei einem Vergleich der Reaktion im zwei-Phasen-System mit den Chromatogrammen der enzymatischen Acylierung in reinem *n*-Heptan konnte festgestellt werden, dass die Nebenprodukte mit einer Retentionszeit von 22 und 24 min bei der Extraktion in der wässrigen Phase verblieben (vgl. Abbildung 32). Eine der beiden Verunreinigungen könnte Acetaldehyd (140) sein, welches mit wässrigem Medium mischbar ist. Die alleinige Änderung des Reaktionsmediums brachte keinen Erfolg, da die Umsätze sowohl im rein organischen Medium, als auch im zwei-Phasen-System zwischen 20 und 25 % liegt und auch im biphasischen System keine diastereoselektive Umsetzung der fluorierten Homoallylalkohole 16b stattfand.

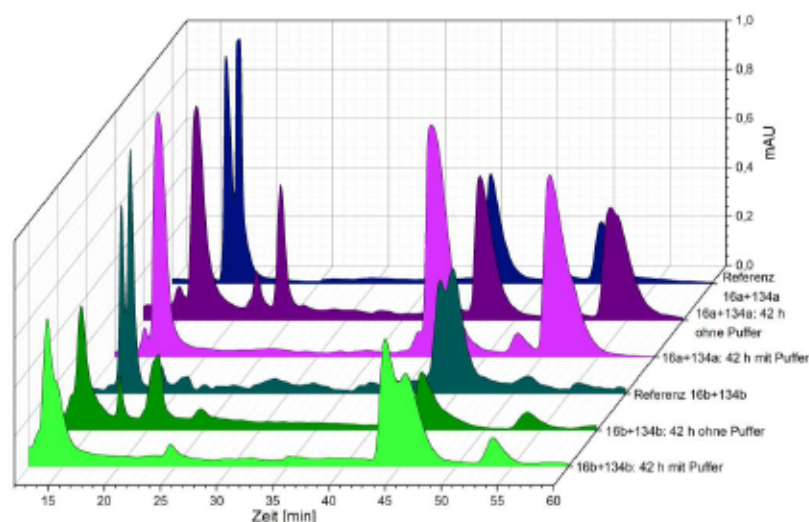


Abbildung 32: HPLC-Chromatogramme zum Vergleich der enzymatischen Acylierung mit Vinylacetat im mono- und biphasischen System für beide Substrate (16a/134a-lila und 16b/134b-grün). Als Referenz wurde ein Substanzgemisch aus den acylierten Allylboronsäureestern (*S*)-134a und (*R*)-134a, mit einer Retentionszeit von 17 bzw. 18 min, und den Homoallylalkoholen (*S*)-16a (Retentionszeit bei 40 min) und (*S*)-16a (Retentionszeit bei 50 min) verwendet. Ebenfalls wurde als Referenz ein Substanzgemisch aus den acylierten Allylboronsäureestern (*S*)-134b und (*R*)-134b, mit einer Retentionszeit von 14 bzw. 15 min, und den Homoallylalkoholen (*S*)-16b und (*R*)-16b, mit Retentionszeiten von 44 und 46 min, verwendet. Zur Detektion wurde eine Wellenlänge von 205 nm genutzt. Als mobile Phase wurde ein Lösungsmittelgemisch aus *n*-Heptan:*i*PrOH im Verhältnis 99.8:0.2 verwendet.

Um die vermutete Inhibierung bei der enzymatischen Acylierung im monophasischen System nach 19 h Reaktionszeit zu umgehen und somit einen höheren Umsatz zu erhalten, wurde das bisherige Acylierungsmittel durch Isopropenylacetat (142) ersetzt, da dieses nach der Tautomerisierung des Nebenprodukts Aceton freisetzt und dies als flüchtiges Lösungsmittel eine geringere Inhibierung zeigen sollte als der reaktive Acetaldehyd (140). Ebenfalls wurde eine Erhöhung der Enzymmenge von 125 U auf 500 U vollzogen, damit im Falle einer Inhibierung noch genügend aktives Enzym im Reaktionsgemisch vorliegt. Wie aus den in Abbildung 33 gezeigten HPLC-Chromatogrammen dieser Versuchsreihe hervorgeht fand mit Isopropenylacetat bei keinem der beiden verwendeten Diastereomerengemische 16a und 16b eine Acylierung statt. Das Isopropenylacetat (142) besitzt im Vergleich zu Vinylacetat (141) eine zusätzliche Methylgruppe, welche dazu zu führen scheint, dass eine Umsetzung der Homoallylalkohole 16 mit Isopropenylacetat (142) in der Enzymtasche nicht möglich ist.

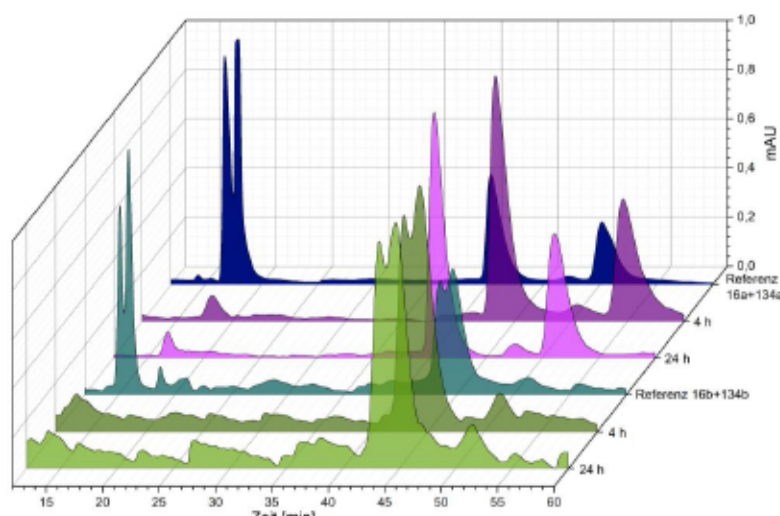


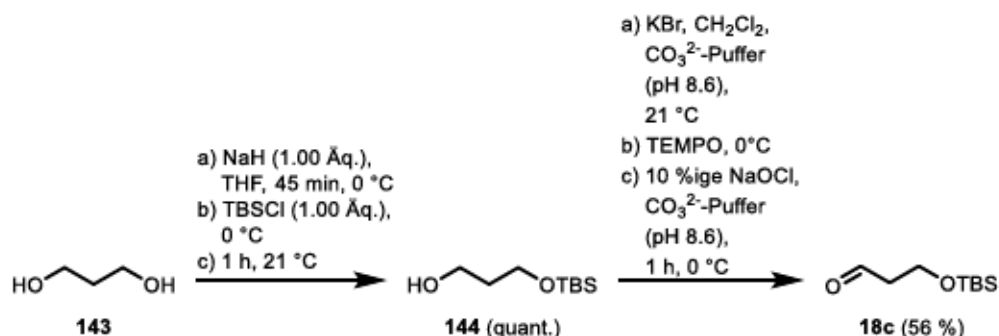
Abbildung 33: HPLC-Chromatogramme zur enzymatischen Acylierung mit Isopropenylacetat und Amano Lipase PS aus *B. cepacia* im biphasischen System für beide Substrate (16a/134a-lila und 16b/134b-grün). Als Referenz wurde ein Substanzgemisch aus den acylierten Allylboronsäureestern (S)-134a und (R)-134a, mit einer Retentionszeit von 17 bzw. 18 min, und den Homoallylalkoholen (S)-16a (Retentionszeit bei 40 min) und (S)-16a (Retentionszeit bei 50 min) verwendet. Ebenfalls wurde als Referenz ein Substanzgemisch aus den acylierten Allylboronsäureestern (S)-134b und (R)-134b, mit einer Retentionszeit von 14 bzw. 15 min, und den Homoallylalkoholen (S)-16b und (R)-16b, mit Retentionszeiten von 44 und 46 min, verwendet. Zur Detektion wurde eine Wellenlänge von 205 nm genutzt. Als mobile Phase wurde ein Lösungsmittelgemisch aus *n*-Heptan:*i*PrOH im Verhältnis 99,8:0,2 verwendet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Umsatz von 20–25 % bei der direkten Acylierung des angereicherten Diastereomerengemisches 16a (de 23 %) mit der Amano Lipase PS aus *B. cepacia* bei der Verwendung von Vinylacetat (142) als Acylierungsmittel möglich war. Jedoch fand eine Reaktion lediglich für die nicht fluorierten Diastereomere 16a statt. Wie bereits beim Versuch der Trennung der fluorierten Diastereomere 16b über die MPLC zu beobachten war, war auch im HPLC-Chromatogramm zu den Versuchen zur enzym-katalysierten kinetischen Racematspaltung keine Trennung der Fluor-substituierten Diastereomere 16b zu erkennen. Aufgrund dieser Ergebnisse scheinen die fluorierten Homoallylalkohole 16b nicht für den Einsatz als chirale Auxiliare geeignet, da sie durch das Vorliegen als Diastereomerengemisch die Allyladdition nicht

stereoselektiv induzieren können. Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde der Ansatz der enzymatischen Diastereomerentrennung in Folge der geringen Umsätze und schlechten Stereoselektivität nicht weiterverfolgt.

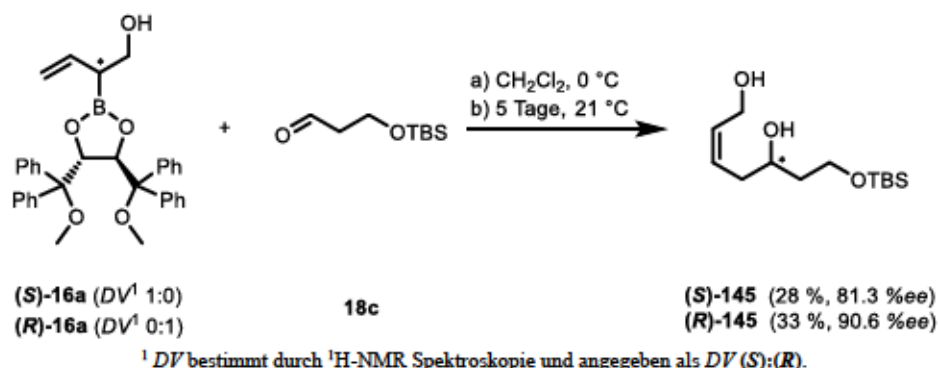
3.1.1.4 Allyladdition und oxidative Lactonisierung

Um die α,β -ungesättigten δ -Lactone mit Hilfe der mittels MPLC getrennten chiralen Auxiliare (*R*)- und (*S*)-16b synthetisieren zu können, musste erst der entsprechende TBS-geschützte Aldehyd 18c dargestellt werden. Dazu wurde nach einer Vorschrift von Nagasawa *et al.*^[388, 389] selektiv eine der Hydroxygruppen von Propan-1,3-diol (143) mit TBS geschützt und anschließend der freie Alkohol nach einer Vorschrift von Valot *et al.*^[390, 391] in einer TEMPO-Oxidation zum Aldehyd oxidiert (vgl. Schema 33). Bei der TEMPO-Oxidation musste jedoch darauf geachtet werden, dass die verwendete Natriumhypochlorit-Lösung nicht zu alt und somit nicht mehr der richtigen Konzentration entsprechend war. Außerdem handelt es sich bei dem erzeugten Aldehyd 18c um eine leicht flüchtige Verbindung, sodass bei der Entfernung des Lösungsmittels die Badtemperatur maximal 30 °C betragen und ein Minimaldruck von 100 mbar nicht unterschritten werden sollte.



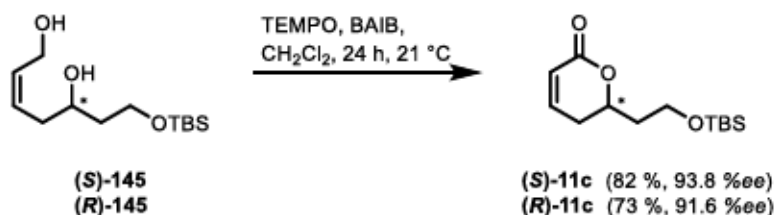
Schema 33: Synthese des TBS-geschützten Aldehyds 18c als Vorstufe der chiralen α,β -ungesättigten δ -Lactone, ausgehend von Propan-1,3-diol (143).

Anschließend wurde der so erhaltene Aldehyd 18c mit den chiralen Auxiliaren (*R*)- bzw. (*S*)-16a in einer Allyladdition zu den entsprechenden Diolen (*R*)- und (*S*)-145 umgesetzt. Die Diole (*R*)- und (*S*)-145 wurden mit einer Ausbeute von 28 bzw. 33 % und einem *ee*% von 81.3 bzw. 90.6 %*ee* erhalten (vgl. Schema 34). Die beobachteten Enantiomerenüberschüsse lassen sich darauf zurückführen, dass bei der MPLC-Trennung keine Basislinientrennung vorlag und somit keine vollständige Trennung der Diastereomere vorlag, sodass auch nach der Trennung noch jeweils Spuren des anderen Diastereomers in den chiralen Auxiliaren (*R*)- und (*S*)-16a enthalten sind.



Schema 34: Allyladdition des chiralen Auxiliars (S)-16a bzw. (R)-16a mit dem TBS-geschützten Aldehyd 18c zu den chiralen Diolen (S)-145 bzw. (R)-145.

Im letzten Schritt wurde die Diol (R)- und (S)-145 einer oxidativen Lactonisierung mittels TEMPO unterzogen. Die gewünschten TBS-geschützten δ -Lactone (R)- und (S)-11c wurden mit einer Ausbeute von 73 bzw. 82 % und einem $ee\%$ von 91.0 bzw. 93.8 %ee erhalten (vgl. Schema 35). Die Diskrepanz zwischen den $ee\%$ der Diol (R)- und (S)-145 und der daraus synthetisierten Lactone (R)- und (S)-11c lässt sich dadurch erklären, dass die $ee\%$ der Diol (R)- und (S)-145 mittels GC-Analytik und die der Lactone (R)- und (S)-11c mittels HPLC-Analytik bestimmt wurden.



Schema 35: Oxidative Lactonisierung des Diols (S)-145 bzw. (R)-145.

Aufgrund der Problematik bei der Diastereomerentrennung der chiralen Auxiliare sowie der geringen Ausbeuten der Allyladdition wurde der „Diol“-Weg für die Synthese der übrigen benötigten α,β -ungesättigten δ -Lactone 11 nicht weiterverfolgt.

3.1.1.5 Kurzzusammenfassung „Diol“-Weg

- Das Diol 17a wurde über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 36 % dargestellt.
- Die chiralen Auxiliare 16a und 16b wurden nach zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 37 bzw. 21 % und einem *DV* von 1.6:1 bzw. 1:1 erhalten.
 - MPLC-Trennung für das F-Auxiliar 16b war nicht möglich.
 - MPLC-Trennung des Auxiliars 16a sehr langwierig mit hohem Lösungsmittelverbrauch und ohne Basislinientrennung.
- Die Diastomerentrennung der acetylierten chiralen Auxiliare 134a und 134b über enzymatische Hydrolyse mit Lipasen und Esterasen war weder für das Auxiliar 134a noch für das Auxiliar 134b möglich.
- Die Diastereomerentrennung der chiralen Auxiliare über die enzymatische Acylierung mit der Amano Lipase PS aus *B. cepacia* mit Vinylacetat (141) als Acylierungsmittel lieferte für das Auxiliar 16a einen Umsatz von 20–25 % und einen *de* von 23 %.
- Bei der Diastereomerentrennung über die enzymatische Acylierung des Auxiliars 16b fand keine selektive Reaktion statt.
- Die enantiomerenangereicherten Lactone (*R*)- und (*S*)-11c wurde über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 14 bzw. 13 % und 91.6 %*ee* bzw. 93.8 %*ee* dargestellt werden und können als putative Vorstufen für die Synthese chiraler Naphthopyranone eingesetzt werden.

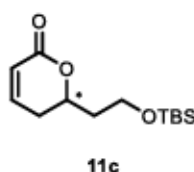
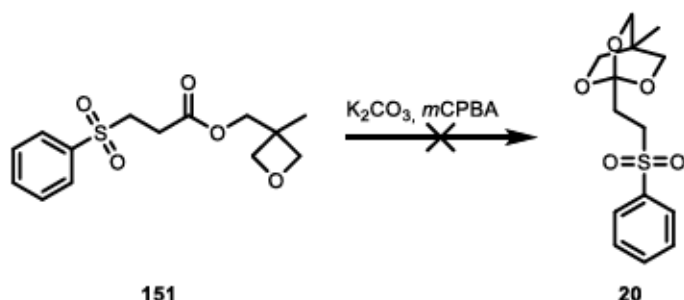


Abbildung 34: Endprodukt der Lactonsynthese über den „Diol“-Weg.

3.1.2 Ghosez-Cyclisierung^[149, 150]

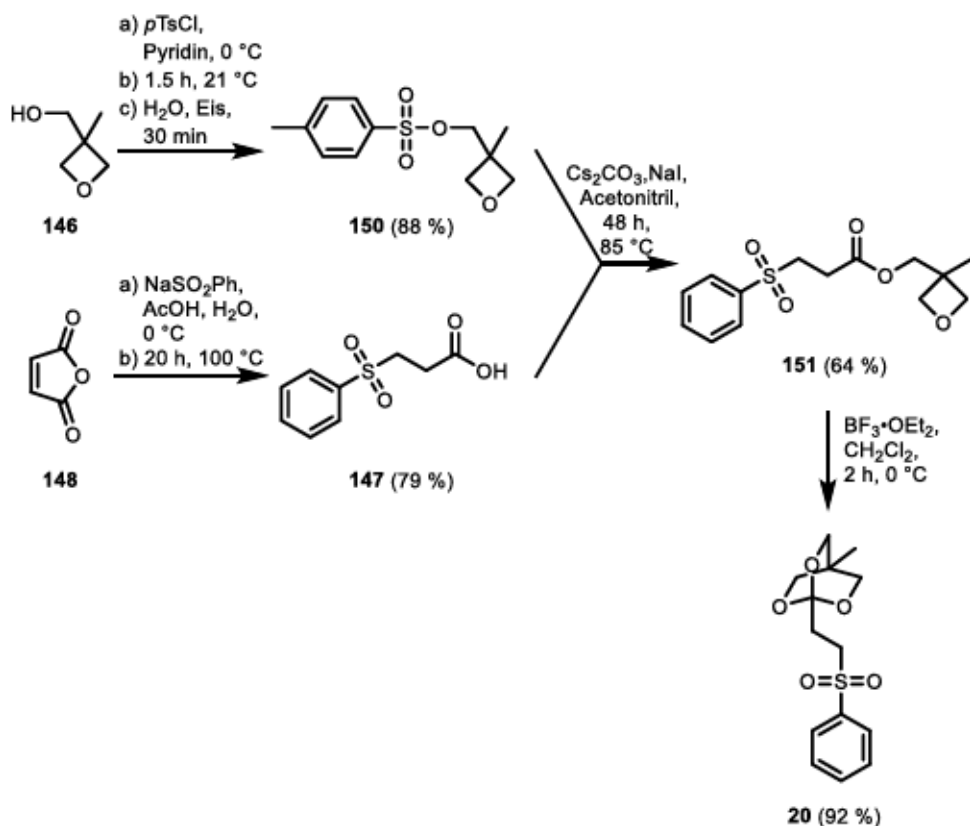
Da der „Diol“-Weg sich durch die Schwierigkeiten bei der Trennung der Diastereomere als nicht zielführend erwies und der für die Carboallylierungsreaktion benötigte 4 °C-Raum nicht mehr zur Verfügung stand, musste nach einem alternativen Weg zur Darstellung der Lactone 11 gesucht werden. Es wurde entschieden hierbei auf die Ghosez-Cyclisierung,^[149, 150] eine in der Literatur verbreitete Methode der Lactonsynthese,^[222-226, 228] zurückzugreifen. Hierbei handelt es sich um eine konvergente Synthese, bei der das Ghosez-Reagenz im großen Maßstab hergestellt werden und anschließend mit den unterschiedlichen enantiomerenreinen Oxiranen 19 zu Lactonen 11 umgesetzt werden kann. Außerdem bietet die Ghosez-Cyclisierung^[149, 150] neben der Konvergenz den Vorteil, dass sie im Vergleich zum „Diol“-Weg nur sieben anstatt elf Stufen umfasst. Es wurde jedoch nicht das ursprüngliche Ghosez-Reagenz 56, sondern die von Grove *et al.*^[223] modifizierte Variante 20 verwendet. Diese Entscheidung wurde getroffen, da aus der Literatur hervorgeht, dass es bei dem Versuch der Synthese des ursprünglichen Ghosez-Reagenzes immer wieder zu Schwierigkeiten bei der Reproduktion der beschriebenen Synthese kommt.^[223, 230] Um das modifizierte Ghosez-Reagenz 20 herzustellen, wurde 3-Methyl-3-oxetanylmethanol (146) nach einer Vorschrift von Rose *et al.*^[392] mit Hilfe von *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (pTsCl) mit einer Ausbeute von 88 % tosyliert, wobei Pyridin nicht nur als Lösungsmittel sondern auch als Base diente. Das Propionsäure-Derivat 147 wurde nach einer Vorschrift von Di Maso *et al.*^[231] hergestellt. Dazu wurde Maleinsäureanhydrid (148) mit Benzolsulfinsäure-Natriumsalz (149) in Anwesenheit von Essigsäure mit einer Ausbeute von 79 % umgesetzt. Hierbei ist es wichtig, dass die Reaktionslösung noch heiß durch einen im Heizschrank vorgewärmten Büchnertrichter filtriert wird, da die Gefahr besteht, dass das Produkt beim Abkühlen bzw. dem Kontakt mit kalten Oberflächen bereits auskristallisiert. Um das Propionsäure-Derivat 147 in der nächsten Stufe trocken einsetzen zu können, muss dieses über Nacht bei 60 °C im Hochvakuum getrocknet werden. Das Propionsäure-Derivat 147 wurde nach einer Vorschrift von Grove *et al.*^[223] mit dem Tosylat 150, unter Verwendung von Cäsiumcarbonat als Base, verestert. Der Ester 151 wurde mit einer Ausbeute von 64 % erhalten (vgl. Schema 37). Der letzte Schritt zum modifizierten Ghosez-Reagenz 20 ist eine Umlagerung.



Schema 36: Synthese des modifizierten Ghosez-Reagenzes 20 nach Grove *et al.*^[223]

Hierzu wurde zuerst nach einer Vorschrift von Grove *et al.*^[223] unter oxidativen Bedingungen mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) verfahren, wie in der *supporting information* des Papers von Grove *et al.*^[223] beschrieben. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch kein Ghosez-Reagenz 20

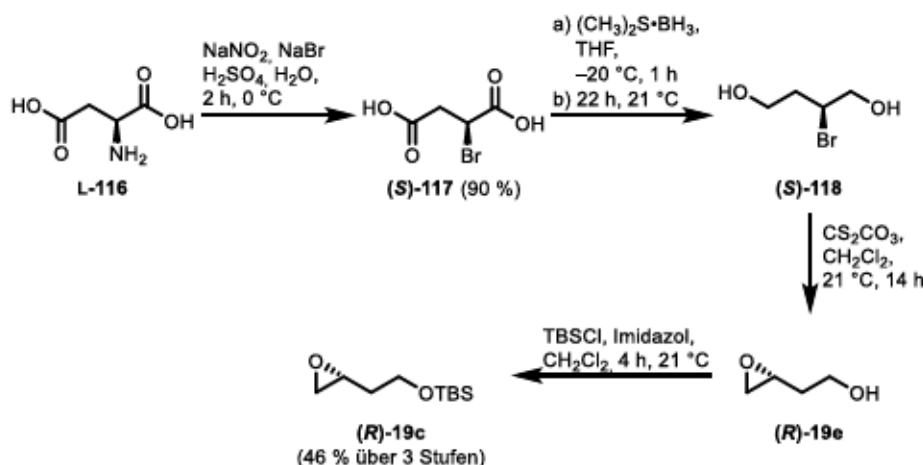
erhalten (vgl. Schema 36), sondern lediglich der Ester **151** isoliert werden. In einem Schema ihres Papers zeigen *Grove et al.*^[223] allerdings eine Lewis-Säure ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) katalysierte Umlagerung zur Synthese des *Ghosez*-Reagenzes **20** ohne Angabe der genauen Reaktionsbedingungen. Eine Reaktionsvorschrift zu diesen Bedingungen ist bei *Di Maso et al.*^[231], welcher ebenfalls aus dem Arbeitskreis *Shaw* kommt und an dem Paper von *Grove* mitarbeitete, zu finden. Unter Verwendung der Lewis-Säure katalysierten Bedingungen von *Di Maso et al.*^[231] konnte das *Ghosez*-Reagenz **20** mit Ausbeuten bis zu 92 % erhalten werden (vgl. Schema 37).



Schema 37: Synthese des modifizierten *Ghosez*-Reagenzes **20**, ausgehend von 3-Methyl-3-oxetanylmethanol (**146**) und Maleinsäureanhydrid (**148**).

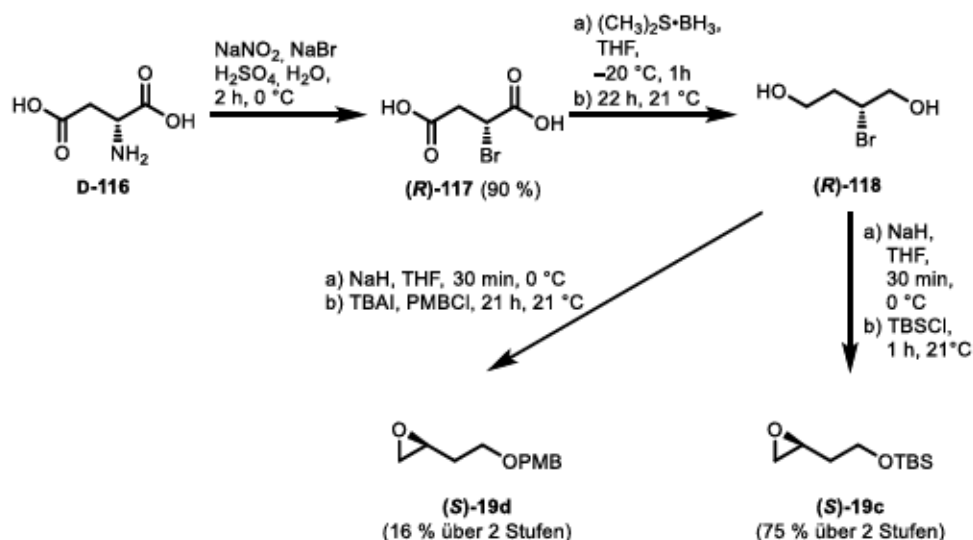
Der zweite für die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] benötigte Baustein sind die enantiomerenreinen Oxirane **19**. Für die Synthese der nicht kommerziell erhältlichen enantiomerenreinen Oxirane **19** stehen verschiedene Methoden zur Auswahl. Eine davon besteht darin, den chiralen-Pool zu nutzen und auf ein bereits chirales Startmaterial zurückzugreifen. Auf diese Option wurde für die Synthese der für die Darstellung von semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) benötigten Oxirane **19c** zurückgegriffen (vgl. Schema 38 und Schema 39). Hierzu wurde Asparaginsäure (**116**) als chirales Startmaterial verwendet. Für die Synthese des (*R*)-Oxirans (*R*)-**19c**, welches für das natürliche Enantiomer der Naturstoffe benötigt wird, wurde ausgehend von L-Asparaginsäure (L-**116**) unter Retention, durch doppelte Inversion,

(*S*)-2-Brombernsteinsäure (**117**) mit 90 % Ausbeute nach einer Vorschrift von *Garcia-Rodriguez et al.*^[393] dargestellt. Ebenfalls nach einer Vorschrift von *Garcia-Rodriguez et al.*^[393] wurde die (*S*)-2-Brombernsteinsäure (**117**) mit Hilfe des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes zum Diol **118** reduziert und direkt einem Ringschluss zum ungeschützten Oxiran **19e** unterzogen. Abschließend wurde nach einer Vorschrift von *Donner*^[348] die TBS-Schutzgruppe eingeführt. Die letzten drei Schritte verliefen mit einer Gesamtausbeute von 46 % (vgl. Schema 38).



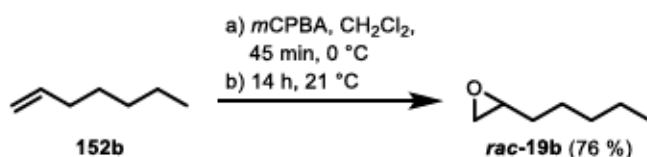
Schema 38: Chiral Pool-Synthese des chiralen Oxirans (*R*)-19c.

Ausgehend von D-Asparaginsäure (D-116) wurde für das (*S*)-Oxiran (*S*)-19c analog vorgegangen.



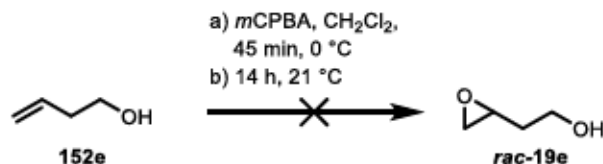
Schema 39: Chiral Pool Synthese der chiralen Oxirane (*S*)-19c und (*S*)-19d.

Jedoch wurde in diesem Fall nach einer Vorschrift von *Labarre-Lainé et al.*^[394] das ungeschützte Oxiran **19e** nicht kurzzeitig isoliert, sondern der Ringschluss und die Einführung der Schutzgruppe in einem Reaktionsschritt unter Verwendung von Natriumhydrid als Base durchgeführt (vgl. Schema 39). Diese Änderung der Reaktionsbedingungen führte zu einer Erhöhung der Ausbeute auf 75 % über zwei Stufen (Reduktion + Ringschluss/Schätzung). Es stellte sich im weiteren Verlauf jedoch heraus, dass die *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe (PMB) besser für die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] geeignet ist, sodass das entsprechende Oxiran **19d** synthetisiert werden musste. Hierzu wurde die bereits beschriebene Syntheseroute verwendet, mit dem einzigen Unterschied, dass in Anlehnung an eine Vorschrift von *Léonel et al.*^[395] noch Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) zugegeben und die Reaktionszeit und Aufarbeitung entsprechend angepasst wurden. Allerdings konnte in diesem Fall nur eine Ausbeute von 16 % über die letzten zwei Stufen erzielt werden (vgl. Schema 39). Aufgrund dieser geringen Ausbeute bei der Nutzung der PMB-Schutzgruppe sowie der Tatsache, dass nicht für jedes Derivat die Möglichkeit der chiral-Pool-Synthese besteht musste auf eine alternative Synthesemethode zurückgegriffen werden. Enantiomerenreine Oxirane **19** können ausgehend von Alkenen **152** über eine *Prileschajew*-Reaktion^[396] und einer anschließenden kinetischen Racematspaltung erhalten werden. 2-Pentyloxiran (*rac*-**19b**) konnte ausgehend von 1-Hepten (**152b**) nach einer Vorschrift von *Snaddon et al.*^[397] in einer *Prileschajew*-Reaktion^[396] mit *m*CPBA in einer Ausbeute von 76 % erzeugt werden (vgl. Schema 40).



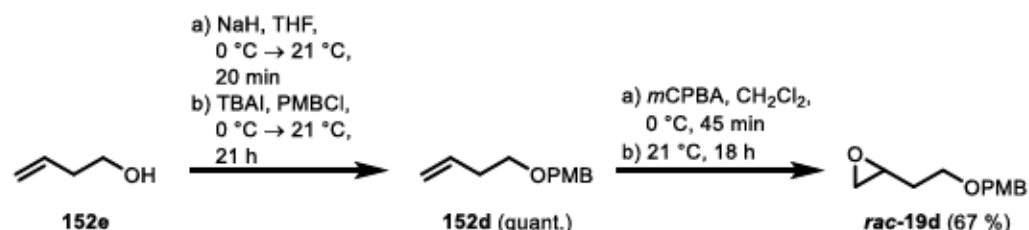
Schema 40: Synthese von 2-Pentyloxiran (*rac*-**19b**), ausgehend von 1-Hepten (**152b**).

Für die Synthese der geschützten Oxirane *rac*-**19c** und *rac*-**19d** wurde versucht 3-Buten-1-ol (**152e**) nach einer Vorschrift von *Rintjema et al.*^[398, 399] direkt zu epoxidieren um diesen Baustein sowohl für das PMB-, als auch für das TBS-geschützte Oxiran nutzen zu können. Allerdings gelang es nicht das Produkt säulenchromatographisch rein zu isolieren (vgl. Schema 41).



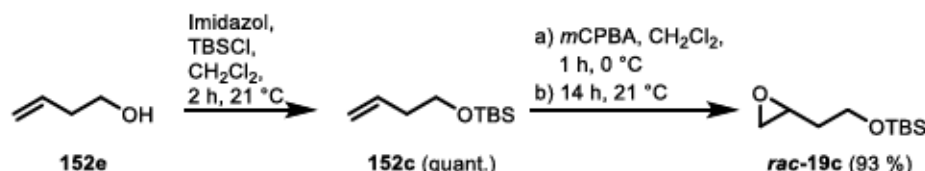
Schema 41: Versuch der Epoxidierung von 3-Buten-1-ol (**152e**) ohne vorherige TBS- oder PMB-Schätzung.

Deshalb musste die Reihenfolge der Synthesen umgestellt werden und zuerst die Schutzgruppen eingeführt werden. Für die Synthese des PMB-geschützten Oxirans (*rac*-**19d**) wurde 3-Buten-1-ol (**152e**) nach einer Vorschrift von *Nookaraju et al.*^[400] PMB-geschützt und anschließend einer *Prileschajew*-Reaktion^[396] zum Oxiran (*rac*-**19c**) unterzogen (vgl. Schema 42).



Schema 42: Synthese des PMB-geschützten Oxirans *rac*-19d, ausgehend von 3-Buten-1-ol (152e).

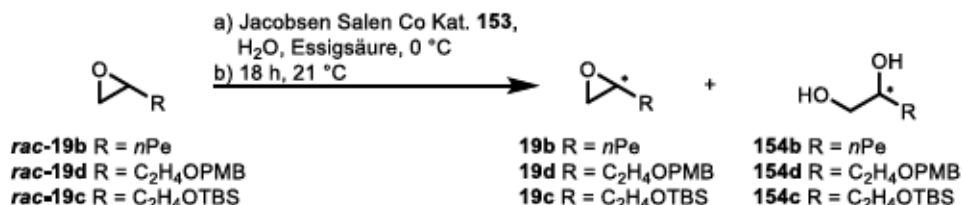
Die TBS-Schätzung von 3-Buten-1-ol (152e) verlief quantitativ nach einer Vorschrift von *Raheem et al.*^[401] Im Anschluss wurde eine *Prileschajew*-Reaktion^[396] nach einer Vorschrift von *Albert et al.*^[402] mit *m*CPBA durchgeführt, um das TBS-geschützte Oxiran 19c zu erhalten (vgl. Schema 43). Durch die einfache Änderung der Synthesereihenfolge war es möglich beide Oxirane in guten bis sehr guten Ausbeuten zwischen 67 und 93 % zu erhalten.



Schema 43: Synthese des TBS-geschützten Oxirans *rac*-19c, ausgehend von 3-Buten-1-ol (152e).

Durch die zuvor beschriebenen Synthesen wurden jedoch nur die racemischen Oxirane *rac*-19 mit den entsprechenden Substituenten erhalten. Um ausgehend von den racemischen Gemischen die enantiomerenreinen Oxirane 19 zu erhalten, muss eine kinetische Racematspaltung durchgeführt werden. Die kinetische Racematspaltung der pentylsubstituierten bzw. PMB-geschützten Oxirane *rac*-19b und *rac*-19d wurde nach bzw. in Anlehnung an eine Vorschrift von *Snaddon et al.*^[397] durchgeführt. Für das TBS-geschützte Oxiran *rac*-19c wurde nach einer Vorschrift von *Matrín et al.*^[403] vorgegangen, wobei sich die Vorschriften lediglich darin unterscheiden, dass in diesem Fall ein Äquivalent Tetrahydrofuran (THF) zu dem Oxiran *rac*-19c zugegeben wird. Dazu wurde der Jacobsen Salen Cobalt Katalysator 153 (s. Abbildung 35) in den Konfigurationen (*R,R*) bzw. (*S,S*) eingesetzt (vgl. 6.2.1.31). Dieser setzt selektiv nur ein Enantiomer des Oxirans 19 zum entsprechenden Diol 154 um (vgl. Schema 44), sodass während der Reaktion das Reaktionsgemisch immer weiter mit einem Enantiomer des Oxirans 19 und dem entsprechend anderen Enantiomer des Diols 154 angereichert wird. Hierzu wurde das racemische Oxiran *rac*-19 mit dem Jacobsen Salen Cobalt Katalysator 153 und Essigsäure versetzt, wobei die Essigsäure dazu dient die aktive Form des Katalysators zu bilden. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise 0.55 Äq. Wasser hinzugeben. Im Anschluss scheint es von immenser Bedeutung zu sein, das Eisbad direkt zu entfernen. Wird das Eisbad unter dem Reaktionsansatz stehen gelassen, um diesen gemeinsam mit dem Eisbad langsam auf Raumtemperatur kommen zu lassen, findet keine Umsetzung des Oxirans *rac*-19 zum Diol 154 statt. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf mehrere Tage führt nicht dazu, dass eine Reaktion stattfindet. Die einzige Möglichkeit doch noch eine Racematspaltung zu erhalten, besteht darin das Reaktionsgemisch wieder auf 0 °C zu kühlen und erneut Katalysator 153, Essigsäure und

Wasser hinzuzugeben. Die Vermutung, dass eine erneute Wasserzugabe dazu führt, dass nun aufgrund des Vorhandenseins von einem Äquivalent Wasser beide Enantiomere des Oxirans *rac*-19 umgesetzt werden, bewahrheitete sich nicht. Auch in diesen Fällen katalysierte der Katalysator 153 selektiv nur die Umsetzung eines Enantiomers. Die erhaltenen Ausbeuten, sowie die Enantiomerenüberschüsse der Oxirane 19 bzw. der PMB-geschützten Diole 154d sind in Tabelle 3 aufgeführt. Für das pentylsubstituierte Diol 154b konnten die Ausbeute und der Enantiomerenüberschuss nicht bestimmt werden, da diese im Destillationssumpf gemeinsam mit dem Katalysator 153 zurückblieben. Eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses für die TBS-geschützten Oxirane 19c war nicht möglich, weil auf der GC keine Basislinientrennung erzielt werden konnte. Eine HPLC-basierte Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse konnte hingegen aufgrund der fehlenden UV-Aktivität, welche für die Detektion von Nöten ist, nicht verwendet werden. Deshalb wurde der Enantiomerenüberschuss in diesem Fall erst nach dem nächsten Reaktionsschritt bestimmt. Außerdem gelang es nicht die TBS-geschützten Diole 154c zu isolieren. Nach der Säulenchromatographie sollten diese zwar von den Oxiranen 19c getrennt sein und ebenfalls isoliert werden können, jedoch konnten diese nicht durch Säulenchromatographie erhalten werden. Dies könnte auf eine Interaktion mit dem sauren Kieselgel oder einer Zersetzung durch dieses zurückzuführen sein. Eventuell wäre die Verwendung von basischem oder neutralem Aluminiumoxid als stationäre Phase besser gewesen, um auch die Diole 154c isolieren zu können. Da diese jedoch nicht für den weiteren Syntheseweg benötigt wurden, wurde nicht getestet, ob eine Änderung der stationären Phase deren Isolierung ermöglicht hätte.



Schema 44: Kinetische Racematspaltung der racemischen Oxirane *rac*-19 mit dem Jacobsen Salen Cobalt Katalysator 153. Die *ee*-Werte werden in Tabelle 3 aufgeführt.

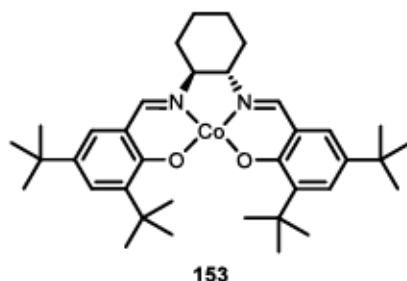


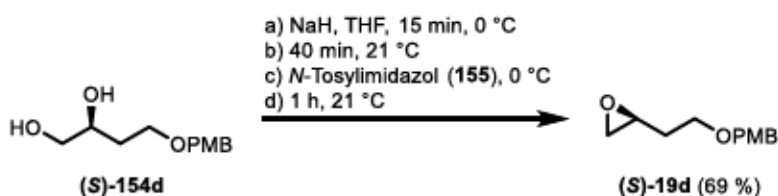
Abbildung 35: (*S,S*)-Jacobsen Salen Cobalt Katalysator 153.

Tabelle 3: Ausbeuten und %ee der Oxirane 19 und Diole 154 nach der Racematspaltung.

R =	Ausbeute Oxiran	%ee ¹ Oxiran	Ausbeute Diol	%ee ² Diol	E-Wert ³
nPe	(R) = 39 % (S) = 41 %	(R) = 96 (S) = 99	Konnte nicht isoliert werden.		Berechnung nicht möglich.
C ₂ H ₄ OPMB	(R) = 45 % (S) = 40 %	(R) = 77 (S) = 81	(S) = 29 % (R) = 23 %	(S) = 94 (R) = 91	74 53
C ₂ H ₄ OTBS	(R) = 42 % (S) = 42 %	Konnte nicht bestimmt werden.	Konnte nicht isoliert werden.		Berechnung nicht möglich.

¹ Bestimmt mittels GC bzw. HPLC.² Bestimmt mittels HPLC.³ Berechnet über Formel 6. Bei der Berechnung wurde das Diol 154 als Produktgemisch und das Oxiran 19 als verbliebenes Substrat betrachtet.

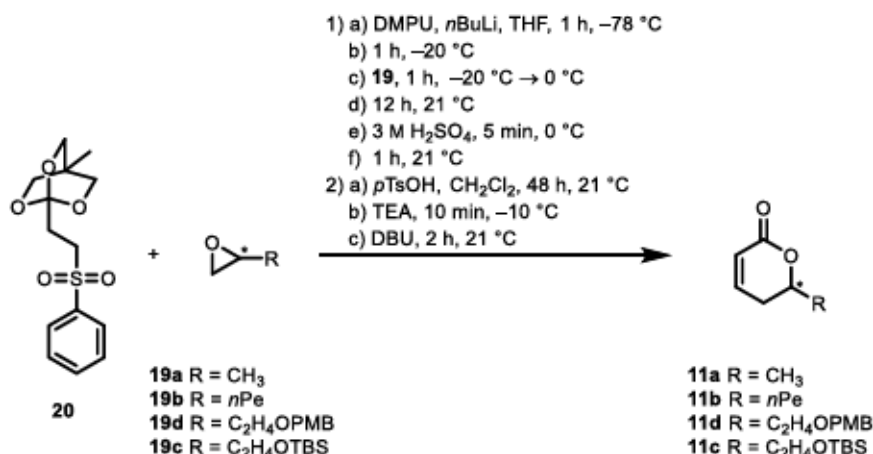
Der Nachteil der kinetischen Racematspaltung ist jedoch, dass bei dieser Methode eine maximale Ausbeute von 50 % für das entsprechende Oxiran 19 erreicht werden kann. Für die Diole 154, die im Zuge der kinetischen Racematspaltung als Nebenprodukte anfallen, ist es allerdings möglich eine Recyclisierung durchzuführen, sodass das jeweils andere Enantiomer des Oxirans 19 ebenfalls ohne erneute Synthese des racemischen Oxirans *rac*-19 zugänglich ist. Hierzu wurde das isolierte Diol (S)-154d nach einer Vorschrift von Reddy *et al.*^[404] mit Hilfe von *N*-Tosylimidazol (155) mit einer Ausbeute von 69 % in das Oxiran (S)-19d überführt (vgl. Schema 45). Es ist also möglich durch einen einfachen Syntheseschritt das andere Enantiomer des Oxirans zu erhalten.



Schema 45: Recyclisierung des PMB-geschützten Diols (S)-154d mit Tosylimidazol (155) und Natriumhydrid zum Oxiran (S)-19d.

In der *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] wurden jeweils beide Enantiomere von vier unterschiedlich substituierten Oxirane 19 eingesetzt (vgl. Schema 46). Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Oxirane 19 wurde auch das kommerziell erhältliche methylsubstituierte Oxiran 19a verwendet. Mit den alkylsubstituierten Oxirane 19a und 19b verlief die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] in Anlehnung an eine Vorschrift von Grove *et al.*^[223] problemlos und die entsprechenden Lactone 11 konnten mit Ausbeuten zwischen 51–71 % erhalten werden (vgl. Schema 46 und Tabelle 4). Da es sich hierbei jedoch um leicht flüchtige Verbindungen handelt, sollte bei der Entfernung der Lösungsmittel darauf geachtet werden, dass das Wasserbad eine Temperatur von 30 °C nicht

übersteigt und der Minimaldruck nicht niedriger als 100 mbar gewählt wird. Bei der Verwendung des TBS-geschützten Oxirans **19c** konnten jedoch nur Ausbeuten von 4 bzw. 5 % erhalten werden (vgl. Schema 46 und Tabelle 4). Diese geringen Ausbeuten können dadurch erklärt werden, dass es durch die Zugabe der 3 M Schwefelsäure zu einer Entschützung des primären Alkohols kommt und somit zwei freie Alkohole für den Ringschluss zur Verfügung stehen. Dadurch kann es theoretisch zur Bildung eines Sechsrings oder eines Achtrings kommen. Allerdings sollte aufgrund der geringeren Ringspannung der Sechsring bevorzugt gebildet werden. Ob die Konkurrenz zwischen Sechs- und Achtringbildung tatsächlich für die geringe Ausbeute verantwortlich ist oder der freie primäre Alkohol in einer anderen Art und Weise, wie zum Beispiel eine Polymerisation, den Verlauf der Reaktion beeinträchtigt kann nicht gesagt werden, da keine anderen Produkte als die TBS-geschützten Lactone **11c** isoliert wurden. Auch wenn kein ungeschütztes Lacton **11e** isoliert wurde ist dennoch davon auszugehen, dass eine TBS-Entschützung aufgrund der Reaktionsbedingungen stattfand. Da jedoch das C₂H₄OPG [PG = Schutzgruppe (*Protecting Group*)]-substituierte Lacton für die Synthese von semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) zwingend benötigt wurde, wurde versucht das PMB-geschützte Oxiran **19d** für die Synthese dieses Lactons zu verwenden. Die PMB-Schutzgruppe bietet im Gegensatz zur TBS-Schutzgruppe den Vorteil, dass sie nicht im Säuren abgespalten wird und somit unter den Reaktionsbedingungen der *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] erhalten bleiben und diese nicht negativ beeinflussen sollte. Mit Ausbeuten zwischen 31 und 37 % verlief die Reaktion unter Verwendung des PMB-Oxirans **19d** schlechter als bei der Verwendung der alkylsubstituierten Oxirane **19a** und **19b** aber deutlich besser als mit dem TBS-geschützten Oxiran **19c** (vgl. Schema 46 und Tabelle 4). Auf diese Art und Weise konnte ausreichend geschütztes Lacton gewonnen werden, um es in der Synthese der Naphthopyranone einzusetzen.



Schema 46: Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone **11** mittels *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] mit Hilfe der chiralen Oxirane **19** und des *Ghosez*-Reagenzes **20**. Ausbeuten und *ee*-Werte sind in Tabelle 4 angegeben.

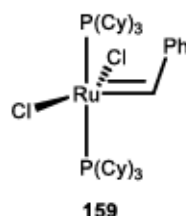
Tabelle 4: Übersicht der Ausbeuten und %*ee* der chiralen Lactone **11**, hergestellt über die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150].

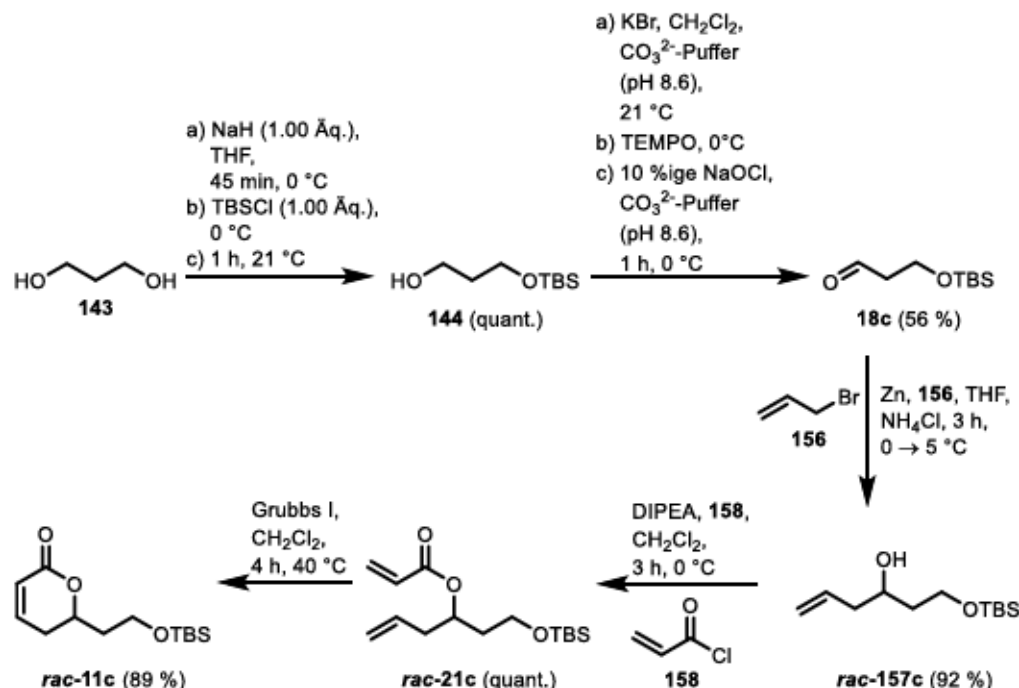
R=	Ausbeute [%]	% <i>ee</i> ¹
CH ₃	(<i>R</i>) = 62	(<i>R</i>) = 99.7
	(<i>S</i>) = 51	(<i>S</i>) = 99.8
<i>n</i> Pe	(<i>R</i>) = 71	(<i>R</i>) = 96.6
	(<i>S</i>) = 67	(<i>S</i>) = >99.9
C ₂ H ₄ OPMB	(<i>R</i>) = 31	(<i>R</i>) = 79
	(<i>S</i>) = 37	(<i>S</i>) = 71
C ₂ H ₄ OTBS	(<i>R</i>) = 4	(<i>R</i>) = >99.9
	(<i>S</i>) = 5	(<i>S</i>) = 99.5

¹ Bestimmt mittels HPLC.

3.1.3 Grubbs-Ringschlussmetathese^[151]

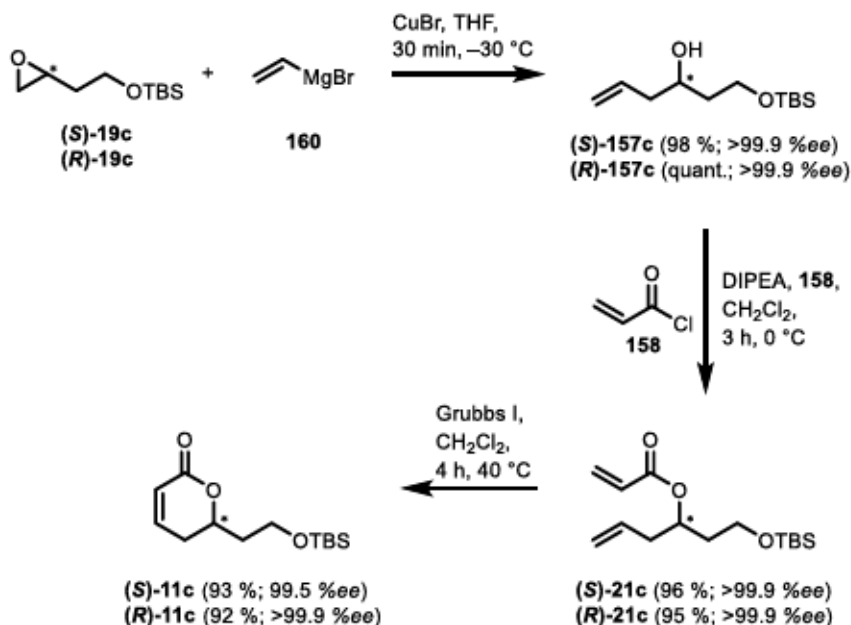
Um die Funktionalisierung der Seitenkette für die Synthese von semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) nicht am enantiomerenreinen Lacton **11c** zu erarbeiten und zu etablieren, wurde das entsprechende Lacton **11c** zuerst in racemischer Form dargestellt. Hierzu wurde der Weg über eine *Grubbs*-Ringschlussmetathese^[151] gewählt. Bei der *Grubbs*-Ringschlussmetathese werden terminale Diolefine **21** unter Freisetzung von Ethylen Ruthenium-Carben-Komplex katalysiert zu cyclischen Olefinen umgesetzt. Die *Grubbs*-Katalysatoren zeichnen sich vor allem durch ihre Luftstabilität aus.^[151] Um das benötigte Diolefin **57** darzustellen, konnte der bereits für den Diol-Weg synthetisierte Aldehyd **18c** als Startmaterial verwendet werden. Dieser wurde in einer *Reformatsky*-Reaktion^[405] mit Allylbromid (**156**) nach einer Vorschrift von *Reddipalli et al.*^[406] mit einer Ausbeute von 92 % in den Homoallylkohol *rac*-**157c** überführt. Danach wurde nach einer Vorschrift von *Toneto Novaes et al.*^[407] mit Hilfe von Acryloylchlorid (**158**) das Dien *rac*-**21c** quantitativ erzeugt. Im letzten Schritt hin zum Lacton *rac*-**11c** wurde ebenfalls nach einer Vorschrift von *Toneto Novaes et al.*^[407] eine durch den *Grubbs* Katalysator der ersten Generation (**159**) (vgl. Abbildung 36) katalysierte Ringschlussmetathese^[151] durchgeführt. Das Lacton *rac*-**11c** wurde in einer Ausbeute von 89 % erhalten (vgl. Schema 47).

Abbildung 36: Grubbs Katalysator der ersten Generation **159**.



Schema 47: Syntheseroute zum *rac*-Lacton *rac*-11c, ausgehend von 1,3-Propanediol (143).

Da die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] sich als nicht geeignet für die Synthese des TBS-geschützten Lactons 11c erwies und sich später herausstellte, dass das PMB-geschützte Lacton 11d zu Problemen in der weiteren Synthese der angestrebten Naphthopyranone 12 führte, musste ein neuer Syntheseweg zur Darstellung des TBS-geschützten Lactons 11c gesucht werden. Die Wahl fiel hierbei auf den Weg über die *Grubbs*-Ringschlussmetathese,^[151] weil sich dieser für die Synthese des racemischen Lactons *rac*-11c bereits als sehr gut geeignet gezeigt hatte und lediglich der erste Reaktionsschritt angepasst werden muss um die vorher bereits dargestellten enantiomerenreinen Oxirane 19c verwenden zu können. Dazu wurde ausgehend vom Oxiran 19c anstatt einer zinkorganischen *Reformatsky*-Reaktion^[405] eine Kupfer-katalysierte *Grignard*-Reaktion^[376] mit Vinylmagnesiumbromid (160) nach einer Vorschrift von *Kobayashi et al.*^[408] durchgeführt und der Alkohol 157c in Ausbeuten von 98 % – quantitativen Ausbeuten erhalten. Nach diesem Reaktionsschritt war es dann auch möglich den über die kinetische Racematspaltung erhaltenen Enantiomerenüberschuss zu bestimmen. Es konnten Enantiomerenüberschüsse von 93 %*ee* bis >99.9 %*ee* erhalten werden. Die kinetische Racematspaltung ist somit sehr gut geeignet um das TBS-geschützte Oxiran 19c in enantiomerenreiner Form zu erhalten. Die übrigen Schritte zum enantiomerenreinen TBS-geschützten Lacton 11c wurden analog zur Synthese des racemischen Lactons *rac*-11c (vgl. Schema 47 und Schema 48) durchgeführt. Die einzelnen Reaktionen verliefen dabei genauso wie bei der Synthese des racemischen Lactons *rac*-11c problemlos. Sowohl bei der Bildung des Diens 21, als auch bei der *Grubbs*-Ringschlussmetathese selbst konnten sehr gute Ausbeuten von 92–96 % erreicht werden.



Schema 48: Syntheseroute zum enantiomerenreinen Lacton 11c ausgehend vom Oxiran 19c.

Gegenüber der *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] (vgl. Kapitel 3.1.2) birgt die Lactonsynthese über die *Grubbs*-Ringschlussmetathese^[151] zwar den Nachteil, dass diese Syntheseroute nicht konvergent ist, allerdings sind alle Reaktionen dieser Route sehr einfach und schnell durchzuführen. Keine Reaktionszeit beträgt mehr als vier Stunden, wohingegen alleine die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] eine Woche benötigt. Außerdem konnte das Produkt der *Grignard*-Reaktion^[376] direkt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Es wurde auch versucht das Rohprodukt 21c der Acryloylierungsreaktion direkt in der Ringschlussmetathese einzusetzen. Allerdings stellt sich heraus, dass das überschüssige Acryloylchlorid (158) die Reaktion negativ beeinflusst, da dieses ebenfalls eine Metathesereaktion mit einem zweiten Molekül Acryloylchlorid oder dem Dien 21c eingehen kann und somit unerwünschte Nebenprodukte entstehen können (vgl. Abbildung 37).

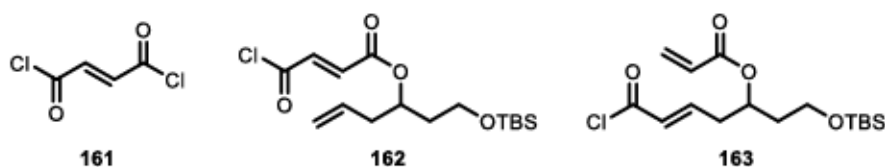


Abbildung 37: Mögliche Nebenprodukte der Metathesereaktion in Gegenwart von überschüssigem Acryloylchlorid (158).

3.1.4 Kurzzusammenfassung Lacton-Synthese

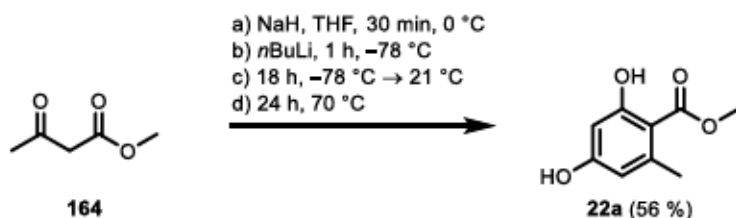
- Das modifizierte *Ghosez*-Reagenz **20** konnte über vier Stufen mit einer Ausbeute von 41 % synthetisiert werden.
- Über eine *Prileschajew*-Reaktion^[396] mit anschließender kinetischer Racematspaltung konnten drei unterschiedlich substituierte Oxirane **19** ($-n\text{Pe}$, $-\text{C}_2\text{H}_2\text{OPMB}$ und $-\text{C}_2\text{H}_2\text{OTBS}$) mit Ausbeuten zwischen 27 % und 39 % und einem %*ee* zwischen 77 % und 99 % erhalten werden.
 - Für die Racematspaltungen der $-\text{C}_2\text{H}_2\text{OPMB}$ substituierten Oxirane **19** konnten E-Werte von 74 bzw. 53 berechnet werden.
- Mittels *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] konnten drei unterschiedlich substituierte Lactone **11** mit Ausbeuten zwischen 31 % und 71 % dargestellt werden.
 - TBS war als Schutzgruppe in der *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] nicht geeignet und liefert lediglich Ausbeuten von 4–5 %.
- Das TBS-geschützte Lacton **11c** konnte ausgehend vom entsprechenden Oxiran **11c** in einer dreistufigen Synthese mit abschließender *Grubbs*-Ringschlussmetathese^[151] mit einer Ausbeute von 87 % über drei Stufen erzeugt werden.

3.2 Synthese der Naphthopyranone

Die Zielstrukturen dieser Arbeit waren unterschiedlich substituierte Naphthopyranone. Die Grundstruktur der Naphthopyranone **12** kann durch die Umsetzung eines Lactons **11** als *Michael*-Akzeptor mit einem Orsellinat **22** als *Michael*-Donor erhalten werden. Neben den unterschiedlichen Substituenten an der Lactoneinheit sollten auch unterschiedliche Substitutionsmuster in Bezug auf die Hydroxygruppen untersucht werden. Hierzu wurden verschiedene Schutzgruppenmuster oder Linkermoleküle verwendet. Das Teilprojekt der Linkereinführung wurde in Zusammenarbeit mit *Sascha Malaczynski* im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[3] umgesetzt.

3.2.1 Synthese der *Michael*-Donoren

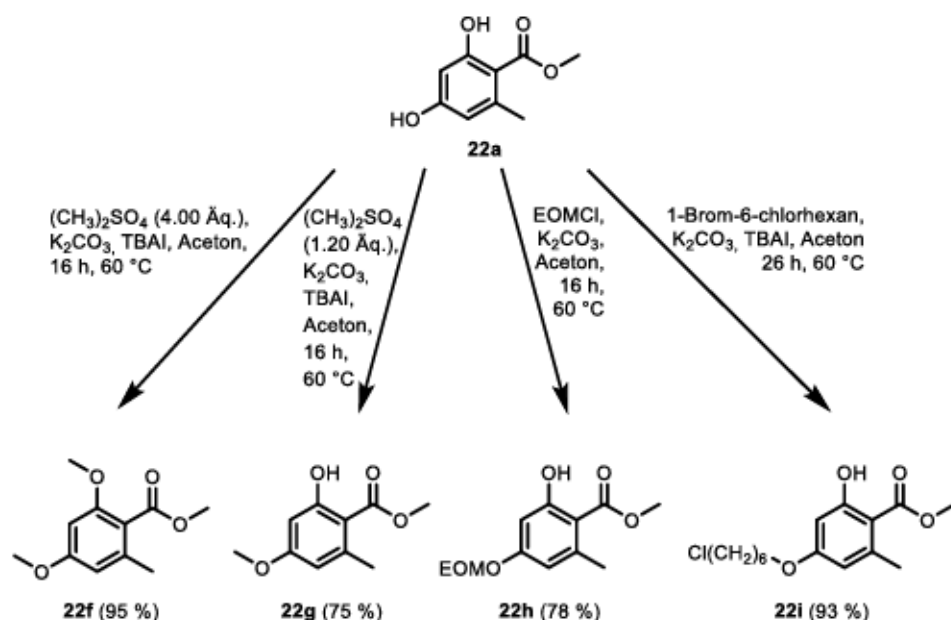
Der zweite Baustein, welcher neben den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **11**, für die Synthese der Naphthopyranone über eine *Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion* (vgl. Kapitel 2.3.2) als Schlüsselschritt benötigt wird, sind die als *Michael*-Donoren eingesetzten Orsellinate **22**. Diese mussten in einer zwei bzw. dreistufigen Synthese dargestellt werden, bevor die *Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion* durchgeführt werden konnte. Im ersten Schritt wurde in Anlehnung an eine Vorschrift *Barrett et al.*^[409] ausgehend von Acetessigsäuremethylester (**164**) das Orsellinatgrundgerüst **22a** aufgebaut (vgl. Schema 49). Bei dieser Reaktion ist jedoch Vorsicht geboten, da durch die Deprotonierung mit Natriumhydrid bei 0 °C bzw. mit *n*BuLi bei -78 °C Wasserstoff entsteht, welcher zu Überdruck im System führen kann. Teilweise war es nicht möglich einen Druckausgleich mit Hilfe eines Luftballons zu erzeugen, sodass das Septum während der Zugabe von *n*BuLi abgesprungen ist und einige Tropfen *n*BuLi auf die Außenseite des Kolbens gelangten. Um diesen Überdruck zu verhindern, wurden zwei Luftballons gleichzeitig aufgesetzt und regelmäßig entleert. Ebenfalls ist bei dieser Reaktion Vorsicht beim Quenchen des überschüssigen Natriumhydrids bzw. *n*BuLi geboten. Wird die 2 M Salzsäure zu schnell und/oder ohne Eiskühlung zugegeben, kann es leicht zu Siedeverzügen des als Lösungsmittel verwendeten THF kommen.



Schema 49: Orsellinatsynthese ausgehend von Acetessigsäuremethylester (**164**).

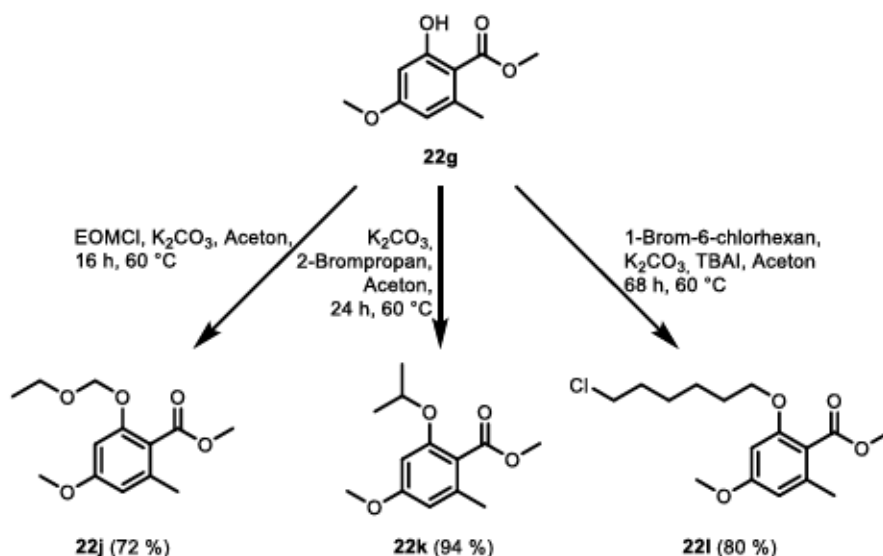
Da für unterschiedliche Projekte unterschiedliche Schutzgruppenstrategien bzw. Funktionalisierungen des Orsellinats benötigt wurden oder sich einzelne Schutzgruppen im Nachhinein als nicht geeignet erwiesen, mussten insgesamt sechs unterschiedlich substituierte Donoren synthetisiert werden. Im zweiten Schritt wurden dafür aus dem Orsellinat **22a** in einer divergierenden Strategie vier verschiedene Donoren hergestellt (vgl. Schema 50). So wurde in der

einigen zweistufigen Synthese der doppelt Methyl-geschützte Donor **22f** nach einer Vorschrift von *Drochner et al.*^[340] durch Schützung des Orsellinats **22a** mit Dimethylsulfat in 95 % Ausbeute synthetisiert. In Anlehnung an eine Vorschrift von *Sala und Sargent*^[410] war es möglich, regioselektiv nur die Hydroxygruppe in *para*-Position zum Ester **22g** mit 75 % Ausbeute zu methylieren. Die Ethoxymethylschutzgruppe (EOM) wurde nach einer Vorschrift von *Park et al.*^[141, 142] ebenfalls regioselektiv in *para*-Position zum Ester eingeführt. Der *p*-Chlorhexylether **22i** konnte zwar selektiv erhalten werden, jedoch konnte dieser während der Isolation und Reinigung nicht vollständig von einer unbekannten Verunreinigung getrennt werden und musste deshalb als Gemisch in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Außerdem führt diese Verunreinigung zu einer Verfälschung der Ausbeute, sowohl von diesem Reaktionsschritt, als auch der nächsten Reaktion, da nicht gesagt werden kann wie viel Startmaterial tatsächlich eingesetzt wurde.



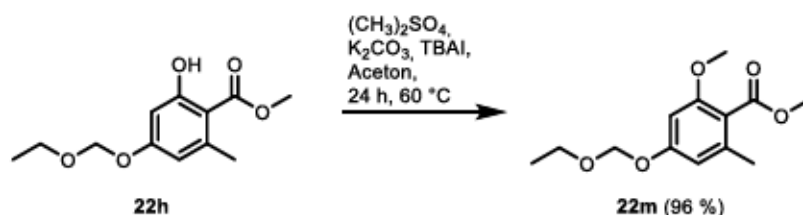
Schema 50: Einführung der doppelten Methoxy-Schutzgruppe bzw. Funktionalisierung in *para*-Position zum Ester am Orsellinat **22a**.

Im dritten Schritt erfolgte die Schützung bzw. Funktionalisierung in *ortho*-Position zum Ester. Das in *para*-Position zum Ester Methoxy-geschützte Orsellinat **22g** wurde auf drei verschiedene Arten in *ortho*-Position geschützt bzw. funktionalisiert. Zum einen wurde die EOM-Schutzgruppe unter Verwendung von Kaliumcarbonat eingeführt und das Orsellinat **22j** mit einer Ausbeute von 72 % erhalten. Zum anderen wurde der freie Alkohol mittels Isopropylbromid und Kaliumcarbonat in einer Ausbeute von 94 % in den Isopropylether **22k** überführt. Als drittes wurde die Funktionalisierung mit 1-Brom-6-chlorhexan durchgeführt und das funktionalisierte Orsellinat **22l** in einer Ausbeute von 80 % erzeugt (vgl. Schema 51).



Schema 51: Funktionalisierung in *ortho*-Position zum Ester, ausgehend vom in *para*-Position Methoxy-geschützten Orsellinat **22g**.

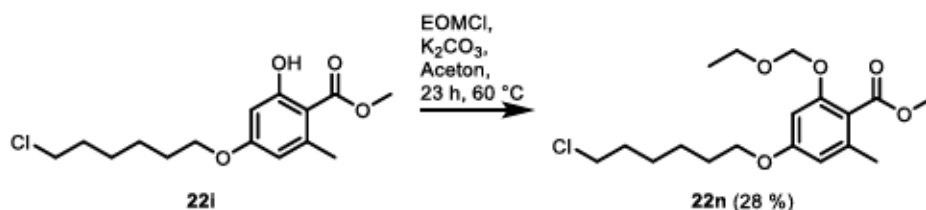
Das zuvor in *para*-Position zum Ester EOM-geschützte Orsellinat **22h** wurde im dritten Schritt in *ortho*-Position mit Hilfe von Dimethylsulfat zum Methylether **22m** umgesetzt und mit einer Ausbeute von 96 % erhalten (vgl. Schema 52).



Schema 52: Einführung der Methoxygruppe in *ortho*-Position zum Ester, ausgehend vom in *para*-Position EOM-geschützten Orsellinat **22h**.

Der Chlorhexylether **22i** wurde in der dritten Stufe in *ortho*-Position zum Ester EOM-geschützt. Allerdings lieferte diese Reaktion lediglich eine Ausbeute von 28 % (vgl. Schema 53). Diese geringe Ausbeute kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen ist es denkbar, dass die unbekannte Verunreinigung des Startmaterials eine Konkurrenzreaktion eingeht, wobei jedoch zu beachten ist, dass durch die Verunreinigung gar nicht genau gesagt werden kann, wie viel richtiges Startmaterial tatsächlich eingesetzt wurde und somit in diesem Fall keine exakte Ausbeute bestimmt werden kann. Eine weitere Ursache für die geringe Ausbeute könnte sein, dass die *ortho*-Position (relativ zum Ester) weniger reaktiv ist als die *para*-Position und die lange Alkylkette in *para*-Position eine Reaktion sterisch zusätzlich erschwert. Gleichzeitig wurde bei den EOM-Schützungen auf die Zugabe von TBAI verzichtet. Dies könnte zusammen ebenfalls die geringe Ausbeute erklären. Wenn auf die Zugabe von TBAI verzichtet wird könnte die Wahl einer anderen eventuell unpolaren Base wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin (Hünig-Base) zu

einer besseren Ausbeute führen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sehr starke Basen wie z. B. Natriumhydrid ebenfalls ungeeignet sein könnten, weil diese zu unerwünschten Nebenreaktionen, wie der Eliminierung des Linkers, führen können. Außerdem bietet Kaliumcarbonat den Vorteil, dass es irreversibel zu Kaliumchlorid reagiert und somit eine Rückreaktion durch basische Etherspaltung verhindert. Bei der Reinigung des Orsellinats **22n** ließ sich dieses, wie bereits das Startmaterial zuvor, nicht vollständig von einer unbekannten Verunreinigung trennen.



Schema 53: Einführung der EOM-Schutzgruppe in *ortho*-Position zum Ester, ausgehend vom in *para*-Position 6-Chlorhexylfunktionalisierten Orsellinat **22i**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle sechs benötigten Donoren (s. Abbildung 38) in ausreichender Menge und Reinheit darstellen ließen.

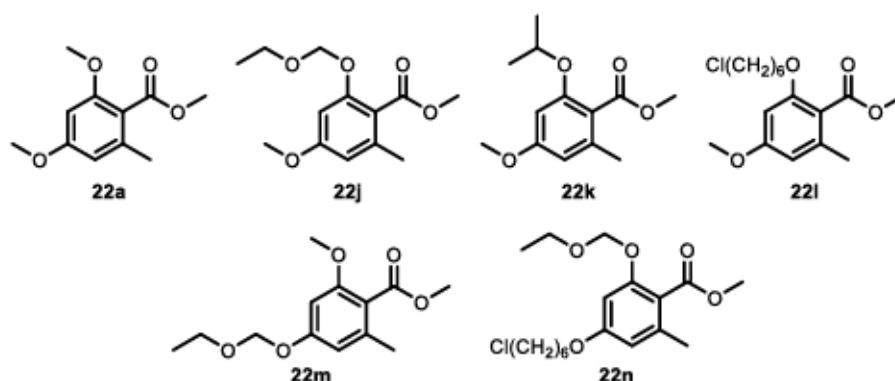
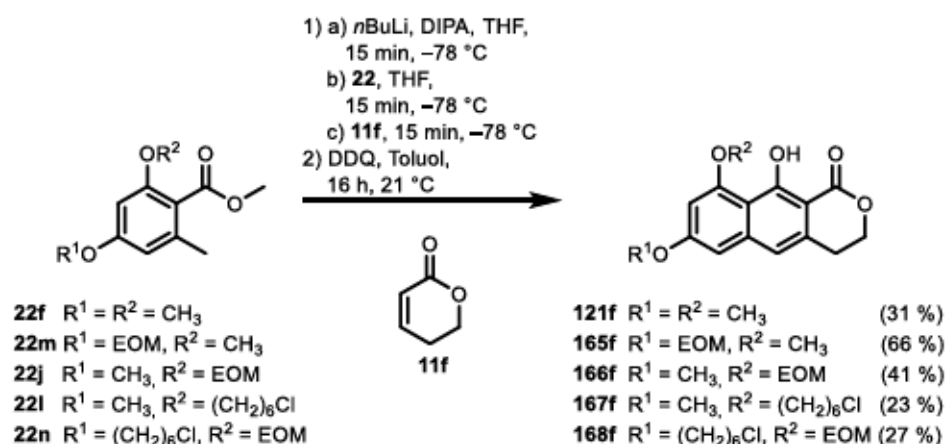


Abbildung 38: Zusammenfassende Darstellung der sechs unterschiedlich substituierten Orsellinate **22**.

3.2.2 Naphthopyranon-Synthese mittels Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion

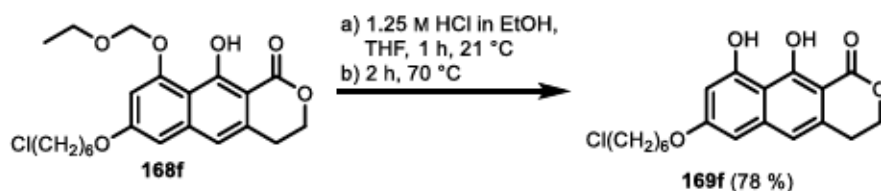
Die Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion ist der Schlüsselschritt in der Synthese der Naphthopyranone. Hierbei dienen die α,β -ungesättigten δ -Lactone **11** als Michael-Akzeptoren und die geschützten Orsellinate **22** als Michael-Donoren. Um die Reaktionsführung zu erlernen, wurde das kommerziell erhältliche, unsubstituierte Lacton **11f** als Testsubstrat verwendet. Dieses wurde nach einer Vorschrift von Weber^[371] mit den Donoren **22f** und **22m** umgesetzt und direkt mit DDQ zu den Naphthopyranonen **121f** und **165f** oxidiert (vgl. Schema 54).



Schema 54: Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion ausgehend vom kommerziell erhältlichen Lacton **11f** mit unterschiedlichen Donoren **22**.

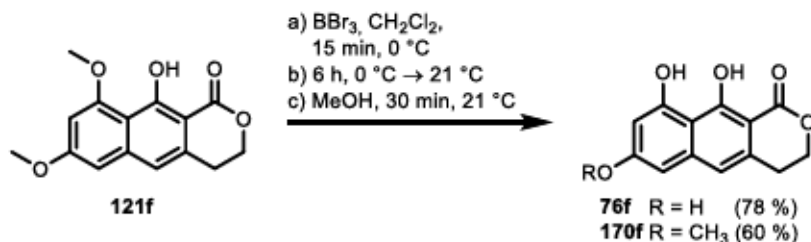
Um herauszufinden an welchen Hydroxygruppen eine Funktionalisierung z. B. mit einem Linker möglich ist und ob es möglich ist eine Funktionalisierung dieser erst sehr spät in der Syntheseroute durchzuführen, wurden die Donoren **22j**, **22l** und **22n** ebenfalls mit dem unsubstituierten Lacton **11f** zu den entsprechenden Naphthopyranonen **166f**, **167f** und **168f** umgesetzt. Das Naphthopyranon **166f** konnte dabei mit 41 % Ausbeute erhalten werden, die Naphthopyranone **167f** und **168f** jedoch nur in 27 bzw. 23 %. Diese geringe Ausbeute lässt sich ggf. auf die in den entsprechenden Donoren enthaltene Verunreinigung zurückführen. Eine weitere mögliche Ursache für die geringe Ausbeute könnte die Eliminierung des Chlorhexylsubstituenten durch das im leichten Überschuss (0.50 Äq. Überschuss) zugegebene *n*BuLi sein.

Das Naphthopyranon **168f** wurde anschließend in 9-Position EOM-entschützt. Hierzu sollte entsprechend der Vorschrift von Weber^[371] Methanol als Lösungsmittel verwendet werden. Allerdings stellte sich heraus, dass das Naphthopyranon **168f** in Methanol nur sehr schlecht löslich ist, weshalb stattdessen THF genutzt wurde. Das in 9-Position entschützte Naphthopyranon **169f** konnte mit einer Ausbeute von 78 % erhalten werden (vgl. Schema 55).



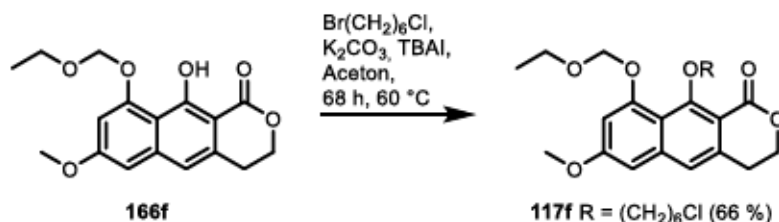
Schema 55: EOM-Entschützung des Naphthopyranons **12k** zum Naphthopyranon **166** mit HCl in EtOH.

Ebenfalls in 9-Position selektiv entschützt wurde das Methoxy-substituierte Naphthopyranon **121f** (vgl. Schema 56). Dazu wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *Tan und Donner*^[348] verfahren, wobei jedoch die Anzahl der verwendeten Äquivalente an BBR_3 extrem wichtig ist. Wurde mit 5.00 Äq. ein deutlicher Überschuss an BBR_3 verwendet, wurde nicht das selektiv in 9-Position entschützte Naphthopyranon **170f**, sondern das in 7- und 9-Position entschützte Naphthopyranon **76f** erhalten. Für eine selektive Entschützung in 9-Position wurden nur 2.00 Äq. BBR_3 benötigt.



Schema 56: Nicht selektive und selektive Methoxy-Entschützung in 7- und 9-Position bzw. selektiv in 9-Position des Naphthopyranons **121f**.

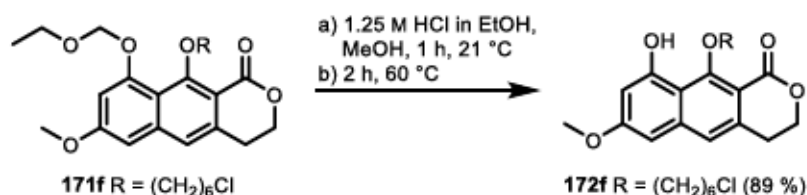
Um eine selektive Funktionalisierung in 10-Position zu erreichen, wurde das Naphthopyranon **166f** mit 1-Brom-6-chlorhexan, analog zur Funktionalisierung der Orsellinate **22**, umgesetzt. Dabei wurde das Naphthopyranon **171f** mit einer Ausbeute von 66 % erhalten (vgl. Schema 57). Aufgrund der geringen Reaktivität der 10-Position, sowie des sterischen Anspruchs der EOM-Schutzgruppe konnte voller Umsatz erst nach einer Reaktionszeit von drei Tagen beobachtet werden.



Schema 57: Funktionalisierung des Naphthopyranons **166f** in 10-Position mit 1-Brom-6-chlorhexan.

Im Anschluss wurde die EOM-Schutzgruppe analog zur Entschützung des Naphthopyranons **168f** nach einer Vorschrift von *Weber*^[371] abgespalten. Die Entschützung des Naphthopyranons **171f** verlief selektiv und das in 10-Position funktionalisierte Naphthopyranon **172f** wurde mit einer

Ausbeute von 89 % erhalten. Somit konnte die selektive Funktionalisierung an allen drei Hydroxygruppen erfolgreich durchgeführt werden.



Schema 58: EOM-Entschützung des Naphthopyranons 171f in 9-Position mit HCl in EtOH.

Anhand ihrer charakteristischen Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR konnten die neun Naphthopyranone (Abbildung 40) charakterisiert werden. Die typischen chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR-Signale des Naphthopyranon-Grundgerüsts sind in Abbildung 39 abgebildet.



Abbildung 39: ^1H -NMR-Spektrum des Naphthopyranon-Grundgerüsts (600 MHz in CDCl_3). Die diskontinuierliche X-Achse zeigt die chemischen Verschiebungen in ppm und die zugehörigen Integrale.

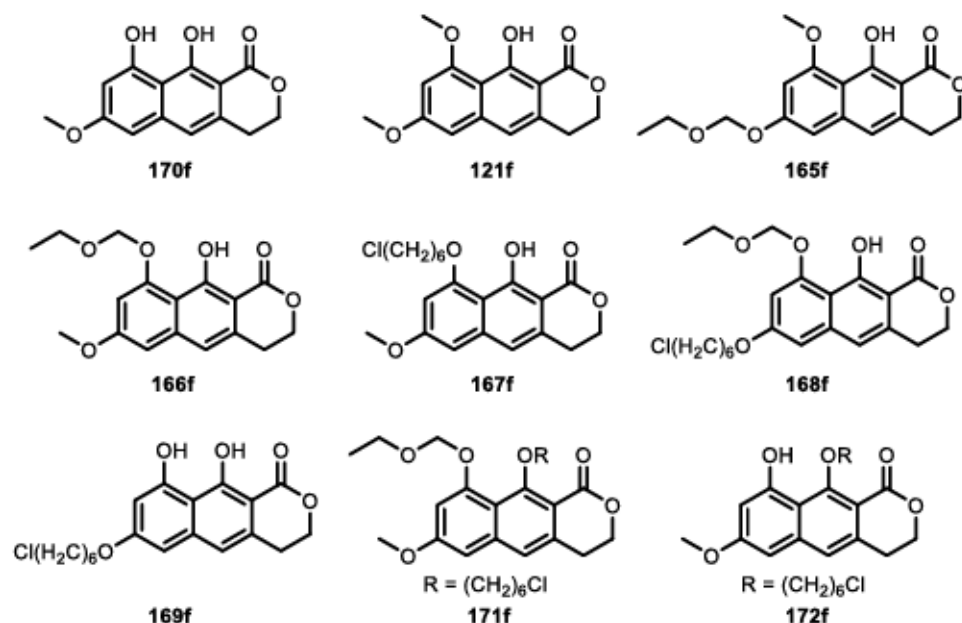


Abbildung 40: Zusammenfassende Darstellung von den Strukturformeln der Naphthopyranone 121f, und 165f–172f.

Tabelle 5: Vergleich der chemischen Verschiebungen (in ppm) der Protonen der Grundgerüste der Naphthopyranone 121f, und 165f–172f (600 MHz in CDCl_3) unter Hervorhebung der relevanten Signale in Rot.

Nr.	3-H [ppm]	4-H [ppm]	5-H [ppm]	6-H [ppm]	8-H [ppm]	9-H [ppm]	10-OH [ppm]
170f	4.61	3.10	6.91	6.58	6.54	9.47	13.71
121f	4.57	3.09	6.87	6.58	6.47	—	13.09
165f	4.56	3.08	6.88	6.83	6.54	—	13.10
166f	4.56	3.08	6.87	6.64	6.75	—	12.98
167f	4.55	3.08	6.85	6.56	6.43	—	12.86
168f	4.56	3.08	6.85	6.63	6.74	—	12.99
169f	4.60	3.08	6.89	6.56	6.53	9.45	13.70
171f	4.45	3.10	7.25	6.73	6.87	—	—
172f	4.48	3.10	7.23	6.61	6.56	10.00	—

Charakteristisch für die Naphthopyranone sind die mit 9.5–10.0 ppm (9-OH) und 12.8–13.7 ppm (10-OH) weit ins Tieffeld verschobenen Phenol-Signale. Bei einer chemischen Verschiebung von 6.4–6.8 ppm (8-H), 6.6 ppm (6-H) und 6.9 ppm (5-H) sind die aromatischen Protonen zu finden. Die enantiotopen Protonenpaare des Lactonrings weisen eine chemische Verschiebung von 3.1 ppm (4-H) und 4.5–4.6 ppm (3-H) auf (vgl. Abbildung 39 und Tabelle 5). Alle synthetisierten Naphthopyranone weisen eine ähnliche chemische Verschiebung der Protonen des Lactonrings

und des aromatischen Protons in 5-Position auf, wobei die in 10-Position funktionalisierten Naphthopyranone 171f und 172f im Vergleich zu den anderen Naphthopyranonen mit 7.2 ppm eine deutliche Verschiebung des Protons in 5-Position in Richtung Tieffeld mit einem Delta von 0.3 ppm aufweisen. Bei den EOM-geschützten Naphthopyranonen 166f, 168f und 171f sind die aromatischen Protonen in 6- und 8-Position, sowie das Proton in 6-Position des EOM-geschützten Naphthopyranons 165f weiter ins Tieffeld verschoben als bei den anderen Naphthopyranonen. Auffällig ist hierbei, dass im Falle der Naphthopyranone 165f, 168f und 171f das Proton in 6-Position im Vergleich zu dem in 8-Position weiter ins Tieffeld verschoben ist. Bei allen anderen Naphthopyranon ist das Gegenteil der Fall. Dies weist drauf hin, dass sich durch die EOM-Schutzgruppe und auch die Position an der diese gebunden ist die elektronischen Eigenschaften durch Shielding/Deshielding des Kernspins ändern. Trotz unterschiedlichen Substituenten in 7- und 9-Position zeigen die Naphthopyranone 121f, 167f, 169f und 170f sehr ähnliche chemische Verschiebungen mit einem maximalen Delta von 0.1 ppm. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die unterschiedlichen Alkylsubstituenten keinen wesentlichen Einfluss auf die chemische Verschiebung des Naphthopyranon-Grundgerüsts haben im Vergleich zur freien Hydroxygruppe in 9-Position. Allerdings ist an den Naphthopyranonen 171f und 172f deutlich zu erkennen, dass eine Alkylierung in 10-Position eine Tieffeld-Verschiebung der aromatischen Protonen, vor allem des aromatischen Protons in 5-Position mit einem Delta von 0.4 ppm, zur Folge hat. Außerdem kann im Naphthopyranon 172f durch die Alkylierung in 10-Position eine Tieffeld-Verschiebung von 0.5 ppm für das phenolische Proton in 9-Position beobachtet werden. Ebenfalls zeigt sich, dass eine Substitution in 9-Position einen Einfluss auf die chemische Verschiebung der Hydroxygruppe in 10-Position hat. Die Signale für das phenolische Proton in 10-Position sind in den Naphthopyranonen 169f und 170f welche ebenfalls in 9-Position ein phenolisches Proton besitzen, mit einer chemischen Verschiebung von 13.7 ppm 0.6–0.8 ppm weiter in Richtung Tieffeld verschoben als die der in 9-Position substituieren Naphthopyranone.

Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum können charakteristische Signale für das Naphthopyranon-Grundgerüst gefunden werden (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der chemischen Verschiebungen (in ppm) der Kohlenstoffe des Grundgerüsts der Naphthopyranone 121f, und 165f–172f (151 MHz in CDCl_3) unter Hervorhebung der relevanten Signale in Rot.

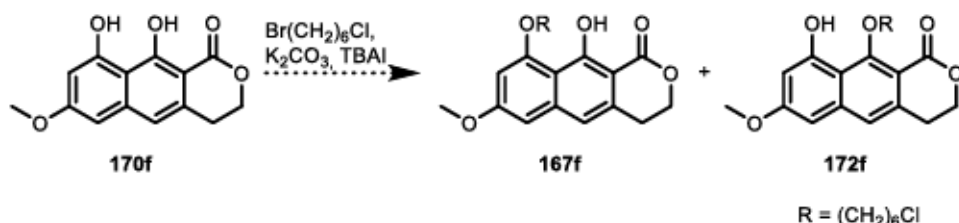
Nr.	C-1 [ppm]	C-3 [ppm]	C-4 [ppm]	C-4a [ppm]	C-5 [ppm]	C-5a [ppm]	C-6 [ppm]
170f	171.4	68.7	27.9	133.5	116.0	140.6	99.6
121f	171.1	68.1	28.2	134.7	115.3	141.6	99.0
165f	171.1	68.1	28.2	134.5	115.5	141.4	102.3
166f	171.1	68.1	28.2	134.4	115.3	141.4	100.6
167f	170.9	68.0	28.3	134.7	115.1	141.5	98.9
168f	171.1	68.0	28.3	134.4	115.2	141.4	101.2
169f	171.4	68.7	27.9	133.4	116.0	140.6	100.3
171f	162.5	66.7	29.7	137.1	120.3	140.5	100.0
172f	162.7	67.0	29.5	136.6	120.3	139.7	98.6

Nr.	C-7 [ppm]	C-8 [ppm]	C-9 [ppm]	C-9a [ppm]	C-10 [ppm]	C-10a [ppm]
170f	163.0	101.7	158.7	108.5	163.2	99.7
121f	162.0	98.5	160.8	110.9	164.4	101.2
165f	159.6	98.9	160.8	111.2	164.4	101.3
166f	161.7	103.3	158.0	111.5	164.3	101.2
167f	161.9	99.2	160.3	111.0	164.8	101.2
168f	161.2	103.4	157.9	111.4	164.4	101.1
169f	163.0	102.0	158.7	108.4	162.6	99.6
171f	160.6	104.0	156.8	116.3	161.3	113.8
172f	162.1	102.6	157.5	113.0	160.9	110.0

Charakteristisch für die Naphthopyranone ist das weit ins Tieffeld verschobene Signal für den Carbonylkohlenstoff in 1-Position (171 ppm), sowie die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffe C-3 (68 ppm) und C-4 (28 ppm). Allerdings ist zu erkennen, dass eine Funktionalisierung in 10-Position eine Verschiebung dieser Signale bewirkt. Bei den in 10-Position funktionalisierten Naphthopyranonen 171f und 172f weist das Carbonylkohlenstoff (ca. 163 ppm) mit einem Delta von ca. 8 ppm eine deutlich und der Kohlenstoff C-3 (67 ppm) mit einem Delta von 1–2 ppm eine leicht geringere chemische Verschiebung auf. Die sauerstoffgebundenen, aromatischen Kohlenstoffe weisen je nach Substituenten leicht unterschiedliche chemische Verschiebungen auf. Die chemischen Verschiebungen des Kohlenstoffatoms C-7 liegen zwischen 160 und 163 ppm. Das in 7-Position EOM-geschützt

Naphthopyranon 165f weist mit ca. 160 ppm die geringste chemische Verschiebung auf, wohingegen die beiden in 9-Position entschützten Naphthopyranone mit 163 ppm die größte chemische Verschiebung für das Kohlenstoffatom C-7 aufweisen. In den Fällen, in denen ein Substituent in 9-Position gebunden ist und in 7-Position nicht EOM als Schutzgruppe fungiert, beträgt der Unterschied in den chemischen Verschiebungen des Kohlenstoffs C-7 weniger als 1 ppm und ist damit zu vernachlässigen. Die Art des Alkylsubstituenten scheint in dieser Position keine Auswirkung auf die chemische Verschiebung zu haben. Bei der Betrachtung der chemischen Verschiebungen des Kohlenstoffatoms C-9 fällt auf, dass die in dieser Position EOM-geschützten Naphthopyranone mit 157–158 ppm die geringste chemische Verschiebung haben. Für die Naphthopyranone mit einer freien Hydroxygruppe in 9-Position beträgt die chemische Verschiebung für C-9 159 ppm und für die alkylierten Naphthopyranone 160 bzw. 161 ppm. Ist jedoch die 10-Position funktionalisiert, so beträgt die chemische Verschiebung für C-9 ca. 157 ppm. Für die chemische Verschiebung der Kohlenstoffe C-10 scheint die Art der Schutzgruppe/Funktionalisierung in 7- und 9-Position keinen Einfluss zu haben. Alle doppelt geschützt/funktionalisierten Naphthopyranone weisen für C-10 eine chemische Verschiebung von 164 ppm auf. In den Fällen in denen die 9-Position lediglich die freie Hydroxygruppe trägt verschiebt sich das Signal leicht in Richtung Hochfeld auf 163 ppm. Ist die 10-Position selbst funktionalisiert, so verschiebt sich das Signal für C-10 weiter ins Hochfeld auf ca. 161 ppm. Während die chemische Verschiebung des aromatischen Kohlenstoffatoms C-5 nur dadurch beeinflusst wird, ob C-9 geschützt/funktionalisiert ist (115 ppm) oder die freie Hydroxygruppe vorliegt (116 ppm) oder ob zusätzlich die C-10 geschützt/funktionalisiert ist (120 ppm), hat die Art der Schützungs/Funktionalisierung einen Einfluss auf die chemischen Verschiebungen der andern beiden aromatischen Kohlenstoffatome C-6 (99–102 ppm) und C-8 (99–104 ppm). Hierbei fällt vor allem auf, dass bei beiden in 9-Position Methoxy-geschützten Naphthopyranonen 121f und 165f im Gegensatz den anderen Naphthopyranonen die chemische Verschiebung für C-8 kleiner ist als die für C-6. Die chemische Verschiebung der restlichen quaternären Kohlenstoffe wird ebenfalls nur durch das Vorhandensein oder Fehlen einer Schutzgruppe/Funktionalisierung beeinflusst. Insgesamt ist zu erkennen, dass eine Schutzgruppe/Funktionalisierung zu einer deutlichen Verschiebung der meisten ^{13}C -Signale führt (vgl. Tabelle 6).

Anschließend sollte getestet werden, ob es möglich ist ausgehend vom Naphthopyranon 170f eine selektive *late stage* OH-Funktionalisierung durchzuführen. Die Reaktionsbedingungen für die O-Alkylierung der Orsellinate (s. Kapitel 3.2.1) sollten hierzu adaptiert werden. Allerdings zeigte sich, dass das Naphthopyranon 170f nicht in Aceton löslich ist und die Löslichkeit des Naphthopyranons 170f in Dichlormethan ebenfalls gering war. Dennoch wurde versucht eine Alkylierung mit einer Suspension des Naphthopyranons 170f in Dichlormethan durchzuführen. Dabei stellte sich heraus, dass eine Reaktion unter diesen Bedingungen nicht möglich ist und nur das Startmaterial reisoliert werden konnte. In THF hingegen konnte analog zum Naphthopyranon 168f eine gute Löslichkeit des Naphthopyranons 170f beobachtet werden, sodass dieses als Lösungsmittel für die *late stage* Funktionalisierung gewählt wurde.



Schema 59: Versuch der late stage Funktionalisierung am Naphthopyranon **170f** durch *O*-Alkylierung in 9- oder 10-Position.

Bei der *late stage* Funktionalisierung von Naphthopyranon **170f** mit 1-Brom-6-chlorhexan in THF mit Kaliumcarbonat als Base und TBAI als Phasentransfer-Katalysator konnte kein vollständiger Umsatz erhalten werden; jedoch war es möglich das nicht umgesetzte Startmaterial säulenchromatographisch von zwei Produktfraktionen zu trennen. Bei den Produktfraktionen handelte es sich um Mischfraktionen der Naphthopyranone **167f** und **172f**, da aufgrund der sehr ähnlichen R_f -Werte von 0.49 (**172f**) und 0.55 (**167f**) (PE/EE 60:40) die beiden Produkte nicht komplett getrennt werden konnten. Allerdings machte in beiden Mischfraktionen das identische Produkt den Hauptanteil aus (vgl. Abbildung 41). Auffällig in den ^1H -NMR-Spektren beider Fraktionen ist, dass kein Signal für die Hydroxygruppe in 9-Position (10.0 ppm) und ein doppelter Signalsatz für die aromatischen Protonen zu erkennen ist (vgl. Abbildung 41 und Abbildung 42).

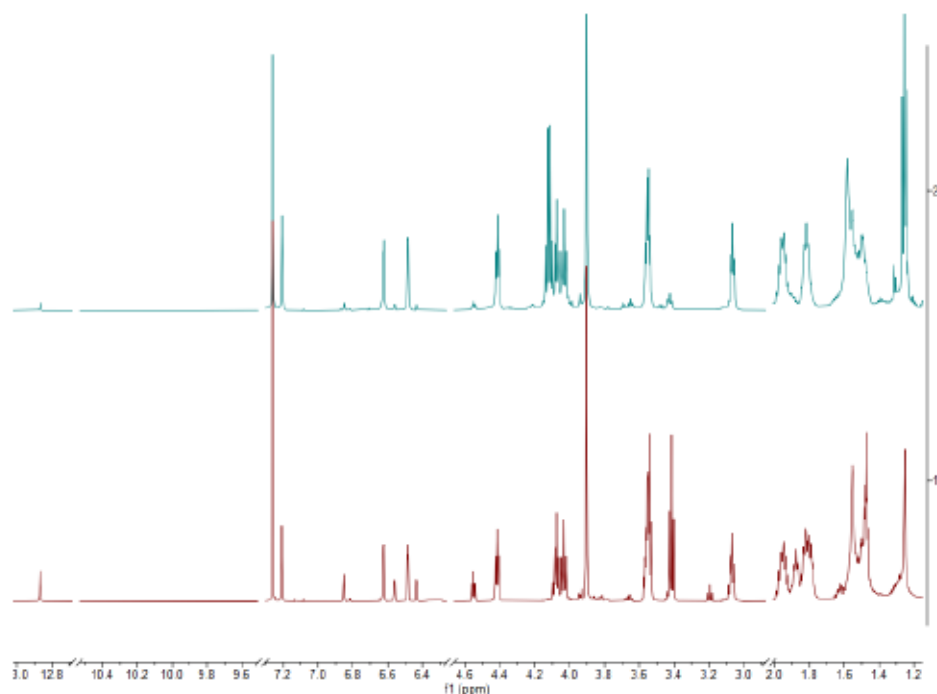


Abbildung 41: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Mischfraktionen (blau $R_f = 0.49$, rot $R_f = 0.55$ in PE/EE 60:40, 600 MHz in CDCl_3). Die chemische Verschiebung (in ppm) ist auf der diskontinuierlichen X-Achse abgebildet.

Der doppelte Signalsatz für die aromatischen Protonen, sowie die Tatsache, dass nur ein Äquivalent 1-Brom-6-chlorhexan verwendet wurde ließen zunächst vermuten, dass bei dieser Reaktion die beiden jeweils einfach alkylierten Naphthopyranone 167f und 172f erhalten wurden. Gegen diese These spricht jedoch das fehlende ^1H -NMR-Signal für die freie Hydroxygruppe in 9-Position. Um herauszufinden, welches Regioisomer bei der *late stage* Funktionalisierung entstanden ist, wurde das ^1H -NMR-Spektrum der Mischfraktion mit denen der reinen Regioisomere 167f und 172f verglichen (vgl. Abbildung 42). Dabei stellte sich heraus, dass es sich bei der Nebenkompente um das Naphthopyranon 167f handelt. Die chemischen Verschiebungen der Hauptkomponente entsprechen jedoch nicht wie zunächst vermutet denen des Naphthopyranons 172f, sodass durch den Vergleich der ^1H -NMR-Spektren noch nicht abschließend geklärt werden konnte, welche Produkte bei der *late stage* Funktionalisierung entstanden sind.

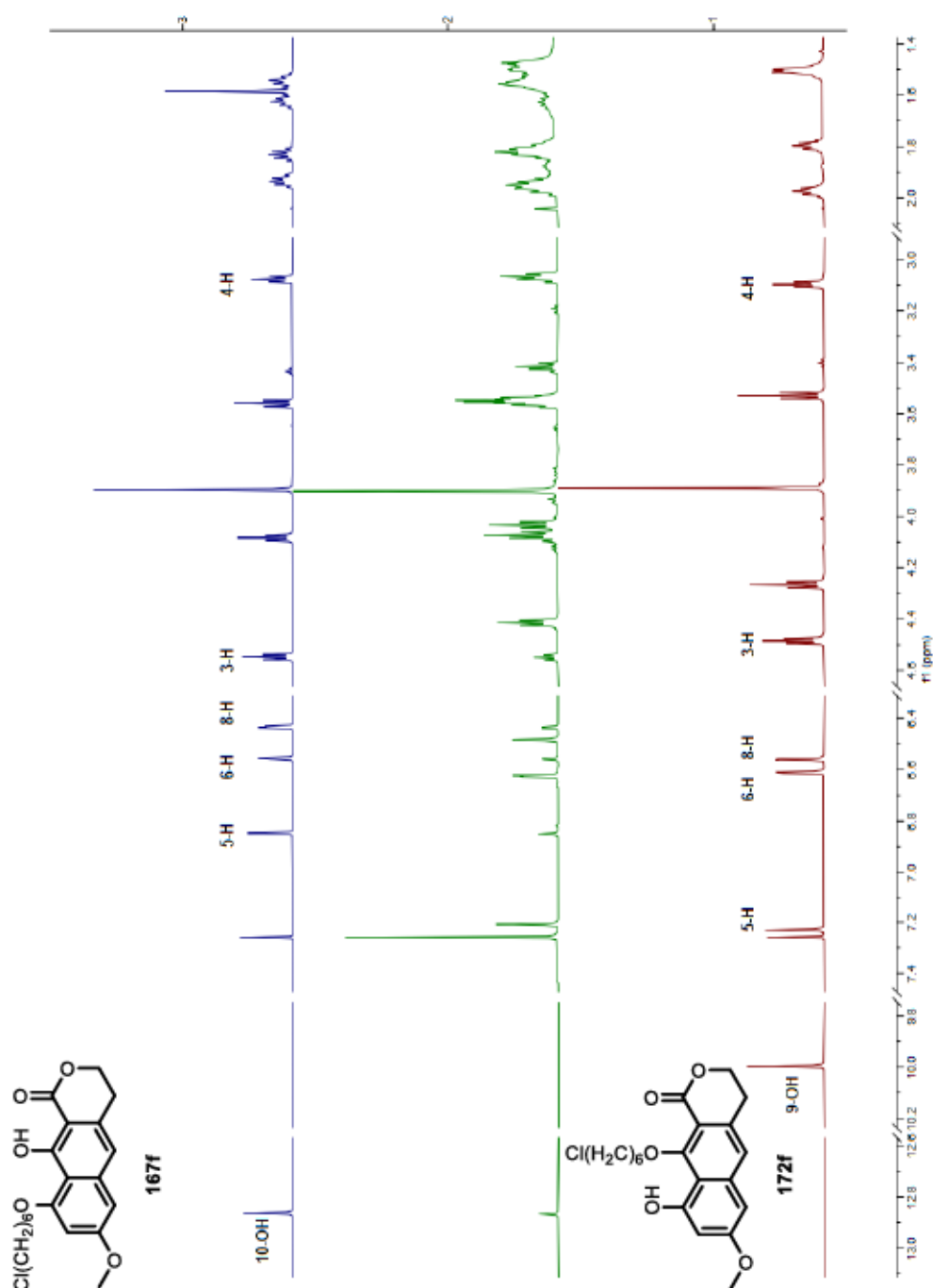
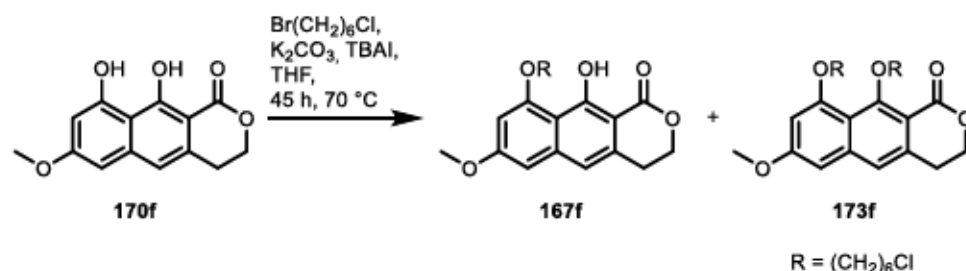


Abbildung 42: Gegenüberstellung des ^1H -NMR-Spektrums der Mischfraktion (grün) mit den ^1H -NMR-Spektren der Naphthopyranone **167f** (blau) und **172f** (rot).

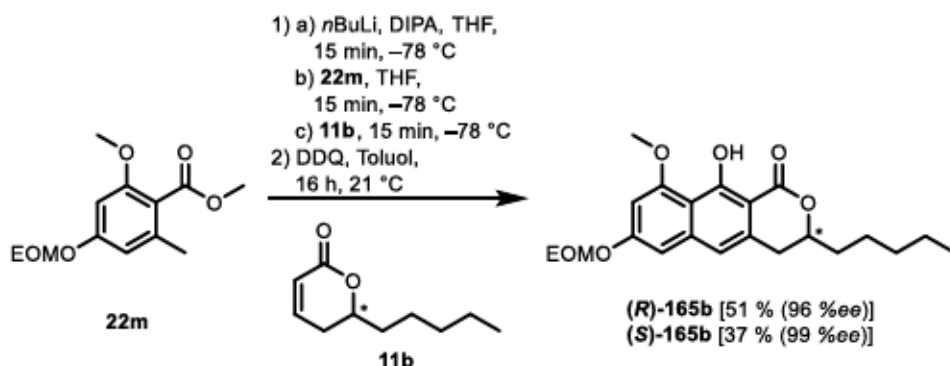
Bei einer Massenspektrometrie mittels APCI [chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (*atmospheric pressure chemical ionization*)] wurde neben dem m/z Verhältnis für das einfach funktionalisierte Naphthopyranon (379.2 g/mol) auch ein m/z Verhältnis von 497.4 g/mol gefunden. Dies entspricht der Masse eines in 9- und 10-Position funktionalisierten Naphthopyranons (vgl. Schema 60). Dies konnte durch die Auswertung der 2D-NMR-Spektren ebenfalls bestätigt werden. Es wird vermutet, dass aufgrund der geringen Ansatzgröße von 130 μmol zu Problemen bei der Abmessung des benötigten Volumens des 1-Brom-6-chlorhexans (20 μL) kam und somit doch mehr als 1.00 Äquivalente verwendet wurden. Die lange Reaktionszeit von 45 Stunden bei 70 °C, sowie der nicht vollständige Umsatz können die unerwünschte doppelte Funktionalisierung ebenfalls begünstigt haben.



Schema 60: Late stage Funktionalisierung am Naphthopyranon 170f mit 1-Brom-6-chlorhexan. Entgegen der erwarteten Mono-Substitution in 9- oder 10-Position des Naphthopyranons 170f wurde das Mono-substituierte Naphthopyranon 167f und das Di-substituierte Naphthopyranon 173f über NMR-Spektroskopie und APCI-Massenspektrometrie identifiziert.

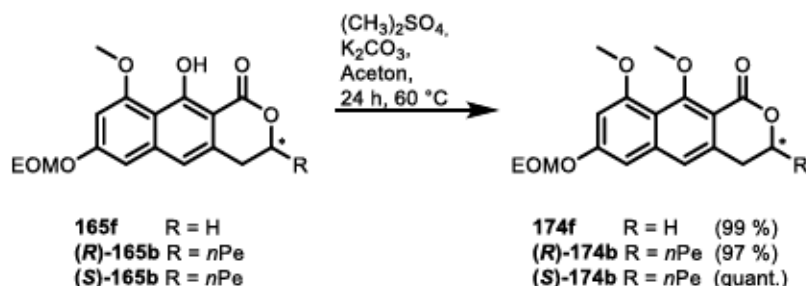
Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Funktionalisierung zu einem späten Zeitpunkt in der Synthese von Naphthopyranonen grundsätzlich möglich ist. Allerdings lässt sich keine klare Aussage über die Regioselektivität der Reaktion treffen. Da jedoch keine Bildung des Naphthopyranons 172f beobachtet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass eine Funktionalisierung bevorzugt in 9-Position stattfinden wird. Um dies jedoch mit Gewissheit sagen zu können, müsste die Reaktion in einem größeren Maßstab und unter der garantierten Verwendung von nur 1.00 Äquivalenten 1-Brom-6-chlorhexan wiederholt werden.

Neben der *late stage* Funktionalisierung durch *O*-Alkylierung sollte ebenfalls eine Derivatisierung in 3-Position des Naphthopyranon-Grundgerüsts erprobt werden. Für die Derivatisierung wurde entschieden, einen Pentylsubstituenten einzuführen, da in der Arbeit von Weber^[371] das Pentylisocoumarin die beste Inhibierung der ABC-Transporter P-gp und BCRP1 zeigte. Hierzu wurde das Orsellinat 22m mit beiden Enantiomeren des Massoialactons (11b) unter denselben Bedingungen wie die Testsubstrate umgesetzt und ebenfalls direkt im Anschluss mit DDQ oxidiert. Dabei konnten die Naphthopyranone (*R*)- bzw. (*S*)-165b mit Ausbeuten zwischen 37 % (99 %ee) und 51 % (96 %ee) erhalten werden (vgl. Schema 61).



Schema 61: Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion zwischen Donor **22m** und Massoialacton [(*R*)- bzw. (*S*)-**11b**] mit anschließender DDQ-Oxidation zur Herstellung der enantiomerenreinen Naphthopyranone (*R*)- bzw. (*S*)-**165b**.

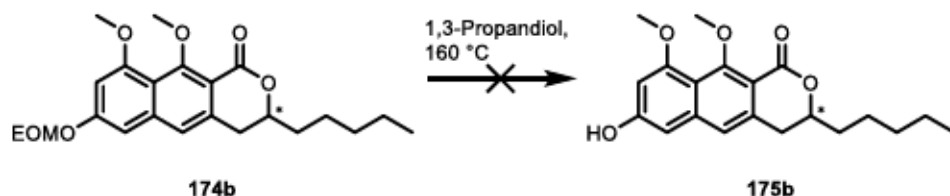
Um die Naphthopyranone im weiteren Verlauf einer oxidativen Biaryl-Kupplung zum Aufbau der stereogenen Achse unterziehen zu können musste die freie Hydroxygruppe in 10-Position zunächst geschützt werden. Dazu wurden die in 7-Position EOM-geschützten Naphthopyranone **165f**, (*R*)-**165b**, und (*S*)-**165b** mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat als Base in sehr guten Ausbeuten von 97 % bis zum quantitativen Umsatz zu den doppelt methylierten Naphthopyranonen **174** umgesetzt (vgl. Schema 62). Allerdings muss bei dieser Reaktion darauf geachtet werden, dass das Rohprodukt nicht komplett vom Lösungsmittel befreit wird. Bei der Entfernung des Lösungsmittels aus dem Rohprodukt kann aus dem eventuell noch in der Lösung enthaltenen Dimethylsulfat Schwefelsäure entstehen. Wenn die Lösung anschließend zu konzentriert wird besteht die Gefahr, dass das Produkt durch die entstandene Schwefelsäure zersetzt wird. Ist dies der Fall färbt sich die Lösung violett und es kann kein Naphthopyranon **174** erhalten werden. Um die Gefahr der Schwefelsäurebildung durch einen zu großen Überschuss an Dimethylsulfat zu minimieren wurde die Reaktion nicht wie in der Vorschrift von Weber^[371] mit 4.00 Äquivalenten sondern mit lediglich 2.00 Äquivalenten Dimethylsulfat durchgeführt. Die Verminderung der verwendeten Äquivalente an Dimethylsulfat hatte weder einen Einfluss auf die Reaktionszeit noch auf den Umsatz.



Schema 62: Methylierung der Hydroxygruppe in 10-Position der Naphthopyranone **165b** und **165f** mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat als Base.

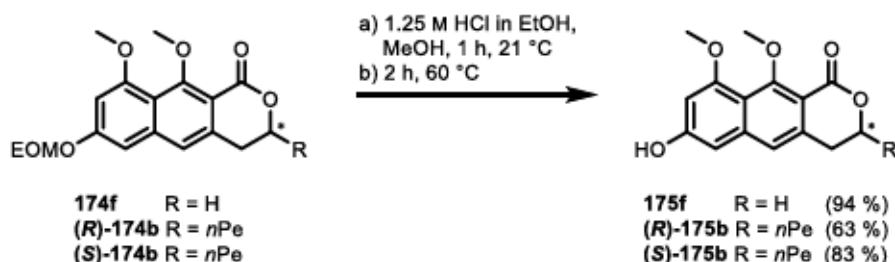
Die EOM-Schutzgruppe in 7-Position des pentylsubstituierten Naphthopyranons **174b** sollte anschließend unter neutralen Bedingungen mit 1,3-Propandiol entfernt werden, da von Weber^[371]

für diese Methode bessere Ausbeuten als für bei der Verwendung von sauren Bedingungen beschrieben wurden. Allerdings konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden. Unter Verwendung der neutralen Reaktionsbedingungen konnte keine Reaktion beobachtet werden und lediglich das in 7-Position EOM-geschützte Naphthopyranon **174b** zurückgewonnen werden (vgl. Schema 63).



Schema 63: Versuch der EOM-Entschützung in 7-Position am Naphthopyranon **174b** mittels 1,3-Propandiol unter neutralen Reaktionsbedingungen.

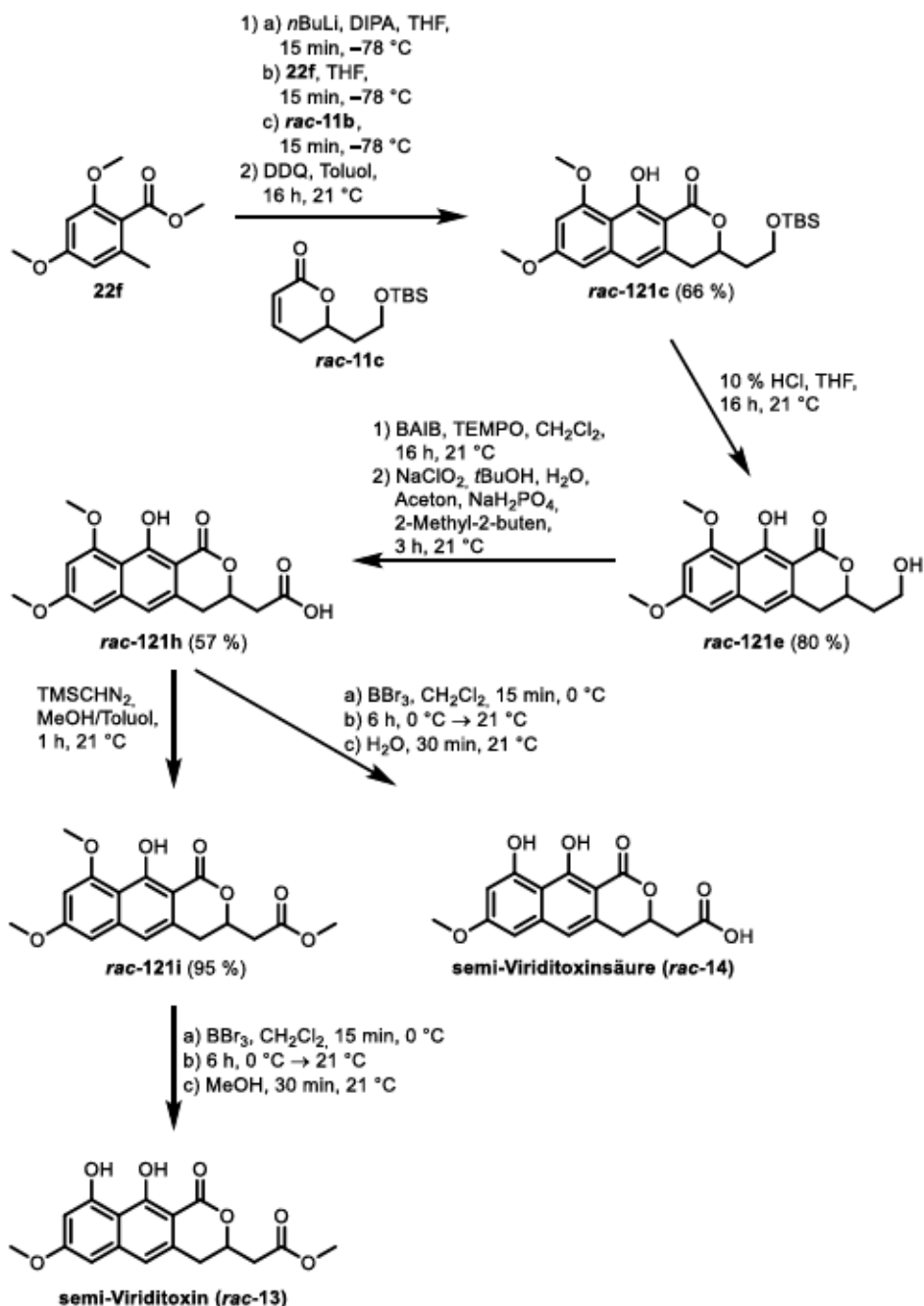
Aufgrund dieser Erkenntnis wurden sowohl das unsubstituierte Naphthopyranon **174f** als auch die pentylsubstituierten Naphthopyranone (*R*)-**174b** und (*S*)-**174b** unter sauren Bedingungen in 7-Position entschützt. Dazu wurden die Naphthopyranone in Methanol gelöst und anschließend tropfenweise mit einer 1.25 M Lösung von Salzsäure in Ethanol versetzt. Nachdem die Reaktionslösung für ca. 2 Stunden auf 60 °C erhitzt wurde, konnten das in 7-Position entschützte Naphthopyranon **175f** mit sehr guten Ausbeuten von 94 % und die in 7-Position entschützten Naphthopyranone (*R*)-**175b** und (*S*)-**175b** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 63–83 % erhalten werden (vgl. Schema 64).



Schema 64: EOM-Entschützung der Naphthopyranone **174b** und **174f** in 7-Position mit Hilfe von 1.25 M HCl in EtOH.

3.2.2.1 Synthese von semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**)

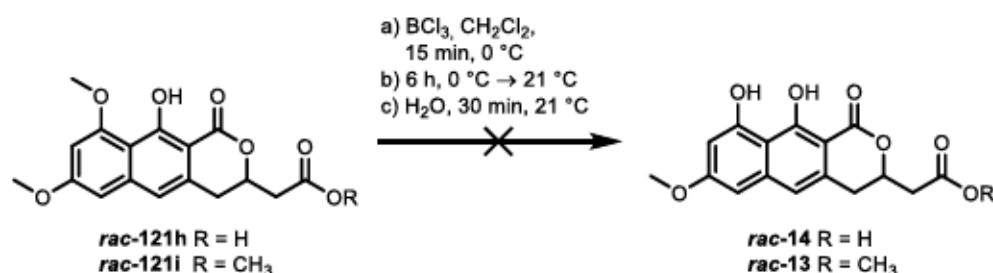
Für die Synthese der monomeren Naturstoffe semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) sollte in Anlehnung an die Syntheseroute von Tan und Donner^[348] vorgegangen werden. Um die Syntheseroute zu testen, wurde diese zuerst mit dem racemischen Lacton *rac*-**11c** durchgeführt. Im ersten Schritt wurde das TBS-geschützte Naphthopyranon *rac*-**12c** ausgehend vom Orsellinat **22f** und dem racemischen TBS-geschützten Lacton *rac*-**11c** in einer Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion mit anschließender DDQ-Oxidation dargestellt. Im nächsten Schritt wurde die TBS-Schutzgruppe mit Hilfe von 10 %iger Salzsäure abgespalten.



Schema 65: Synthese des racemischen semi-Viriditoxins (*rac*-13) bzw. der racemischen semi-Viriditoxinsäure (*rac*-14).

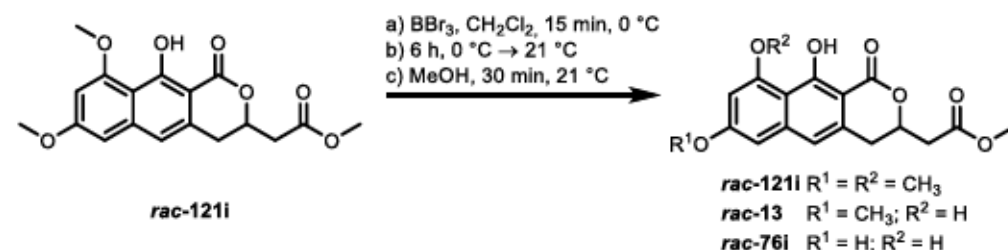
Zur Reinigung kann der erhaltene Alkohol *rac*-121e entweder aus Aceton umkristallisiert oder einer Säulenchromatographie unterzogen werden. Säulenchromatographisch war es möglich den

Alkohol *rac*-121e mit einer Ausbeute von 80 % zu isolieren. Wurde hingegen die Umkristallisation als Methode zur Reinigung des Alkohols *rac*-121e gewählt konnte nur eine Ausbeute von ca. 40 % erhalten werden. Anschließend wurde der Alkohol *rac*-121e einer TEMPO-Oxidation zum Aldehyd unterzogen und dieser im Anschluss in einer *Pinnick*-Oxidation^[350] in die Säure *rac*-121h überführt. Da bei der *Pinnick*-Oxidation^[350] als Nebenprodukt das starke Oxidationsmittel hypochlorige Säure anfällt, ist der Zusatz von einem Überschuss an 2-Methyl-2-buten essenziell für den erfolgreichen Verlauf der Reaktion. Hypochlorige Säure kann beispielsweise Natriumchlorit zu Chlordioxid umsetzen oder unter Halohydrin-Bildung mit dem aromatischen System reagieren, sodass der Überschuss an 2-Methyl-2-buten zum Abfangen der Säure benötigt wird. Im Gegensatz zur semi-Viriditoxin-Synthese von *Tan* und *Donner*^[348] (vgl. Schema 26) wurde das Rohprodukt der *Pinnick*-Oxidation nicht in Methanol gelöst und mit Schwefelsäure versetzt, um statt des Methylesters 121i die Säure 121h zu isolieren. Diese Änderung der Syntheseroute wurde vorgenommen, um neben semi-Viriditoxin (13) auch den bis dato noch nicht totalsynthetisch hergestellten Naturstoff semi-Viriditoxinsäure (14), welcher sich durch das Vorhandensein der freien Säure von semi-Viriditoxin (13) unterscheidet, zugänglich zu machen. Um die Synthese in Richtung semi-Viriditoxin (13) weiter zu treiben, wurde die Säure *rac*-173 mit Hilfe von Trimethylsilyl (TMS)-Diazomethan in den Methylester *rac*-121i überführt (vgl. Schema 65). Im letzten Schritt der Synthesen von semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14) sollte wieder analog der Syntheseroute von *Tan* und *Donner*^[348] die Methoxy-Gruppe in 9-Position mit Hilfe von Bortrichlorid gespalten werden. Allerdings konnte bei der Verwendung von Bortrichlorid als Reagenz zur Entschützung keine Reaktion verzeichnet werden (vgl. Schema 66).



Schema 66: Versuche der Entschützung zu semi-Viriditoxin (*rac*-13) bzw. semi-Viriditoxinsäure (*rac*-14) mit Bortrichlorid.

Als Konsequenz aus dieser nicht zielführenden Reaktion mussten neue, geeignete Bedingungen für die selektive Entschützung gefunden werden. Als Reagenz für die Entschützung wurde das reaktivere Bortribromid gewählt. Jedoch musste herausgefunden werden wie viele Äquivalente für eine selektive Spaltung der Methoxy-Gruppe in 9-Position nötig sind, ohne gleichzeitig auch die Methoxy-Gruppe in 7-Position zu spalten.



Schema 67: Testreaktion zur selektiven Entschützung von Naphthopyranon *rac-121i* in 9-Position mit Bortribromid.

Tabelle 7: Überblick über die getesteten Reaktionsbedingungen für die selektive Entschützung von Naphthopyranon *rac-121i* in 9-Position mit Bortribromid und deren Ergebnisse. Für die Testreaktionen wurde eine Ansatzgröße von $70\text{ }\mu\text{m}$ (24 mg) in Bezug auf Naphthopyranon *rac-121i* gewählt. Als Lösungsmittel wurde bei diesen Reaktionen Dichlormethan gewählt und die Reaktionszeit betrug 6 h.

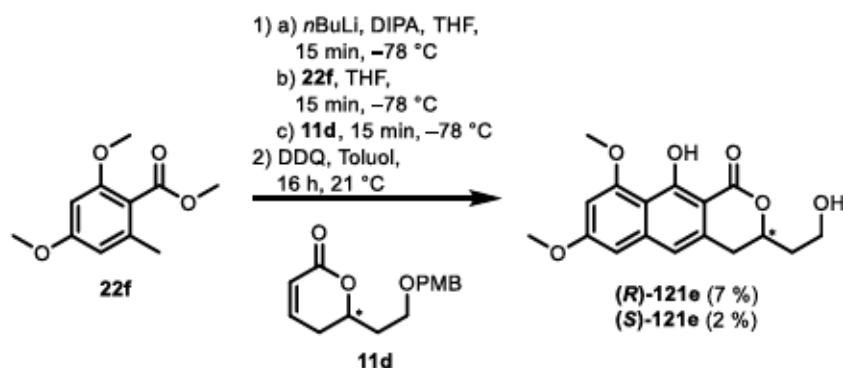
Äquivalente BBr_3	Temperatur [$^\circ\text{C}$]	Integralverhältnis ¹		
		gewünschtes Produkt <i>rac-13</i>	Startmaterial <i>rac-121i</i>	doppelte Entschützung <i>rac-76i</i>
1.50	-78	1	1.7	0
2.50	-78	1	1.2	0
8.00	-78	1	0.2	0.7
2.50	0	1	0.8	0
5.00	0	1	0.8	0
6.00	0	1	0.8	0

¹ Bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$; gewünschtes Produkt normiert auf 1

Da die Reaktivität von Bortribromid im Vergleich zu Bortrichlorid höher ist wurde die Anzahl der verwendeten Äquivalente zu Beginn von 8.00 Äquivalenten auf 1.50 Äquivalente reduziert, sowie die Temperatur, bei der das Reagenz zugetropft wurde, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gesenkt. Die Hauptkomponente dieser Reaktion die nach einer Reaktionszeit von 6 h mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen werden konnte, war jedoch nicht umgesetztes Startmaterial. Dem zur Folge werden mehr Äquivalente Bortribromid für einen vollständigen Umsatz benötigt, sodass im nächsten Versuch 2.50 Äquivalente Bortribromid eingesetzt wurden. Diese Änderung führte dazu, dass das gewünschte Produkt, sowie das Startmaterial zu ungefähr gleichen Teilen erhalten wurden. Deshalb wurde die Anzahl der verwendeten Äquivalente wieder auf 8.00 erhöht. Allerdings hatte diese Änderung zum Ergebnis, dass neben dem gewünschten Produkt und dem Startmaterial auch ein erheblicher Anteil an doppelt entschütztem Naphthopyranon *rac-76i* erhalten wurde. Also wurde entschieden die verwendeten Äquivalente an Bortribromid wieder zu reduzieren und dafür die Temperatur, bei der dieses zugetropft wird, wieder auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ zu erhöhen. Dabei stellte sich heraus, dass sowohl bei der Verwendung von 2.50 Äquivalenten, als auch mit 5.00 Äquivalenten und 6.00 Äquivalenten Bortribromid das gewünschte in 9-Position entschützte

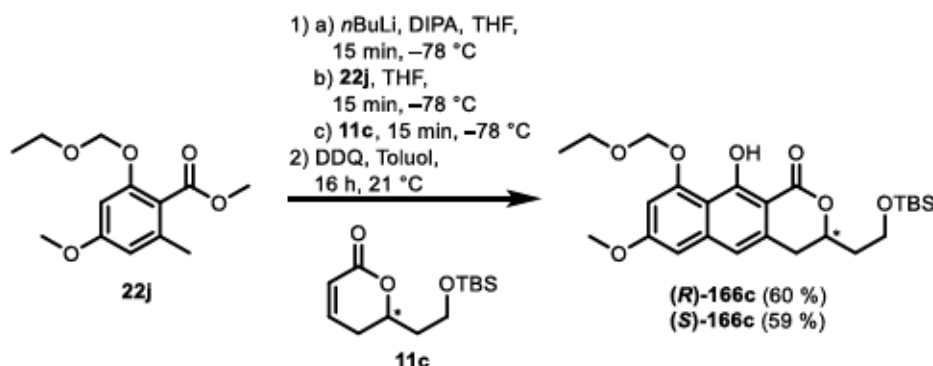
Naphthopyranon *rac*-13 und das Startmaterial *rac*-121i zu ungefähr gleichen Teilen erhalten werden (vgl. Tabelle 7). Basierend auf diesen Ergebnissen sollen für die enantiomerenreine Synthese 2.50 Äquivalente Bortribromid bei 0 °C hinzugegeben werden.

Da das TBS-geschützte Lacton 11c durch die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] nicht in ausreichenden Mengen zugänglich war, wurden die ersten Versuche der enantiomerenreinen Synthese von semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14) ausgehend vom PMB-geschützten Lacton 11d in Kombination mit Orsellinat 22f durchgeführt. PMB wurde als alternative Schutzgruppe gewählt, da diese während der auf die *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion folgenden DDQ-Oxidation oxidativ abgespalten werden sollte und somit kein extra Entschützungs-schritt von Nöten ist. Allerdings konnten nach der *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion und der nachfolgenden DDQ-Oxidation die Alkohole (*R*)-121e und (*S*)-121e nur mit Ausbeuten von 7 bzw. 2 % isoliert werden (vgl. Schema 68). Da jedoch auch kein PMB-geschütztes Naphthopyranon erhalten wurde ist davon auszugehen, dass PMB nicht als Schutzgruppe für die *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion mit anschließender Oxidation geeignet ist.



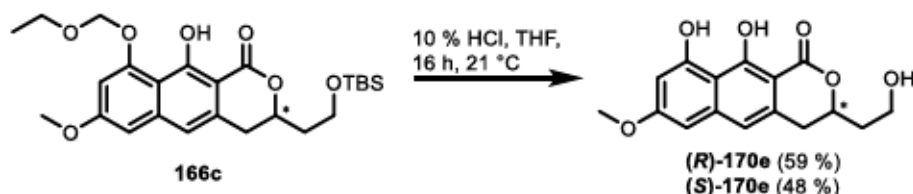
Schema 68: *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion mit Orsellinat 22f und dem PMB-geschützten Lacton 11d.

Somit wurde entschieden doch wieder zum TBS-geschützten Lacton 11c zurückzukehren und dieses enantiomerenrein über die *Grubbs*-Ringschlussmetathese^[151] darzustellen. Um die Problematik der doppelten Entschützung oder eines nicht vollständigen Umsatzes bei der selektiven Entschützung in 9-Position zu umgehen wurde jedoch ein anderer *Michael*-Donor verwendet. Als erstes sollte die Syntheseroute mit dem in *ortho*-Position zum Ester EOM-geschützten Orsellinat 22j durchgeführt werden, da dieses selektiv im Säuren abgespalten werden kann. So wurden das EOM-geschützte Orsellinat 22j mit den TBS-geschützten Lactonen (*R*)-11c und (*S*)-11c in einer *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion in guten Ausbeuten von bis zu 60 % zu den Naphthopyranonen (*R*)-166c und (*S*)-166c umgesetzt (vgl. Schema 69).



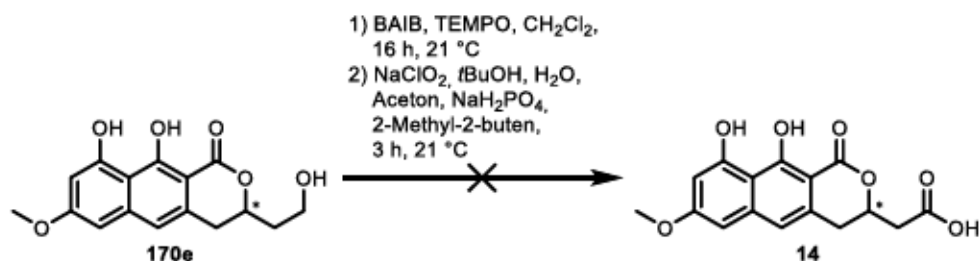
Schema 69: Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion mit dem EOM-geschützten Orsellinat **22j** und dem TBS-geschützten Lacton **11c** zu den enantiomerenreinen TBS- und EOM-geschützten Naphthopyranonen **(R)-166c** und **(S)-166c**.

Im nächsten Schritt wurden im sauren Milieu mit 10 %iger, wässriger Salzsäure sowohl die TBS- als auch die EOM-Schutzgruppe abgespalten. Dabei wurden die doppelt entschützten Naphthopyranone **(R)-170e** und **(S)-170e** mit (2-Hydroxyethyl)-Substitution in 3-Position des Naphthopyranons in guten Ausbeuten von 48–59 % erhalten (vgl. Schema 70).



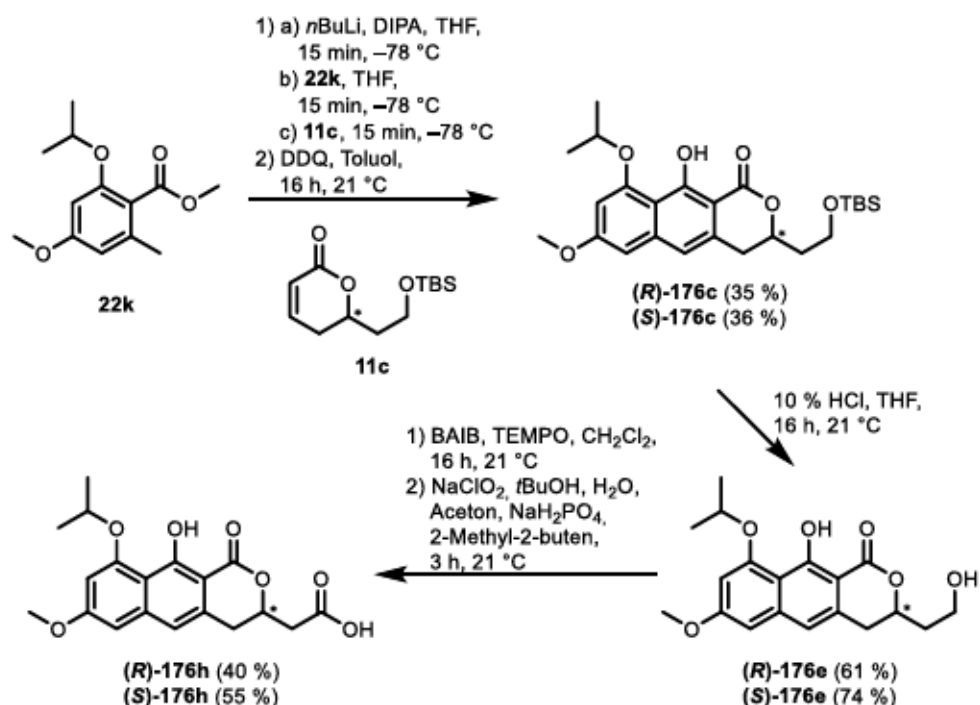
Schema 70: Simultane EOM- und TBS-Entschützung des Naphthopyranons **166c** zu den Naphthopyranonen **(R)-170e** und **(S)-170e** unter sauren Bedingungen mit 10 %iger wässriger HCl in THF.

Die nun freie Hydroxygruppe in 9-Position sollte bei der anschließenden Oxidation kein Problem darstellen, da es sich um eine phenolische Hydroxygruppe handelt, welche nicht durch TEMPO oxidiert werden kann. Allerdings konnte nach der kombinierten TEMPO- und Pinnick-Oxidation kein Produkt erhalten (vgl. Schema 71) und auch kein Startmaterial zurückgewonnen werden, sodass davon auszugehen ist, dass die freie Hydroxygruppe in 9-Position doch einen negativen Einfluss auf die Oxidation der Seitenkette hat und zu unerwünschten Nebenreaktionen führt.



Schema 71: Versuch der TEMPO- und *Pinnick*-Oxidation zu semi-Viriditoxinsäure (**14**), ausgehend vom doppelt entschützten Naphthopyranon **170e**.

Somit stellte sich das in *ortho*-Position zum Ester EOM-geschützte Orsellinat **22j** als nicht geeignet für die Synthese von semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) heraus. Als Alternative zu den bisher in 9-Position verwendeten Schutzgruppen sollte nun eine Isopropylschutzgruppe verwendet werden. Hierbei handelt es sich zwar ebenfalls um eine Alkylschutzgruppe und bringt die Gefahr mit sich, dass unter den Bedingungen der Entschützung auch die Methoxy-Gruppe in 7-Position gespalten wird, allerdings zeigten *Banwell et al.*^[411] das Isopropyl-Aryl-Ether in Gegenwart von Methyl-Aryl-Ethern selektiv mit Hilfe von Aluminium(III)-chlorid gespalten werden können.



Schema 72: Syntheseweg zu semi-Viriditoxinsäure mit *i*Pr-Schutzgruppe in 9-Position **176h**, ausgehend vom *i*Pr-geschützten Orsellinat **22k** und dem TBS-geschützten Lacton **11c**. Der Syntheseweg beinhaltet eine Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion mit nachfolgender DDQ-Oxidation, die säurekatalysierte Abspaltung der TBS-Schutzgruppe, sowie die Oxidationssequenz aus TEMPO- und *Pinnick*-Oxidation.

Die Ausbeuten der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion waren mit ca. 35 % bei der Verwendung des in *ortho*-Position zum Ester Isopropyl-geschützten Orsellinats **22k** zwar deutlich geringer als mit den anderen Derivaten (vgl. Schema 65, Schema 69 und Schema 72), dies liegt jedoch im Einklang mit den Erkenntnissen von Müller *et al.*^[143, 144] und ist darauf zurückzuführen, dass sterisch weniger anspruchsvolle Schutzgruppen in dieser Position zu besseren Ausbeuten führen. Dennoch konnte ausreichend Naphthopyranon **176c** gewonnen werden, um die Synthese in Richtung semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) voran zu treiben. Die TBS-Entschützung mit 10 %iger Salzsäure lieferte die Alkohole (*R*)-**176e** und (*S*)-**176e** in guten Ausbeuten von 61–74 % (vgl. Schema 72). Mittels der Kombination aus TEMPO-Oxidation und Pinnick-Oxidation^[350] konnten die Säuren (*R*)-**176h** und (*S*)-**176h** zwar dargestellt werden, allerdings konnte auch eine Fraktion isoliert werden deren ¹H-NMR-Spektrum nur zwei anstatt drei Signale im aromatischen Bereich zeigt. Der Vergleich des Spektrums mit den zuvor diskutierten Spektren der in 3-Position unsubstituierten Naphthopyranone (vgl. Kapitel 3.2.2) offenbarte, dass das Signal für das Proton in 5-Position fehlte.

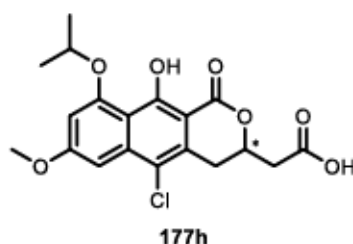
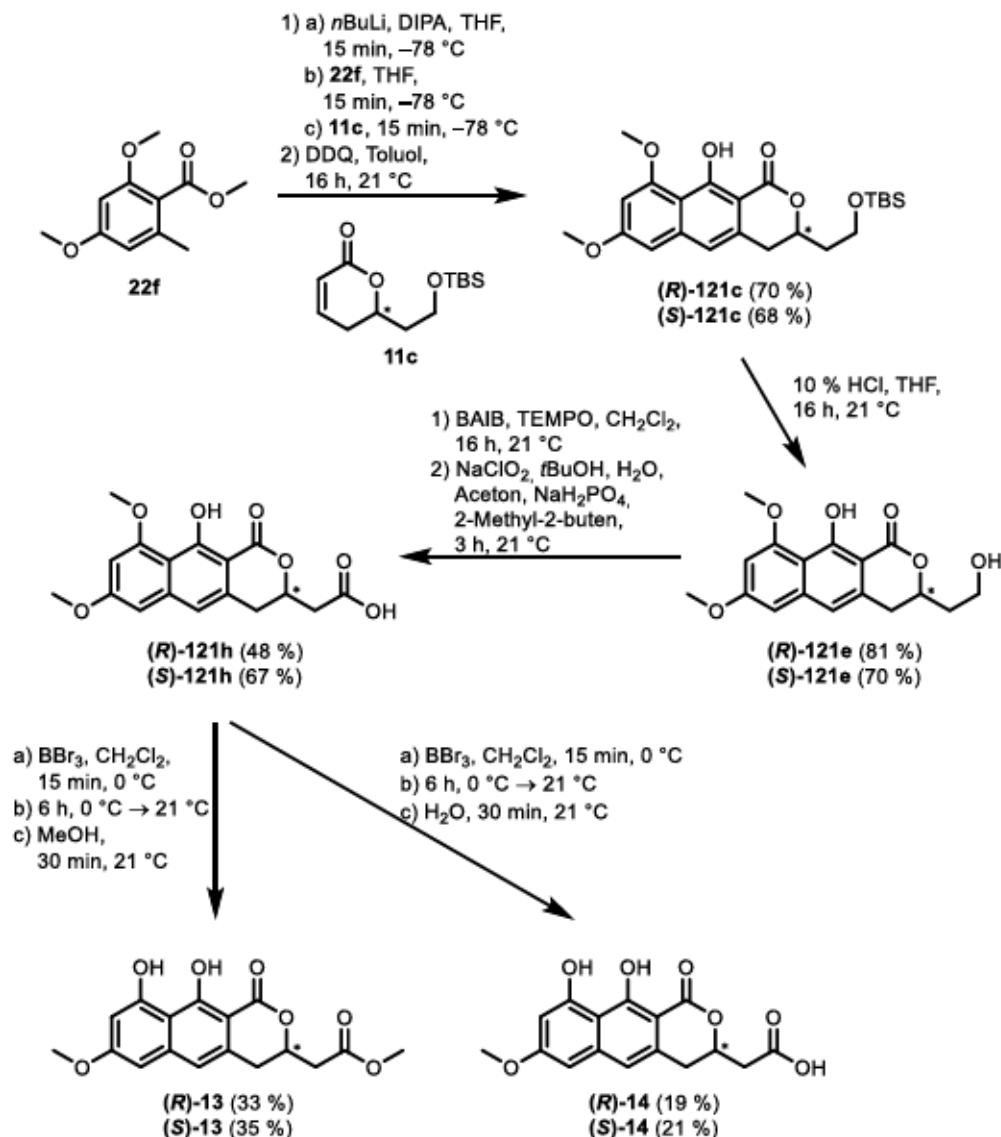


Abbildung 43: Chloriertes Nebenprodukt **177h**, welches bei der Pinnick-Oxidation^[350] ausgehend vom Naphthopyranon **176e** entsteht.

Bei der massenspektrometrischen ESI-HRMS- [Elektronensprayionisation-(high resolution mass spectrometry) hochauflösende Massenspektrometrie] Messung wurde für diese Fraktion eine exakte Masse von 395.0893 gefunden. Dies entspricht der Masse des chlorierten Naphthopyranons **177h** (s. Abbildung 43). Durch eine Verkürzung der Reaktionszeit konnte der Anteil des chlorierten Nebenproduktes zwar reduziert werden aber dessen Bildung nicht komplett verhindert werden. Dies ist insofern problematisch, dass sich dieses weder Säulenchromatographisch noch über die MPLC vollständig vom gewünschten Naphthopyranon **176h** abtrennen lässt. Somit stellte sich auch die Verwendung der Isopropylschutzgruppe als nicht geeignet für die Synthese von semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) heraus. Weil mit der geänderten Schutzgruppe in 9-Position eine Synthese von semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) nicht möglich war, wurde wieder auf das ursprüngliche System mit dem symmetrisch geschützten Orsellinat **22f** für die enantiomerenreine Synthese von semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) zurückgegriffen (vgl. Schema 73). Dazu wurde ausgehend vom symmetrisch geschützten Orsellinat **22f** und den TBS-geschützten Lactonen (*R*)-**11c** und (*S*)-**11c** bis zu den Säuren (*R*)-**121e** und (*S*)-**121e** analog zur Synthese des racemischen semi-Viriditoxins (*rac*-**13**) bzw. der racemischen semi-Viriditoxinsäure (*rac*-**14**) vorgegangen. Die einzelnen Reaktionen verliefen dabei problemlos und mit guten bis sehr guten Ausbeuten (vgl. Schema 73). Die Entschützung zur semi-Viriditoxinsäure (**14**) wurde ebenfalls identisch zur racemischen Synthese

durchgeführt. Semi-Viriditoxin (**13**) hingegen wurde ausgehend von den Säuren (*R*)-**121h** und (*S*)-**121h** direkt dargestellt, ohne vorher in einem separaten Schritt den Methylester **121i** zu erzeugen.



Schema 73: Enantiomerenreine semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) Synthese ausgehend vom symmetrisch geschützten Orsellinat **22f** und dem TBS-geschützten Lacton **11c**. Die Syntheseroute umfasst eine Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion mit anschließender DDQ-Oxidation, die säurekatalysierte Abspaltung der TBS-Schutzgruppe, die Oxidationssequenz aus TEMPO- und Pinnick-Oxidation, sowie die selektive Entschützung in 9-Position, bei der die Veresterung der Seitenkette durch die Wahl des bei der Aufarbeitung verwendeten Lösungsmittels beeinflusst wird.

Dazu wurden die Säuren (*R*)-121h und (*S*)-121h analog zur Synthese der semi-Viriditoxinsäuren (14) mit Bortribromid versetzt. Allerdings wurde anschließend nicht mit Wasser, sondern mit Methanol gequench und somit der Methylester nach der Entschützung gebildet. Dies ist möglich, weil Bortribromid nicht nur an die freie Hydroxygruppe und die Methylether, sondern auch an die Säure koordiniert. Somit kann je nachdem mit welchem Lösungsmittel gequench wird die Säure oder ein Ester dargestellt werden. Sowohl semi-Viriditoxin (13) als auch semi-Viriditoxinsäure (14) mussten mittels umkehrphase HPLC gereinigt werden, um sie von einer unbekannten Verunreinigung (vermutlich nicht vollständig umgesetztes Startmaterial der selektiven Entschützung) zu trennen. Semi-Viriditoxin (13) konnte ausgehend vom Orsellinat 22f und den enantiomerenreinen TBS-geschützten Lactonen (*R*)-11c und (*S*)-11c über sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 9 bzw. 11 % dargestellt werden. Semi-Viriditoxinsäure (14) konnte ausgehend vom Orsellinat 22f und den enantiomerenreinen TBS-geschützten Lactonen (*R*)-11c und (*S*)-11c über sechs Stufen in einer Gesamtausbeute von 5 bzw. 7 % dargestellt werden.

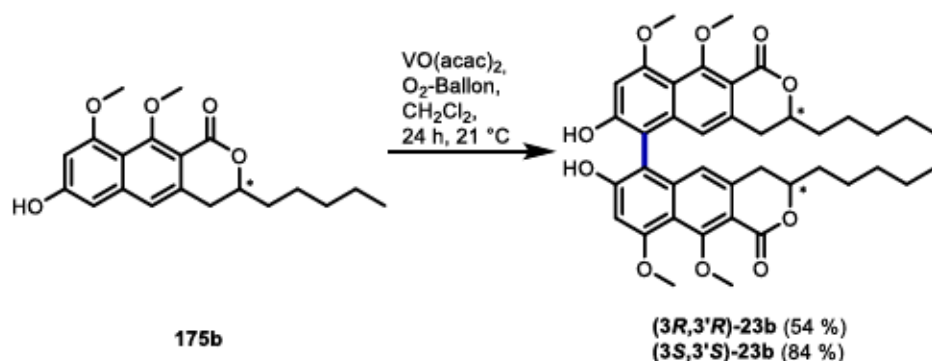
3.2.3 Kurzzusammenfassung Naphthopyranone

- Es konnten sechs verschiedene *Michael*-Donoren 22 mit Orsellinatgrundgerüst in 2–3 Stufen mit Gesamtausbeuten zwischen 15 und 53 % erzeugt werden.
- *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion als Schlüsselschritt der Naphthopyranonsynthese.
- Es konnten fünf Naphthopyranone ausgehend vom unsubstituierten Lacton 11f dargestellt werden. Die Ausbeuten lagen zwischen 23 und 66 %.
 - Eine selektive Funktionalisierung konnte an allen drei Hydroxygruppen durchgeführt werden.
 - Eine *late stage* Funktionalisierung verlief nicht selektiv.
- Die pentylsubstituierten Naphthopyranone konnten mit Ausbeuten zwischen 37 und 51 % erhalten werden.
 - Die benötigten Äquivalente an Dimethylsulfat zur Methyletherbildung konnten halbiert werden.
 - EOM-Entschützung mit HCl in Ethanol (1.25 M).
- PMB-geschütztes Lacton 11d ist nicht für die *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion geeignet.
- Die Naturstoffe semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14) konnten enantioselektiv mit Gesamtausbeuten zwischen 9–11 % und 5–7 % über sechs Stufen ausgehend vom Orsellinat 22f und dem TBS-geschützten Lacton 11c dargestellt werden.

3.3 Synthese der Dimere

3.3.1 Oxidative Kupplung

Da viele Naphthopyranone in der Natur nicht nur als Monomere, sondern auch als Dimere vorkommen und diese meist biologisch aktiv sind, sollte das Naphthopyranon **175b** unter Aufbau einer stereogenen Biaryl-Achse in sein Dimer **23b** überführt werden. Dazu wurden die Naphthopyranone (*R*)-**175b** und (*S*)-**175b** unabhängig voneinander mit Vanadylacetylacetonat unter Sauerstoffatmosphäre oxidativ umgesetzt. Die Dimere (*3S,3'S*)-**23b** und (*3R,3'R*)-**23b** wurden mit Ausbeuten von 54 bzw. 84 % erhalten (vgl. Schema 74). Die Angabe (*3S,3'S*) und (*3R,3'R*) bezieht sich hierbei jedoch lediglich auf die Konfiguration der stereogenen Zentren an der Lactoneinheit der Homo-Dimere. Die Produkte wurden als Diastereomerenmische mit einem Diastereomerenverhältnis³ von 1:1 erhalten, da die oxidative Kupplung nicht stereoselektiv verläuft und somit die stereogene Achse unselektiv mit gleichen Anteilen an *M*- und *P*-Konfiguration aufgebaut wird und kein Atropisomer bevorzugt gebildet wird.



Schema 74: Homo-Dimerisierung der Naphthopyranone **175b** durch oxidative Biaryl-Kupplung zum Aufbau einer stereogenen Achse.

3.3.2 Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am dimeren Donor

Als weitere Methode, um Zugang zu den dimeren Naphthopyranonen **23** zu erhalten, sollte versucht werden die Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion direkt am dimeren Donor **178**, dessen Achse nicht frei rotierbar ist und somit die Naphthopyranone **23** als reine Enantiomere dargestellt werden könnten, durchzuführen. Dies würde den Vorteil gegenüber der oxidativen Kupplung bieten, dass der dimere Donor für die verschiedenen Naturstoffe und Derivate immer derselbe ist und somit nur einmal im großen Maßstab enantiomerenrein hergestellt werden müsste. Außerdem würde die Dimerisierung in diesem Fall zu einem frühen Zeitpunkt der Synthese stattfinden und die Schutzgruppenoperationen an den Hydroxygruppen in 7- bzw. 7'-Position würden entfallen. Am Ende der Syntheseroute könnte je nach gewünschtem Naturstoff bzw. Derivat entweder global entschützt werden, z. B. zur Synthese von Talerodexin A (**106**) und B (**107**) oder Aschernaphthopyron A (**179**), oder durch geeignete Wahl der Schutzgruppen selektiv in 9- und

³ Bestimmt über ¹H-NMR-Spektroskopie

9'-Position entschützt werden, da einige Naturstoffe wie Viriditoxin (15) oder Pigmentosin A (109) einen Methylether in 7- und 7'-Position besitzen.

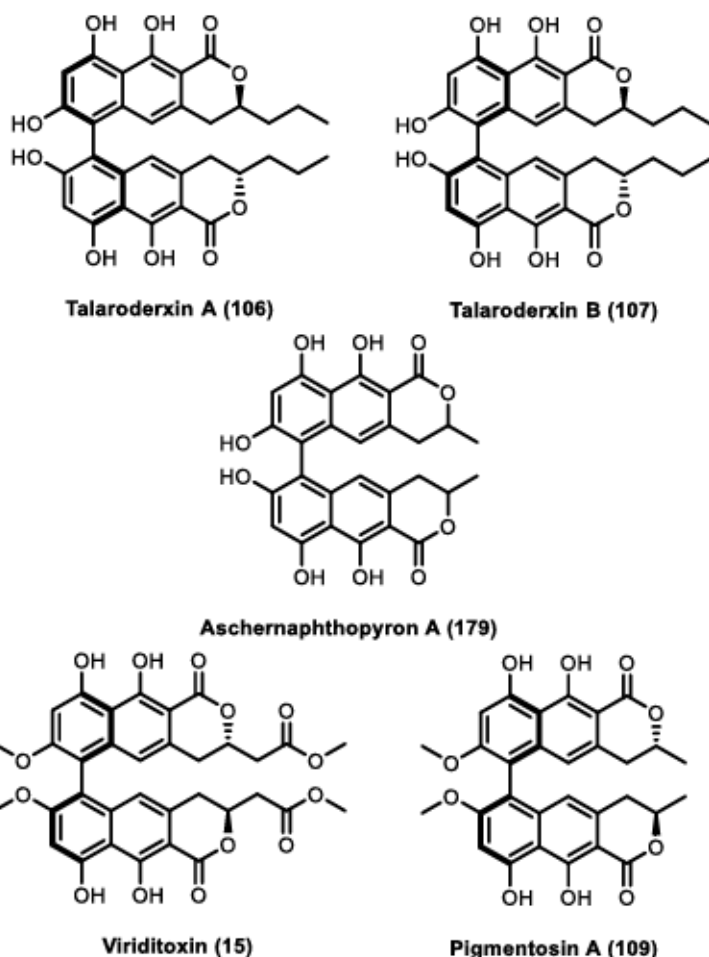
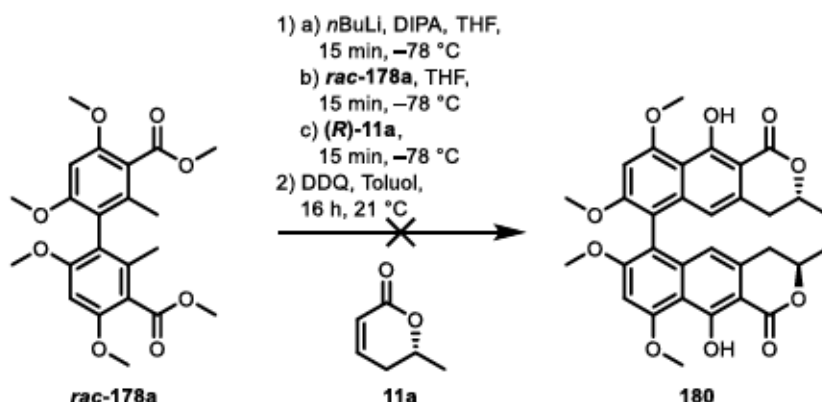


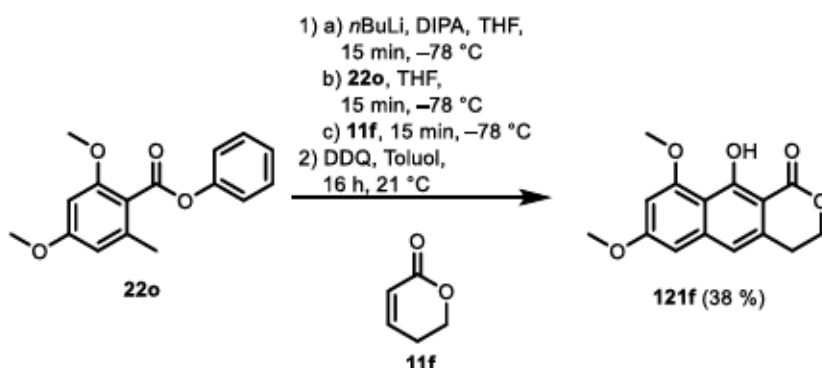
Abbildung 44: Strukturformeln von Talaroderxin A (106) und B (107), Aschernaphthopyron A (179), Viriditoxin (15) und Pigmentosin A (109) als Beispiele für Naturstoffe die über eine Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am dimeren Donor 178 mit anschließender globaler oder selektiver Entschützung dargestellt werden könnten.

Als erstes sollte der racemische dimere Donor *rac*-178a, zur Verfügung gestellt von *Julian Greb*, unter den für die Monomere verwendeten Bedingungen mit dem Lacton (*R*)-11a zu einer Pigmentosin A Vorstufe 180 umgesetzt werden. Jedoch war der dimere Donor *rac*-178a nicht in THF löslich und mit der Suspension des dimeren Donors *rac*-178a konnte kein Umsatz beobachtet werden (vgl. Schema 75). Es konnten lediglich die Startmaterialien zurückgewonnen werden.



Schema 75: Versuch der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion und nachfolgender DDQ-Oxidation am dimeren Donor *rac*-178a zur Vorstufe des dimeren Naphthopyranons Pigmentosin A 180.

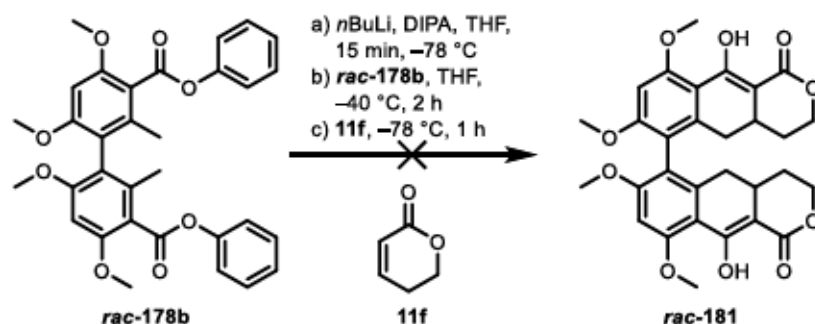
Um die Probleme mit der Löslichkeit des dimeren Donors *rac*-178a in THF zu umgehen, wurde entschieden, einen anderen Ester zu verwenden. Hierbei fiel die Wahl auf den Phenylester *rac*-178b. Allerdings war zunächst nicht klar, ob eine Änderung des verwendeten Esters einen Einfluss auf den Verlauf der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion haben würde. Deshalb wurde die Reaktion erst am monomeren phenylsubstituierten Donor 22o, zur Verfügung gestellt von Ruth Ganardi, und dem unsubstituierten Lacton 11f getestet werden. Da mit 38 % eine ähnliche Ausbeute wie beim Einsatz des Methylesters 22f erhalten wurde (vgl. Schema 54 und Schema 76) kann gesagt werden, dass die Wahl des Esters im Vergleich der beiden verwendeten Ester keinen Einfluss auf den Verlauf der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion hat.



Schema 76: Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am Phenylester 22o mit dem unsubstituierten Lacton 11f zum Naphthopyranon 121f.

Nachdem der monomere Phenylester 22o erfolgreich zum Naphthopyranon 121f umgesetzt wurde sollte versucht werden den dimeren Phenylester *rac*-178b, zur Verfügung gestellt von Julian Greb, in der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion mit dem kommerziell erhältlichen unsubstituierten Lacton 11f zum dimeren Naphthopyranon *rac*-181 umzusetzen. Allerdings sollten diesmal nicht die für das Monomer verwendeten Standardreaktionsbedingungen, bei denen die Deprotonierung

des Orsellinats bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 15 min stattfindet und nach der Zugabe des Lactons die Reaktion nach 15 min beendet wird, sondern die von *Ruth Ganardi* für das Dimer optimierten Reaktionsbedingungen verwendet werden. Durch Deuterierungsexperimente konnte sie feststellen, dass eine vollständige Deprotonierung des dimeren Donors **178** durch *in situ* erzeugtes LDA erst nach einer Stunde bei einer leicht erhöhten Temperatur von $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben ist. Da nach einer Stunde Reaktionszeit bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ das Schlenkrohr, in welchem die Reaktion geführt wurde, nicht vom Trockeneis des Acetonitril/Trockeneis-Kühlgemisches getrennt werden konnte, ließ sich das Kältebad nicht wieder durch das $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -Kältebad ersetzen. Deshalb wurde die Reaktionslösung für zwei Stunden zur Deprotonierung bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor zur Zugabe des Lactons **11f** wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt wurde. Nach der Lactonzugabe wurde die Reaktionszeit ebenfalls auf eine Stunde verlängert, da vermutet wurde, dass die zweifache Addition langsamer von statten geht.



Schema 77: Versuch der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am dimeren Phenylester *rac*-178b mit dem unsubstituierten Lacton **11f** zur Darstellung der dimeren Naphthopyranonvorstufe *rac*-181 ohne anschließende DDQ-Oxidation.

Allerdings konnte auch unter diesen angepassten Bedingungen das Dimer *rac*-181 nicht dargestellt werden (vgl. Schema 77). Jedoch wurden in diesem Fall auch nicht beide Startmaterialien, sondern nur das überschüssige Lacton zurückgewonnen. Außerdem konnte eine weitere Verbindung isoliert werden. Im ^1H -NMR-Spektrum dieser Verbindung war ein Signal bei ca. 14.19 ppm zu erkennen, welches für die Bildung eines Naphthopyranons spricht, da in diesem Bereich die Signale für die freie Hydroxygruppe in 10-Position zu finden sind (vgl. Abbildung 45 und Tabelle 5). Allerdings sind bei ca. 6.50 ppm zwei Signale für aromatische Protonen zu erkennen. Das Vorhandensein von zwei unterschiedlichen Signalen spricht gegen die Bildung des gewünschten dimeren Naphthopyranons *rac*-181. Dessen Struktur beinhaltet war zwei aromatische Protonen 8-H und 8'-H, diese würden jedoch nur ein Signal im ^1H -NMR-Spektrum mit dem Integral von zwei ergeben, da die stereogene Achse zwar racemisch ist aber durch die Verwendung des unsubstituierten Lactons **11f** kein weiteres stereogenes Element im Naphthopyranon *rac*-181 enthalten ist. Daher würden keine Diastereomere, sondern Enantiomere erhalten werden, deren Struktur symmetrisch ist. Ebenfalls gegen die Bildung des gewünschten dimeren Naphthopyranons *rac*-181 spricht das Vorhandensein eines doppelten Signalsatzes bei ca. 4.00 ppm und 3.73–3.80 ppm für die Methoxygruppen in 7/7'- und 9/9'-Position. Auffällig in diesem ^1H -NMR-Spektrum ist ebenfalls das Singulett bei 2.09 ppm mit dem Integral von 3. Dies

könnte darauf hindeuten, dass nur eine einfache Addition des Lactons **11f** stattgefunden hat und auf einer Seite des Dimers noch die ursprüngliche Struktur des Donors vorhanden ist, da dieses Signal von der Methylgruppe an C-2 stammen könnte. Ein weiteres Indiz für diese Theorie sind das Multipllett bei ca. 7.28 ppm und das Triplett bei 7.45 ppm mit einem Integral von 3 bzw. 2, welche darauf hinweisen, dass auf einer Seite des Dimers noch der Phenylester zu finden ist.

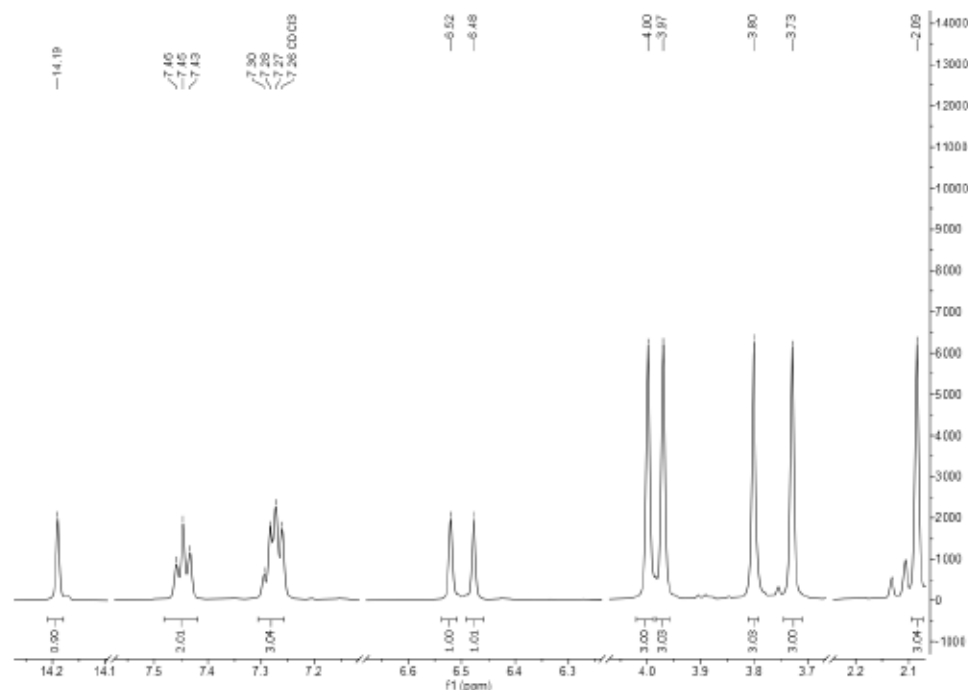
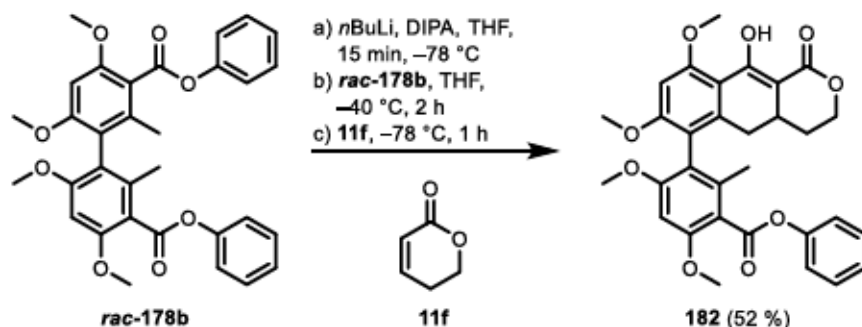


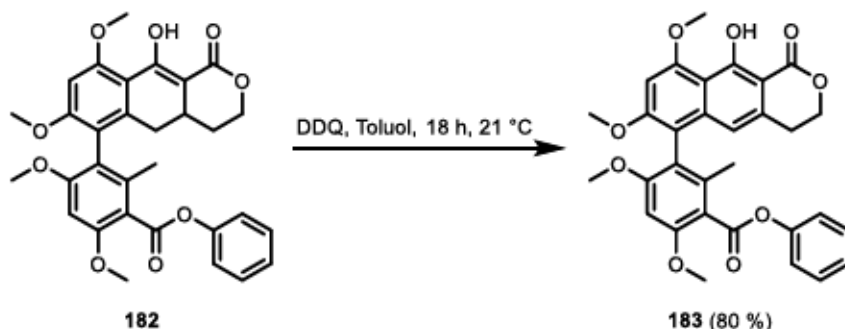
Abbildung 45: Ausschnitte des ^1H -NMR-Spektrums der isolierten Verbindung des Versuchs der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am dimeren Donor *rac*-**178b** mit dem unsubstituierten Lacton **11f**.

Über die Aufnahme und Auswertung von 2D-NMR-Spektren, sowie eine Bestimmung der Masse mittels APCI ($547.9 [\text{M}+\text{H}]^+$) konnte bestätigt werden, dass bei der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am dimeren Donor *rac*-**178b** nicht das gewünschte dimere Naphthopyranon *rac*-**181**, für das eine Masse von $551.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ erwartet wurde, sondern das Monoadditionsprodukt **182** mit einer Ausbeute von 52 % gebildet wurde, bei dem auf einer Seite das Naphthopyranon gebildet wurde und auf der anderen Seite die Struktur des Donors erhalten blieb (vgl. Schema 78).



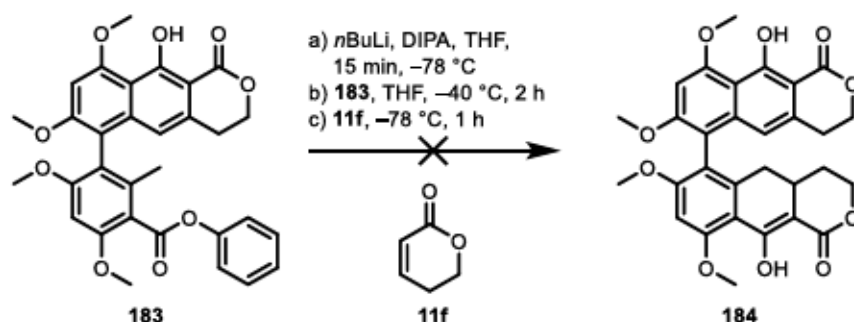
Schema 78: Darstellung des Monoadditionsproduktes 182 über die Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion des dimeren Donors *rac*-178b mit dem unsubstituierten Lacton 11f ohne anschließende DDQ-Oxidation.

Dies wurde jedoch nicht als Scheitern der Methode angesehen, weil die Möglichkeit bestand eine erneute Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am erhaltenen Monoadditionsprodukt 182 durchzuführen. Zuvor wurde jedoch das Monoadditionsprodukt 182 mit DDQ oxidiert um keine aziden Protonen mehr in 5-Position zu haben, welche anstelle der Protonen der Methylgruppe an C-2 mit LDA interagieren könnten. Dabei konnte das aromatische Naphthopyranon 183 in einer Ausbeute von 80 % erhalten werden (vgl. Schema 79).



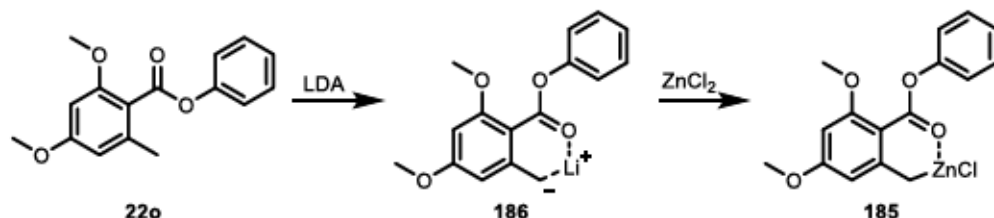
Schema 79: DDQ-Oxidation des Monoadditionsprodukts 182 zum aromatischen Naphthopyranon 183.

Das so erhaltene aromatische Monoadditionsprodukt 183 sollte unter den für die Dimere optimierten Bedingungen in einer Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion umgesetzt werden. Es wurden auch in diesem Fall 6.00 Äquivalente LDA (aus 6.00 Äq. Diisopropylamin und 6.00 Äq. $n\text{BuLi}$), um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten, sowie 3.00 Äquivalente Lacton 11f verwendet um sicher zu stellen, dass genug Lacton für die Reaktion vorhanden ist, weil auch dieses durch LDA deprotoniert werden kann und in diesem Fall nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung stünde. Doch auch unter diesen Bedingungen konnten lediglich das Monoadditionsprodukt 183 und das eingesetzte Lacton 11f zurückgewonnen werden (vgl. Schema 80). Somit waren weder die Standardreaktionsbedingungen für die Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion, noch die von Ruth Ganardi für die Deprotonierung des Dimers optimierten Bedingung, noch die schrittweise Synthese über das Monoadditionsprodukt 183 geeignet, um dimere Naphthopyranone ausgehend von dimeren Michael-Donoren zu erhalten.



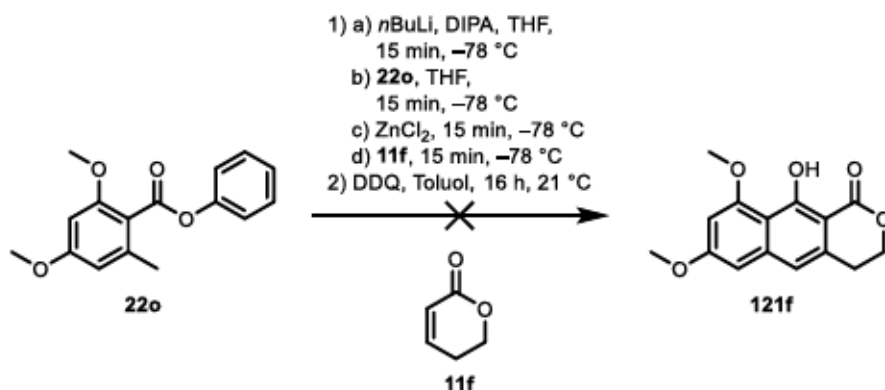
Schema 80: Versuch der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am oxidierten Monoadditionsprodukt **183** mit dem unsubstituierten Lacton **11f** ohne anschließende DDQ-Oxidation.

Aufgrund dieser Ergebnisse musste nach einer anderen Möglichkeit gesucht werden, um die dimeren Naphthopyranone ausgehend vom dimeren Donor *rac*-**177b** darzustellen. Deshalb wurde beschlossen die Reaktivität des Donors durch die Überführung in das korrespondierende Zinkenolat zu erhöhen.^[412] Dazu wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu der frisch hergestellten LDA-Lösung der Donor **22o** zugegeben, welcher unter Rotfärbung deprotoniert wurde und das Lithiumkation koordiniert. Zu diesem Reaktionsgemisch wurden anschließend ebenfalls bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2.00 Äquivalente Zinkchlorid-Lösung (0.5 M in THF) hinzugegeben um das Zinkenolat **185** zu bilden (vgl. Schema 81).



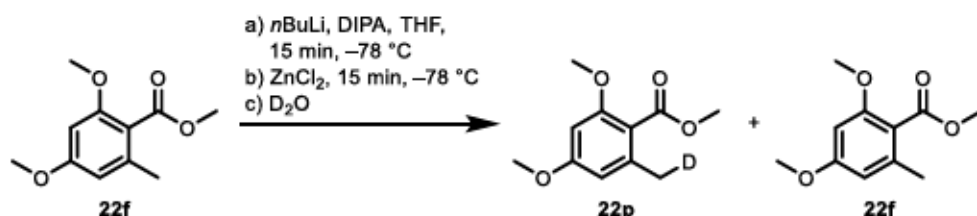
Schema 81: Bildung des Zinkenolats **185** durch Deprotonierung des Orsellinats **22o** mit LDA und Substitution mit Zink(II)chlorid.

Abermals sollte diese Methode zuerst am Monomer mit dem unsubstituierten Lacton **11f** getestet werden. Dazu wurde wie zuvor beschrieben verfahren und anschließend wie bei der Standardmethode für die Monomere das Lacton **11f** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugegeben und für 15 min bei dieser Temperatur gerührt bevor die Reaktion durch quenchen mit abs. Ethanol beendet wurde. Allerdings konnte über diese Methode kein Naphthopyranon erhalten werden (vgl. Schema 82).



Schema 82: Versuch der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion zwischen dem Michael-Donor **22f** und dem Lacton **11f** zum Naphthopyranon **121f** mit *in situ* Bildung des Zinkenolats **185**.

Um herauszufinden, ob es überhaupt zu einer vollständigen Deprotonierung und Überführung in das Zinkenolat **185** kam, wurde ein Deuterierungsexperiment durchgeführt. Dazu wurde wie zuvor beschrieben das Zinkenolat **185** hergestellt und anschließend mit Deuteriumoxid gequenchet (vgl. Schema 83).



Schema 83: Deuterierungsexperiment am Orsellinat **22f**. Hierzu wurde das Orsellinat **22f** wie bei der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion mittels *in situ* gebildetem LDA deprotoniert, mit Hilfe von Zink(II)chlorid in das Zinkenolat **185** überführt und dieses anschließend mit Deuteriumoxid gequenchet. Erhalten wurde dabei ein ca. 1:1-Gemisch des deuterierten **22p** und nicht deuterierten **22f** Orsellinats.

Sollte es zu einer vollständigen Deprotonierung und Bildung des Zinkenolats **185** gekommen sein, sollte im anschließend aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrum für die Methylgruppe in *ortho*-Position zum Ester nur ein Signal mit einem Integral von zwei erhalten werden. Allerdings zeigt das ¹H-NMR-Spektrum zwei Signale für die Methylgruppe in *ortho*-Position zum Ester (vgl. Abbildung 46), ein Triplet bei 2.27 ppm mit einem Integral von 1 und ein Singulett bei 2.28 ppm mit einem Integral von 1.36. Es wird davon ausgegangen, dass diese beiden Signale auf das Vorliegen eines Gemisches aus deuteriertem **22p** und nicht deuteriertem **22f** Orsellinat zurückzuführen sind. Das Singulett bei 2.28 ppm entspricht in der chemischen Verschiebung und der Multiplizität dem Signal für das nicht deuterierte Orsellinat **22f** und somit wird das Triplet bei 2.27 ppm dem deuterierten Orsellinat **22p** zugeordnet. Da das Integral für die Methylgruppe in *ortho*-Position zum Ester des nicht deuterierten Orsellinats **22f** drei betragen müsste und das Integral für die Methylgruppe in *ortho*-Position zum Ester des deuterierten Orsellinats **22p** zwei betragen müsste kann davon ausgegangen werden, dass die beiden Orsellinate ungefähr im 1:1-Verhältnis erhalten wurden. Dieses Ergebnis kann auf vier mögliche Ursachen zurückgeführt

werden. Entweder es lag von Anfang an keine vollständige Deprotonierung vor oder es wurde nicht komplett wasserfrei gearbeitet. Mögliche Ursachen für das Vorhandensein von Wasser in der Reaktionslösung können sein, dass das verwendete Lösungsmittel, die verwendete Zinkchlorid-Lösung oder das Deuteriumoxid nicht komplett wasserfrei waren. Da die Deprotonierung in den vorherigen Versuchen der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion nie ein Problem darstellte und durch die Rotfärbung auch visuell gut zu sehen war, kann eine unvollständige Deprotonierung sowie das Vorhandensein von Wasser im Lösungsmittel als Ursache ausgeschlossen werden.

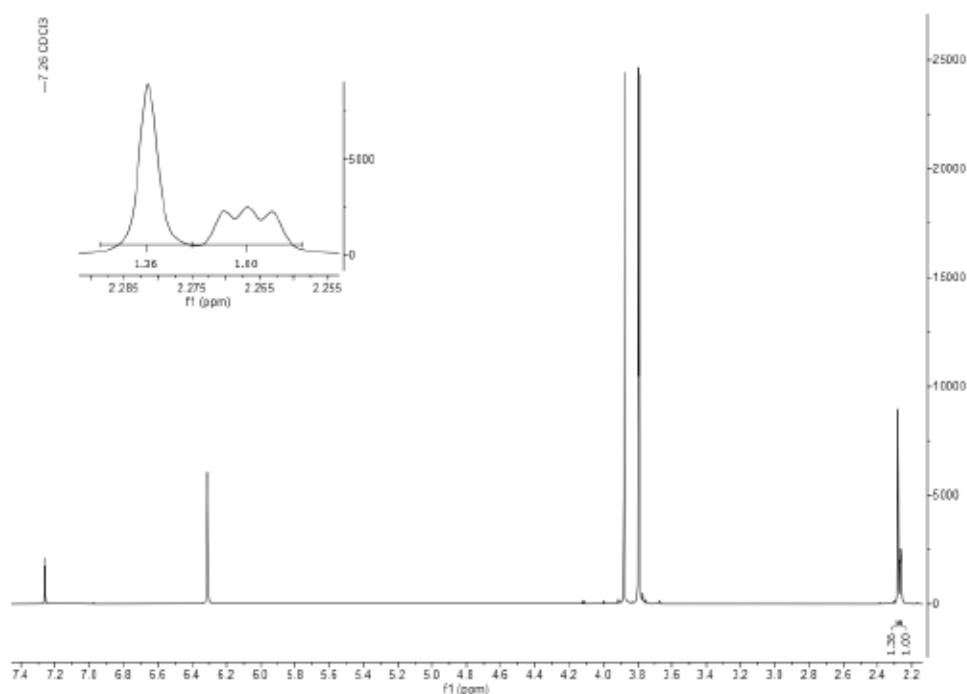


Abbildung 46: ^1H -NMR-Spektrum des Deuterierungsversuchs mit einer Vergrößerung des Spektrenausschnitts von 2.25–2.29 ppm zur Visualisierung der Signale der protonierten und deuterierten Orsellinate **22f** und **22p**.

Eine Entfärbung bzw. ein Farbwechsel zu gelb, welcher normalerweise bei der Zugabe des Lactons auftritt, trat erst bei der Zugabe der Zinkchlorid-Lösung ein. Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich sagen, dass die Zugabe der Zinkchlorid-Lösung nicht den gewünschten Erfolg für die Synthese der dimeren Naphthopyranone brachte.

Bis dato wurde keine Methode gefunden bei der es möglich war das dimere Naphthopyranon über eine Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am dimeren Donor **178** darzustellen.

3.3.3 Kurzzusammenfassung Dimere

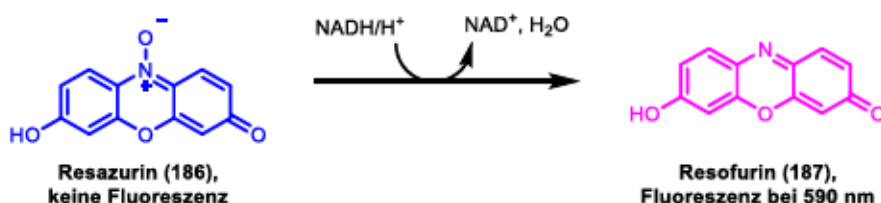
- Das Naphthopyranon 175b konnte in einer oxidativen Kupplung mit Vanadylacetylacetonat dimerisiert werden.
- Eine direkte Domino-Michael-Dieckmann-Reaktionen am dimeren Donor 178 waren nicht möglich.
 - Es wird anstatt des dimeren Naphthopyranons 181 das Monoadditionsprodukt 182 erhalten.
- Keine Synthese des dimeren Naphthopyranones 184 durch Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion am oxidierten Monoadditionsprodukt 183.
- Überführung des Lithiumkomplexes in das Zinkenolat 185 führt dazu, dass keine Reaktion mit dem unsubstituierten Lacton 11f stattfindet.
 - Über Deuterierungsexperiment konnte herausgefunden werden, dass nur ca. 50 % des Donors als Enolat vorliegen und die anderen 50 % wieder in die Ursprungsform übergegangen sind.

3.4 Biologische Aktivität der Naphthopyranone und Dimere

Die biologische Aktivität der Naphthopyranone und Dimere wurde von *Laura Schmitt¹* und *Ilka Lechtenberg¹* innerhalb eines Kooperationsprojekts ermittelt.

Um eine Struktur-Wirkungsbeziehung zwischen den monomeren und dimeren Naphthopyranonen zu untersuchen wurden verschiedene Derivate und Zwischenstufen⁴ auf ihre Zytotoxizität untersucht. Die getesteten Monomere sind in Abbildung 47 und Abbildung 48 abgebildet und die getesteten Dimere in Abbildung 49.

Um die Zytotoxizität der Naphthopyranone und Dimere zu untersuchen wurden Burkitt B-Zell-Lymphomzellen (Ramos) für 24 h mit verschiedenen Konzentrationen der Naphthopyranone bzw. Dimere inkubiert. Anschließend wurde die Lebensfähigkeit der Zellen mit dem AlamarBlue®-Assay bestimmt. Dazu wurde nach der Inkubationszeit Resazurin (186) in einer Endkonzentration von 40 μM hinzugegeben. In der lebenden Zelle wird Resazurin (186) (blau) durch die mitochondriale Aktivität zu Resorufin (187) (rosa) reduziert^[413] (s. Schema 84) und ist somit ein Indikator für die Lebensfähigkeit der Zellen. Nach einer 120-minütigen Inkubationszeit wurde die Fluoreszenz des Resorufins (187) bei 590 nm gemessen.



Schema 84: Reduktion von Resazurin (185) (blau) zum fluoreszierenden Resorufin (186) (rosa) in der lebenden Zelle.

Die dabei erhaltenen IC_{50} -Werte (vgl. Abbildung 50, Abbildung 51, Abbildung 52, Abbildung 53 und Abbildung 54) dienen zur Quantifizierung der Potenz einer Substanz zur Verringerung der Zelllebensfähigkeit und weist auf sein zytotoxisches Potenzial hin.

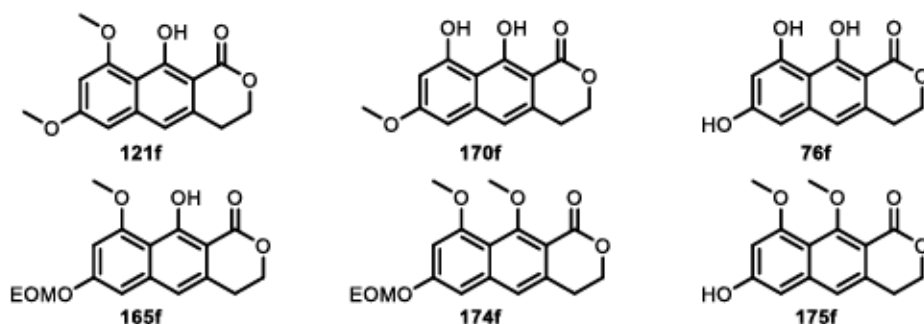


Abbildung 47: Strukturformeln der auf ihre biologische Aktivität getesteten Naphthopyranone Teil 1.

⁴ Die in 3-Position methylierten Verbindungen 165a, 174a, 175a, und 23a sowie das in 3-Position unsubstituierte Dimer 23f wurden in Rahmen des Dissertationsprojektes von Anja Weber dargestellt.

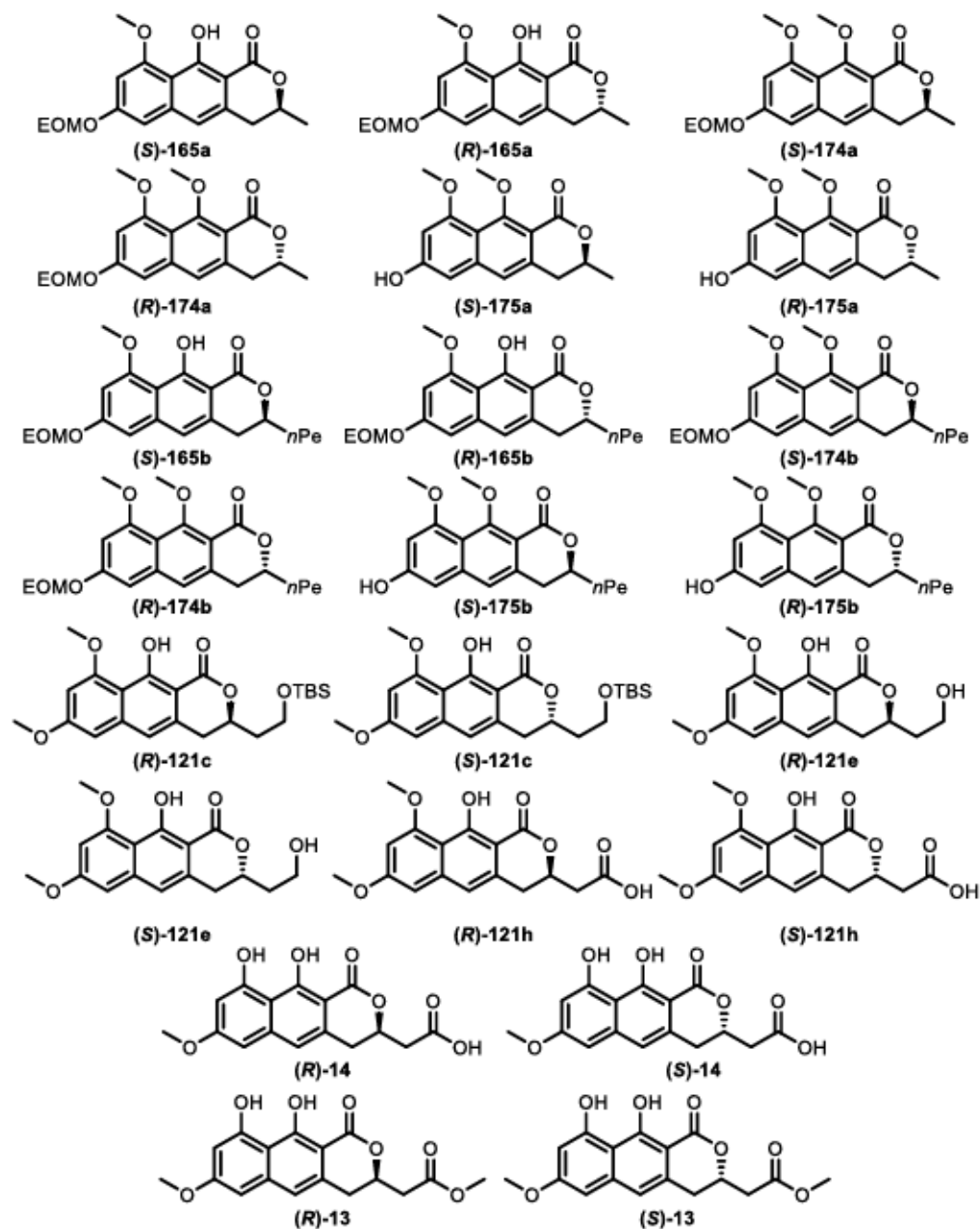


Abbildung 48: Strukturformeln der auf ihre biologische Aktivität getesteten Naphthopyranone Teil 2.

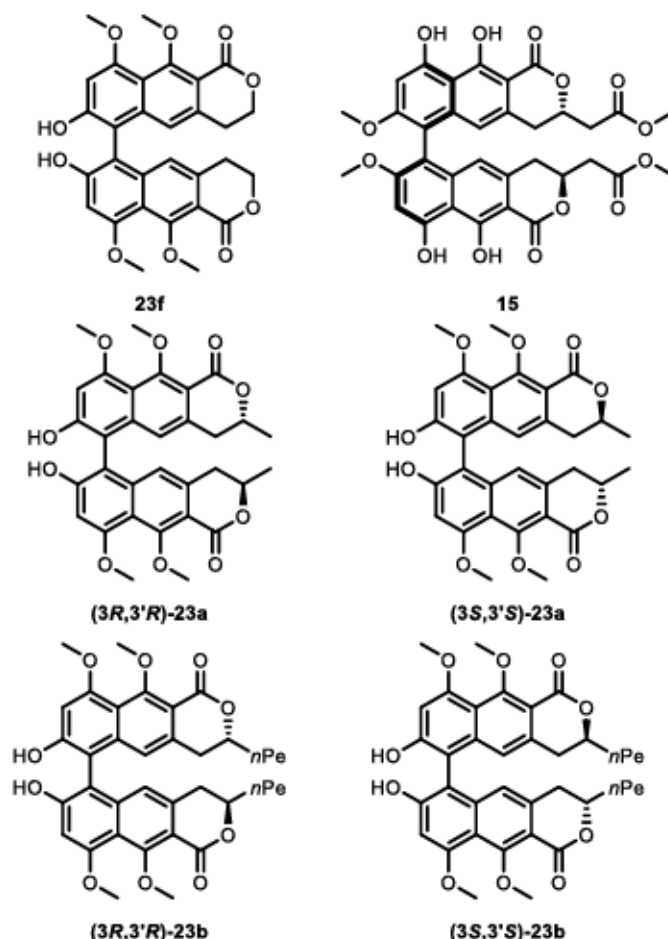


Abbildung 49: Strukturformeln der auf ihre biologische Aktivität getesteten Dimere.

Viriditoxin (15) sowie die Dimere 23f, (3S,3'S)-23b, und (3R,3'R)-23b verringerten die Zelllebensfähigkeit von Ramos-Zellen mit IC_{50} -Werten zwischen 0.02 μ M, 20 μ M, 5.27 μ M und 8.58 μ M nach einer Inkubationszeit von 24 h (s. Abbildung 50). Bei einer verlängerten Inkubationszeit von 72 h konnten die IC_{50} -Werte für die Dimere 23f, (3S,3'S)-23b, und (3R,3'R)-23b auf 9.9 μ M, 3.58 μ M und 3.57 μ M gesenkt werden (s. Abbildung 50). Die methylsubstituierten Dimere (3S,3'S)-23a und (3R,3'R)-23a hingegen zeigten keine biologische Aktivität. Dies könnte auf eine nicht sichtbare Verunreinigung zurückzuführen sein.

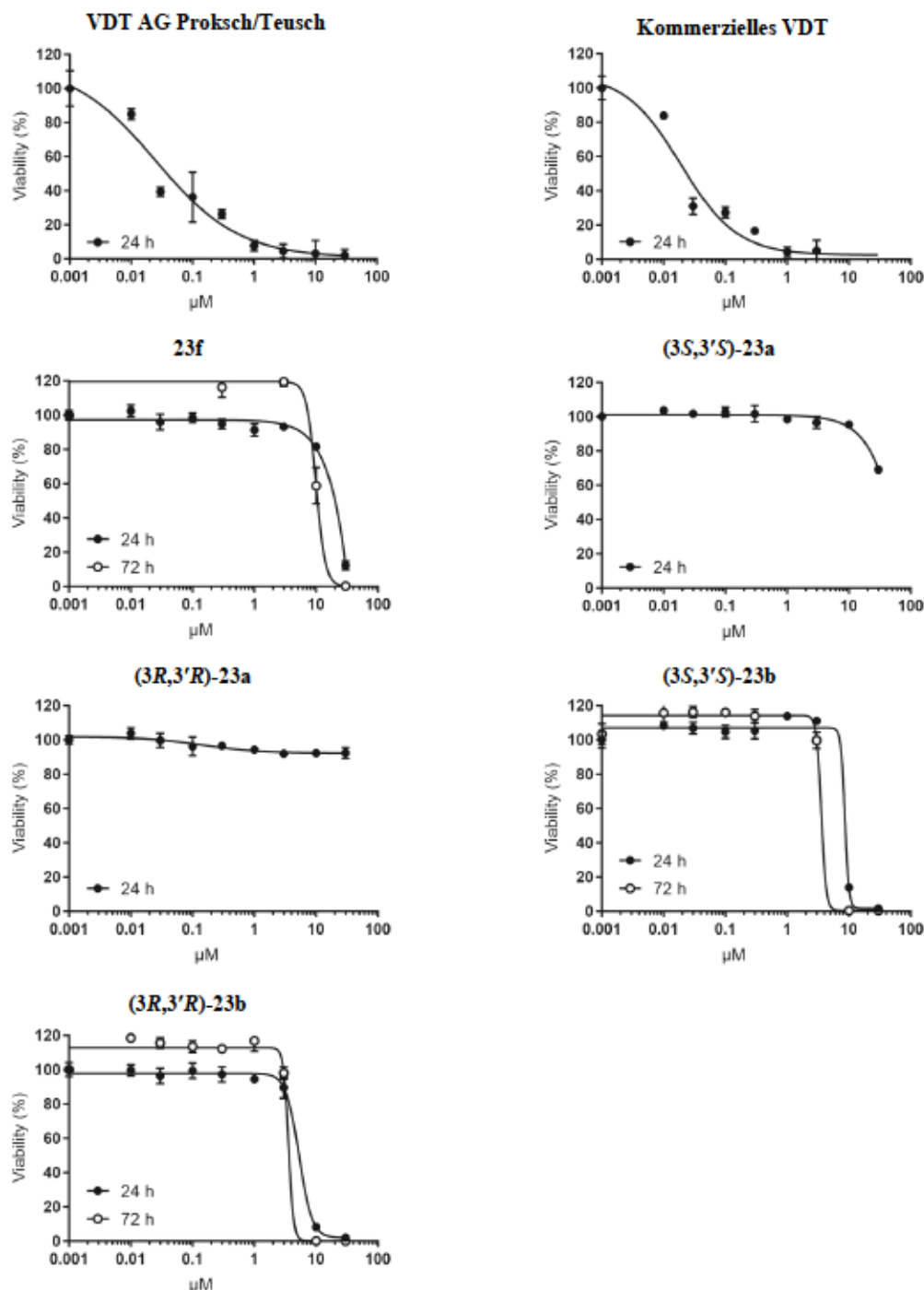


Abbildung 50: Bestimmung der Zytotoxizität der dimeren Naphthopyranone **23a**, **b + f**, und (-)-Viriditoxin (**15** aus kommerzieller Quelle oder von der Arbeitsgruppe Proksch/Teusch aus dem Pilz *Cladosporium cladosporioides* isoliert). Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde nach 24 und 72 h mit dem AlamarBlue-Assay validiert und gegen die mikromolare Konzentration der getesteten Verbindungen aufgetragen.

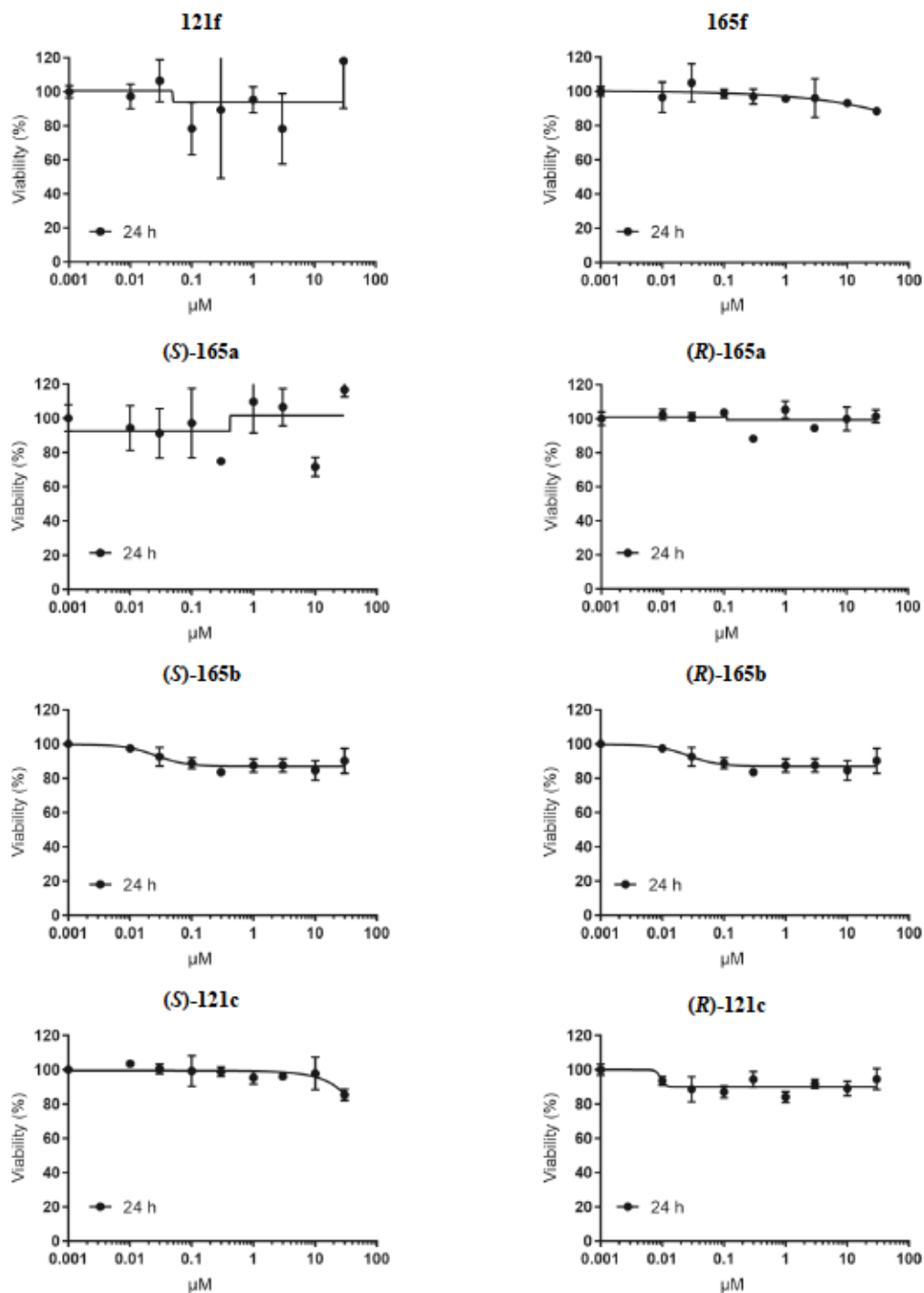


Abbildung 51: Bestimmung der Zytotoxizität der Naphthopyranone 121c + f, und 165a, b + f. Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde nach 24 h mit dem AlamarBlue-Assay validiert und gegen die mikromolare Konzentration der getesteten Verbindungen aufgetragen.

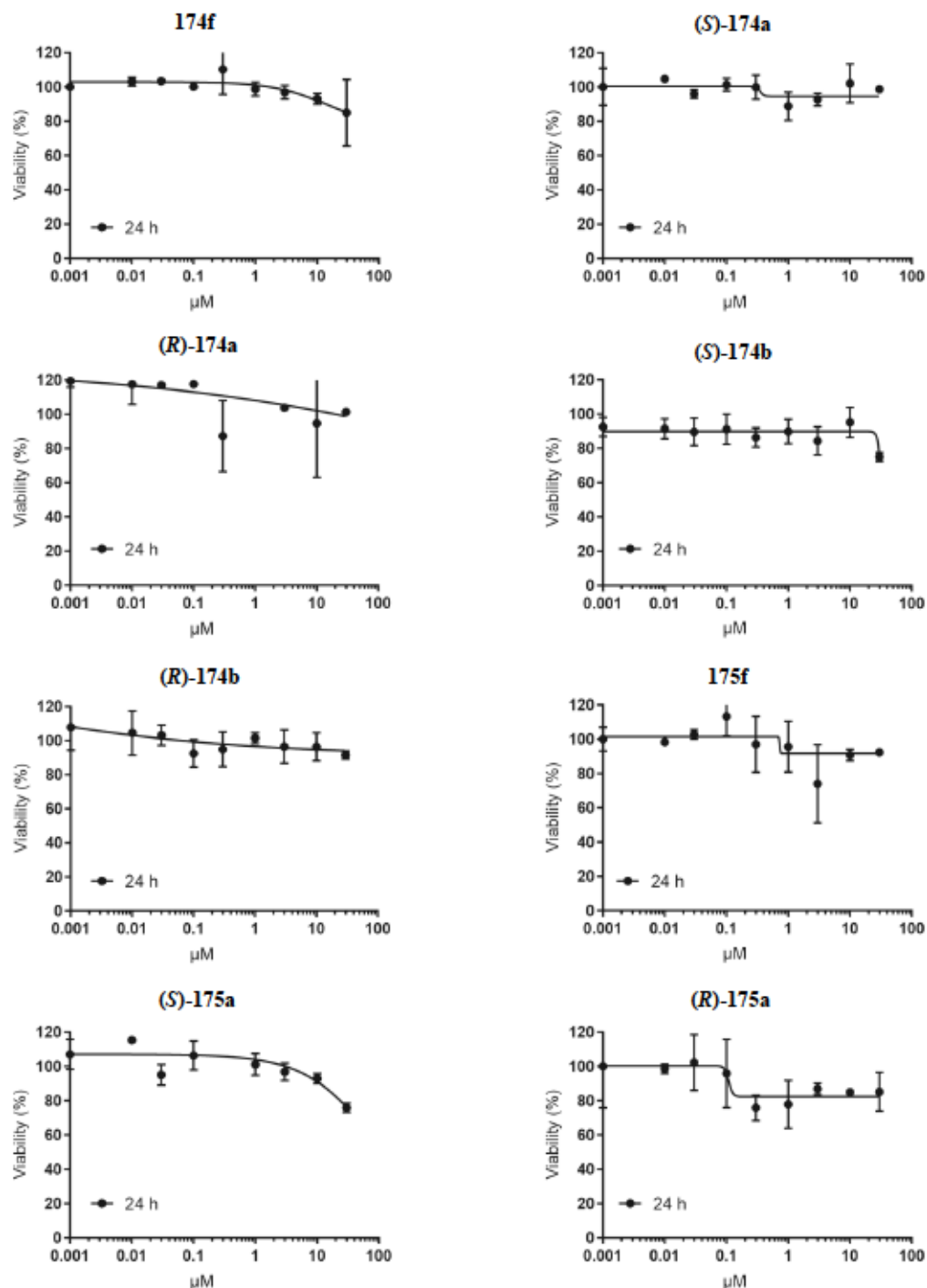


Abbildung 52: Bestimmung der Zytotoxizität der Naphthopyranone 174a, b + f, und 175a + f. Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde nach 24 h mit dem AlamarBlue-Assay validiert und gegen die mikromolare Konzentration der getesteten Verbindungen aufgetragen.

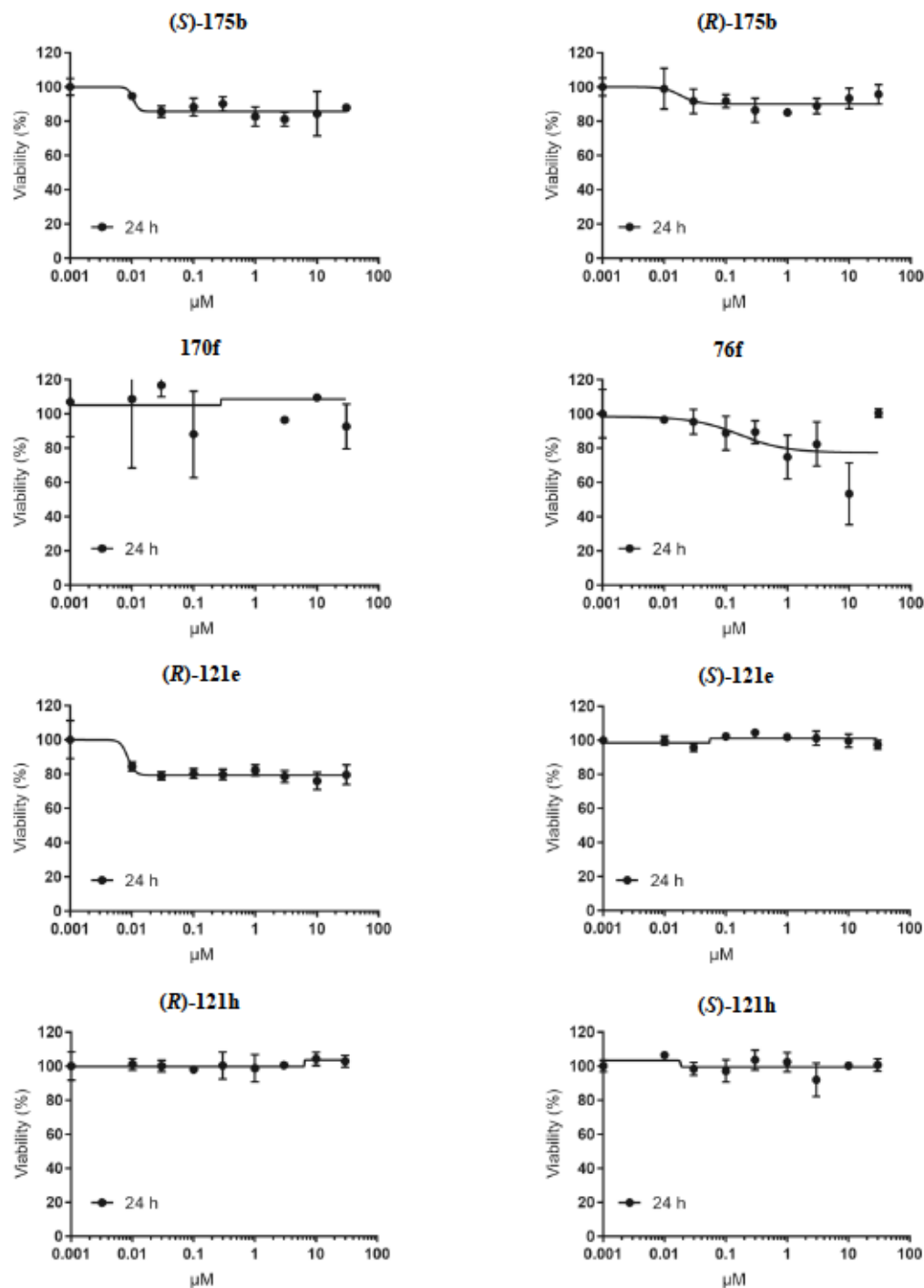


Abbildung 53: Bestimmung der Zytotoxizität der Naphthopyranone **76f**, **121e + h**, **170f**, und **175b**. Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde nach 24 h mit dem AlamarBlue-Assay validiert und gegen die mikromolare Konzentration der getesteten Verbindungen aufgetragen.

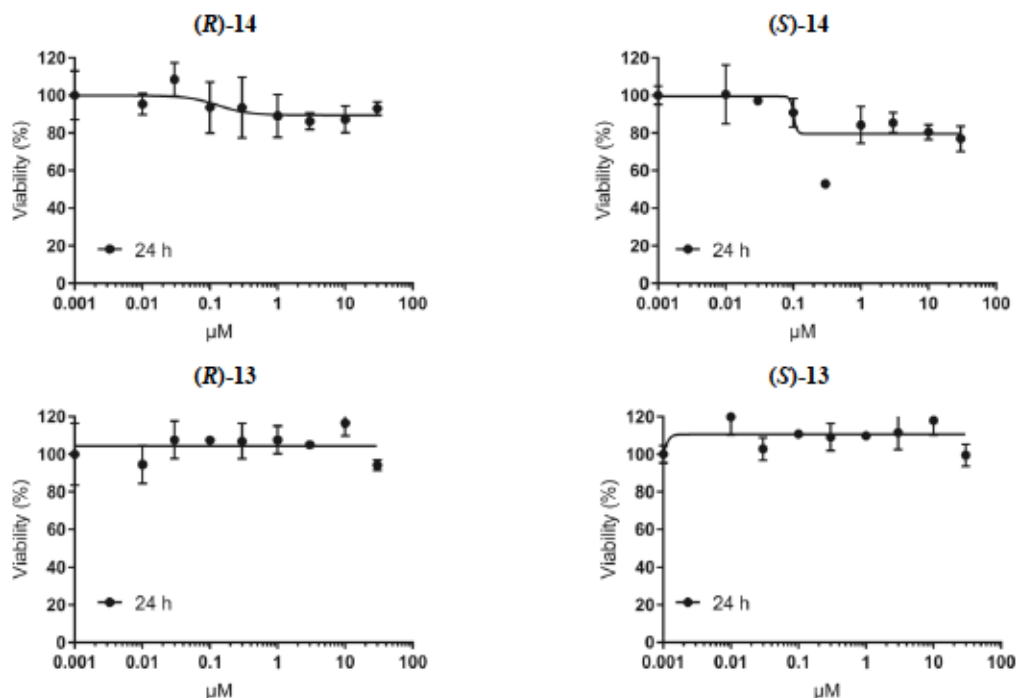


Abbildung 54: Bestimmung der Zytotoxizität der Naphthopyranone 13 und 14. Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde nach 24 h mit dem AlamarBlue-Assay validiert und gegen die mikromolare Konzentration der getesteten Verbindungen aufgetragen.

Die monomeren Naphthopyranone zeigten ebenfalls keine Auswirkung auf die Lebensfähigkeit der Ramos-Zellen (s. Abbildung 51, Abbildung 52, Abbildung 53 und Abbildung 54). Dies deutet darauf hin, dass eine dimere Struktur für die Zytotoxizität entscheidend ist. Im Vergleich zu kommerziell erhältlichem Viriditoxin (15) zeigt das Dimer (3*R*,3'*R*)-23b mit einem niedrigen IC₅₀-Wert von 5,27 µM die höchste Zytotoxizität der getesteten Derivate. Der strukturelle Unterschied zwischen Viriditoxin (15) und (3*R*,3'*R*)-23b liegt sowohl in der Seitenkette als auch im Schutzgruppenmuster sowie der selektiven bzw. nicht selektiven axialen Chiralität. Während Viriditoxin (15) aufgrund der Esterfunktionalität eine polare Seitenkette aufweist, ist die Seitenkette von (3*R*,3'*R*)-23b ein unpolarer aliphatischer Substituent. Des Weiteren trägt Viriditoxin (15) methylethergeschützte Hydroxygruppen in 7/7'-Position und freie Hydroxygruppen in 9/9'- und 10/10'-Position, in (3*R*,3'*R*)-23b ist das Schutzgruppenmuster exakt umgekehrt. Außerdem ist Viriditoxin (15) ein einziges Atropisomer [(*M*)-Isomer], und (3*R*,3'*R*)-23b wurde nicht atroposelektiv synthetisiert.

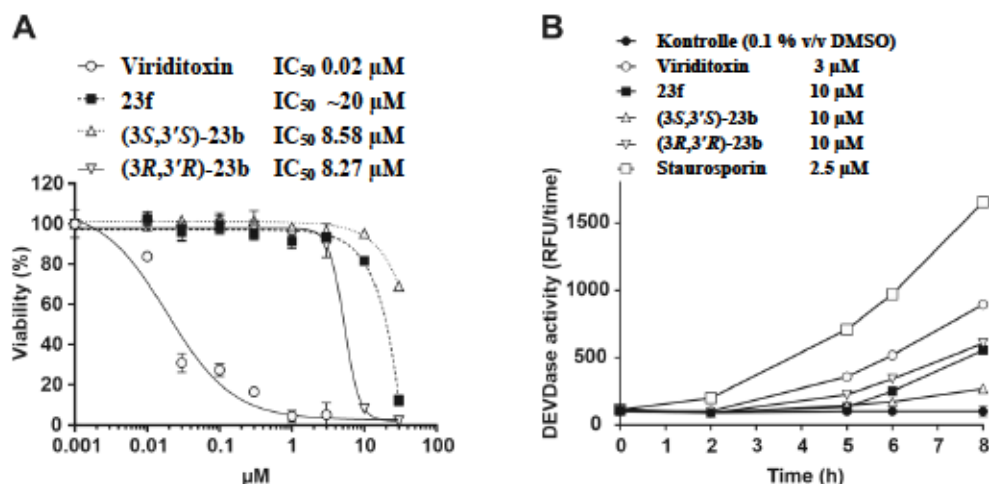
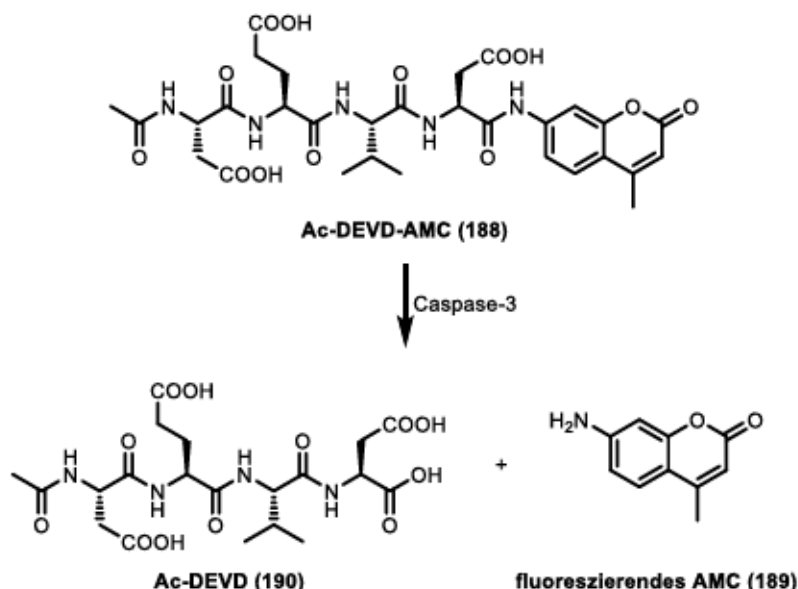


Abbildung 55: Vergleich von Viriditoxin (15) mit den dimeren Derivaten 23f, (3S,3'S)-23b, und (3R,3'R)-23b hinsichtlich (A) Zytotoxizität und (B) ihrer induktiven Wirkung auf die Caspase-3-Aktivität (DEVDase-Aktivität) in Burkitt-B-Zell-Lymphomen. (A) Die Zytotoxizität wurde in Ramos-Zellen nach 24-stündiger Behandlung mit steigenden Konzentrationen an Viriditoxin (15), 23f, (3S,3'S)-23b, und (3R,3'R)-23b unter Verwendung des AlamarBlue®-Viabilitätsassays bestimmt. Die Lebensfähigkeit wird gegen die Konzentration aufgetragen und eine Dosis-Wirkungs-Anpassung durchgeführt, um die entsprechende halbmaximale Hemmkonzentration (IC_{50}) zu berechnen. Die resultierenden IC_{50} -Werte sind in der Legende angegeben. Jedes Diagramm zeigt die $\pm$ Standardabweichung eines repräsentativen Experiments, das in technischen Triplikaten durchgeführt wurde. (B) Ramos-Zellen wurden mit DMSO (0.1 % V/V; Negativkontrolle), Viriditoxin (3 μM), 23f (10 μM), (3S,3'S)-23b (10 μM), (3R,3'R)-23b (10 μM) und Staurosporin (2.5 μM ; Positivkontrolle) behandelt. Die Aktivierung von Caspase-3 wurde durch Zugabe des profluoreszierenden Caspase-3-Substrats Ac-DEVD-AMC und anschließender Messung des Anstiegs der Fluoreszenz von AMC bestimmt, die die Caspase-3-Aktivität in Ramos-Zellen widerspiegelt. Jedes Diagramm die $\pm$ Standardabweichung eines repräsentativen Experiments, das in technischen Duplikaten durchgeführt wurde.

Da für Viriditoxin (15) bereits eine Bedeutung als potenzielles Therapeutikum für die Behandlung von Lymphomen und Leukämie, durch die Aktivierung des intrinsischen mitochondrialen Apoptoseweges bei niedrigen Konzentrationen,^[365] bekannt wurde, wurde das Potenzial der Dimere 23f, (3S,3'S)-23b, und (3R,3'R)-23b, die Aktivierung von Caspase-3 zu induzieren untersucht (s. Abbildung 55). Die Aktivität von Caspase-3 dient als Indikator für die Apoptose-Induktion. In diesem fluorometrischen Assay wird das pro-fluoreszierende Caspase-3-Substrat Ac-DEVD-AMC (188) von aktiver Caspase-3 gespalten und führt somit zur Freisetzung des fluoreszierenden AMC (189) (vgl. Schema 85).^[414,415]



Schema 85: Reaktionsgleichung der Caspase-3 vermittelten Spaltung des pro-fluoreszierenden Caspase-3-Substrats Ac-DEVD-AMC (188) zu Ac-DEVD (190) und fluoreszierendem AMC (189) zum Nachweis der Caspase-3-Aktivität.

In diesem Assay wird der Anstieg der Fluoreszenz im Laufe der Zeit gemessen. Der starke Apoptose-Indikator Staurosporin wurde als Positivkontrolle für die Caspase-Aktivierung und DMSO als Negativkontrolle verwendet. Für die Dimere **23f**, **(3*S*,3'*S*)-23b**, und **(3*R*,3'*R*)-23b** war eine hohe Konzentration von 10 μM erforderlich, um die Aktivierung von Caspase-3 zu induzieren. Für Viriditoxin (**15**) hingegen sind 3 μM ausreichend und es wird eine stärkere Caspase-Aktivierung bewirkt. Das Dimer **(3*R*,3'*R*)-23b** scheint unter Berücksichtigung seines IC_{50} -Wertes von 5.27 μM und seines Niveaus der Caspase-3-Aktivierung das aktivste Dimer zu sein.

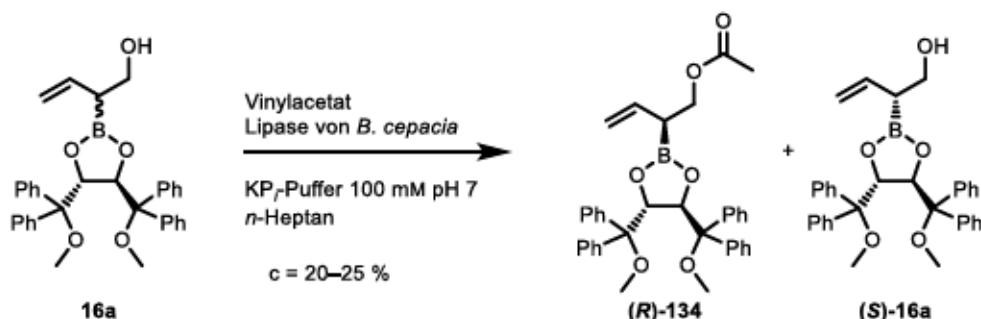
4. ZUSAMMENFASSUNG

Naphthopyranone und ihre axial-chiralen Homo-Dimere sind sowohl chemisch als auch toxikologisch interessant, da für eine Vielzahl an natürlich vorkommenden Naphthopyranonen bereits eine biologische Aktivität nachgewiesen wurde, aber für einige dieser Naturstoffe noch kein synthetischer Zugang gefunden wurde oder die Synthesen aufgrund des Substitutionsmusters sehr komplex sind, sodass es interessant ist herauszufinden, welchen Einfluss unterschiedliche Substituenten und die Dimerisierung auf die biologische Aktivität haben. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit α,β -ungesättigte δ -Lactone und Naphthopyranone synthetisiert, um ihre funktionellen Elemente und ihre zytotoxischen Eigenschaften in einer Struktur-Wirkungs-Beziehung zu validieren.

Für die α,β -ungesättigten δ -Lactone wurden drei verschiedene Synthesewege getestet.

Als erster Syntheseweg wurde der Weg über das chirale Auxiliar 16 gewählt. Dazu wurden über die literaturbekannte^[370, 373-375, 377, 379-381] neunstufige Synthese sowohl die unsubstituierten Homoallylkohole 16a, als auch für die Fluor-substituierten Homoallylkohole 16b hergestellt. Da diese jedoch als Diastereomerengemische erhalten wurden, sollte eine Trennung der Diastereomere mittels MPLC erfolgen. Bei der Trennung der unsubstituierten Homoallylkohole 16a konnte keine Basislinientrennung erreicht werden und auch bei den Fluor-substituierten Homoallylkoholen 16b wurde keine Trennung erzielt. Durch weitere Probleme, wie Überdruck im MPLC-System, war eine vollständige Trennung der Diastereomere nicht möglich, sodass stattdessen eine kinetische Racematspaltung unter Zuhilfenahme von Enzymen angestrebt wurde. Hierbei wurde versucht, die zuvor acetylierten Diastereomere 134 mittels lipasen- und esterasenkatalysierter enzymatischer Hydrolyse zu trennen. Allerdings konnte mit keiner der getesteten sieben Lipasen und Esterasen (s. Tabelle 2) Umsatz verzeichnet werden (vgl. Abbildung 28, Abbildung 29 und Abbildung 30). Über HPLC-Chromatographie an einer chiralen Phase wurden die Reaktionskontrollen durchgeführt. Aufgrund des mangelnden Umsatzes wird vermutet, dass die Allylboronsäureester 134a und 134b durch die vier Phenylringe für die getesteten Enzyme sterisch zu anspruchsvoll sind und sich diese deshalb nicht als Substrate für die getesteten Hydrolasen eignen.

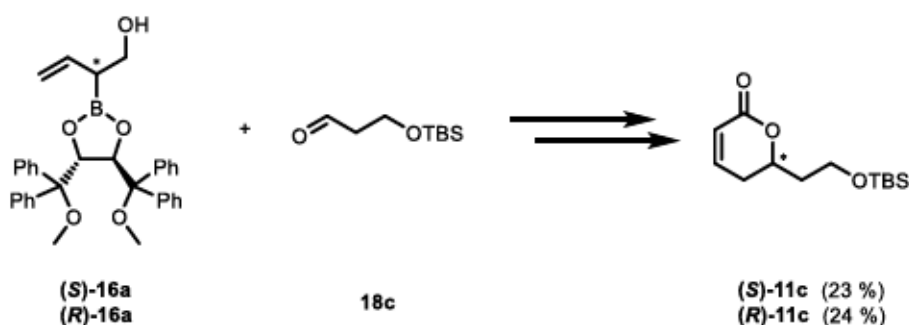
Bei der enzymatischen Acylierung des Homoallylkohols 16a mit Hilfe der Amano Lipase PS aus *Burkholderia cepacia* konnten die besten Ergebnisse für den Versuch der enzymatischen Racematspaltung erzielt werden. Wurde hierbei ein Zwei-Phasen-Gemisch verwendet, so konnten im Gegensatz zur Trennung im organischen System keine Nebenprodukte in den Chromatogrammen erkannt werden. Ob die Nebenprodukte bei der Verwendung des zweiphasigen Systems nicht entstehen oder diese lediglich wasserlöslich sind, kann nicht abschließend gesagt werden, da die enzymatische Acylierung nicht im präparativen Maßstab durchgeführt wurde.



Schema 86: Kinetische Racematspaltung des Diastereomerengemischs 16a durch enzymatische Acylierung mit der Amano Lipase PS auf *B. cepacia* und Vinylacetat als Acyldonor im Zwei-Phasen-System aus KP₇-Puffer und *n*-Heptan.

Unter den in Schema 86 genannten Bedingungen konnten Umsätze von 20–25 % und ein Diastereomerenüberschuss von 23 % zugunsten des Diastereomers (*S*)-16a, sowie ein E-Wert von 1 erreicht werden. Die fluorierten Homoallylalkohole 16b konnten unter diesen Reaktionsbedingungen jedoch nicht selektiv umgesetzt werden. Allerdings konnte bei beiden Diastereomerengemischen beobachtet werden, dass nach einer Reaktionszeit von 19 h kein weiterer Umsatz mehr stattfindet. Nach der Änderung des Acylierungsmittels auf Isopropenylacetat (142) konnte keine Reaktion festgestellt werden.

Trotz der gewonnen Erkenntnis, dass die Diastereomerengemische von 16a und 16b nicht über enzymkatalysierte kinetische Racematspaltung getrennt werden können, konnten die als *Michael*-Akzeptoren für die *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion benötigten Lactone (*R*)- und (*S*)-11c durch chemische Synthese aus den partiell getrennten Homoallylalkoholen (*R*)- und (*S*)-16a (MPLC-Trennung) in zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 23 bzw. 24 % und einem Enantiomerenüberschuss von 91.6–93.8 %*ee* erhalten werden (vgl. Schema 87).

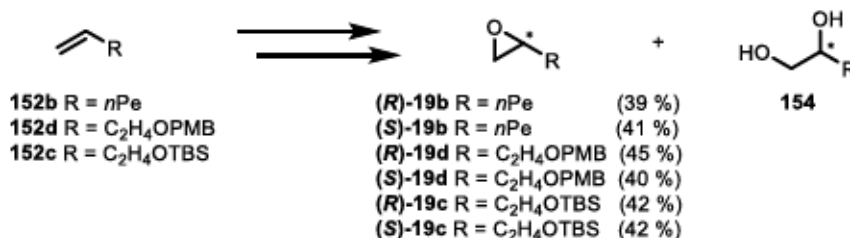


Schema 87: Lactonsynthese ausgehend von den Homoallylalkoholen (*R*)- und (*S*)-16a.

Als zweiter Syntheseweg für die α,β -ungesättigten δ -Lactone wurde die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] gewählt. Dazu wurde ausgehend von Maleinsäureanhydrid (148) und 3-Methyl-3-oxetanmethanol (146) das nach *Grove* modifizierte *Ghosez*-Reagenz 20 über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 41 % dargestellt (vgl. Schema 37). Dabei bereitete die letzte Stufe jedoch zu Beginn Probleme, da die im Paper von *Grove et al.*^[223] beschriebene Umsetzung mit *m*CPBA nicht

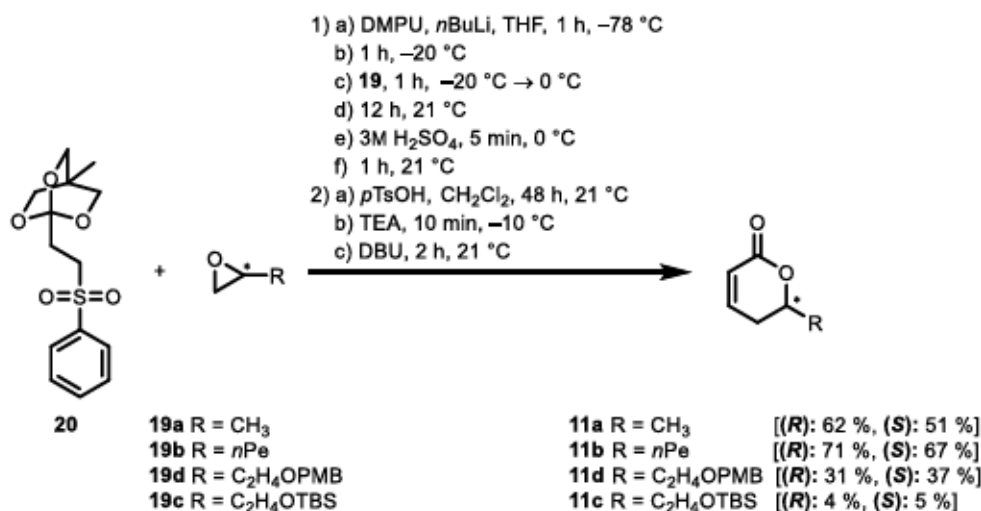
zu einer Bildung des *Ghosez*-Reagenzes **20** führte. Unter Lewis-Säure katalysierten Bedingungen verlief die Umlagerung jedoch problemlos mit einer Ausbeute von 92 %.

Als zweiter Baustein für die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] wurden die entsprechenden Oxirane benötigt. Hierzu wurden freie Hydroxygruppen zunächst mit einer TBS- oder PMB-Schutzgruppe versehen. Um die enantiomerenreinen Oxirane zu erhalten wurde das aliphatische Alken **152b**, sowie die TBS- und PMB-geschützten Alkene in einer *Prileschajew*-Reaktion^[396] mit *m*CPBA zum racemischen Oxiran *rac*-**19** umgesetzt und anschließend einer kinetischen Racematspaltung mit Hilfe des Jacobsen Cobalt Salen Katalysators **153** unterzogen. Die enantiomerenreinen Oxirane **19** wurden dabei mit Gesamtausbeuten zwischen 27 und 40 % und einem Enantiomerenüberschuss von 77–99 %*ee* erhalten (vgl. Schema 88).



Schema 88: Herstellung der enantiomerenreinen Oxirane **19** über die *Prileschajew*-Reaktion^[396] mit anschließender Racematspaltung über den Jacobsen Cobalt Salen Katalysator **153**. Die Angabe der Ausbeute bezieht sich auf die Racematspaltung.

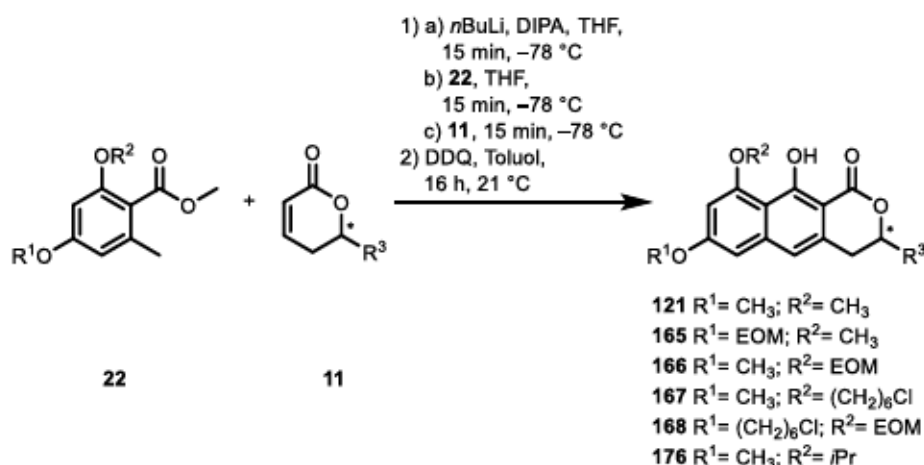
Mit diesen beiden Bausteinen in der Hand konnte die *Ghosez*-Cyclisierung^[149, 150] mit vier unterschiedlich substituierten Oxirananen, von denen drei synthetisiert werden mussten und einer kommerziell erhältlich ist, durchgeführt werden.



Schema 89: Ergebnisse der durchgeführten *Ghosez*-Cyclisierungen^[149, 150] zur Darstellung der α,β -ungesättigten δ -Lactone **11** aus den enantiomerenreinen Oxirananen **19**.

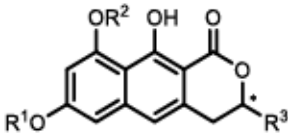
Mit den nun verfügbaren Orsellinaten **22** als *Michael*-Donoren und den α,β -ungesättigten δ -Lactonen **11** als *Michael*-Akzeptoren konnten 15 unterschiedlich substituierte Naphthopyranone über eine *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion mit nachfolgender DDQ-Oxidation dargestellt werden. Die Naphthopyranone wurden dabei mit Gesamtausbeuten zwischen 23 und 70 % erhalten (vgl. Schema 92 und Tabelle 8). Nur bei der Verwendung des PMB-geschützten Lactons **11d** stellte sich heraus, dass dieses nicht für den Einsatz in der *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion geeignet ist, da das entsprechende Produkt nur mit Ausbeuten von 2 bzw. 7 % erhalten wurde.

An den in 3-Position unsubstituierten und damit achiralen Naphthopyranonen wurde getestet, ob eine selektive Funktionalisierung an Hydroxygruppen möglich ist. Die Naphthopyranone **167f**, **169f** und **172f** konnten durch eine geschickte Wahl der Donoren und Schutzgruppenstrategie selektiv dargestellt werden. Für die Synthese der Naphthopyranone **167f** und **169f** wurden Donoren verwendet, die neben der gewünschten Funktionalisierung mit einer EOM-Schutzgruppe versehen waren, die nach der *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion unter sauren Bedingungen selektiv gespalten werden konnte. Bei der Synthese des Naphthopyranons **172f** hingegen wurde ein Donor verwendet, der zusätzlich zur selektiv spaltbaren EOM-Schutzgruppe bereits den Methylether aufwies. Außerdem sollte getestet werden, ob es möglich ist diese Funktionalisierung erst sehr spät in der Synthesesequenz durchzuführen, um beispielsweise einen Linker selektiv in kommerziell erhältliches Viriditoxin (**15**) einzubringen. Unter basischen Bedingungen, mit Kaliumcarbonat, konnten dabei jedoch nur Mischfraktionen erhalten werden. Durch den Vergleich mit den ^1H -NMR-Spektren der zuvor selektiv dargestellten Naphthopyranone **167f** und **172f** konnte festgestellt werden, dass das Naphthopyranon **167f** in den Mischfraktionen enthalten ist jedoch das Naphthopyranon **172f** nicht die zweite Komponente des Produktgemisches ist. Mit Hilfe von Massenspektrometrie und 2D-NMR-Analytik konnte diese zweite Komponenten als doppelt funktionalisiertes Naphthopyranon **173f** identifiziert werden (vgl. Schema 60).



Schema 92: Zusammenfassung der durchgeführten *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktionen zur Darstellung der monomeren Naphthopyranone **121**, **165**–**168** + **176**.

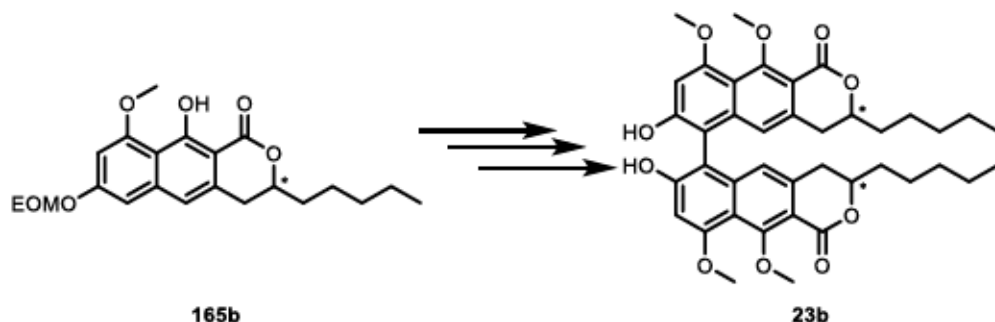
Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Domino-Michael-Dieckmann-Reaktionen.

							
Edukt		Produkt	Substitutionsmuster			Konfiguration	Ausbeute
Orsellinat	Lacton		R ¹ =	R ² =	R ³ =		
22f	11f	121f	CH ₃	CH ₃	H	—	31 %
22m	11f	165f	EOM	CH ₃	H	—	66 %
22j	11f	166f	CH ₃	EOM	H	—	41 %
22l	11f	167f	CH ₃	(CH ₂) ₆ Cl	H	—	23 %
22n	11f	168f	(CH ₂) ₆ Cl	EOM	H	—	27 %
22m	11b	165b	EOM	CH ₃	nPe	R	51 %
22m	11b	165b	EOM	CH ₃	nPe	S	37 %
22f	11d	121e	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₄ OPMB bzw. C ₂ H ₄ OH	R	7 %
22f	11d	121e	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₄ OPMB bzw. C ₂ H ₄ OH	S	2 %
22f	11c	121c	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₄ OTBS	R	70 %
22f	11c	121c	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₄ OTBS	S	68 %
22j	11c	166c	CH ₃	EOM	C ₂ H ₄ OTBS	R	60 %
22j	11c	166c	CH ₃	EOM	C ₂ H ₄ OTBS	S	59 %
22k	11c	176c	CH ₃	iPr	C ₂ H ₄ OTBS	R	35 %
22k	11c	176c	CH ₃	iPr	C ₂ H ₄ OTBS	S	36 %

Allerdings können aufgrund der kleinen Ansatzgröße Fehler in der Reaktionsführung (Verwendung von mehr als 1.00 Äq. 1-Brom-6-chlorhexan) nicht ausgeschlossen werden, sodass eine Aussage über die Selektivität dieser Reaktion zum aktuellen Zeitpunkt nur eingeschränkt möglich ist. Mit dem vorliegenden Ergebnis scheint eine selektive *late stage* Funktionalisierung jedoch nicht möglich.

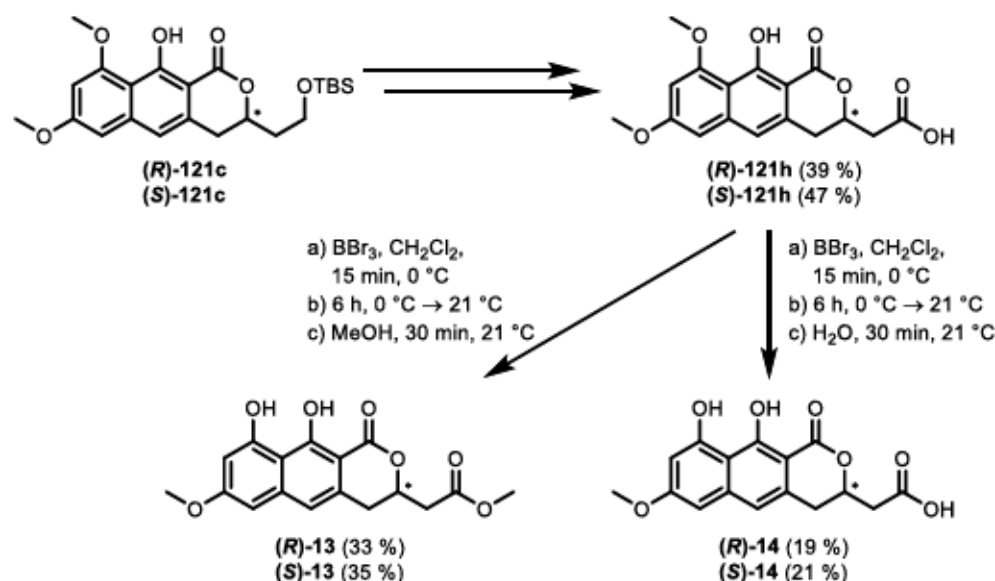
Neben den in 3-Position unsubstituierten Naphthopyranonen wurde auch das in 3-Position pentylsubstituierte Naphthopyranon 165b dargestellt. Um die Struktur-Wirkungsbeziehung zwischen monomerer und dimerer Form untersuchen zu können, wurde das Naphthopyranon 175b dimerisiert. Dazu wurde die freie Hydroxygruppe des Naphthopyranons 165b in 10-Position zuerst mit Hilfe von Dimethylsulfat in den Methylether 174b überführt und anschließend selektiv die EOM-Schutzgruppe in 7-Position abgespalten, da an dieser Position eine freie Hydroxygruppe für die oxidative Kupplung benötigt wurde. Nach erfolgreicher oxidativer Kupplung mit Vanadylacetoacetat wurde das dimere Naphthopyranon 23b mit einer Ausbeute von 54–84 % erhalten (vgl. Schema 93). Allerdings ist zu beachten, dass es über diese Methode nicht möglich

ist selektiven Zugang zu nur einem Atropisomer zu erhalten, da die chirale Achse nicht selektiv aufgebaut wird und daraus resultierend ein Diastereomergemisch erhalten wird.



Schema 93: Synthese des Dimers 23b ausgehend vom monomeren Naphthopyranon 165b.

Die Synthese von semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14) wurde basierend auf der Syntheseroute von Tan und Donner^[348] durchgeführt.

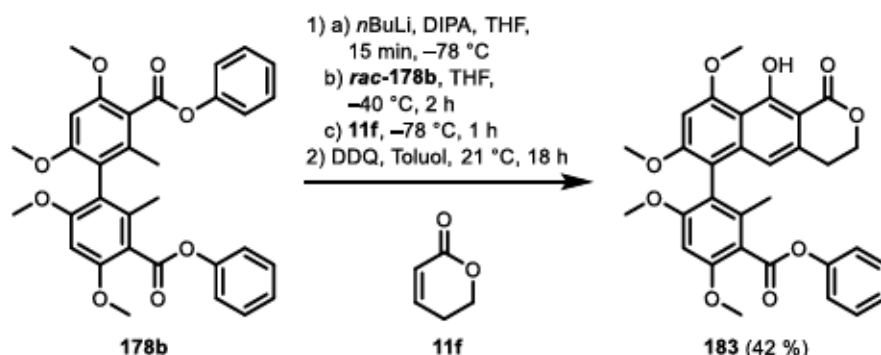


Schema 94: Syntheseroute zu semi-Viriditoxin (13) und semi-Viriditoxinsäure (14).

Die Synthesesequenz ausgehend vom TBS-geschützten Naphthopyranon 121c besteht aus einer Entschützung der TBS-Gruppe an der Seitenkette mittels 10 %iger Salzsäure, einer TEMPO-Oxidation mit nachfolgender Pinnick-Oxidation^[350] zur Säure 121h und schließlich der selektiven Etherspaltung in 9-Position mit Hilfe von Bortribromid. Hierbei kann je nachdem ob mit Wasser oder Methanol aufgearbeitet wird die Säure in der Seitenkette erhalten bleiben [semi-Viriditoxinsäure (14)] oder die Säure zum Methyl ester [semi-Viriditoxin (13)] verestert werden und somit durch diesen kleinen Unterschied in der Reaktionsführung jeweils einer der beiden

monomeren Naturstoffe erhalten werden (vgl. Schema 94). Da sich allerdings bei der Synthese der racemischen Naturstoffe herausstellte, dass sich im letzten Schritt ein unbekanntes Nebenprodukt bildet, welches nicht säulenchromatographisch vom Produkt getrennt werden kann, wurde versucht die Synthese mit einer anderen Schutzgruppe in 9-Position durchzuführen. Dies wurde in Betracht gezogen, um die Schutzgruppe am Ende leichter selektiv abspalten zu können, da vermutet wurde, dass es sich bei dem Nebenprodukt um ein doppelt entschütztes oder in der falschen Position entschütztes Naphthopyranon handelt. Bei der Verwendung von EOM als Schutzgruppe in 9-Position wird diese bereits bei der Spaltung des TBS-Silylethers mit 10 %iger HCl abgespalten (vgl. Schema 70). Als Folge dessen konnte jedoch nach der Oxidationssequenz nicht das gewünschte Produkt 14 isoliert werden (vgl. Schema 71), sodass EOM als Schutzgruppe für die 9-Position ausschied. Wurde die 9-Position mit einem Isopropylether geschützt so führte dies dazu, dass es während der *Pinnick-Oxidation*^[350] vermehrt zu einer Bildung des in 5-Position chlorierten Naphthopyranons 177h (s. Abbildung 43) kam, welches ebenfalls weder durch einfache säulenchromatographische Reinigung noch durch MPLC vollständig vom nicht chlorierten Naphthopyranon 176h getrennt werden konnte. Da in diesem Fall auch die Ausbeuten der *Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion* deutlich geringer waren als bei der Verwendung des Methylethers wurden auch die enantiomerenreinen Naturstoffe über den Methylether dargestellt und die Endprodukte mittels HPLC gereinigt.

Zu guter Letzt sollte versucht werden die *Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion* direkt am dimeren Donor 178 durchzuführen, da dieser atropselektiv aufgebaut werden kann. Dabei stellte sich jedoch heraus, dass der Methylester 178a nicht in THF löslich ist und als Suspension keine Reaktion eingeht. Daher wurde nach einer Testreaktion mit dem Monomer 22o auf den Phenylester 178b umgestiegen. Allerdings wurde auch ausgehend vom Phenylester 178b unter den von *Ruth Ganardi* für das Dimer optimierten Reaktionsbedingungen nicht das gewünschte dimere Naphthopyranon 181, sondern nur das Monoadditionsprodukt 182 isoliert (vgl. Schema 76).



Schema 95: Darstellung des Monoadditionsproduktes 183 über die *Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion* des dimeren Donors 178b mit dem unsubstituierten Lacton 11f mit anschließender DDQ-Oxidation.

Nachdem dieses einer DDQ-Oxidation unterzogen wurde, um keine aciden Protonen mehr in 5-Position zu haben, wurde versucht in einer erneuten *Domino-Michael-Dieckmann-Reaktion* das dimere Naphthopyranon 184 zu erhalten. Jedoch konnte keine Reaktion verzeichnet werden und

es wurde das aromatische Monoadditionsprodukt **183** isoliert. Anschließend wurde versucht die Reaktivität des Donors durch die Überführung in das entsprechende Zinkenolat **185** zu steigern. Dies wurde zuerst am Monomer getestet und es musste durch Rückgewinnung der Startmaterialien festgestellt werden, dass die Überführung in das Zinkenolat **185** nicht den gewünschten Erfolg brachte. Um herauszufinden, ob dieses Ergebnis auf eine unvollständige Deprotonierung bzw. das Vorhandensein von Wasser im Reaktionsgemisch zurückzuführen ist, wurde ein Deuterierungsexperiment durchgeführt. Dabei konnten laut ^1H -NMR-Spektrum 50 % deuteriertes Orsellinat **22p** und 50 % nicht deuteriertes Orsellinat **22f** erhalten werden. Ob dies auf eine unzureichende Deprotonierung oder auf das Vorhandensein von Wasser im Reaktionsgemisch zurückzuführen ist, konnte allerdings nicht geklärt werden. Jedoch ist davon auszugehen, dass die verwendete Zinkchlorid-Lösung ein Teil des Problems ist, da es erst bei der Zugabe dieser zu einer Entfärbung der, typisch für das deprotonierte Orsellinat, tiefroten Reaktionslösung kam. Eine Synthese des dimeren Naphthopyranons über eine direkte *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion am dimeren Donor konnte bis dato nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Ziel dieser Arbeit war es die Naturstoffe semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) sowie von ihnen abgeleitete Derivate und deren Dimere zu synthetisieren. Anschließend sollte die biologische Aktivität im Vergleich zu dem dimeren Naturstoff Viriditoxin (**15**) evaluiert werden und die monomeren Strukturen mit ihren Dimeren in Bezug auf ihre biologische Aktivität verglichen werden um eine mögliche Struktur-Wirkungsbeziehung aufzeigen zu können. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die als Schlüsselintermediate für die Synthese der Naphthopyranone benötigten α,β -ungesättigten δ -Lactone **11** über drei unterschiedliche Synthesewege hergestellt werden konnten und anschließend erfolgreich mittels *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion in die Naphthopyranone überführt werden konnten. Die angestrebten Naturstoffe semi-Viriditoxin (**13**) und semi-Viriditoxinsäure (**14**) konnten nach erfolgreicher Funktionalisierung der Seitenkette sowie anschließender selektiver Entschützung in 9-Position erhalten werden. Eine Dimerisierung des pentylsubstituierten Derivats konnte über die Vanadylacetylacetonat-katalysierte oxidative Kupplung erzielt werden. Ebenfalls konnte die biologische Testung der synthetisierten monomeren und dimeren Naphthopyranone erfolgreich durchgeführt werden. In der Struktur-Wirkungsbeziehungs-Analyse in Bezug auf die biologische Aktivität gegen Burkitt B-Zelllymphome (Ramos) zeigten die monomeren Naphthopyranone keine Zytotoxizität, während die unsubstituierten und pentylsubstituierten Dimere (**3R,3'R**)-**23b**, (**3S,3'S**)-**23b** und **23f** hingegen zu einer verringerten Lebensfähigkeit der Lymphomzellen führten.

5. AUSBLICK

5.1 Enzymatisch kinetische Racematspaltung der Homoallylalkohole 16a und 16b

Über den „Diol“-Weg war eine Synthese der Lactone 11 grundsätzlich möglich, allerdings wird das chirale Auxilliar 16 als Diastereomerengemisch erhalten und die Trennung der Diastereomere ist nicht trivial. Prinzipiell ist es möglich die Diastereomerengemische mittels MPLC zu trennen, allerdings findet hierbei keine Basislinientrennung statt und es ist sehr Zeitaufwendig und durch den großen Lösungsmittelverbrauch kostenintensiv. Außerdem konnten die fluorierten Homoallylalkohole 16b nicht mittels MPLC getrennt werden. Daher wurde versucht eine Diastereomerentrennung über eine enzymatische Hydrolyse oder Acylierung zu verwirklichen. Hierfür wurden jedoch bis dato noch keine geeigneten Bedingungen gefunden. Um den „Diol“-Weg doch noch für die Synthese der Lactone nutzen zu können, könnten weitere Untersuchungen zur enzymatisch kinetischen Racematspaltung durchgeführt werden.

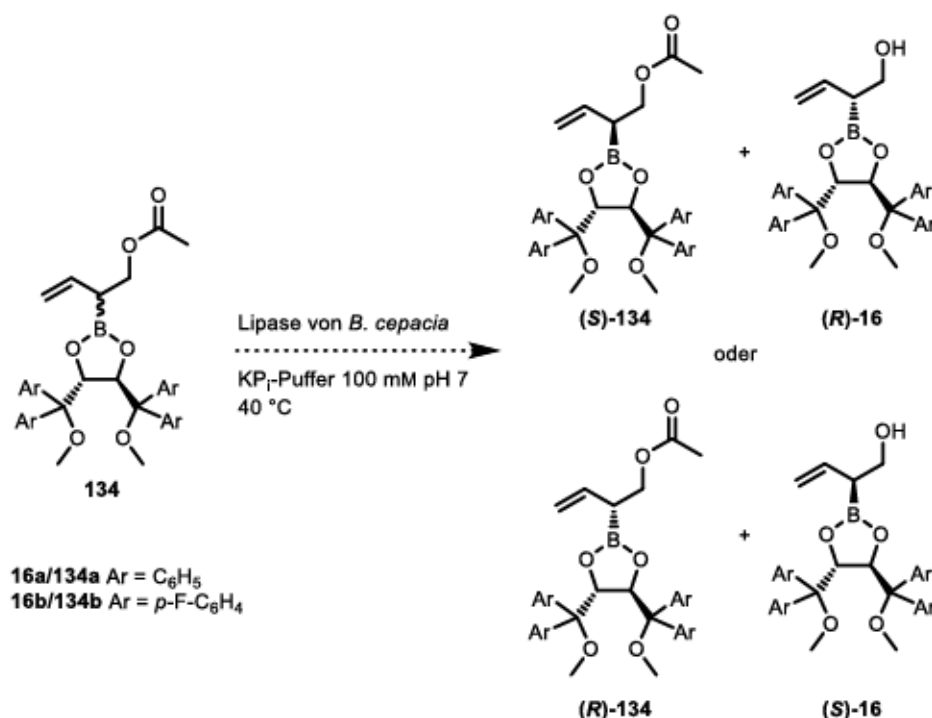
5.1.1 Anpassung der Versuchsbedingungen und genauere Betrachtung der Hydrolyse der acylierten Homoallylalkohole 134a und 134b

Bisher wurden bei der enzymatischen Hydrolyse der acetylierten Boronsäuren der Homoallylalkohole 134a und 134b nur unterschiedliche Lipasen und Esterasen getestet, jedoch die Versuchsbedingungen nicht geändert und an die Enzyme angepasst. Vor allem wurde nicht bei den verschiedenen Temperaturoptima der Enzyme gearbeitet, da die verwendeten Allylborreagenzien über einen längeren Zeitraum bei Temperaturen über 30 °C nicht stabil sind. Jedoch könnte trotzdem versucht werden die Hydrolyse beim Temperaturoptimum der Enzyme von 37 °C durchzuführen. Ebenfalls könnte anstatt einem 1:1 Verhältnis von organischer Phase zu wässriger Phase ein Überschuss an wässriger Phase eingesetzt werden, da dies die Hydrolyse begünstigen sollte. Sobald ein Enzym gefunden würde, welches Umsatz zeigt, sollte ein Lösungsmittelscreening durchgeführt werden, da die Lipasen über einen Oberflächenaktivierungsmechanismus verfügen und somit das verwendete Lösungsmittel eine große Rolle spielt (vgl. Kapitel 2.1.3).

Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass 19 h Reaktionszeit zu kurz waren und die Reaktion aufgearbeitet wurde, bevor diese überhaupt stattfand. Jedoch würden längere Reaktionszeiten diese Methode wieder unattraktiv machen, da nach einer schnellen und ökonomischeren Methode zur Trennung der Diastereomerengemische gesucht wurde. Allerdings sind bei enzymatischen Reaktionen mit Lipasen und Esterasen in der Literatur Reaktionszeiten von bis zu 288 h bekannt.^[167] Es besteht jedoch auch ein Zusammenhang zwischen der verwendeten Temperatur und der benötigten Reaktionszeit. Wenn höhere Temperaturen verwendet werden, um die Reaktionszeit zu verkürzen muss aber davon ausgegangen werden, dass die Reaktion mit einer schlechteren Diastereoselektivität verläuft.^[416]

Die Reaktion könnte z. B. unter den Bedingungen von Simon^[417] durchgeführt werden. Dieser führte die Hydrolyse mit CAL-B in 100 mM KPi -Puffer (pH 7.0) bei einer Temperatur von 40 °C durch (vgl. Schema 96). Die Aufarbeitung erfolgte dabei mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend wurde eine zusätzliche Extraktion mit 2 M Salzsäure durchgeführt, um dafür zu sorgen, dass die Produkte nicht deprotoniert in der wässrigen Phase vorliegen. Neben der CAL-B könnte unter diesen Bedingungen auch die Amano Lipase PS aus *Burkholderia cepacia* getestet werden, welche bisher nur für die Acylierung eingesetzt wurde, jedoch als Lipase auch die Hydrolyse katalysieren kann.



Schema 96: Hydrolyse der acetylierten Diastereomerengemische von 134a und 134b mit der Lipase *B. cepacia* zur kinetischen Racematspaltung unter den Bedingungen von Simon^[417].

5.1.2 Enzymatisch kinetische Racematspaltung im präparativen Maßstab

Bei weiteren Untersuchungen der enzymatischen Acylierung sollte die vermutete Inhibierung durch die Freisetzung von Acetaldehyd 140 als Nebenprodukt der Acylierung mit Vinylacetat 141 belegt werden und ein Weg gefunden werden diese aufzuheben. Die Reaktion sollte dabei mit beiden Substraten in einem Maßstab von 50 mg im biphasischen System unter den bisher verwendeten Reaktionsbedingungen wiederholt werden. Die Analyse sollte am besten sowohl mittels HPLC als auch mittels ¹³C-NMR-Spektroskopie durchgeführt werden, wobei das ¹³C-Spektrum nur als Orientierung dienen kann, weil die Signale der beiden Diastereomere sehr ähnlich chemische Verschiebungen im ¹H-NMR-Spektrum aufweisen und teilweise zusammenfallen. Einen Hinweis können jedoch die ¹³C-Signale für die Acetylgruppe bei 21.0 (CH₃) und 171.2 ppm (C=O) für die acylierten Allylboronsäureester 134a und 20.9 (CH₃) und 171.1 ppm (C=O) für die acetylierten Allylboronsäureester 134b bieten.

Durch einen Aktivitätstest der entsprechenden Enzyme mit *p*-Nitrophenolhexansäureester 136 in Gegenwart von Acetaldehyd 140 kann eine Acetaldehyd-basierte Inhibierung bewiesen werden. Ein Hinweis für die Inaktivierung des Enzyms in Gegenwart eines racemischen Gemisches ist die Tatsache, dass bei dem angereicherten Diastereomerengemisch 16a nur ein Umsatz zwischen 20 und 25 % mit einem *de* von 23 % erhalten wurde und das fluoridierte Diastereomerengemisch 16b nicht selektiv umgesetzt wurde. Bei den 50 mg Ansätzen sollte dafür nach der Reaktion das Produkt vom verbliebenen Startmaterial säulenchromatographisch getrennt werden und das racemische Startmaterial erneut einer enzymatischen Acylierung unterzogen werden und der Verlauf der Reaktion untersucht werden. Empfehlenswert wäre es in diesem Zug auch die verwendete Konzentration anzupassen und diese gegebenenfalls zu verringern. Wird weiterhin das racemische Diastereomerengemisch 16 selektiv umgesetzt, dann ist die Inhibierung des Enzyms durch die Konkurrenz der beiden Diastereomere in der Bindetasche des Enzyms bei einer zu hohen Substratkonzentration zu erklären.

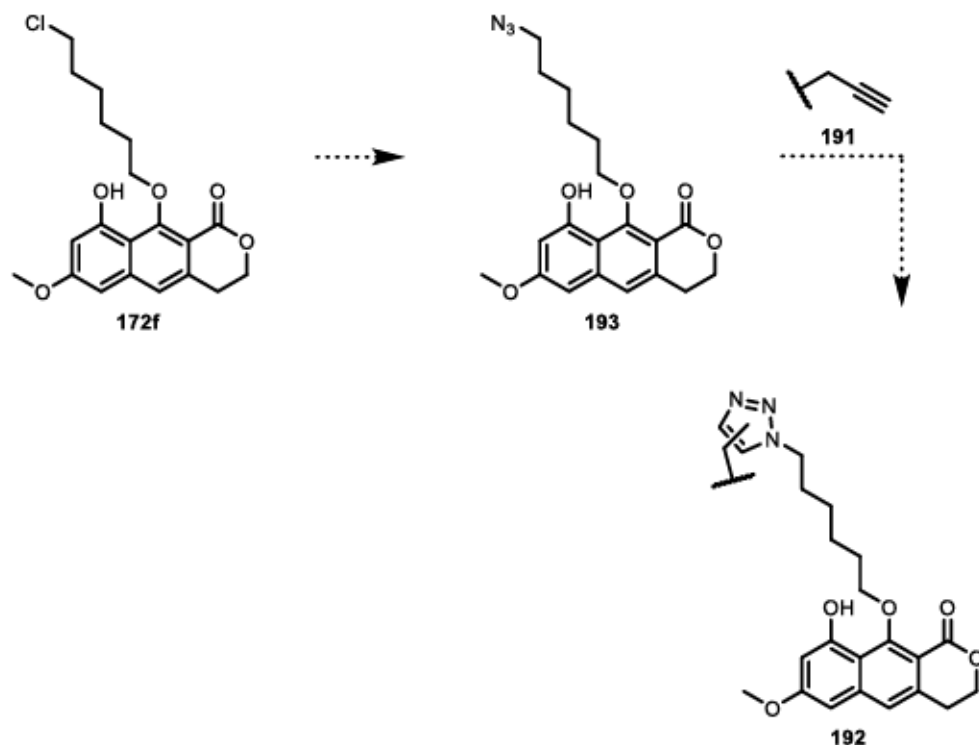
Um die erhaltenen Ergebnisse der enzymatischen Acylierung im präparativen Maßstab mit den Ergebnissen der Hydrolyse vergleichen zu können, sollte auch für die Acylierung ein Enzym- und Lösungsmittelscreening durchgeführt werden. Gegebenenfalls ist es durch die Verwendung eines anderen Enzyms oder Lösungsmittels auch möglich die fluoridierten Homoallylalkohole 16b selektiv umzusetzen. Wenn Vinylacetat 141 auch im präparativen Maßstab in der enzymatischen Acylierung als Acylierungsmittel verwendet werden soll muss hierfür ein geeignetes Lösungsmittel gefunden werden. Wegen der geringen Polarität könnte Toluol ein geeignetes Lösungsmittel hierfür sein.

5.2 Klick-Reaktion am Linker des funktionalisierten Naphthopyranons 172f

Bei der Funktionalisierung der Hydroxygruppen der Naphthopyranone 12 fiel die Wahl nicht zufällig auf einen 6-Chlorhexyl-Substituenten. Dieser wurde gewählt, da dieser als flexibler Linker über das endständige Chloratom für die Kupplung der Naphthopyranone an weitere Wirkstoffe oder Fluorophore genutzt werden kann.

Im ersten Schritt könnte hierzu in einer Azid-Substitution das Chloratom mit Natriumazid substituiert oder mit einem äquivalenten Azid-Donor zur Reaktion gebracht werden. Dieses könnte im Anschluss in einer Klick-Reaktion, z. B. einer *Azid-Alkin Huisgen* Cycloaddition,^[418] an ein Alkin 191 gekoppelt werden. In dieser Variante der Kupplung würde das Naphthopyranon über ein Triazol 192 mit dem am eingesetzten Alkin gebundenen Rest verbunden (vgl. Schema 97). Wenn es sich bei diesem Rest um ein Fluorophor (z. B. das grün fluoreszierende Protein GFP oder organische Fluorophore aus der Gruppe der Rhosamine oder Cyanine) handelt, würde ein Naphthopyranon-Fluoreszenzfarbstoff-Konjugat erhalten. Dieses könnte in *in vivo* Studien zur Lokalisation des Wirkstoffs verwendet werden und dadurch weitere Erkenntnisse über den Wirkmechanismus erhalten werden. Auch könnten über diesen Weg zwei putative Wirkstoffe miteinander gekoppelt werden. Ein Beispiel hierfür wäre Biotin. Außerdem kann auch eine weitere Funktionalisierung vorgenommen werden, um anschließend ein *pull down screening* zur Identifizierung potenzieller zellulärer Interaktionspartner der Naphthopyranone durchzuführen.

Durch die Bildung des Chlorhexylethers wurde jeweils eine Hydroxygruppe selektiv „blockiert“ und somit bietet sich die Möglichkeit die Struktur-Wirkungsbeziehung zwischen den Phenolen zu untersuchen.



Schema 97: Mögliche Funktionalisierung des Naphthopyranons 172f durch eine Azid-Substitution und eine nachfolgende *Azid-Alkin-Huisgen* Cycloaddition^[418].

5.3 Enzymatische oxidative Biarylkupplung der Naphthopyranone zum atropselektiven Aufbau der Homo-Dimere

Bis dato konnte kein Weg gefunden werden, um die dimeren Naphthopyranone 23 atropselektiv darzustellen. Über die Vanadium katalysierte oxidative Kupplung konnten zwar dimere Naphthopyranone 23 zugänglich gemacht werden, jedoch wurde die Achse dabei nicht selektiv aufgebaut. Wenn die stereogene Achse hingegen bereits vor der *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion isomerenrein aufgebaut wurde und die *Domino-Michael-Dieckmann*-Reaktion am dimeren Donor 178b durchgeführt wurde, so wurde nur das Monoadditionsprodukt 182 und nicht wie gewünscht das dimere Naphthopyranon 181 erhalten. Es muss also eine andere Methode gefunden werden, um die dimeren Naphthopyranone 23 atropselektiv zugänglich zu machen. Eine Möglichkeit wäre es die oxidative Kupplung enzymkatalysiert durchzuführen. *Zetzsche et al.*^[419] und *Molinaro et al.*^[420] veröffentlichten Cytochrom P450 katalysierte oxidative Biarylkupplungen. Dabei konnten sie die Produkte im Gram-Maßstab in guten Ausbeuten und Selektivitäten erhalten. Allerdings gilt es zu beachten, dass der Wildtyp nicht jedes Substrat gleich gut akzeptiert hat und

für gute Ausbeuten und Selektivitäten zuerst ein Protein-Engineering und ein anschließendes Screening durchgeführt werden musste. Aber vor allem Zetzsche *et al.*^[419] zeigten eindrucksvoll, dass ein relativ breites Substratspektrum an phenolischen Substraten für die Cytochrom P450 katalysierte oxidative Biarylkupplung verwendet werden kann, sodass durchaus die Möglichkeit besteht, dass auch die Naphthopyranone als Substrate von Cytochrom P450 akzeptiert werden. Da für die oxidative Kupplung die Hydroxygruppe in 7-Position frei vorliegen muss, wäre der Naturstoff Aschernaphthopyron A (179) eine mögliche Zielstruktur für die Synthese über diese Methode, da dieses sowohl in 7/7'-Position als auch in 9/9'- und 10/10'-Position eine freie Hydroxygruppe trägt. Das Startmaterial für die Cytochrom P450 katalysierte oxidative Biarylkupplung könnte analog zu den pentylsubstituierten Derivaten 23b dargestellt werden und im Anschluss mit Bortribromid global geschützt werden. Sollte die Cytochrom P450 katalysierte oxidative Biarylkupplung jedoch nicht in 6/6'-Position, sondern in 8/8'-Position stattfinden, würde anstelle von Aschernaphthopyron A (179) das Konstitutionsisomer Aschernaphthopyron B (194) erhalten werden (s. Abbildung 56). Beide Naturstoffe würden ein interessantes Synthesziel darstellen, da ihnen zum einen biologische Aktivität (antimalaria und Zytotoxizität gegen Krebszelllinien)^[343] nachgewiesen wurde und zum anderen ihre absolute Konfiguration noch nicht aufgeklärt ist.

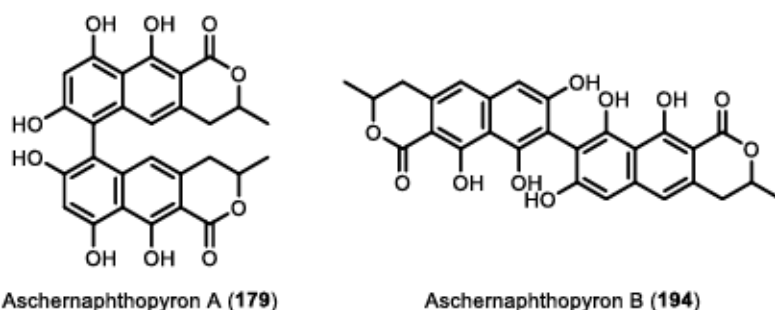


Abbildung 56: Aschernaphthopyron A (178) und B (193).

Eine weitere Möglichkeit der Synthese der dimeren Naphthopyranone 23 ist die enantioselective Phenolkupplung mit Hilfe von Laccasen. Diese wurde von Obermaier *et al.*^[421, 422] mit Naphthopyronen durchgeführt, welche den Naphthopyranonen strukturell sehr ähnlich sind, sodass die Wahrscheinlichkeit sehr groß ist, dass die Laccasen auch die Naphthopyranone als Substrate akzeptieren.

5.4 Totalsynthese von semi-Talaroderxin C (195) und Talaroderxin C (196)

Im August 2023 wurde von der Arbeitsgruppe Stadler die Isolierung von zwei neuen Naphthopyranonen aus den Pilzen *Polyphilus frankenii* und *Polyphilus sieberi* berichtet. Bei den isolierten Naturstoffen handelt es sich um semi-Talaroderxin C (195) und sein 6/6'-gekoppeltes Dimer Talaroderxin C (196). Außerdem wurde für Talaroderxin C (196) bereits eine Zytotoxizität gegenüber unterschiedlicher Krebszelllinien, sowie eine antibiotische Aktivität gegenüber

Bacillus subtilis und *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Semi-Talaroderxin C (195) hingegen wurde in den Assays zur biologischen Aktivität nicht getestet.^[423]

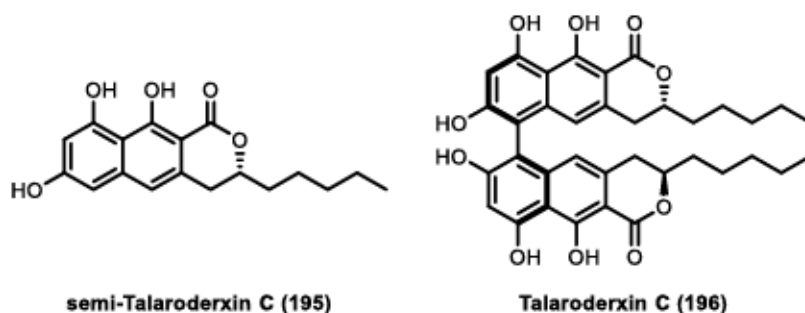
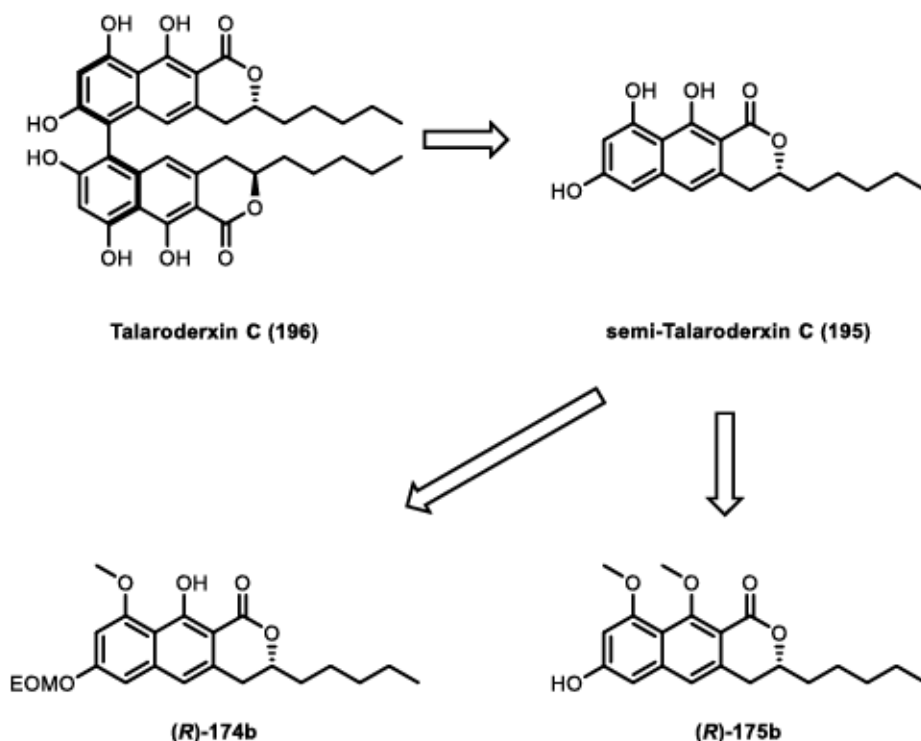


Abbildung 57: Strukturformeln der kürzlich isolierten Naphthopyranone semi-Talaroderxin C (195) und Talaroderxin C (196).

In der vorliegenden Arbeit wurde unwissentlich, durch die Wahl des pentyl-Substituenten in 3-Position, bereits ein Großteil der Totalsynthese von semi-Talaroderxin durchgeführt.



Schema 98: Mögliche Retrosynthese von semi-Talaroderxin C (195) und Talaroderxin C (196) ausgehend von den in dieser Arbeit dargestellten Naphthopyranonen (R)-174b und (R)-175b.

Für die Beendigung der Totalsynthese bestehen nun zwei Möglichkeiten. Es kann entweder ausgehend vom *Domino-Michael-Dieckmann*-Produkt (*R*)-174b eine säurekatalysierte Abspaltung der EOM-Schutzgruppe gefolgt von der Entschützung der Methoxy-Gruppe in 9-Position mit Hilfe von BBr₃ durchgeführt werden oder alternativ könnte das Startmaterial für die oxidative Kupplung (*R*)-175b, welches bereits in 7-Position entschützt ist, mittels BBr₃ zu semi-Talaroderxin C (195) umgesetzt werden. Für die Publikation einer Totalsynthese wäre jedoch der erste Weg zu bevorzugen, da die Einführung der Methoxy-Gruppe in 10-Position für die Synthese von semi-Talaroderxin C (195) nicht benötigt wird. Sollte die in Kapitel 5.3 beschriebene enzymatische, oxidative Kupplung mit Naphthopyranonen gelingen könnte diese ebenfalls angewendet werden um Talaroderxin C (196) ausgehend von semi-Talaroderxin C (195) darzustellen (vgl. Schema 98). Talaroderxin C (196) könnte des Weiteren als Diastereomerengemisch durch eine Spaltung der Methoxy-Gruppen des Dimers (3*R*,3'*R*)-23b synthetisiert werden und anschließend könnten die Diastereomere mittels HPLC getrennt werden und so der diastereomerenreine Naturstoff und ein Diastereomer erhalten werden.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Materialien und Methoden

6.1.1 Analytische Verfahren

6.1.1.1 ^1H -NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-Spektren der dargestellten Verbindungen wurden an den Spektrometern *Avance/DRX 300* (300 MHz) und *Avance/DRX 600* (600 MHz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Bei welcher Frequenz gemessen wurde, wird bei der Auswertung der Spektren jeweils angegeben. Die Substanzen wurden für die Messung in CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ oder MeOD der Firma *Deutero GmbH* gelöst. Die chemische Verschiebung δ der Signale ist als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm (parts per million) angegeben. Sie bezieht sich auf das Resonanzsignal des jeweiligen Lösungsmittels. Dies ist 7.26 ppm für CDCl_3 bzw. 2.50 ppm für $\text{DMSO}-d_6$ bzw. 4.89 und 3.30 ppm für MeOD . Zur Charakterisierung der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, dd = Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten nJ sind in Hertz (Hz) angegeben. Dabei entspricht n der Anzahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen. 2J (n = 2) gibt die geminale und 3J die vincinale Kopplung an. 4J entspricht einer Fernkopplung. Bei Fällen in denen die Kopplung nicht eindeutig bestimmt werden konnte wird von einer *J*-Kopplung gesprochen. Für die Zuordnung der Signale wurden die Atomkerne nummeriert und bei der Charakterisierung jeweils mit angegeben. Falls die Signale im aromatischen Bereich nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden diese als H-Ar angegeben. Im Falle von komplexeren Molekülen wurden ebenfalls 2D- ^1H - ^1H - oder ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektren (^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HMBC und ^1H - ^{13}C -HSQC) aufgenommen.

6.1.1.2 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die ^{13}C -NMR-Spektren der dargestellten Verbindungen wurden an den Spektrometern *Avance/DRX 300* (75 MHz) und *Avance/DRX 600* (151 MHz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur gemessen. Bei welcher Frequenz gemessen wurde, wird bei der Auswertung der Spektren jeweils angegeben. Alle Spektren sind ^1H -breitbandentkoppelt und zur eindeutigen Zuordnung der Signale zu den Kernen wurden bei unbekannten Substanzen noch ^1H - ^{13}C -HMBC- und ^1H - ^{13}C -HSQC-Spektren aufgenommen. Die Substanzen wurden für die Messung in CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ oder MeOD der Firma *Deutero GmbH* gelöst. Auch bei ^{13}C -NMR-Spektren wird die chemische Verschiebung δ in ppm angegeben. Sie bezieht sich auf das Resonanzsignal des Lösungsmittels (CDCl_3 (t) = 77.0 ppm, $\text{DMSO}-d_6$ (hept.) = 39.5 ppm, MeOD (hept.) = 49.0 ppm). Die Zuordnung erfolgte ebenfalls durch Nummerierung der Kerne. Falls die Signale im aromatischen Bereich nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden diese als C-Ar bzw. CH-Ar angegeben.

6.1.1.3 Massenspektrometrie (MS)

Die Massenspektren wurden auf dem Gerät *1100 MSD* der Firma *Hewlett-Packard* mittels Elektronensprayionisation aufgenommen. Dabei betrug die Energie für die Elektronenstoßionisation 70 eV und als Trägergas diente Helium. Zudem wurden Massenspektren an einem *expression®* Spektrometer der Firma *Advion* aufgenommen. Angegeben werden jeweils die physikalischen Masse/Ladungsverhältnisse (*m/z*-Werte) der Molekül- und Fragment- bzw. Radikationen und in eckigen Klammern die Fragmentzuordnung.

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

6.1.1.4 Infrarotspektroskopie (IR)

Mit dem Infrarotspektrometer *Spectrumtwo* der Firma *Perkin Elmer* wurden IR-Spektren mit abgeschwächter Totalreflexion (ATR, *attenuated total reflection*) aufgenommen. Die Absorptionsbanden wurden in der Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} angegeben.

6.1.1.5 Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs *P8000 Serie* der Firma *A. Krüss Optronic* bestimmt. Es wurde mit Hilfe einer Natriumdampflampe bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589 \text{ nm}$ in einer 0.5 dm oder 1 dm langen Küvette (*d*) bei 20 °C gemessen. Gemäß nachfolgender Gleichung wurden die angegebenen spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^T$ berechnet:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha_{589.3} \cdot 100}{c \cdot d}$$

$\alpha_{589.3}$: gemessener Wert

c: Konzentration der Probenlösung in g/100 mL

d: Küvettenlänge in dm

Die jeweiligen Konzentrationen und das verwendete Lösungsmittel wurden entsprechend angegeben.

6.1.1.6 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktgerät *B-540* der Firma *Büchi* und einem Temperaturinkrement von 2 °C/min bestimmt und werden unkorrigiert angegeben.

6.1.2 Chromatographische Verfahren

6.1.2.1 Säulenchromatographie

Für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Firma *Macherey Nagel* mit einer Korngrößenverteilung von 40–63 μm (230–400 mesh ATM) als stationäre Phase verwendet. Für säurelabile Produkte wurde desaktiviertes Kieselgel verwendet. Hierfür wurde durch die Zugabe von 2 % Triethylamin zum Laufmittel das Kieselgel entsäuert. Nach dem Packen der Säule wurde diese mit dem 1.1-fachen des Säulenvolumens an neutralem Laufmittel gespült, um das Triethylamin auszuwaschen. Als mobile Phase wurden Gemische aus Essigsäureethylester und Petrolether, *n*-Pentan (*n*-PeH) und Diethylether (Et_2O), Petrolether und Dichlormethan (CH_2Cl_2), Essigsäureethylester und Dichlormethan, Ethanol (EtOH) und Dichlormethan verwendet. Die verwendeten Mischungsverhältnisse und Gemische, sowie die Verwendung von Additiven sind jeweils in den Synthesevorschriften vermerkt.

6.1.2.2 Dünnschichtchromatographie (DC)

Soweit es möglich war wurden alle Reaktionsverläufe mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dazu wurden DC-Fertigplatten der Firma *Macherey-Nagel* – Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F 254 auf Polyester verwendet. Die Substanzen wurden dabei entweder durch Fluoreszenzauslöschung bei 254 nm oder durch Derivatisierung mittels Tauchreagenzien und anschließender Hitzeentwicklung sichtbar gemacht. Dazu wurde folgendes Tauchreagenz verwendet:

Tabelle 9: Färbereagenzien für die Dünnschichtchromatographie.

Färbereagenz	Zusammensetzung	
Cer-Molybdän-Lösung (PMA Dip)	1 g	$\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$
	2.5 g	Phosphormolybdänsäure
	8.5 mL	konz. H_2SO_4
	92 mL	H_2O
Kaliumpermanganat-Lösung (KMnO_4 Dip)	3 g	KMnO_4
	20 g	K_2CO_3
	5 mL	5 % (w/v) NaOH
	300 mL	H_2O
Dinitrophenylhydrazin-Lösung (DNP Dip)	12 g	2,4-Dinitrophenylhydrazin
	60 mL	konz. H_2SO_4
	80 mL	H_2O
	200 mL	EtOH
Vanillin-Lösung	8.6 g	Vanillin
	200 mL	EtOH
	2.5 mL	konz. H_2SO_4

Wenn ein Tauchreagenz zur Detektion verwendet wurde ist dies in den Synthesevorschriften angegeben.

6.1.2.3 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Für die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse von UV-aktiven Verbindungen wurde eine analytische HPLC-Trennung durchgeführt. Dazu wurde das *Dionex HPLC*-System bei 25 °C verwendet.

Wenn Substanzgemische mittels präparativer Säulenchromatographie nicht getrennt werden konnten, wurden diese einer HPLC-Trennung unterzogen. Semipräparative HPLC-Trennungen wurden mittels präparativem *Dionex HPLC*-System oder in der Umkehrphase mittels *Jasco HPLC*-System bei 25 °C durchgeführt. Die verwendeten Säulen für die analytischen und semipräparativen HPLC-Trennungen werden in Tabelle 10 aufgeführt und die verwendeten Trennparameter (Säule, Lösungsmittel und Flussrate) in der jeweiligen Synthesevorschrift zu den Verbindungen angegeben.

Tabelle 10: Verwendete Säulen für HPLC-Trennungen bzw. *ee*-Bestimmungen.

Säule	Firma	ID (a = analytisch, p = präparativ)
HyperClone 5 µm ODS (C-18)	<i>Phenomenex</i>	124 x 4 mm (a), 250 x 10 mm (p)
Chiralcel 5 µm OD-H	<i>Daicel</i>	250 x 4.6 mm (a)
Lux 5 µm Amylose-1	<i>Phenomenex</i>	250 x 4.6 mm (a)
Chiralpak 5 µm IC	<i>Daicel</i>	250 x 4.6 mm (a)

6.1.2.4 Gaschromatographie (GC)

Wenn eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nicht an der HPLC möglich war, wurden diese am Gaschromatographen *TRACETM GC* der Firma *Thermo Fisher Scientific* durchgeführt. Die verwendeten Säulen werden in Tabelle 11 aufgeführt. Welche Trennparameter (Säule, Trägergas und Flussrate) verwendet wurden, wird bei den jeweiligen Synthesevorschriften und den dazugehörigen Charakterisierungen angegeben.

Tabelle 11: Verwendete Säulen für die *ee*-Bestimmung mittels GC.

Säule	Firma	ID
FS-Lipodex G	<i>Macherey & Nagel</i>	25 m x 0.25 mm
CP-Chirasil-DEX CB	<i>Agilent</i>	25 m x 0.25 mm
Hydrodex-β3P	<i>Macherey & Nagel</i>	25 m x 0.25 mm

6.1.3 Präparative Methoden und Reagenzien

6.1.3.1 Chemikalien

Ausgangsmaterialien und Feinreagenzien wurden von den Firmen *Sigma Aldrich Co*, *Alfa Aesar GmbH & Co KG*, *Fluka*, *Carl Roth GmbH & Co KG*, *TCI Europe* und *Merck KGaA* bezogen. Die Einwaage erfolgte an den Labor- und Feinwaagen.

Das kommerziell erhältliche Viriditoxin (15) wurde von AdipoGen® (Cas: 1381782-08-6; Lot A00757) bezogen. Diese isolieren Viriditoxin (15) aus dem Pilz *Aspergillus* sp. Die Arbeitsgruppe Teusch/Proksch hingegen isoliert Viriditoxin (15) aus *Cladosporium cladosporioides*. Dieser Pilz wurde aus dem Sediment eines hypersalinen Sees in Ägypten isoliert und auf einem festen Reismedium kultiviert. Die Pilzkultur wurde nach 35 Tagen mit Essigsäureethylester extrahiert. Viriditoxin (15) wurde dann aus dem Rohextrakt durch Flüssig-Flüssig-Trennung, Vakuum-Flüssig-Chromatographie, Säulenchromatographie und Umkehrphasen-HPLC gereinigt. Um eine unerwünschte Metabolisierung oder Isomerisierung auszuschließen wurde Viriditoxin (15) in kleinen gefriergetrockneten Aliquoten aufbewahrt und erst unmittelbar vor der Verwendung in DMSO gelöst.^[365, 424]

6.1.3.2 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln

Dichlormethan, THF, Diethylether und Toluol konnten über eine Lösungsmittelreinigungsanlage SPS-800 der Firma MBraun frisch vor der Verwendung unter Stickstoff abgefüllt werden. Aceton, Ethanol und Methanol wurden zur Absolutierung mit aktiviertem Molekularsieb 4 Å versetzt, wobei Ethanol vorher über CaH₂ destilliert wurde. Pyridin und Triethylamin sind bereits absolutiert kommerziell erhältlich. Die Lösungsmittel PE (40–60 °C), EE, Aceton, *n*-Pentan, Et₂O und CH₂Cl₂ wurden vor der Verwendung destilliert. Das Eindampfen aller Lösungsmittel wurde destillativ an den Rotationsverdampfern bei einer Badtemperatur von 40 °C, wenn nicht anders angegeben, und je nach Lösungsmittel variierendem Unterdruck durchgeführt. Demineralisiertes Wasser wurde durch Filtration durch einen Wasservollentsalzer erhalten.

6.1.3.3 Präparative Methoden

Alle Reaktionen, bei denen absolute (abs.) Lösungsmittel eingesetzt wurden, wurden unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter Stickstoff-Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Glasgeräte wurden dazu unter Vakuum ausgeheizt und anschließend mit Schutzgas befüllt. Die Zugabe von Chemikalien erfolgte entweder unter Schutzgasgegenstrom oder bei Flüssigkeiten durch Zuspitzen über ein Septum.

Alle Reaktionen wurden mit Hilfe eines Magnetrührkerns gerührt.

Für die Kältebäder wurden Gemische aus Trockeneis/Aceton (–78 °C), Trockeneis/Acetonitril (–40 °C), Eis/NaCl (–20 °C bzw. –10 °C) oder Eis/Wasser (0 °C) verwendet.

6.2 Synthesevorschriften

6.2.1 Synthese der Lactone

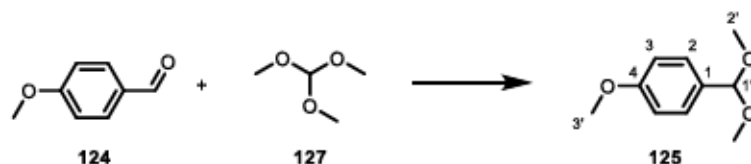
6.2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift A: Acetylierung der Homoallylkohole 16

Zu einer Lösung aus 1.00 Äq. des entsprechenden Homoallylkohols 16 in abs. Pyridin (15 mL/mmol Homoallylkohol) wurden 0.09 Äq. 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) zugegeben und im Anschluss 1.42 Äq. Essigsäureanhydrid (135) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei 21 °C gerührt und der Reaktionsfortschritt per DC verfolgt. Anschließend wurde die Reaktion mit Wasser verdünnt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 M HCl neutralisiert. Danach wurde mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

6.2.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift B: *Ghosez*-Cyclisierung

Bei –78 °C wurden über einen Zeitraum von 15 Minuten tropfenweise 1.20 Äq. *n*BuLi (2.5 M in *n*-Hexan) zu einer Lösung aus 1.20 Äq. des OBO-Sulfonesters 20 und 16.0 Äq. 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) in abs. THF (2.50 mL/mmol Oxiran) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf –20 °C erwärmt. Anschließend wurden über 60 min 1.00 Äq. des entsprechenden Oxirans 19 hinzugegeben und die Reaktionslösung währenddessen auf 0 °C erwärmt. Über Nacht wurde die Reaktionslösung bei 21 °C gerührt, bevor sie erneut auf 0 °C gebracht und 3 M H₂SO₄ (9.00 mL/mmol Oxiran) zugegeben wurde. Nachdem für 5 min bei dieser Temperatur gerührt wurde, wurde für 1 h bei 21 °C gerührt. Im Anschluss wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Zwischenprodukt wurde in abs. CH₂Cl₂ (4.50 mL/mmol Oxiran) gelöst und 0.40 Äq. *p*-Toluolsulfonsäure (*p*TsOH·H₂O azeotrop getrocknet mit abs. Toluol) hinzugegeben und für 48 h bei 21 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung auf –10 °C gekühlt und 1.50 Äq. Triethylamin zugegeben. Nach 10 min wurden 1.20 Äq. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zugegeben und für 2 h bei 21 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

6.2.1.3 Darstellung von 1-Dimethoxymethyl-4-methoxybenzol (125)



Es wurden 37.0 mL (305 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Methoxybenzaldehyd (124) und 38.4 mL (350 mmol, 1.15 Äq.) Orthoameisensäuretrimethylester (127) in 120 mL MeOH gelöst. Im Stickstoffgegenstrom wurden 1.50 g Ionentauscher Amberlyst® 15 (1.00 g pro 200 mmol *p*-Methoxybenzaldehyd) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 h zum Rückfluss erhitzt, wobei nach ca. 10 min eine Rosafärbung der Reaktionslösung auftrat. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ionentauscher abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine fraktionierte Destillation bei 7 mbar gereinigt. Es wurden 51.7 g (284 mmol, 93 %) des Acetals 125 als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[372, 425]

Sdp. = 113 °C (7 mbar)

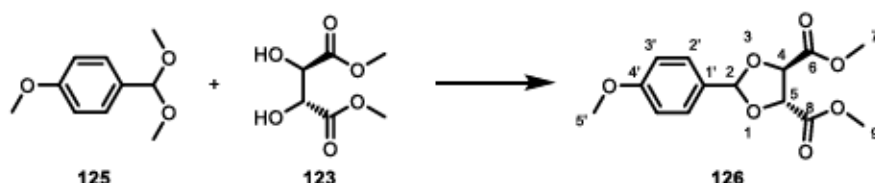
Lit.^[425]: 118 °C (10 mmHg).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 3.31 (s, 6H, 2'-H), 3.81 (s, 3H, 3'-H), 5.35 (s, 1H, 1'-H), 6.86–6.93 (m, 2H, 3-H), 7.33–7.41 (m, 2H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 52.7 (C-2'), 55.4 (C-3'), 103.2 (C-1'), 113.7 (C-3), 128.1 (C-2), 130.6 (C-4), 159.9 (C-1).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): *m/z*: 151.2 [C₉H₁₁O₂]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2937, 2833, 1684, 1599, 1578, 1511, 1313, 1248, 1215, 1160, 1100, 1051, 1032, 982, 831, 597.

6.2.1.4 Darstellung von (4*R*,5*R*)-Dimethyl-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat (126)

In 110 mL abs. Toluol wurden 41.3 g (232 mmol, 0.94 Äq.) L-(+)-Weinsäuredimethylester (123), 45.0 g (247 mmol, 1.00 Äq.) 1-Dimethoxymethyl-4-methoxybenzol (125) und 42.5 mg (0.25 mmol, 0.1 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter ständigem

Rühren bei einer Badtemperatur von 135 °C einer Destillation unterzogen. Sobald der Umsatz vollständig war (ca. 22 mL MeOH wurden abdestilliert), wurde das gelbe Gemisch auf 21 °C abgekühlt und mit 20.0 mL CH₂Cl₂ versetzt und mit einem Überschuss an Kaliumcarbonat unter Rühren neutralisiert. Das Rohprodukt wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wurde mit Petrolether überschichtet und über Nacht im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. Der Feststoff wurde aus einem Gemisch aus PE/CH₂Cl₂ (50:50) umkristallisiert, wobei unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet werden muss, um eine oxidative Abspaltung der Schutzgruppe zu verhindern. Das zweiphasige Gemisch wurde unter vermindertem Druck vom CH₂Cl₂ befreit und im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. Es wurden 64.5 g (218 mmol, 94 %) Acetal 126 als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[373, 375, 377]

$R_f = 0.26$ (PE/EE 75:25, UV).

Smp.: 71 °C

Lit.^[373]: 71 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 3.81 (s, 3H, 5'-H), 3.83 (s, 3H, 7-H oder 9-H), 3.86 (s, 3H, 7-H oder 9-H), 4.84 (d, ³J_{5,4} = 4.0 Hz, 1H, 5-H), 4.96 (d, ³J_{4,5} = 4.0 Hz, 1H, 4-H), 6.09 (s, 1H, 2-H), 6.88–6.94 (m, 2H, 3'-H), 7.48–7.53 (m, 2H, 2'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 52.9 (C-7 oder C-9), 53.0 (C-7 oder C-9), 55.4 (C-5'), 77.2 (C-5), 77.5 (C-4), 106.9 (C-2), 113.9 (C-3'), 128.9 (C-2'), 132.1 (C-Ar.), 161.1 (C-Ar.), 169.7 (C-6 oder C-8), 170.3 (C-6 oder C-8).

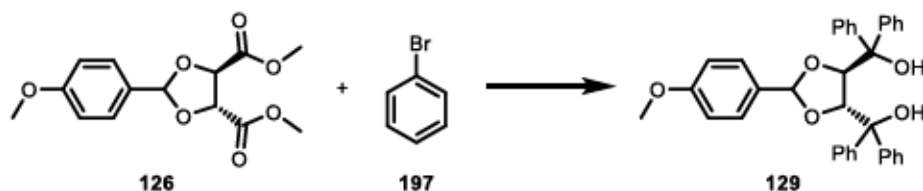
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z : 319.1 [$M+Na$]⁺, 615.2 [$2M+Na$]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3489, 2957, 1742, 1682, 1598, 1512, 1438, 1248, 1217, 1161, 1095, 1025, 976, 833, 597.

$[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

Lit.^[373]: $[\alpha]_D^{20} = -21.0^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃).

6.2.1.5 Darstellung von [(4*R*,5*R*)-2-(4'-Methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4,5-diyl]bis(diphenylmethanol) (129)



Es wurden 24.1 g (0.99 mol, 10.0 Äq.) Magnesium und 140 mL abs. Et₂O vorgelegt und 104 mL (156 g, 0.99 mol, 10.0 Äq.) Brombenzol (196) in 140 mL abs. Et₂O vorsichtig hinzugegossen und die Reaktion für 1 h refluxiert. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und

eine Lösung aus 29.4 g (0.10 mol, 1.00 Äq.) Acetal 126 in 180 mL abs. THF vorsichtig hinzutropft und 18 h bei 21 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 500 mL Et₂O verdünnt und erneut auf 0 °C abgekühlt. Das überschüssige Magnesium wurde mit einer wässrigen NH₄Cl-Lösung zersetzt. Die erhaltene Lösung wurde mit konz. HCl neutralisiert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Diol 129 wurde als gelber Schaum erhalten und ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

6.2.1.6 Darstellung von (4*R*,5*R*)-4,5-Bis(methoxydiphenylmethyl)-2-(4'-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (130)



Das Diol 129 wurde in 250 mL Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und nach der Zugabe von 40.0 g (1.00 mol, 10.0 Äq.) Natriumhydroxid für eine halbe Stunde gerührt. Danach wurden 62.3 mL (1.00 mol, 10.0 Äq.) Methyljodid hinzugegeben und die Reaktion für 17 h bei 21 °C gerührt. Anschließend wurde das überschüssige Methyljodid durch die Zugabe von 70.0 mL Ethanol entfernt. Nach 30-minütigem Rühren bei 21 °C wurde das Reaktionsgemisch mit 750 mL Essigsäureethylester sowie 750 mL Wasser verdünnt. Die organische Phase wurde vier Mal mit 500 mL Wasser und einmal mit 500 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Methylether 130 wurde als gelber Schaum erhalten und ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

6.2.1.7 Darstellung von (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-1,4-dimethoxy-1,1,4-tetraphenylbutan-2-yl 4-methoxybenzoat (131)

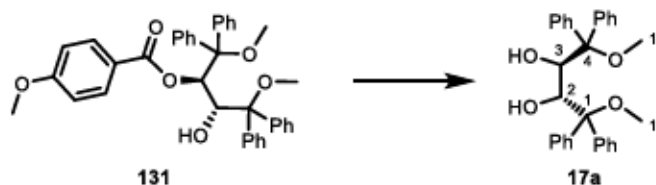


Zu einer Lösung des Methylethers 130 in einem CH₂Cl₂/Wasser-Gemisch (17:1) wurden 27.2 g (120 mmol, 1.20 Äq.) DDQ portionsweise hinzugegeben und für 3 h bei 21 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung mit 300 mL CH₂Cl₂ verdünnt und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1.00 L halbgesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂

(3 x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Ester **131** wurde als oranger Schaum erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.25$ (PE/EE 90:10, UV).

6.2.1.8 Darstellung von (2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (**17a**)



Zu einer Suspension aus 7.59 g (200 mmol, 2.00 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 200 mL abs. Et_2O wurde bei 0 °C eine Lösung aus Ester **131** in 200 mL abs. Et_2O zugetropft und für 20 h bei 21 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch mit 180 mL Et_2O verdünnt. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wurde vorsichtig bei 0 °C mit 10 mL Wasser (tropfenweise Zugabe über einen Zeitraum von 40 min), 19.0 mL 15 %iger Natriumhydroxid-Lösung und 20 mL Wasser gequenchet. Die Lösung wurde filtriert und der Filterkuchen mit Et_2O gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wurde auf Celite® immobilisiert und säulenchromatographisch (PE/EE 97:3) gereinigt. Es wurden 17.6 g (38.7 mmol, 39 % über vier Stufen) Diol **17a** als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[373, 375, 377]

$R_f = 0.5$ (PE/EE 85:15, UV).

Smb.: 75–78 °C

Lit.^[373]: 76–79 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.74 (s, 2H, OH), 3.16 (s, 6H, 1'-H), 4.71 (d, $^3J_{2-3}$ = 2.6 Hz, 2H, 2-H + 3-H), 7.20–7.33 (m, 16H, H-Ar.), 7.41–7.45 (m, 4H, H-Ar.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 53.6 (C-1'), 71.3 (C-2 + C-3), 85.4 (C-1 + C-4), 127.3 (CH-Ar.), 127.4 (CH-Ar.), 127.9 (CH-Ar.), 128.0 (CH-Ar.), 128.2 (CH-Ar.), 128.9 (CH-Ar.), 141.4 (C-Ar.), 142.8 (C-Ar.).

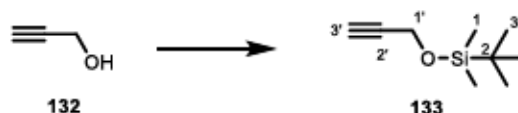
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_4 + \text{NH}_4^+$: 472.2482 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$; Gef.: 472.2478 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3359, 3058, 3025, 2824, 1733, 1492, 1448, 1174, 1080, 1007, 756, 698.

$[\alpha]_D^{20} = 67.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Lit.^[373]: $[\alpha]_D^{20} = 59.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

6.2.1.9 Darstellung von *tert*-Butyldimethyl(prop-2'-in-1'-yloxy)silan (133)



Zu einer Lösung aus 12.0 mL (208 mmol, 1.00 Äq.) Propargylalkohol (132) in 200 mL abs. CH_2Cl_2 wurden portionsweise 15.6 g (228 mmol, 1.10 Äq.) Imidazol hinzugegeben. Anschließend erfolgte bei 0 °C die portionsweise Zugabe von 31.3 g (208 mmol, 1.00 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h bei 21 °C gerührt. Anschließend wurde mit 100 mL Wasser gewaschen und die wässrige Phase drei Mal mit 100 mL *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung, sowie 100 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 32.9 g (193 mmol, 93 %) des TBS-geschützten Propargylalkohols 133 als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[426]

$R_f = 0.13$ (EE, UV).

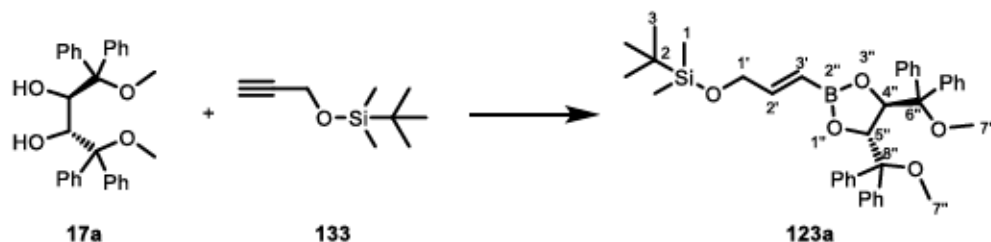
^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.13 (s, 6H, 1-H), 0.91 (s, 9H, 3-H), 2.39 (t, $^4J_{3',1'} = 2.4$ Hz, 1H, 3'-H), 4.31 (d, $^4J_{1',3'} = 2.4$ Hz, 2H, 1'-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.1 (C-1), 18.4 (C-2), 25.9 (C-3), 51.7 (C-1'), 73.0 (C-3'), 82.6 (C-2').

GC-MS (EI, negativ-Ion, 70 eV): m/z : 187.3 [$M+\text{OH}$] $^-$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2958, 2929, 2856, 1459, 1363, 1256, 1098, 1002, 833, 788, 658, 625.

6.2.1.10 Darstellung von ((*E*)-4-((4''*R*,5''*R*)-4'',5''-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1'',3'',2''-dioxaborolan-2''-yl)but-2'-en-1'-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (123a)



Es wurden 5.40 mL (53.2 mmol, 2.42 Äq.) frisch destilliertes Cyclohexen in 45.0 mL frisch destilliertem 1,2-Dimethoxyethan (DME) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 2.80 mL (26.6 mmol, 1.21 Äq.) Boran-Dimethylsulfid-Komplex hinzugegeben, wobei sich nach 10 Minuten ein farbloser Niederschlag gebildet hat. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C und anschließend für 1 h bei 21 °C gerührt. Danach wurden 4.54 g (26.6 mmol, 1.21 Äq.) TBS-geschützter Propargylalkohol 133 zugegeben, wobei es zu Gasentwicklung kam und die Lösung aufklarte. Nachdem 1 h bei 21 °C gerührt wurde, wurden 4.00 g (53.2 mmol, 2.42 Äq.) Trimethylaminoxid-Dihydrat (TMAO) innerhalb von 5 min portionsweise hinzugegeben und für 1 h bei 21 °C gerührt. Im Anschluss wurden 10.0 g (22.0 mmol, 1.00 Äq.) Diol 17a, gelöst in 30.0 mL DME, hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für drei Tage bei 21 °C gerührt. Darauf folgend wurde das Reaktionsgemisch mit 40.0 mL Et₂O verdünnt und anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 x 25.0 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 25.0 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach dreifacher säulenchromatographischer Reinigung (1. PE/EE 98:2, 2. PE/CH₂Cl₂ 70:30, 3. *n*-PeH/Et₂O 95:5) wurden 9.03 g (14.2 mmol, 65 %) des Boronsäureesters 123a als farbloser Schaum erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[370, 379, 427]

R_f = 0.25 (*n*-PeH/Et₂O 95:5, UV).

Smb.: 70–73 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = −0.00 (s, 6H, 1-H), 0.86 (s, 9H, 3-H), 3.00 (s, 6H, 7''-H), 4.06–4.10 (m, 2H, 1'-H), 5.32 (dt, ³J_{3',2'} = 17.9 Hz, ⁴J_{3',1'} = 2.1 Hz, 1H, 3'-H), 5.34 (s, 2H, 4''-H + 5''-H), 6.25 (dt, ³J_{2',3'} = 17.9 Hz, ³J_{2',1'} = 3.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.25–7.36 (m, 20H, H-Ar.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = −5.2 (C-1), 18.6 (C-2), 26.1 (C-3), 52.0 (C-7''), 64.7 (C-1'), 77.9 (C-4'' + C-5''), 83.6 (C-6'' + C-8''), 115.6 (C-3'), 127.3 (CH-Ar.), 127.4 (CH-Ar.), 127.5 (CH-Ar.), 127.6 (CH-Ar.), 127.7 (CH-Ar.), 127.9 (CH-Ar.), 128.7 (CH-Ar.), 129.8 (CH-Ar.), 129.9 (CH-Ar.), 141.3 (C-Ar.), 141.7 (C-Ar.), 151.8 (C-2').

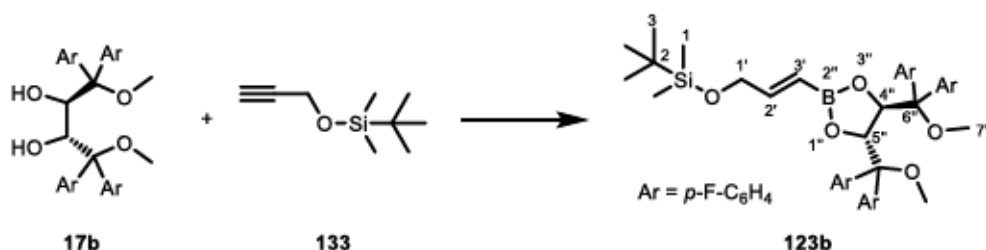
GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z : 673.2 $[M+K]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064, 2955, 2930, 2852, 1645, 1498, 1447, 1340, 1252, 1177, 1077, 1034, 835, 758, 700, 637.

$[\alpha]_D^{20} = -59.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Lit^[427]: $[\alpha]_D^{20} = -60.2$ ($c = 2.60$, CHCl_3).

6.2.1.11 Darstellung von $\{[(E)-4-((4''R,5''R)-4'',5''\text{-Bis(bis(p-fluorphenyl)(methoxy)methyl)-1'',3'',2''\text{-dioxaborolan-2''-yl)but-2'-en-1'-yl]oxy}\}$ (*tert*-butyl)dimethylsilan (123b)



Es wurden 4.20 mL (41.4 mmol, 2.42 Äq.) frisch destilliertes Cyclohexen in 45.0 mL frisch destilliertem DME gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 2.20 mL (20.7 mmol, 1.21 Äq.) Boran-Dimethylsulfid-Komplex hinzugegeben, wobei sich nach 10 Minuten ein farbloser Niederschlag gebildet hat. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C und anschließend für 1 h bei 21 °C gerührt. Danach wurden 3.50 g (20.7 mmol, 1.21 Äq.) TBS-geschützter Propargylalkohol 133 zugegeben, wobei es zu Gasentwicklung kam und die Lösung aufklarte. Nachdem 1 h bei 21 °C gerührt wurde, wurden 4.60 g (41.4 mmol, 2.42 Äq.) TMAO innerhalb von 5 min portionsweise hinzugegeben und für 1 h bei 21 °C gerührt. Im Anschluss wurden 9.00 g (17.1 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Fluoridiol 17b, gelöst in 30.0 mL DME, hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für drei Tage bei 21 °C gerührt. Darauffolgend wurde das Reaktionsgemisch mit 40.0 mL Et₂O verdünnt und anschließend mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 x 25.0 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 25.0 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach dreifacher säulenchromatographischer Reinigung (1. PE/EE 98:2, 2. PE/CH₂Cl₂ 70:30, 3. *n*-PeH/CH₂Cl₂ 95:5) wurden 8.10 g (11.4 mmol, 67 %) des Boronsäureesters 123b als farbloser Schaum erhalten.

$R_f = 0.25$ (*n*-PeH/Et₂O 95:5, UV).

Smb.: 70–73 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.01 (s, 6H, 1-H), 0.87 (s, 9H, 3-H), 3.00 (s, 6H, 7''-H), 4.10 (dd, ³*J*_{1,2} = 3.6 Hz, ⁴*J*_{1,3} = 2.1 Hz, 2H, 1'-H), 5.18 (s, 2H, 4''-H + 5''-H), 5.33 (dt, ³*J*_{3,2} = 17.9 Hz,

$^4J_{3,1} = 2.1$ Hz, 1H, 3'-H), 6.27 (dt, $^3J_{2,3} = 17.9$ Hz, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, 1H, 2'-H), 6.97 (dt, $^3J_{H-Ar,F} = 29.5$ Hz, $^4J_{H-Ar,F} = 8.7$ Hz, 8H, H-Ar.), 7.27–7.30 (m, 8 H, H-Ar.).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.2 (C-1), 18.6 (C-2), 26.0 (C-3), 51.9 (C-7"), 64.6 (C-1'), 77.7 (C-4" + C-5"), 82.8 (C-6"), 114.5 (d, $^2J_{C-Ar,F} = 21.2$ Hz, CH-Ar.), 114.7 (C-3'), 114.9 (d, $^2J_{C-Ar,F} = 21.2$ Hz, CH-Ar.), 130.1 (d, $^3J_{C-Ar,F} = 8.9$ Hz, CH-Ar.), 131.5 (d, $^3J_{C-Ar,F} = 8.0$ Hz, CH-Ar.), 136.8 (d, $^4J_{C-Ar,F} = 3.2$ Hz, C-Ar.), 137.0 (d, $^4J_{C-Ar,F} = 3.3$ Hz, C-Ar.), 152.7 (C-2'), 161.4 (d, $^1J_{C-Ar,F} = 9.6$ Hz, C-Ar.), 163.1 ($^1J_{C-Ar,F} = 8.6$ Hz, C-Ar.).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z : 375.1 [$M+2\text{Na-H}$] $^{2+}$.

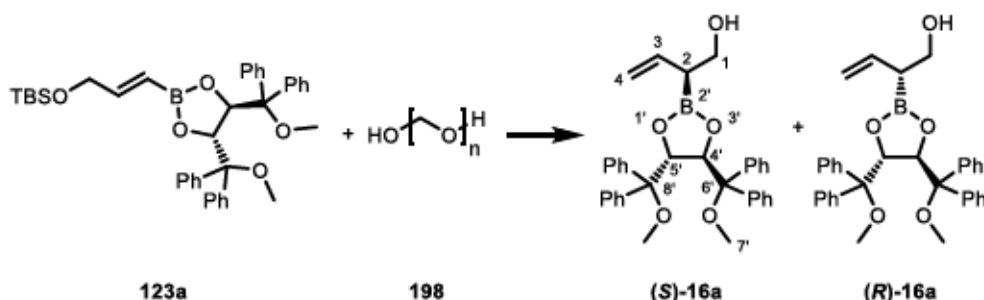
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{BF}_4\text{O}_5\text{Si}+\text{NH}_4^+$: 724.3247 [$M+\text{NH}_4$] $^+$; Gef.: 724.3248 [$M+\text{NH}_4$] $^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2958, 2929, 2856, 1645, 1605, 1504, 1363, 1340, 1233, 1166, 1075, 1025, 833, 782, 574.

$[\alpha]_D^{20} = -50.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

6.2.1.12 Darstellung von (R)- und (S)-2-[(4'R,5'R)-4',5'-

Bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-but-3-en-1-ol [(R)-16a und (S)-16a]



Zu 500 mg (0.80 mmol, 1.00 Äq.) Boronsäureester 123a wurden 106 mg (1.20 mmol, 1.50 Äq.) frisch umkristallisiertes Tetrahydroxydiboron (10.0 g Tetrahydroxydiboron wurden für 2 h in 40.0 mL Dioxan gerührt, filtriert, mit 10.0 mL Wasser gewaschen und anschließend für 5 h an der Luft getrocknet) zugegeben und die Reaktanden bei 21 °C in 5.00 mL eines DMSO/Acetonitril-Gemischs (1:1) gelöst. Anschließend wurden 47.3 mg (1.60 mmol, 2.00 Äq.) Paraformaldehyd (198) hinzugegeben und die so erhaltene Suspension auf 4 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 1.35 mL (13.3 mg, 0.07 mmol, 0.09 Äq.) einer *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat-Stammlösung [0.01 g/mL in DMSO/Acetonitril (1:1)] hinzugefügt und für 10 min im Schüttler bei 800 rpm geschüttelt. Im Anschluss wurden 175 μL (17.5 mg, 0.04 mmol, 0.05 Äq.) Tetrakis(acetonitril)palladium(II)tetrafluorborat-Stammlösung (0.10 g/mL in abs. Acetonitril) hinzugegeben, wobei es zu einer Rotfärbung kam und das Gemisch wurde für 18 h bei 4 °C im

Schüttler bei 800 rpm geschüttelt. Nach vollständigem Umsatz wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-PeH/Et₂O 80:20) wurde das Diastereomerenmischung 16a (1.6:1) als farblos Schaum erhalten. Die Diastereomere wurden mit Hilfe der MPLC (Säule: 'Lacy', PE/EE 93:7) getrennt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[370, 380, 381]

$R_f = 0.08$ (*n*-PeH/Et₂O 80:20, UV).

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z : 557.3 $[M+\text{Na}]^+$, 573.2 $[M+\text{K}]^+$.

HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 99.98:0.02, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm): (*S*): $t_R = 40.3$ min, (*R*): $t_R = 50.3$ min.

(*S*)-16a:

Smb.: 59.2–63.3 °C

Lit.^[380]: 65–75 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.65 (td, $^3J_{2,1} = 8.6$ Hz, $^3J_{2,1} = 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.00 (s, 6H, 7'-H), 3.27 (dd, $^2J_{1,1} = 10.8$ Hz, $^3J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, 1-H), 3.39 (dd, $^2J_{1,1} = 10.8$ Hz, $^3J_{1,2} = 5.6$ Hz, 1H, 1-H), 4.82 (dt, $J = 17.2$ Hz, $^2J_{4,4} = 1.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.89 (dd, $J = 10.3$ Hz, $^2J_{4,4} = 1.7$ Hz, 1H, 4-H), 5.34 (s, 2H, 4'-H + 5'-H), 5.35–5.41 (m, 1H, 3-H), 7.14–7.36 (m, 20H, CH-Ar.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 34.0 (C-2), 51.8 (C-7'), 62.1 (C-1), 77.8 (C-4' + C-5'), 83.4 (C-6' + C-8'), 116.3 (C-4), 127.5 (CH-Ar.), 127.7 (CH-Ar.), 127.9 (CH-Ar.), 128.5 (CH-Ar.), 129.7 (CH-Ar.), 135.4 (C-3), 141.0 (C-Ar.), 141.1 (C-Ar.).

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2938, 1494, 1446, 1373, 1344, 1232, 1198, 1075, 1031, 1012, 966, 907, 757, 730, 698, 636, 611, 577, 482.

$[\alpha]_D^{20} = -134.7$ ($c = 0.75$, CHCl₃)

Lit.^[380]: $[\alpha]_D^{20} = -134.7$ ($c = 1.02$, CHCl₃).

(*R*)-16a:

Smb.: 61.8–64.3 °C

Lit.^[380]: 64–74 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.66 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.01 (s, 6H, 7'-H), 3.33 (qd, $J = 10.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 2H, 1-H), 4.84 (dt, $^3J_{4,3} = 17.2$ Hz, $^2J_{4,4} = 1.6$ Hz, 1H, 4-H), 4.91 (dt, $^3J_{4,3} = 10.3$ Hz, $^2J_{4,4} = 1.3$ Hz, 1H, 4-H), 5.35 (s, 2H, 4'-H + 5'-H), 5.50 (ddd, $^3J_{3,4} = 17.2$ Hz, $^3J_{2,4} = 10.4$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, 3-H), 7.27–7.37 (m, 20H, CH-Ar.).

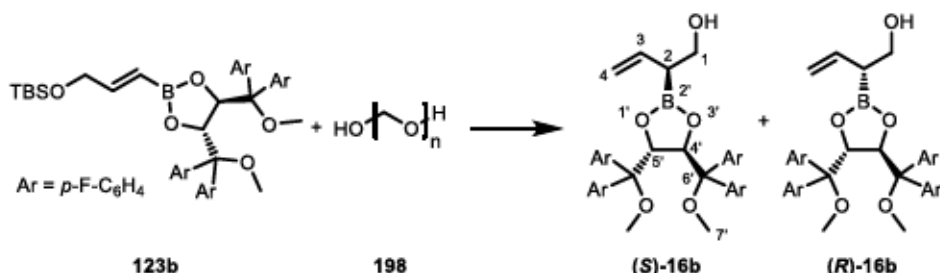
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 33.7 (C-2), 51.9 (C-7'), 62.0 (C-1), 78.0 (C-4' + C-5'), 83.5 (C-6' + C-8'), 115.8 (C-4), 127.6 (CH-Ar.), 127.6 (CH-Ar.), 127.8 (CH-Ar.), 128.0 (CH-Ar.), 128.6 (CH-Ar.), 129.8 (CH-Ar.), 135.7 (C-3), 141.1 (C-Ar.), 141.2 (C-Ar.).

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2938, 1494, 1446, 1373, 1343, 1232, 1197, 1075, 1032, 1013, 966, 908, 757, 731, 699, 636, 612, 577, 483.

$[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ ($c = 0.75$, CHCl_3)

Lit.^[380]: $[\alpha]_D^{20} = -133.1^\circ$ ($c = 1.12$, CHCl_3).

6.2.1.13 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-2-((4'*R*,5'*R*)-4',5'-Bis[di(*p*-fluorphenyl)methoxymethyl]-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl)-but-3-en-1-ol [(*R*)-16b und (*S*)-16b]



Zu 500 mg (0.70 mmol, 1.00 Äq.) Boronsäureester **123b** wurden 95.1 mg (1.10 mmol, 1.50 Äq.) frisch umkristallisiertes Tetrahydroxydiboron (10.0 g Tetrahydroxydiboron wurden für 2 h in 40.0 mL Dioxan gerührt, filtriert, mit 10 mL Wasser gewaschen und anschließend für 5 h an der Luft getrocknet) zugegeben und die Reaktanden bei 21 °C in 5 mL eines DMSO/Acetonitril-Gemischs (1:1) gelöst. Anschließend wurden 42.5 mg (1.40 mmol, 2.00 Äq.) Paraformaldehyd (**198**) hinzugegeben und die so erhaltene Suspension auf 4 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 1.21 mL (11.4 mg, 0.06 mmol, 0.09 Äq.) einer *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat-Stammlösung [0.01 g/mL in DMSO/Acetonitril (1:1)] hinzugefügt und für 10 min im Schüttler bei 800 rpm geschüttelt. Im Anschluss wurden 158 μL (15.8 mg, 0.035 mmol, 0.05 Äq.) Tetrakis(acetonitril)palladium(II)tetrafluorborat-Stammlösung (0.10 g/mL in abs. Acetonitril) hinzugegeben, wobei es zu einer Rotfärbung kam und das Gemisch wurde für 18 h bei 4 °C im Schüttler bei 800 rpm geschüttelt. Nach vollständigem Umsatz wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-PeH/Et₂O 80:20) wurde das Diastereomerengemisch **16b** (1:1) als farbloser Schaum erhalten. Eine Trennung der Diastereomere mittels MPLC war nicht möglich.

$R_f = 0.19$ (*n*-PeH/Et₂O 80:20, UV).

Smb.: 71–76 °C (Diastereomerengemisch).

GC-MS (EI, negativ-Ion, 70 eV): m/z : 605.4 [$M-H$][−].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{BF}_4\text{O}_5 + \text{NH}_4^+$: 624.2539 [$M + \text{NH}_4$]⁺; Gef.: 624.2545 [$M + \text{NH}_4$]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3589, 2946, 2839, 1611, 1498, 1380, 1222, 1160, 1087, 1025, 833, 811, 743, 602, 574.

HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 99.98:0.02, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 205 nm):
(*S*)/(*R*): t_R = 44.5 min und 46.1 min.

Diastereomer 1:

^1H -NMR (CDCl₃, 600 MHz): 1.51 (m, 1H, OH), 1.67 (m, 1H, 2-H), 3.00 (s, 6H, 7'-H), 3.35 (m, 2H, 1-H), 4.87 (m, 1H, 4-H), 4.96 (m, 1H, 4-H), 5.18 (s, 2H, 4'-H + 5'-H), 5.40 (ddd, J = 17.1 Hz, J = 10.3 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, 3-H), 6.98–7.31 (m, 16H, H-Ar.).

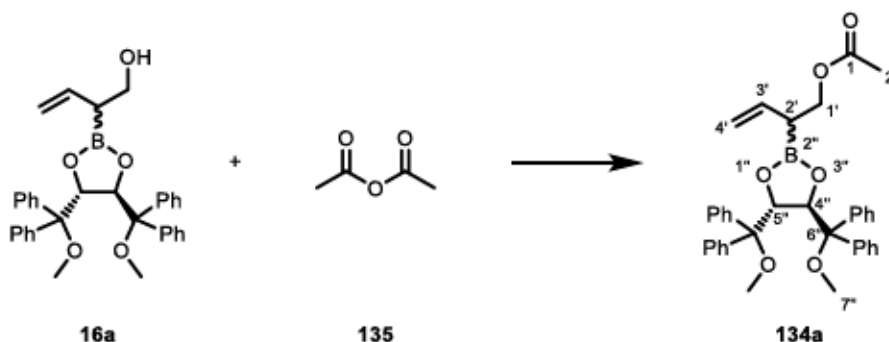
^{13}C -NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 34.3 (C-2), 51.8 (C-7'), 61.8 (C-1), 77.8 (C-4' + C-5'), 82.6 (C-6'), 114.5 (d, $^2J_{\text{C-Ar,F}}$ = 20.9 Hz, CH-Ar.), 114.9 (d, $^2J_{\text{C-Ar,F}}$ = 21.0 Hz, CH-Ar.), 116.5 (C-4), 130.0 (d, $^3J_{\text{C-Ar,F}}$ = 7.9 Hz, C-Ar.), 131.3 (d, $^3J_{\text{C-Ar,F}}$ = 8.1 Hz, C-Ar.), 135.0 (C-3), 135.2 (d, $^4J_{\text{C-Ar,F}}$ = 17.4 Hz, CH-Ar.), 136.5 (CH-Ar.), 161.4 (d, $^1J_{\text{C-Ar,F}}$ = 7.0 Hz, C-Ar.), 163.0 (d, $^1J_{\text{C-Ar,F}}$ = 6.2 Hz, C-Ar.).

Diastereomer 2:

^1H -NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.51 (m, 1H, OH), 1.67 (m, 1H, 2-H), 3.00 (s, 6H, 7'-H), 3.35 (m, 2H, 1-H), 4.87 (m, 1H, 4-H), 4.96 (m, 1H, 4-H), 5.18 (s, 2H, 4'-H + 5'-H), 5.47 (ddd, J = 17.2 Hz, J = 10. Hz, J = 8.4 Hz, 1H, 3-H), 6.98–7.31 (m, 16H, H-Ar.).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 34.3 (C-2), 51.8 (C-7'), 61.8 (C-1), 77.8 (C-4' + C-5'), 82.6 (C-6'), 114.5 (d, $^2J_{\text{C-Ar,F}}$ = 20.9 Hz, CH-Ar.), 114.9 (d, $^2J_{\text{C-Ar,F}}$ = 21.0 Hz, CH-Ar.), 116.5 (C-4), 130.0 (d, $^3J_{\text{C-Ar,F}}$ = 7.9 Hz, C-Ar.), 131.3 (d, $^3J_{\text{C-Ar,F}}$ = 8.1 Hz, C-Ar.), 135.0 (C-3), 135.2 (d, $^4J_{\text{C-Ar,F}}$ = 17.4 Hz, CH-Ar.), 136.5 (CH-Ar.), 161.4 (d, $^1J_{\text{C-Ar,F}}$ = 7.0 Hz, C-Ar.), 163.0 (d, $^1J_{\text{C-Ar,F}}$ = 6.2 Hz, C-Ar.).

6.2.1.14 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-2-[(4''*R*,5''*R*)-4',5'-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1'',3'',2''-dioxaborolan-2'-yl]-but-3'-en-1'-ylacetat [(*R*)-134a und (*S*)-134a]⁵



Die Allylboronsäureester **134a** wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A hergestellt. Dazu wurden 500 mg (0.94 mmol, 1.00 Äq.) des nicht MPLC getrennten Allylboronsäureesters **16a** mit 10.3 mg (0.08 mmol, 0.09 Äq.) DMAP und 126 μ L (1.33 mmol, 1.42 Äq.) Essigsäureanhydrid (**135**) umgesetzt. Es wurden 522 mg (0.91 mmol, 96 %) Diastereomerengemisch **134a** als glasartiger farbloser Feststoff erhalten. Weitere Reinigungsschritte waren nicht von Nöten.

R_f = 0.41 (*n*-Pe/Et₂O 80:20, UV).

Smp. = 62 °C (Diastereomerengemisch).

Die Diastereomere konnten bis dato nicht getrennt werden, weshalb keine eindeutige Trennung und Zuordnung der NMR-Signale möglich ist.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.80 (mc, 1H, 2'-H), 1.86 (s, 3H, 2-H), 3.00 (s, 6H, 7''-H), 3.83 (mc, 2H, 1'-H), 4.77 (mc, 1H, 4'-H), 4.83 (mc, 1H, 4'-H), 5.32 und 5.33 (s, 2H, 4''-H + 5''-H), 5.36 (mc, 1H, 3'-H), 5.46 (ddd, J = 17.7 Hz, J = 10.4 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 3-H), 7.24–7.36 (m, 20H, CH-Ar.).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 21.0 (C-2), 31.0 (C-2'), 51.9 (C-7''), 63.6 und 63.9 (C-1'), 77.8 (C-4'' + C-5''), 83.3 (C-6''), 114.7 und 115.3 (C-4'), 127.4 (CH-Ar.), 127.6 (CH-Ar.), 127.8 (CH-Ar.), 128.4 (CH-Ar.), 129.7 (CH-Ar.), 135.1 und 135.3 (C-3'), 135.3 (C-Ar.), 171.2 (C-1).

HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 99.98:0.02, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 205 nm): (*S*)/(*R*): t_R = 16.8 min und 17.9 min.

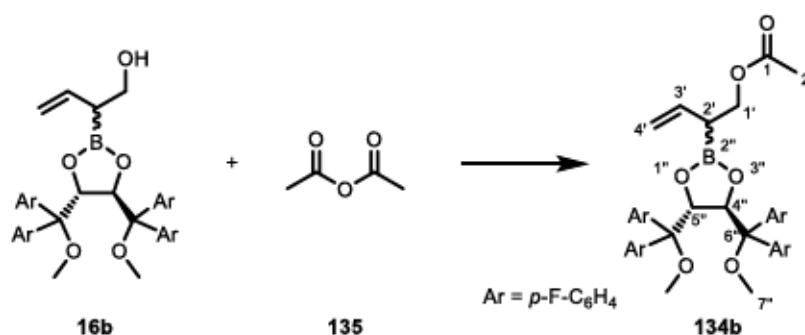
⁵ Durchgeführt von Alexandra Stan

GC-MS (EI, positiv-Ion, 70 eV): m/z : 599.6 $[M+Na]^+$.

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $C_{36}H_{37}O_6+NH_4^+$: 594.3021 $[M+NH_4]^+$; Gef.: 594.3030 $[M+NH_4]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059, 2969, 2946, 2822, 1740, 1498, 1374, 1340, 1239, 1092, 1036, 968, 901, 754, 715, 656, 613.

6.2.1.15 Darstellung von (R)- und (S)-2-((4''R,5''R)-4'',5''-Bis(di(p-fluorphenyl)methoxymethyl)-1'',3'',2''-dioxaborolan-2'-yl)-but-3-en-1'-ylacetat [(R)-134b und (S)-134b]



Die Allylboronsäureester **134b** wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A hergestellt. Dazu wurden 500 mg (0.82 mmol, 1.00 Äq.) Allylboronsäureester **16b** mit 9.10 mg (70 μ mol, 0.09 Äq.) DMAP und 111 μ L (1.17 mmol, 1.42 Äq.) Essigsäureanhydrid **135** umgesetzt. Es wurden 528 mg (0.81 mmol, 99 %) Diastereomerengemisch **134b** als glasartiger, farbloser Feststoff erhalten. Weitere Reinigungsschritte waren nicht von Nöten.

R_f = 0.46 (n -Pe/Et₂O 80:20, UV).

Smp. = 57 °C (Diastereomerengemisch).

Die Diastereomere konnten bis dato nicht getrennt werden, weshalb keine eindeutige Trennung und Zuordnung der NMR-Signale möglich ist.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.82 (mc, 1H, 2'-H), 1.88 (s, 3H, 2-H), 3.00 (s, 6H, 7''-H), 3.84 (mc, 2H, 1'-H), 4.80 (mc, 1H, 4'-H), 4.87 (mc, 1H, 4'-H), 5.16 und 5.17 (s, 2H, 4''-H + 5''-H), 5.36 (ddd, ²J_{3',3''} = 17.1 Hz, J = 10.3 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, 3'-H), 5.47 (ddd, ²J_{3',3''} = 17.7 Hz, J = 10.4 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 3'-H), 6.97–7.31 (m, 16H, H-Ar).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 20.9 (C-2), 30.1 (C-2'), 51.9 (C-7''), 63.5 und 63.7 (C-1'), 78.0 (C-4'' + C-5''), 82.7 (C-6''), 114.5 (d, ³J_{C-Ar,F} = 6.1 Hz, CH-Ar), 114.7 (d, ³J_{C-Ar,F} = 6.1 Hz, CH-Ar), 115.2 und 115.8 (C-4'), 130.1 (d, ²J_{C-Ar,F} = 7.7 Hz, CH-Ar), 131.5 (d,

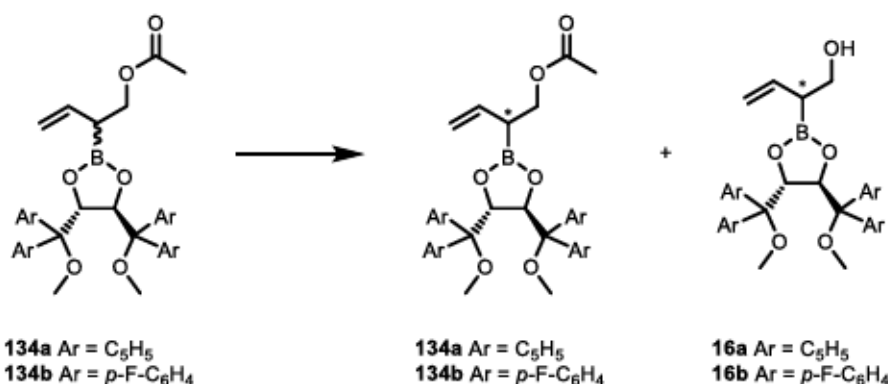
$^2J_{C-Ar,F} = 7.7$ Hz, CH-Ar.), 134.7 und 134.9 (C-3'), 136.6 (d, $^4J_{C-Ar,F} = 3.2$ Hz, C-Ar.), 161.5 (d, $^1J_{C-Ar,F} = 3.9$ Hz, C-Ar.), 163.2 (d, $^1J_{C-Ar,F} = 3.9$ Hz, C-Ar.), 171.1 (C-1).

HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 99.98:0.02, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm): (*S*)/(*R*): $t_R = 14.0$ min und 14.9 min.

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $C_{36}H_{33}BF_4O_6 + NH_4^+$: 666.2645 $[M+NH_4]^+$; Gef.: 666.2659 $[M+NH_4]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3076, 2963, 2834, 1735, 1611, 1509, 1459, 1368, 1233, 1154, 1081, 1019, 963, 918, 828, 737, 597, 557.

6.2.1.16 Allgemeine Arbeitsvorschrift C: Enzymatische Hydrolyse⁵



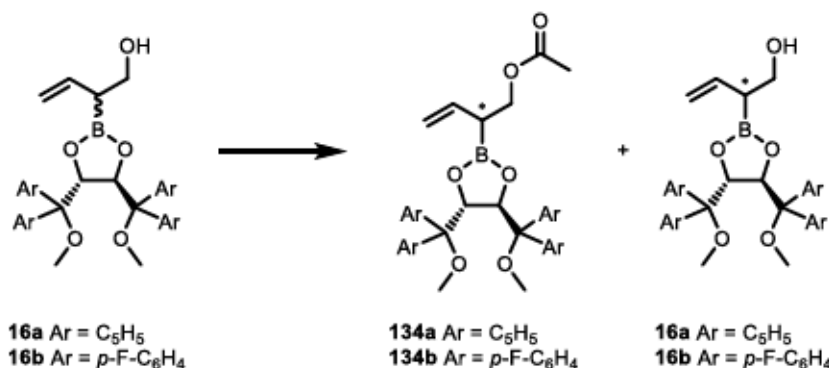
In Anlehnung an eine Vorschrift von Rieche^[170] wurde für die enzymatische Hydrolyse 1.00 mg (1.00 μ mol) Ester 134 in 1.5 mL Mikroreaktionsgefäßen mit 500 μ L *n*-Heptan und 500 μ L KP_i-Puffer (100 mM, pH 7) versetzt. Dabei betrug die Substratkonzentration in der organischen Phase 2 mg/mL (3.50 mM). Es wurden jeweils 9.00 mg Enzym hinzugegeben und bei 30 °C und 1200 rpm geschüttelt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels HPLC auf einer chiralen stationären Phase.

Die Reaktionen wurden in definierten Zeitabständen abgebrochen, mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Probe in *n*-Heptan erneut gelöst.

6.2.1.16.1 Enzymscreening für die Hydrolyse

Für das Enzymscreening zur hydrolytischen enzymatischen Racematspaltung wurden die Reaktionen nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift C durchgeführt. Dazu wurden jeweils 8.00 mg Enzym eingesetzt und die Reaktionen wurden nach 19 h abgebrochen. Anschließend wurde über die HPLC-Chromatogramme der Umsatz verglichen, um anhand der gezeigten Selektivitäten und Geschwindigkeiten das geeignetste Enzym zu eruiieren.

Jedoch konnte bei keinem der verwendeten Enzyme Umsatz zum primären Alkohol 16 festgestellt werden.

6.2.1.17 Allgemeine Arbeitsvorschrift D: Enzymatische Acylierung⁵

In Anlehnung an eine Vorschrift von Martins^[168] und den Reaktionsbedingungen von Kazlauskas^[157] wurden die enzymatischen Acylierungen durchgeführt. Dafür wurden 500 μ L oder 1.00 mL einer Substratlösung mit einer Konzentration von 4.00 mg/mL (7.50 mM) Homoallylalkohol **16** in *n*-Heptan in einem 1.5 mL Mikroreaktionsgefäß mit 125 U Amano Lipase PS aus *Burkholderia cepacia* versetzt. Anschließend wurden 3.00 μ L (30.0 μ mol, 4.00 $\text{\AA}$ q.) Vinyl- oder Isopropenylacetat, sowie je nach Art der Reaktionsführung zusätzlich 100 μ L KP₇-Puffer (100 mM, pH 7) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 30 °C und 1200 rpm geschüttelt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels HPLC.

6.2.1.17.1 Acylierung im organischen System

Für die enzymatische Racematspaltung durch Acylierung im organischen System wurden die Reaktionen nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift D mit *n*-Heptan als Lösungsmittel durchgeführt. Dazu wurden 1.00 mL Ansätze für 3, 8, 24 und 42 h bei 30 °C und 1200 rpm geschüttelt. Zur Aufarbeitung wurde durch MgSO₄ filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Für die Acylierung mit Vinylacetat (**141**) am Allylboronsäureester **16a** wurde ein Umsatz von 20–25 %, sowie eine Selektivität für das Diastereomer (*S*)-**16a** detektiert. Allerdings verlief die Reaktion für die Allylboronsäureester **16b** sehr unzuverlässig, weshalb kein Umsatz bestimmt wurde, und auch eine Selektivität konnte nicht erkannt werden. Bei der Verwendung von Isopropenylacetat (**142**) anstatt Vinylacetat (**141**) konnte kein Umsatz verzeichnet werden.

6.2.1.17.2 Acylierung im biphasischen System

Für die enzymatische Racematspaltung durch Acylierung im biphasischen System wurden die Reaktionen nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift D in *n*-Heptan durchgeführt und 100 μ L KP₇-Puffer (100 mM, pH 7) hinzugegeben. Dazu wurden die Ansätze für 4, 8, 24 und 42 h bei 30 °C und 1200 rpm geschüttelt. Zur Aufarbeitung wurde durch MgSO₄ filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

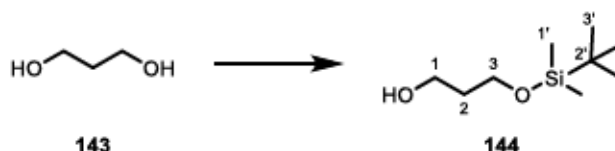
Für die Acylierung mit Vinylacetat (**141**) am Allylboronsäureester **16a** wurde ein Umsatz von 20–25 %, sowie eine Selektivität für das Diastereomer (*S*)-**16a** detektiert. Allerdings verlief die

Reaktion für die Allylboronsäureester **16b** sehr unzuverlässig, weshalb kein Umsatz bestimmt wurde, und auch eine Selektivität konnte nicht erkannt werden. Bei der Verwendung von Isopropenylacetat (**142**) anstatt Vinylacetat (**141**) konnte kein Umsatz verzeichnet werden.

In Tabelle 12 wurden alle eingesetzten Enzyme, sowie die Ergebnisse der durchgeführten kinetisch enzymatischen Racematspaltungen zusammengefasst.

Tabelle 12: Auflistung der verwendeten Enzyme in der kinetischen Racematspaltung von **16** bzw. **13a**, sowie deren Umsätze und Selektivitäten.

Enzym	Anbieter	Spezifische		Umsatz	Selektivität
		Aktivität	Reaktion		
		[$\mu\text{mol}/(\text{min}\cdot\text{mg})$]			
CAL-B	Novozymes	0.64	Hydrolyse	nein	nein
Lipase aus <i>Mucor javanicus</i>	Sigma- Aldrich	2.13	Hydrolyse	nein	nein
Lipase aus <i>Candida cylindracea</i>	Fluka	10.11	Hydrolyse	nein	nein
Lipase aus <i>Candida rugosa</i>	Sigma- Aldrich	21.42	Hydrolyse	nein	nein
Lipase aus <i>Candida rugosa</i> (immob.)	Sigma- Aldrich	—	Hydrolyse	nein	nein
Lipase (Hog pancreas) (immob.)	Fluka	3.17	Hydrolyse	nein	nein
Esterase (Porcine liver)	Sigma- Aldrich	333.5	Hydrolyse	nein	nein
Amano Lipase PS (<i>B.cepacia</i>)	Sigma- Aldrich	24.9	Acylierung mit Vinylacetat	ja	ja, für 16a nein, für 16b
Amano Lipase PS (<i>B.cepacia</i>)	Sigma- Aldrich	24.9	Acylierung mit Isopropenyl acetat	nein	nein

6.2.1.18 Darstellung von 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propan-1-ol (144)

Es wurden 1.11 g (27.9 mmol, 1.00 Äq.) Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl) in 60.0 mL abs. THF gelöst und bei 21 °C tropfenweise 2.00 mL (27.9 mmol, 1.00 Äq.) Propan-1,3-diol (143) zugegeben. Nach 45-minütigem Rühren wurden bei 0 °C portionsweise 4.20 g (27.9 mmol, 1.00 Äq.) TBSCl zugegeben. Nach 1 h Rühren bei 21 °C wurde solange Wasser zugegeben, bis die Gasentwicklung aussetzte.

Die milchig weiße Reaktionslösung wurde mit 60.0 mL Et₂O verdünnt und mit 100 mL 10 %iger wässriger Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Et₂O (2 x 60.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 80:20) und es wurden 5.37 g (28.2 mmol, quant.) des TBS-geschützten Alkohols 144 als farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[390]

R_f = 0.31 (PE/EE 80:20, PMA).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, 1'-H), 0.90 (s, 9H, 3'-H), 1.78 (p, ³J = 5.5 Hz, 2H, 2-H), 2.57 (dq, ²J = 10.8 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1H, 1-OH), 3.80 (q, ³J = 5.3 Hz, 2H, 1-H), 3.83 (t, ³J = 5.6 Hz, 2H, 3-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 (C-1'), 18.3 (C-2'), 26.0 (C-3'), 34.3 (C-2), 62.6 (C-1), 63.1 (C-3).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₉H₂₂O₂Si+H⁺: 191.1462 [M+H]⁺; Gef.: 191.1465 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3360, 2929, 2857, 1472, 1388, 1361, 1255, 1085, 960, 833, 774, 662.

6.2.1.19 Darstellung von 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal (18c)

Zu einer Lösung aus 5.40 g (28.4 mmol, 1.00 Äq.) TBS-geschütztem Alkohol 144 in 130 mL abs. CH₂Cl₂ und 130 mL Carbonat-Puffer (pH 8.6) wurden 338 mg (2.84 mmol, 0.10 Äq.) KBr hinzugegeben. Das Zwei-Phasen-System wurde auf 0 °C gekühlt und 44.3 mg (0.28 mmol,

0.01 Äq.) TEMPO hinzugegeben. Danach wurden 34.0 mL einer 10 %igen NaClO-Lösung mit 130 mL Carbonat-Puffer (pH 8.6) verdünnt und ebenfalls auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde diese Lösung zur Reaktionslösung gegeben und bis zum vollständigen Umsatz bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle, ~1 h, wenn der volle Umsatz erreicht ist, gibt es einen Farbwechsel von orange zu leicht gelb). Die Reaktion wurde mit 35.7 mL gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung gequencht und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 15.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (35.0 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (35.0 mL) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt (Badtemperatur: 30 °C maximal, Minimaldruck: 100 mbar). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-PeH/Et₂O 95:5). Es wurden 3.00 g (15.9 mmol, 56 %) des Aldehyds **18c** als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[390]

$R_f = 0.25$ (*n*-PeH/Et₂O 95:5, DNP).

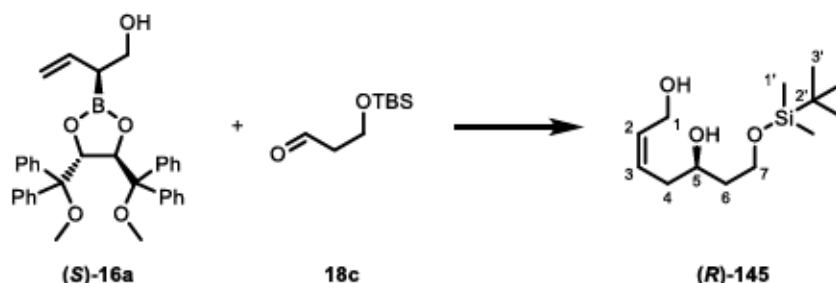
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, 1'-H), 0.88 (s, 9H, 3'-H), 2.59 (td, ³J_{2,3} = 6.0 Hz, ³J_{2,1} = 2.0 Hz, 2H, 2-H), 3.99 (t, ³J_{3,2} = 6.1 Hz, 2H, 3-H), 9.80 (t, ³J_{1,2} = 2.1 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.3 (C-1'), 18.4 (C-2'), 26.0 (C-3'), 46.7 (C-2), 57.6 (C-3), 202.2 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₉H₂₀O₂Si+H⁺: 189.1305 [M+H]⁺; Gef.: 189.1307 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960, 2930, 2853, 1724, 1472, 1255, 1096, 906, 837, 730, 651.

6.2.1.20 Darstellung von (*R,Z*)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hept-2-en-1,5-diol [(*R*)-145]



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 2.06 g (3.86 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)-Homoallylalkohol (*S*)-16a in 2.00 mL CH₂Cl₂ wurden tropfenweise 1.49 mL (1.45 g, 7.72 mmol, 2.00 Äq.) 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal (**18c**) hinzugegeben und der Reaktionskolben mit einem Deckel und Parafilm fest verschlossen. Die Reaktionslösung wurde für 5 Tage bei 21 °C bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 75:25 → 50:50) wurden 333 mg (1.28 mmol, 33 %) Diol (*R*)-145 als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[370]

$R_f = 0.08$ (PE/EE 75:25, PMA).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, 1'-H), 0.89 (s, 9H, 3'-H), 1.60–1.67 (m, 1H, 6-H), 1.73 (tdd, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $^4J_{6,4} = 4.2$ Hz, 1H, 6-H), 2.22 (ddd, $^2J_{4,4} = 13.6$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $^4J_{4,6} = 4.2$ Hz, 1H, 4-H), 2.36 (dt, $^4J_{4,4} = 14.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, 4-H), 3.79–3.86 (m, 1H, 7-H), 3.89 (dddd, $J = 16.6$ Hz, $J = 11.3$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 2H, 5-H + 7-H), 4.05 (dd, $^2J_{1,1} = 12.3$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, 1-H), 4.18 (dd, $^2J_{1,1} = 12.4$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, 1-H), 5.61–5.69 (m, 1H, 2-H), 5.85–5.93 (m, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.4 (C-1'), 18.2 (C-2'), 26.0 (C-3'), 35.3 (C-4), 38.0 (C-6), 57.7 (C-1), 63.1 (C-7), 71.3 (C-5), 129.5 (C-2), 131.5 (C-3).

GC (CP-Chirasil CB DEX, 100 °C – 5 min, 1 °C/min auf 200 °C – 1 min, H_2): (R): $t_R = 62.5$ min (90.6 %ee), (S): $t_R = 81.3$ min (81.3 %ee).

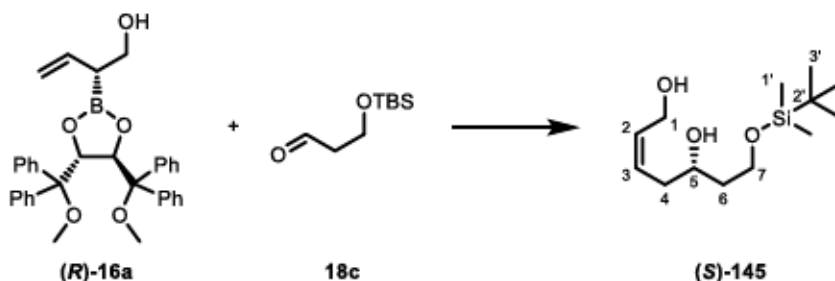
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si} + \text{H}^+$: 261.1880 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Gef.: 261.1875 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3350, 2928, 2856, 1471, 1253, 1086, 1005, 833, 775, 702, 663.

$[\alpha]_D^{20} = 7.2$ ($c = 0.96$, CHCl_3)

Lit.^[370]: $[\alpha]_D^{20} = 3.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

6.2.1.21 Darstellung von (S,Z)-7-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hept-2-en-1,5-diol [(S)-145]



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 1.02 g (1.90 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-Homoallylkohol (*R*)-16a in 1.00 mL CH_2Cl_2 wurden tropfenweise 735 μL (715 mg, 3.80 mmol, 2.00 Äq.) 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal (18c) hinzugegeben und der Reaktionskolben mit einem Deckel und Parafilm fest verschlossen. Die Reaktionslösung wurde für 5 Tage bei 21 °C bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 75:25 → 50:50) wurden 141 mg (0.54 mmol, 29 %) Diol (*S*)-145 als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[370]

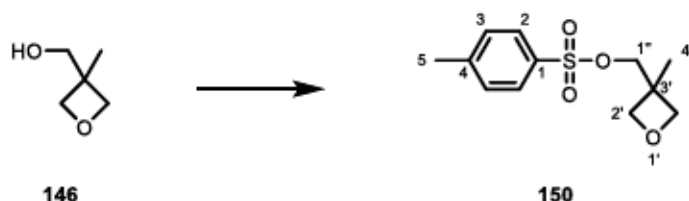
GC (CP-Chirasil CB DEX, 100 °C – 5 min, 1 °C/min auf 200 °C – 1 min, H_2): (R): $t_R = 62.5$ min (90.6 %ee), (S): $t_R = 81.3$ min (81.3 %ee).

$[\alpha]_D^{20} = -19.8$ ($c = 0.69$, CHCl_3)

Lit.^[370]: $[\alpha]_D^{20} = -4.6$ ($c = 0.81$, CHCl_3).

Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.20.

6.2.1.22 Darstellung von (3'-Methyloxetan-3'-yl)methyl-4-methyltosylat (150)



Es wurden 57.4 g (301 mmol, 1.50 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in einem 500 mL Schlenkcolben vorgelegt und 250 mL abs. Pyridin hinzugefügt. Anschließend wurden bei 0 °C tropfenweise 20.0 mL (201 mmol 1.00 Äq.) 3-Methyl-3-oxetanmethanol (146) hinzugegeben und die Reaktion für 1.5 h bei 21 °C gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung langsam und vorsichtig in eine Mischung aus 700 mL Wasser und 700 g Eis gegeben und für weitere 30 min kräftig gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über einen Büchnertrichter filtriert und mit kaltem Wasser nachgespült. Das Produkt wurde am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 45.0 g (176 mmol, 88 %) des Tosylats 150 als rosa Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[392]

Smb.: 59.5–62.6 °C

Lit.^[392]: 59–62 °C.

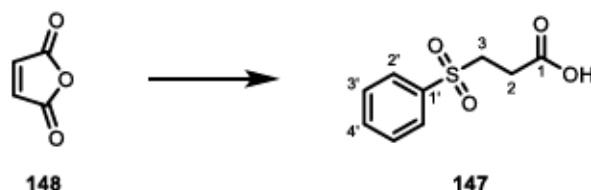
¹H-NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.31 (s, 3H, 4'-H), 2.46 (s, 3H, 5-H), 4.11 (s, 2H, 1''-H), 4.35 (q, 4H, 2'-H), 7.37 (d, $^3J_{3,2} = 8.0$ Hz, 2H, 3-H), 7.81 (d, $^3J_{2,3} = 8.2$ Hz, 2H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 20.8 (C-4'), 21.8 (C-5), 39.4 (C-3'), 74.4 (C-1''), 79.1 (C-2'), 128.1 (C-2), 130.1 (C-3), 132.8 (C-4), 145.3 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$: 257.0842 $[M+\text{H}]^+$; Gef.: 257.0842 $[M+\text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2948, 2875, 1456, 1177, 1095, 968, 830, 810, 793, 661, 553.

6.2.1.23 Darstellung von 3-(Phenylsulfonyl)propionsäure (148)



Es wurden 20.0 g (204 mmol, 1.00 Äq.) Maleinsäureanhydrid (148) in 740 mL Wasser gelöst und bei 0 °C wurden 36.8 g (224 mmol, 1.10 Äq.) Benzolsulfinsäurenatriumsalz und 14.0 mL (245 mmol, 1.20 Äq.) Essigsäure hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 20 h zum Rückfluss erhitzt.

Anschließend wurde die Reaktionslösung heiß über einen Büchnertrichter filtriert und das Filtrat auf 0 °C abgekühlt. Im Anschluss wurde mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und mit kaltem PE gewaschen. Das Produkt wurde über Nacht bei 60 °C am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 34.3 g (160 mmol, 79 %) des Sulfons 147 als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[231]

Smb.: 122.4–124.2 °C

Lit.^[231]: 121.4–122.8 °C.

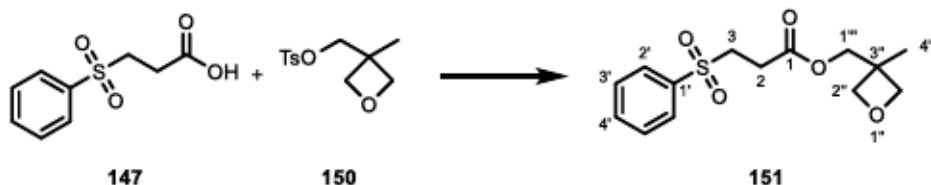
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ [ppm] = 2.52 (t, 2H), 3.52 (t, ³J_{2,3} = 7.4 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2'-H), 7.77 (t, 1H, 4'-H), 7.9 (d, 2H, 3'-H), 12.54 (s, 1H, COOH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ [ppm] = 27.6, 50.6, 127.8 (C-3'), 129.5 (C-2'), 134.0 (C-4'), 138.5 (C-1'), 171.1 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₉H₁₀O₄S+H⁺: 215.0373 [*M*+H]⁺; Gef.: 215.0373 [*M*+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2931, 2881, 1702, 1447, 1406, 1303, 1272, 1202, 1156, 1143, 1087, 940, 803, 751, 687, 663, 536.

6.2.1.24 Darstellung von (3'-Methyloxetan-3'-yl)methyl-3-(phenylsulfonyl)propanoat (151)



20.0 g (93.4 mmol, 1.00 Äq.) des Sulfons 147 wurden in 240 mL Acetonitril gelöst und anschließend wurden 23.9 g (93.4 mmol, 1.00 Äq.) des Tosylats 150, 30.4 g (93.4 mmol, 1.00 Äq.) Cäsiumcarbonat und 2.80 g (9.34 mmol, 0.10 Äq.) Natriumiodid hinzugegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde für 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 21 °C wurden 500 mL Wasser und 500 mL EE zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mit EE extrahiert (3 x 500 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE:EE 40:60) gereinigt. Es wurden 17.7 g (59.2 mmol, 64 %) des OBO-Esters **151** als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[223]

$R_f = 0.31$ (PE/EE 40:60, UV).

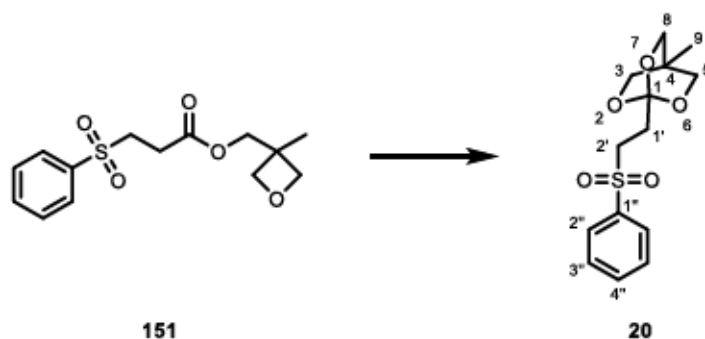
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.32 (s, 3H, 4''-H), 2.82 (t, $^3J_{2,3} = 7.6$ Hz, 2H), 3.45 (t, $^3J_{2,3} = 7.6$ Hz, 2H), 4.16 (s, 2H, 1''-H), 4.38 (d, $^4J_{2'',2''} = 6.1$ Hz, 2H, 2''-H), 4.47 (d, $^4J_{2'',2''} = 6.1$ Hz, 2H, 2''-H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2'-H), 7.71–7.67 (m, 1H, 4'-H), 7.93 (d, 2H, 3'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 21.2 (C-4''), 27.8, 39.2 (C-3''), 51.6, 69.7 (C-1''), 79.6 (C-2''), 128.3 (C-3'), 129.6 (C-2'), 134.2 (C-4'), 138.7 (C-1'), 170.3 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₄H₁₈O₅S+H⁺: 299.0948 [M+H]⁺; Gef.: 299.0948 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2964, 29334, 2874, 1737, 1585, 1448, 1380, 1308, 1247, 1186, 1150, 1087, 980, 834, 736, 690, 576, 553.

6.2.1.25 Darstellung von 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (**20**)



Es wurden 15.8 g (53.0 mmol, 1.00 Äq.) des OBO-Esters **151** in 65.0 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden innerhalb von 15 s 1.64 mL (13.2 mmol, 0.25 Äq.) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bis zum vollständigen Umsatz (2 h) bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurden innerhalb von 15 s 1.85 mL (13.2 mmol, 0.25 Äq.) Triethylamin zugegeben. Die Reaktionslösung wurde mit Et₂O (220 mL) und Wasser (220 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O

(2 x 220 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wurde mittels Umkristallisation aus PE:EE im Verhältnis 1:1 (Heizblock auf 85 °C, über Nacht in den TK, mit kaltem PE waschen) gereinigt. Es wurden 14.5 g (48.5 mmol, 92 %) des Produkts **20** als beiger Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[231]

Smb.: 153.3–156.1 °C

Lit.^[231]: 161.3–162.6 °C.

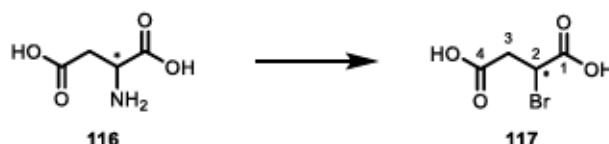
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.77 (s, 3H, 9-H), 2.060–2.06 (m, 2H, 1'-H), 3.23–3.29 (m, 2H, 2'-H), 3.83 (s, 6H, 3-H, 5-H, 8-H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 2''-H), 7.63 (t, $^3J_{2''3''} = 7.5$ Hz, 1H, 4''-H), 7.88 (d, $^3J_{2''3''} = 7.4$ Hz, 2H, 3''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 14.5 (C-9), 30.5 (C-4, C-1'), 51.5 (C-2'), 72.8 (C-3, C-5, C-8), 107.8 (C-1), 128.3 (C-2''), 129.4 (C-3''), 133.8 (C-4''), 139.0 (C-1'').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S} + \text{H}^+$: 299.0948 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Gef.: 299.0947 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2959, 2937, 2882, 1733, 1401, 1307, 1273, 1169, 1144, 1043, 1033, 987, 882, 806, 751, 687, 564, 538, 524.

6.2.1.26 Darstellung von (R)- und (S)-2-Brombernsteinsäure [(R)-117 und (S)-117]



Zu einer Lösung aus 8.00 g (60.1 mmol, 1.00 Äq.) D- bzw. L-Asparaginsäure (**116**) und 27.8 g (271 mmol, 4.50 Äq.) Natriumbromid in 20.0 mL konz. Schwefelsäure und 152 mL Wasser wurde bei 0 °C innerhalb einer Stunde eine Lösung aus 7.46 g (108.2 mmol, 1.80 Äq.) Natriumnitrit in 14.8 mL Wasser tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit EE (2 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die 2-Brombernsteinsäuren (**117**) wurden als farblose Feststoffe erhalten. [(R): 10.5 g, 53.2 mmol, 88 %; (S): 10.5 g, 53.5 mmol, 89 %]. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.^[428, 429]

Smb. = 165.2–167.9 °C

Lit.^[428]: 165–166 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD , 600 MHz): δ [ppm] = 2.95 (dd, $^2J_{3,3} = 17.2$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.18 (dd, $^2J_{3,3} = 17.2$ Hz, $^3J_{3,2} = 8.7$ Hz, 1H, 3-H), 4.56 (dd, $^3J_{2,3} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.2$ Hz, 1H, 2-H), 4.88 (br s, 2H, 1-OH + 2-OH).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.2 (C-1), 18.4 (C-2), 26.0 (C-3), 36.0 (C-2'), 47.3 (C-3'), 50.2 (C-2''), 60.2 (C-1').

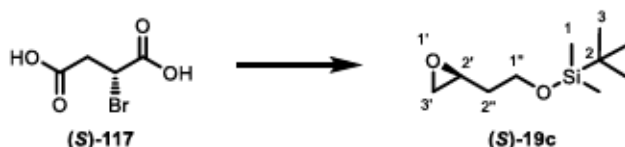
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}^+$: 203.1462 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Gef.: 203.1462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2929, 2858, 1473, 1255, 1101, 834, 776.

$[\alpha]_D^{20} = 13.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Lit.^[403]: $[\alpha]_D^{20} = 14.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

6.2.1.28 Darstellung von (*S*)-*tert*-Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silan [(*S*)-19c]



Zu einer Lösung aus 5.00 g (25.4 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)-Brombernsteinsäure [(*R*)-117] in 56.0 mL abs. THF wurden bei -20 °C innerhalb 1 h 38.1 mL (76.2 mmol, 3.00 Äq.) Boran-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in THF) tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 21 °C erwärmt und 22 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit MeOH gequencht (120 mL) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

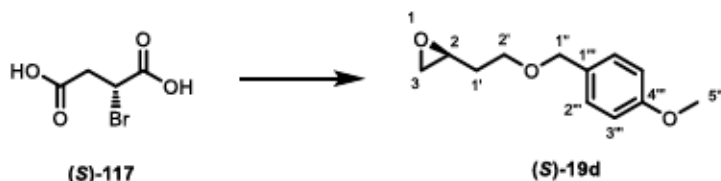
Der Rückstand wurde in 23.0 mL abs. THF gelöst und bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung aus 3.05 g (76.1 mmol, 3.00 Äq.) Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl) in 40.0 mL abs. THF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend wurden 5.74 g (38.1 mmol, 1.50 Äq.) TBSCl zugegeben. Danach wurde für 1 h bei 21 °C gerührt und mit 46.0 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 97:3) wurden 3.83 g (18.9 mmol, 74 %) TBS-geschütztes Oxiran (*S*)-19c als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[394]

$[\alpha]_D^{20} = -12.7$ ($c = 1.25$, CHCl_3)

Lit.^[394]: $[\alpha]_D^{20} = -14.5$ ($c = 1.21$, CHCl_3).

Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.27.

6.2.1.29 Darstellung von (S)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(S)-19d]



Zu einer Lösung aus 5.00 g (25.4 mmol, 1.00 Äq.) (S)-Brombernsteinsäure [(S)-117] in 56.0 mL abs. THF wurden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 60 min 38.1 mL (76.2 mmol, 3.00 Äq.) Boran-Dimethylsulfid-Komplex (2 M in THF) tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf $21\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit MeOH gequencht (120 mL) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in 23.0 mL abs. THF gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise zu einer Lösung aus 3.05 g (76.1 mmol, 3.00 Äq.) Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl) in 40.0 mL abs. THF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend wurden 4.13 g (30.5 mmol, 1.20 Äq.) PMBCl (*p*-Methoxybenzylchlorid) und 1.31 g (3.55 mmol, 0.14 Äq.) TBAI zugegeben. Danach wurde für 21 h bei $21\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und mit 20.0 mL Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 95:5 $\rightarrow$ 90:10 $\rightarrow$ 80:20) wurden 831 mg (3.99 mmol, 16 %) PMB-geschütztes Oxiran (S)-19d als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[400]

$R_f = 0.17$ (PE/EE 90:10, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.79 (dq, $^2J_{1',1''} = 14.4\text{ Hz}$, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H, 1'-H), 1.92 (dddd, $^2J_{1',1''} = 14.4\text{ Hz}$, $J = 7.4\text{ Hz}$, $J = 6.1\text{ Hz}$, $J = 4.6\text{ Hz}$, 1H, 1'-H), 2.54 (dd, $^2J_{3,2} = 5.1\text{ Hz}$, $^3J_{3,2} = 2.7\text{ Hz}$, 1H, 3-H), 2.80 (dd, $^2J_{3,3} = 5.0\text{ Hz}$, $^3J_{3,2} = 4.0\text{ Hz}$, 1H, 3-H), 3.08 (dtd, $J = 6.8\text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 4.3\text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 2.7\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 3.66–3.57 (m, 2H, 2'-H), 3.83 (s, 3H, 5'''-H), 4.48 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 2H, 1''-H), 6.93–6.88 (m, 2H, 3'''-H), 7.31–7.26 (m, 2H, 2'''-H).

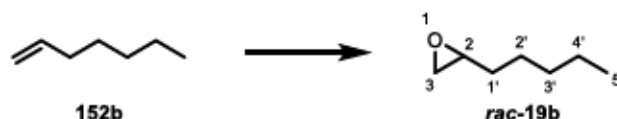
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 33.1 (C-1'), 47.3 (C-3), 50.2 (C-2), 55.4 (C-5'''), 66.9 (C-2'), 72.9 (C-1''), 114.0 (C-3'''), 129.4 (C-2'''), 130.5 (C-1'''), 159.4 (C-4''').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3 + \text{NH}_4^+$: 226.1438 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$; Gef.: 226.1443 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2998, 2929, 2859, 1613, 1513, 1464, 1362, 1302, 1247, 1174, 1092, 1034, 908, 822.

$[\alpha]_D^{20} = -10.3$ ($c = 1.07$, CHCl_3)

Lit.^[400]: $[\alpha]_D^{27} = -13.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

6.2.1.30 Darstellung von 2-Pentyloxiran (*rac*-19b)

Zu einer Lösung aus 15.0 mL (107 mmol, 1.00 Äq.) 1-Hepten (152b) in 225 mL abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C über einen Zeitraum von 45 min portionsweise 31.5 g (128 mmol, 1.20 Äq.) *m*CPBA gegeben. Nach 14 h Rühren bei 21 °C wurde das Reaktionsgemisch durch Celite® filtriert und dieses mit CH_2Cl_2 (3 x 75.0 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 75.0 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde im Vakuum (12 mbar, Kopftemperatur: 35–37 °C) destilliert. Es wurden 9.28 g (81.3 mmol, 76 %) des racemischen Oxirans *rac*-19b als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[397]

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.84–0.92 (m, 3H, 5'-H), 1.26–1.37 (m, 4H, 3'-H + 4'-H), 1.37–1.56 (m, 4H, 1'-H + 2'-H), 2.45 (dd, $J = 5.0$ Hz, $^3J_{3,2} = 2.7$ Hz, 1H, 3-H), 2.73 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.89 (tt, $J = 5.5$ Hz, $^3J_{3,2} = 2.8$ Hz, 1H, 2-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 14.1 (C-5'), 22.7 (C-3'), 25.8 (C-2'), 31.8 (C-4'), 32.6 (C-1'), 47.2 (C-3), 52.5 (C-2).

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3366, 2923, 2849, 2150, 1660, 1628, 1468, 1266, 1095, 1031.

6.2.1.31 Kinetische Racematspaltung zu (*S*)-2-Pentyloxiran [(*S*)-19b]

Zu einer Mischung aus 9.28 g (81.3 mmol, 1.00 Äq.) 2-Pentyloxiran (*rac*-19b), 215 mg (0.36 mmol, 0.5 mol%) (*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexancobalt(II)diamin [(*S,S*)-153] und 82.0 μL (1.43 mmol, 0.02 Äq.) Essigsäure wurden bei 0 °C 710 μL (39.4 mmol, 0.55 Äq.) Wasser tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde für 17 h bei 21 °C gerührt und der Umsatz mittels NMR kontrolliert. Anschließend wurde MgSO_4 (1.05 g) zugegeben und das unlösliche Material abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum destillativ (12 mbar, Kopftemperatur: 35–37 °C) gereinigt. Es wurden 3.81 g (33.4 mmol, 41 %) (*S*)-2-Pentyloxiran [(*S*)-19b] als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[397, 430]

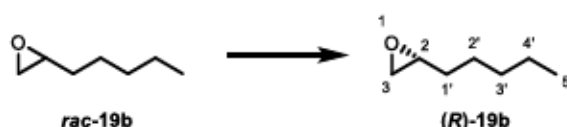
GC (Lipodex G, 40 °C – 5 min, 1 °C/min auf 55 °C – 1 min, H_2): (*R*): $t_R = 14.8$ min (96 %ee), (*S*): $t_R = 15.5$ min (99 %ee).

$[\alpha]_D^{20} = -10.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Lit.^[430]: $[\alpha]_D^{20} = -10.6$ ($c = 0.99$, CHCl_3).

Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.30.

6.2.1.32 Kinetische Racematspaltung zu (*R*)-2-Pentyloxiran [(*R*)-19b]



Zu einer Mischung aus 8.69 g (76.1 mmol, 1.00 Äq.) 2-Pentyloxiran (*rac*-19b), 201 mg (0.33 mmol, 0.5 mol%) (*R,R*)-(-)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexancobalt(II)diamin [(*R,R*)-153] und 77.0 μL (1.34 mmol, 0.02 Äq.) Essigsäure wurden bei 0 °C 665 μL (36.9 mmol, 0.55 Äq.) Wasser tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde für 15 h bei 21 °C gerührt und der Umsatz mittels NMR kontrolliert. Anschließend wurde MgSO_4 (1.00 g) zugegeben und das unlösliche Material abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum destillativ (12 mbar, Kopftemperatur: 35–37 °C) gereinigt. Es wurden 2.94 g (25.8 mmol, 39 %) (*R*)-2-Pentyloxiran [(*R*)-19b] als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[397, 430]

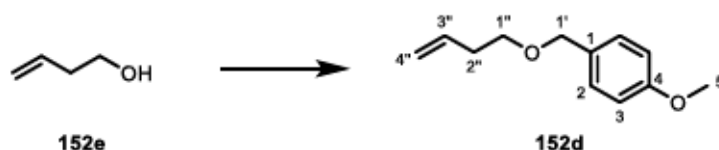
GC (Lipodex G, 40 °C – 5 min, 1 °C/min auf 55 °C – 1 min, H_2): (*R*): $t_R = 14.8$ min (96 %*ee*), (*S*): $t_R = 15.5$ min (96 %*ee*).

$[\alpha]_D^{20} = 11.5$ ($c = 0.99$, CHCl_3)

Lit.^[397]: $[\alpha]_D^{20} = 9.6$ ($c = 0.99$, CHCl_3).

Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.30.

6.2.1.33 Darstellung von 1-[(But-3''-en-1''-yloxy)methyl]-4-methoxybenzol (152d)



Zu einer Suspension aus 3.69 g (92.2 mmol, 1.44 Äq.) Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl) in 100 mL abs. THF wurden bei 0 °C 5.50 mL (63.9 mmol, 1.00 Äq.) But-3-en-1-ol (152e) tropfenweise hinzugegeben und für 20 min bei 21 °C gerührt. Anschließend wurden bei 0 °C 10.9 mL (80.2 mmol, 1.26 Äq.) PMBCl und 2.36 g (6.39 mmol, 0.10 Äq.) TBAI hinzugefügt und für 21 h bei 21 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser (75.0 mL) gequench und mit EE (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE 95:5) gereinigt und

es wurden 12.9 g (66.8 mmol, quant.) PMB-geschütztes 3-Buten-1-ol **152d** als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[400]

$R_f = 0.42$ (PE/EE 95:5, UV).

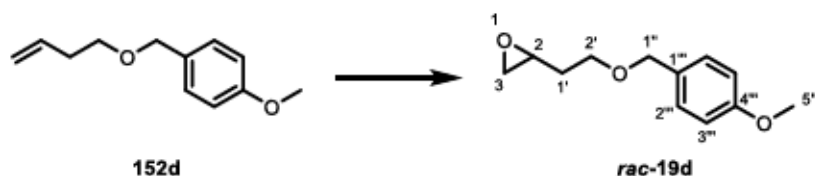
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.39 (qt, $^3J_{2',1''} = 6.8$ Hz, $^4J_{2'',4''} = 1.4$ Hz, 2H, 2''-H), 3.52 (t, $^3J_{1'',2''} = 6.8$ Hz, 2H, 1''-H), 3.83 (s, 3H, 5-H), 4.48 (s, 2H, 1'-H), 5.09–5.04 (m, 1H, 4''-H), 5.12 (dq, $^3J_{4'',3''} = 17.2$ Hz, $^4J_{4'',2''} = 1.7$ Hz, 1H, 4''-H), 5.86 (ddt, $^3J_{3'',4''} = 17.0$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, 3''-H), 6.90 (d, $^3J_{3,2} = 8.6$ Hz, 2H, 3-H), 7.29 (d, $^3J_{2,3} = 8.6$ Hz, 2H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 34.4 (C-2''), 55.4 (C-5), 69.4 (C-1''), 72.7 (C-1'), 113.9 (C-3), 116.4 (C-4''), 129.4 (C-2), 130.2 (C-1), 135.5 (C-3''), 159.3 (C-4).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2 + \text{Na}^+$: 215.1043 $[M + \text{Na}]^+$; Gef.: 215.1048 $[M + \text{Na}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2855, 1611, 1585, 1512, 1463, 1359, 1301, 1244, 1173, 1091, 1033, 914, 820, 664, 571, 515.

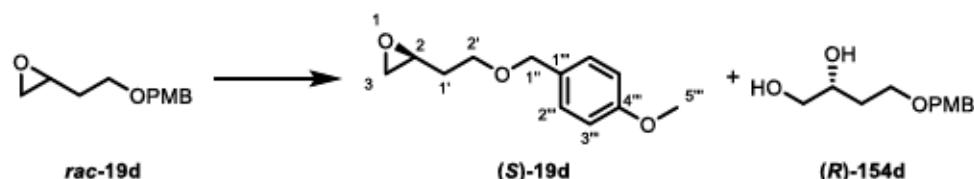
6.2.1.34 Darstellung von 2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran (*rac*-19d)



Zu einer Lösung aus 7.85 g (4.08 mmol, 1.00 Äq.) des geschützten Alkohols **152d** in 16.0 mL abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C 1.76 g (6.12 mmol, 1.50 Äq.) *m*CPBA portionsweise hinzugegeben und für 18 h bei 21 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung gequench und mit CH_2Cl_2 (3 x 30.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE 90:10) gereinigt und es wurden 572 mg (2.75 mmol, 67 %) Oxiran *rac*-19d als gelbliches Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[404]

Für spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.29.

6.2.1.35 Kinetische Racematspaltung zu (*S*)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(*S*)-19d]



Zu einer Mischung aus 7.50 g (36.0 mmol, 1.00 Äq.) PMB-geschütztem Oxiran *rac*-19d, 95.3 mg (0.16 mmol, 0.5 mol%) (*S,S*)-(+)-*N,N*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexancobalt(II)diamin [(*S,S*)-153] und 36.4 μL (0.64 mmol, 0.02 Äq.) Essigsäure wurden bei 0 °C 357 μL (19.8 mmol, 0.55 Äq.) Wasser tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde für 20 h bei 21 °C gerührt und der Umsatz mittels NMR kontrolliert. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (PE/EE 90:10 $\rightarrow$ EE) getrennt. Es wurden 3.49 g (16.8 mmol, 47 %) des (*S*)-konfigurierten Oxirans (*S*)-19d als gelbliches Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[400]

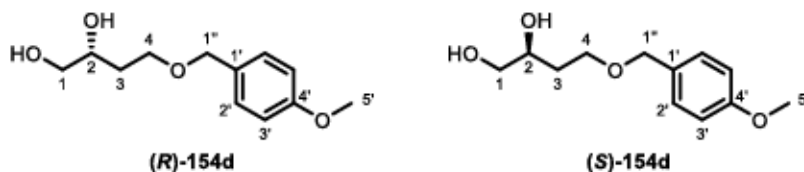
HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 99:1, Flussrate = 1.0 mL/min, λ = 225 nm): (*S*): t_R = 17.3 min, (*R*): t_R = 15.8 min. [(*S*): 81 %*ee*].

$[\alpha]_D^{20} = -10.3$ (c = 1.07, CHCl_3)

Lit.^[400]: $[\alpha]_D^{27} = -13.1$ (c = 1.00, CHCl_3).

Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.29.

6.2.1.35.1 Charakterisierung von (*R*)- und (*S*)-4-[(4'-Methoxybenzyl)oxy]butan-1,2-diol [(*R*)-154d und (*S*)-154d]



Bei der kinetischen Racematspaltung eines racemischen Gemischs von 2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran (*rac*-19d) werden die Dirole (*S*)-154d und (*R*)-154d als Nebenprodukte erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[404, 431]

R_f = 0.25 (EE, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.87–1.70 (m, 2H, 3-H), 2.84 (s, 2H, 2 x OH), 3.59–3.53 (m, 1H), 3.65 (qdd, J = 9.3 Hz, J = 5.1 Hz, J = 3.4 Hz, 2H, 4-H), 3.80 (s, 3H, 5'-H), 3.95 (s, 1H), 4.45 (s, 2H, 1''-H), 6.88 (d, $^3J_{3',2'} = 8.6$ Hz, 2H, 3'-H), 7.24 (d, $^3J_{2',3'} = 8.5$ Hz, 2H, 2'-H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 33.0 (C-3), 55.4 (C-5'), 66.1, 68.2 (C-4), 71.0, 73.1 (C-1''), 114.0 (C-3'), 129.5 (C-2'), 129.9 (C-1'), 159.5 (C-4').

HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 90:10, Flussrate = 1.0 mL/min, λ = 225 nm): (*S*): t_R = 14.5 min, (*R*): t_R = 12.7 min. [(*R*): 91 %ee, (*S*): 94 %ee].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4 + \text{H}^+$: 227.1278 $[M+\text{H}]^+$; Gef.: 277.1277 $[M+\text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3397, 2935, 2859, 1612, 1513, 1463, 1361, 1302, 1248, 1174, 1089, 1034, 821.

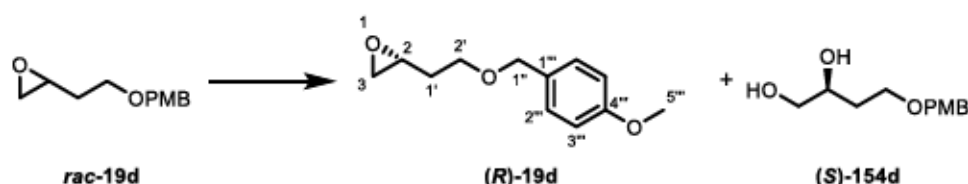
(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -9.5$ ($c = 0.22$, CHCl_3)

Lit.^[431]: $[\alpha]_D^{20} = -7.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 12.2$ ($c = 0.27$, CHCl_3)

Lit.^[404]: $[\alpha]_D^{20} = 4.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

6.2.1.36 Kinetische Racematspaltung zu (*R*)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(*R*)-19d]



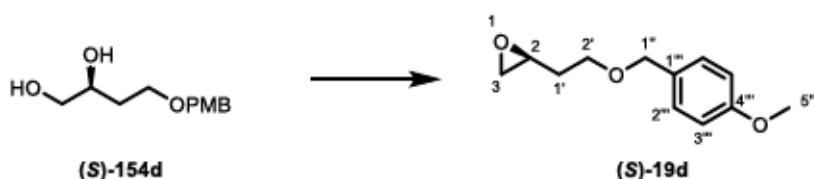
Zu einer Mischung aus 4.50 g (21.6 mmol, 1.00 Äq.) PMB-geschütztem Oxiran *rac*-19d, 57.2 mg (0.09 mmol, 0.5 mol%) (*R,R*)-(-)-*N,N*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexancobalt(II)diamin [(*R,R*)-153] und 21.8 μL (0.38 mmol, 0.02 Äq.) Essigsäure wurden bei 0 °C 214 μL (11.9 mmol, 0.55 Äq.) Wasser tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei 21 °C gerührt und der Umsatz mittels NMR kontrolliert. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (PE/EE 90:10 $\rightarrow$ EE) getrennt. Es wurden 2.03 g (9.76 mmol, 45 %) des (*R*)-konfigurierten Oxirans (*R*)-19d als gelbliches Öl und 1.41 g (6.25 mmol, 29 %) des Diols (*S*)-155 als braunes Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[404]

HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 99:1, Flussrate = 1.0 mL/min, λ = 225 nm): (*S*): t_R = 17.3 min, (*R*): t_R = 15.8 min. [(*R*): 77 %ee].

$[\alpha]_D^{20} = 14.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Lit.^[404]: $[\alpha]_D^{20} = 12.5$ ($c = 1.28$, CHCl_3).

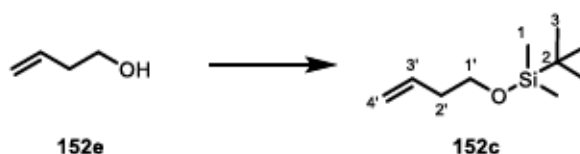
Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.29.

6.2.1.37 Reepoxidierung zu (*S*)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(*S*)-19d]

Zu einer Suspension aus 999 mg (25.0 mmol, 4.00 Äq.) Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl) in 30.0 mL abs. THF wurde bei 0 °C eine Lösung aus 1.41 g (6.25 mmol, 1.00 Äq.) des (*S*)-konfigurierten Diols (*S*)-154d in 60.0 mL THF innerhalb von 15 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 40 min bei 21 °C gerührt und anschließend wieder auf 0 °C gekühlt, bevor 1.67 g (7.50 mmol, 1.20 Äq.) *N*-Tosylimidazol hinzugegeben wurden. Nach dem für 1 h bei 21 °C gerührt wurde, wurde mit 60.0 mL Wasser gequencht. Die wässrige Phase wurde mit EE (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 90:10) wurden 900 mg (4.33 mmol, 69 %) des PMB-geschützten (*S*)-konfigurierten Oxirans (*S*)-19d als gelbes Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[404]

HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 99:01, Flussrate = 1.0 mL/min, λ = 225 nm): (*S*): *t_R* = 17.3 min, (*R*): *t_R* = 15.8 min. [(*S*): 94 %*ee*].

Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.29.

6.2.1.38 Darstellung von (But-3'-en-1'-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (152c)

Zu einer Lösung aus 22.1 g (147 mmol, 1.05 Äq.) TBSCl in 400 mL abs. CH₂Cl₂ wurden 9.99 g (147 mmol, 1.05 Äq.) Imidazol zugegeben. Diesem Reaktionsgemisch wurden tropfenweise 12.0 mL (140 mmol, 1.00 Äq.) 3-Buten-1-ol (152e) zugeführt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 2 h bei 21 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 mL Et₂O verdünnt und mit Wasser (3 x 200 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 28.3 g (152 mmol, quant.) des TBS-geschützten Alkohols 152c als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[406, 432]

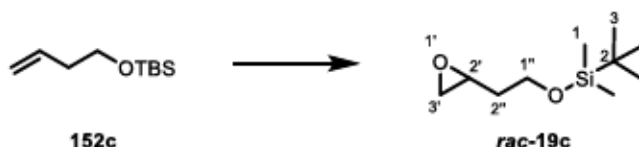
$R_f = 0.91$ (PE/EE 60:40; PMA).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, 1-H), 0.89 (s, 9H, 3-H), 2.28 (q, $^3J_{2,1'} = 6.7$ Hz, 2H, 2'-H), 3.66 (t, $^3J_{1',2'} = 6.8$ Hz, 2H, 1'-H), 5.10–4.99 (m, 2H, 4'-H), 5.82 (ddt, $J = 17.1$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.1 (C-1), 18.5 (C-2), 26.1 (C-3), 37.6 (C-2'), 63.0 (C-1'), 116.4 (C-4'), 135.6 (C-3').

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2959, 2930, 2858, 1472, 1255, 1096, 986, 910, 833, 773, 665.

6.2.1.39 Darstellung von *tert*-Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silan (*rac*-19c)



Zu einer Lösung aus 28.0 g (150 mmol, 1.00 Äq.) TBS-geschütztem Alkohol **152c** in 270 mL abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C portionsweise über 60 min 44.5 g (180 mmol, 1.20 Äq.) *m*CPBA zugegeben. Nach 14 h Rühren bei 21 °C wurde das Reaktionsgemisch durch Celite® filtriert und dieses mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 150 mL), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 x 150 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (150 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 97:3). Es wurden 28.9 g (140 mmol, 93 %) des racemischen Oxirans *rac*-19c als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[403]

Für spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.27.

6.2.1.40 Kinetische Racematspaltung zu (*R*)-*tert*-Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silane [(*R*)-19c]



Zu einer Lösung aus 10.0 g (49.4 mmol, 1.00 Äq.) *tert*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan (*rac*-19c) in 2.00 mL abs. THF wurden 149 mg (247 μmol , 0.5 mol%) (*R,R*)-(-)-*N,N'*-Bis-(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexancobalt(II)diamin [(*R,R*)-153], gefolgt von 46.7 μL (0.82 mmol, 0.02 Äq.) Essigsäure zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 489 μL (27.2 mmol, 0.55 Äq.) Wasser tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde die Reaktion

auf 21 °C erwärmt und für 18 h gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 97:3). Es wurden 4.21 g (20.8 mmol, 42 %) (*R*)-Oxiran (*R*)-19c als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[403]

$$[\alpha]_D^{20} = 13.0 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

$$\text{Lit.}^{[403]}: [\alpha]_D^{20} = 14.1 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}.$$

Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.27.

6.2.1.41 Kinetische Racematspaltung zu (*S*)-*tert*-Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silane [(*S*)-19c]



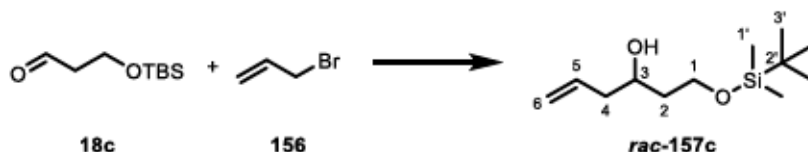
Zu einer Lösung aus 10.0 g (49.4 mmol, 1.00 Äq.) *tert*-Butyldimethyl[2-(oxiran-2-yl)ethoxy]silan (*rac*-19c) in 2.50 mL abs. THF wurden 149 mg (247 µmol, 0.5 mol%) (*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexancobalt(II)diamin [(*S,S*)-153], gefolgt von 46.7 µL (0.82 mmol, 0.02 Äq.) Essigsäure zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 489 µL (27.18 mmol, 0.55 Äq.) Wasser tropfenweise zugegeben. Anschließend wird die Reaktion auf 21 °C erwärmt und für 18 h gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 97:3). Es wurden 4.22 g (20.8 mmol, 42 %) (*S*)-Oxiran (*S*)-19c als farblose Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[394]

$$[\alpha]_D^{20} = -12.7 \text{ (c = 1.25, CHCl}_3\text{)}$$

$$\text{Lit.}^{[394]}: [\alpha]_D^{20} = -14.5 \text{ (c = 1.21, CHCl}_3\text{)}.$$

Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.27.

6.2.1.42 Darstellung von 1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hex-5-en-3-ol (*rac*-157c)



Zu einer Lösung aus 1.40 g (7.43 mmol, 1.00 Äq.) Aldehyd 18a in 25.0 mL abs. THF wurden 972 mg (14.9 mmol, 2.00 Äq.) Zinkstaub und 1.35 g (11.2 mmol, 1.50 Äq.) Allylbromid (156) zugegeben. Nach 5 Min bei 0 °C wurden tropfenweise 2.20 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung hinzugefügt und die Reaktion im Anschluss für 3 h bei 0–5 °C weitergerührt. Danach wurde die Reaktion mit 2.50 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung gequenchet und filtriert. Das Filtrat wurde unter

vermindertem Druck eingengt und der Rückstand mit EE (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.58 mg (6.85 mmol, 92 %) des TBS-geschützten Homoallylalkohols *rac*-157c als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[406]

$R_f = 0.41$ (PE/EE 90:10, PMA).

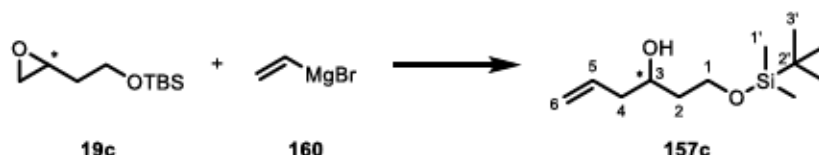
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.08 (s, 6H, 1'-H), 0.90 (s, 9H, 3'-H), 1.67 (ddd, $J = 7.7$ Hz, $^3J_{2,1} = 5.5$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 2H, 2-H), 2.30–2.20 (m, 2H, 4-H), 3.81 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $^3J_{1,2} = 5.2$ Hz, 1H, 1-H), 3.93–3.86 (m, 2H, 1-H + 3-H), 5.15–5.06 (m, 2H, 6-H), 5.85 (ddt, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = –5.4 (C-1'), 18.3 (C-2'), 26.0 (C-3'), 37.9 (C-2), 42.1 (C-4), 62.8 (C-1), 71.4 (C-3), 117.4 (C-6), 135.2 (C-5).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si} + \text{H}^+$: 231.1775 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Gef.: 231.1779 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3432, 2955, 2929, 2853, 1639, 1466, 1472, 1254, 1085, 1000, 910, 835, 776, 659.

6.2.1.43 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hex-5-en-3-ol [(*R*)-157c und (*S*)-157c]



Zu einer Lösung aus 3.50 g (17.3 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)- bzw. (*R*)-Oxiran 19c in 57.0 mL abs. THF wurden bei –30 °C 620 mg (4.32 mmol, 0.25 Äq.) Kupfer(I)bromid und 26.0 mL (25.9 mmol, 1.0 M in THF, 1.50 Äq.) Vinylmagnesiumbromid (160) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei –30 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit 28.0 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung und 9.50 mL H_2O gequencht. Das Reaktionsgemisch wurde auf 21 °C gebracht und nach 10 min Rühren filtriert und das Filtrat mit Et_2O (3 x 50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Homoallylalkohole 157c wurden als gelbliche Flüssigkeit erhalten. [(*R*): 4.04 g, 17.5 mmol, quant; (*S*): 3.91 g, 17.0 mmol, 98 %]. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.^[408]

GC (Hydrodex- β 3P, 60 °C – 5 min, 0.5 °C/min auf 120 °C – 10 min, H_2): (*R*): $t_R = 93.1$ min (>99.9 %ee), (*S*): $t_R = 95.3$ min (>99.9 %ee).

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = 7.4$ ($c = 1.02$, CHCl_3)

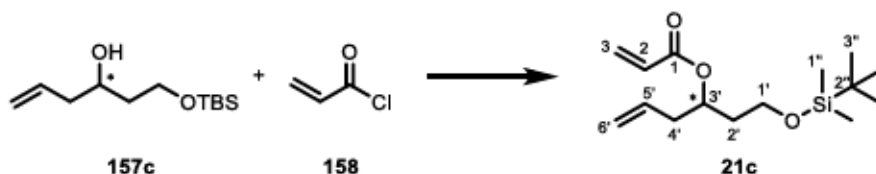
Lit.^[408]: $[\alpha]_D^{25} = 7.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = -6.0$ ($c = 1.14$, CHCl_3)

Lit.^[433]: $[\alpha]_D^{20} = -6.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

Für weitere spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.42.

6.2.1.44 Darstellung von *rac*-, (*R*)- und (*S*)-1'-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hex-5'-en-3'-yl-acrylat [*rac*-21c, (*R*)-21c und (*S*)-21c]



Zu einer Lösung aus 3.50 g (15.2 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)- bzw. (*R*)-Homoallylalkohol **157c** in 150 mL abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C 5.20 mL (30.4 mmol, 2.00 Äq.) Diisopropylethylamin und anschließend 1.90 mL (22.8 mmol, 1.50 Äq.) Acryloylchlorid (**158**) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurden 150 mL gesättigte NaCl-Lösung hinzugefügt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Für die Synthese des racemischen Acrylats *rac*-21c wurden 1.00 g (4.34 mmol, 1.00 Äq.) Homoallylalkohol *rac*-157c in 40.0 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.48 mL (8.68 mmol, 2.00 Äq.) Diisopropylethylamin und 0.53 mL (6.51 mmol, 1.50 Äq.) Acryloylchlorid (**158**) umgesetzt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 90:10) wurden die Acrylate **21c** als farblose Flüssigkeit erhalten. [*rac*: 1.24 g, 4.34 mmol, quant., (*R*): 4.10 g, 14.4 mmol, 95 %; (*S*): 4.14 g, 14.5 mmol, 96 %]. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.^[407]

$R_f = 0.70$ (PE/EE 90:10, UV).

¹H-NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.02 (s, 6H, 1''-H), 0.88 (s, 9H, 3''-H), 1.82 (q, $^3J_{2',1'} = 6.7$ Hz, 2H, 2'-H), 2.45–2.33 (m, 2H, 4'-H), 3.65 (td, $^3J_{1',2'} = 6.4$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 2H, 1'-H), 5.11–5.03 (m, 2H, 6'-H), 5.14–5.09 (m, 1H, 3'-H), 5.78–5.73 (m, 1H, 5'-H), 5.80 (dd, $^3J_{3,2} = 10.6$ Hz, $^2J_{3,3} = 1.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.10 (ddd, $^3J_{2,3} = 17.3$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, 2-H), 6.38 (dt, $^3J_{3,2} = 17.3$ Hz, $^2J_{3,3} = 1.3$ Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.3 (C-1''), 18.4 (C-2''), 26.1 (C-3''), 36.7 (C-2'), 38.9 (C-4'), 59.6 (C-1'), 71.1 (C-3'), 118.0 (C-6'), 129.0 (C-2), 130.5 (C-3), 133.7 (C-5'), 165.8 (C-1).

HPLC (Lux 5 μm Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 99.98:0.02, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm): (*S*): $t_R = 10.1$ min, (*R*): $t_R = 11.2$ min. [(*R*): >99.9 %ee, (*S*): >99.9 %ee].

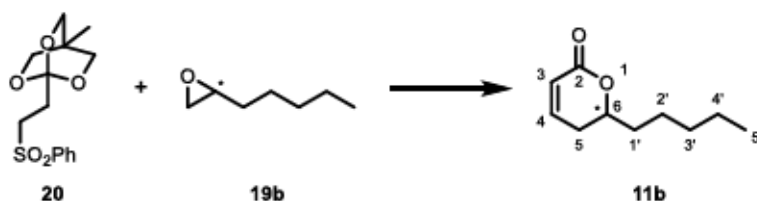
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si} + \text{H}^+$: 285.1880 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; Gef.: 285.1880 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2929, 1854, 1725, 1639, 1472, 1405, 1296, 1256, 1191, 1094, 1046, 9984, 965, 917, 835, 809, 775, 664.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -31.4$ (*c* = 1.04, CHCl₃) Lit.^[407]: $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$ (*c* = 1.00, CHCl₃).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 34.8$ (*c* = 1.22, CHCl₃).

6.2.1.45 Ghosez-Cyclisierung zu (*R*)- und (*S*)-6-Pentyl-5,6-dihydropyran-2-on (Massoialacton) [(*R*)-11b und (*S*)-11b]



Die Lactone 11b wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 1.02 g (8.76 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-2-Pentylloxiran [(*R*)-19b] mit 3.15 g (10.5 mmol, 1.20 Äq.) 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (20) umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 324 mg (2.82 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)-2-Pentylloxiran [(*S*)-19b] und 1.01 g (3.38 mmol, 1.20 Äq.) 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (20) eingesetzt. Die Lactone 11b wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 75:25) als farblose Öle erhalten. [(*R*): 1.05 g, 6.24 mmol, 71 %; (*S*): 320 mg, 1.90 mmol, 67 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[434]

$R_f = 0.31$ (PE/EE 75:25, KMnO₄).

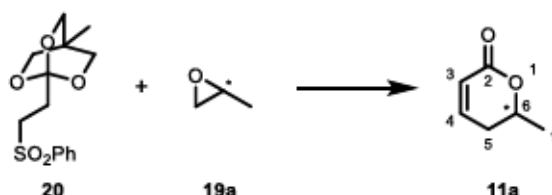
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.89 (t, ³*J*_{5',4'} = 6.9 Hz, 3H, 5'-H), 1.31 (tq, *J* = 11.6 Hz, ³*J*_{4',5'} = 6.1 Hz, *J* = 4.8 Hz, 4H, 4'-H + 3'-H), 1.40 (dt, ²*J*_{2',2'} = 10.6 Hz, ³*J*_{2',1'} = 7.9 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, 2'-H), 1.51 (dddd, *J* = 19.1 Hz, ²*J*_{2',2'} = 10.7 Hz, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, 2'-H), 1.59–1.67 (m, 1H, 1'-H), 1.79 (dddd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 10.6 Hz, ³*J*_{1',2'} = 7.4 Hz, ³*J*_{1',6} = 5.1 Hz, 1H, 1'-H), 2.27–2.38 (m, 2H, 5-H), 4.41 (ddt, *J* = 10.7 Hz, *J* = 7.7 Hz, ³*J*_{6,1'} = 5.2 Hz, 1H, 6-H), 6.01 (dd, ³*J*_{3,4} = 9.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 3-H), 6.87 (ddd, ³*J*_{4,3} = 9.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.1 (C-5'), 22.6 (C-3'), 24.6 (C-2'), 29.5 (C-5), 31.7 (C-4'), 35.0 (C-1'), 78.2 (C-6), 121.6 (C-3), 145.2 (C-4), 164.8 (C-2).

HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 99:1, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 205 nm): (*S*): *t_R* = 39.4 min, (*R*): *t_R* = 42.5 min. [(*R*): 96.6 %*ee*, (*S*): >99.9 %*ee*].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₀H₁₆O₂+H⁺: 169.1223 [*M*+H]⁺; Gef.: 169.1223 [*M*+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2931, 3861, 1717, 1463, 1388, 1250, 1119, 1039, 954, 815.

(R): $[\alpha]_D^{20} = -86.7$ ($c = 0.99$, CHCl_3)Lit.^[434]: $[\alpha]_D^{26} = -115.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3).(S): $[\alpha]_D^{20} = 100.7$ ($c = 1.08$, CHCl_3)Lit.^[435]: $[\alpha]_D^{20} = 113.1$ ($c = 0.65$, CHCl_3).**6.2.1.46 Ghosez-Cyclisierung zu (R)- und (S)-6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on (Parasorbinsäure) [(R)-11a und (S)-11a]**

Die Lactone 11a wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B hergestellt. Dazu wurden für das (R)-Enantiomer 500 mg (8.61 mmol, 1.00 Äq.) (R)-2-Methyloxiran [(R)-19a] mit 3.08 g (10.3 mmol, 1.20 Äq.) 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (20) umgesetzt. Für das (S)-Enantiomer wurden 430 mg (7.40 mmol, 1.00 Äq.) (S)-2-Methyloxiran [(S)-19a] und 2.65 g (8.88 mmol, 1.20 Äq.) 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (20) eingesetzt. Die Lactone 11a wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 75:25) als farblose Öle erhalten. [(R): 596 mg, 5.31 mmol, 62 %; (S): 408 g, 3.64 mmol, 51%]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[435]

 $R_f = 0.22$ (PE/EE 75:25; KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.42 (d, $^3J_{1',6} = 6.4$ Hz, 3H, 1'-H), 2.23–2.41 (m, 2H, 5-H), 4.56 (dq, $J = 12.6$ Hz, $^3J_{6,1'} = 6.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, 6-H), 6.00 (ddd, $^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, 3-H), 6.87 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 20.8 (C-1'), 31.1 (C-5), 74.5 (C-6), 121.4 (C-3), 145.0 (C-4), 164.6 (C-2).

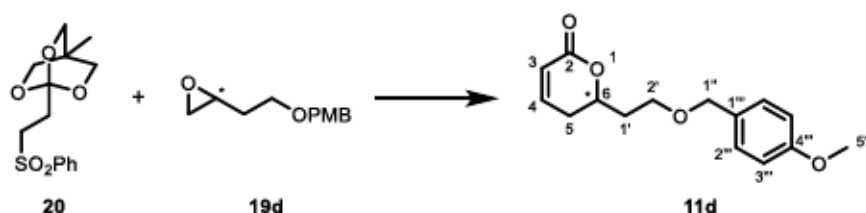
GC (Lipodex G, 60 °C – 5 min, 0.5 °C/min auf 150 °C – 5 min, H_2): (R): $t_R = 15.0$ min (99.7 %ee), (S): $t_R = 14.8$ min (99.8 %ee).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2 + \text{H}^+$: 113.0597 $[M + \text{H}]^+$; Gef.: 113.0598 $[M + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2981, 2936, 1717, 1390, 1246, 1166, 1108, 1053, 996, 955, 849, 814, 554.

(R): $[\alpha]_D^{20} = -198.4$ ($c = 1.02$, CHCl_3)Lit.^[435]: $[\alpha]_D^{20} = -160.1$ ($c = 0.51$, CHCl_3).(S): $[\alpha]_D^{20} = 194.5$ ($c = 1.06$, CHCl_3)Lit.^[435]: $[\alpha]_D^{20} = 156.8$ ($c = 0.49$, CHCl_3).

6.2.1.47 Ghosez-Cyclisierung zu (*R*)- und (*S*)-6-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-11d und (*S*)-11d]



Die Lactone 11d wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 2.24 g (10.6 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(*R*)-19d] mit 3.78 g (12.7 mmol, 1.20 Äq.) 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (20) umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 1.79 g (8.60 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(*S*)-19d] und 3.08 g (10.3 mmol, 1.20 Äq.) 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (20) eingesetzt. Die Lactone 11d wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 50:50) als farblose Öle erhalten. [(*R*): 867 mg, 3.31 mmol, 31 %; (*S*): 838 g, 3.20 mmol, 37 %] Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[436]

$R_f = 0.33$ (PE/EE 50:50, UV).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.90–1.98 (m, 1H, 1'-H), 2.06 (ddt, $^2J_{1',1'} = 16.1$ Hz, $^3J_{1',6} = 8.0$ Hz, $^4J_{1',5} = 5.1$ Hz, 1H, 1'-H), 2.36 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $^4J_{5,1'} = 5.0$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.0$ Hz, 2H, 5-H), 3.61 (dt, $^2J_{2',2'} = 9.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, 2'-H), 3.67 (ddd, $^2J_{2',2'} = 9.6$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $^4J_{2',6} = 4.7$ Hz, 1H, 2'-H), 3.80 (s, 3H, 5'''-H), 4.43 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 11.5$ Hz, 2H, 1''-H), 4.63 (qd, $^3J_{6,1'} = 8.0$ Hz, $^4J_{6,2'} = 4.5$ Hz, 1H, 6-H), 6.02 (dt, $J = 9.7$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.9$ Hz, 1H, 3-H), 6.81–6.93 (m, 3H, 4-H + 3'''-H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2'''-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 29.7 (C-5), 35.3 (C-1'), 55.4 (C-5'''), 65.5 (C-2'), 73.0 (C-1''), 75.4 (C-6), 114.0 (C-3'''), 121.6 (C-3), 129.5 (C-2'''), 130.4 (C-1'''), 145.2 (C-4), 159.4 (C-4'''), 164.5 (C-2).

HPLC (Lux 5 μ m Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 95:5, Flussrate = 1.0 mL/min, $\lambda = 205$ nm): (*S*): $t_R = 23.6$ min, (*R*): $t_R = 25.9$ min. [(*R*): 79 %ee, (*S*): 71 %ee].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₅H₁₈O₄+NH₄⁺: 280.1543 [*M*+NH₄]⁺; Gef.: 280.1545 [*M*+NH₄]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2939, 2865, 1720, 1612, 1513, 1389, 1247, 1175, 1092, 1033, 818.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = 24.2$ ($c = 1.10$, CHCl₃).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = -22.9$ ($c = 1.24$, CHCl_3).

6.2.1.48 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-6-{2'-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-11c und (*S*)-11c]



Die Lactone 11c wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift B hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 1.74 g (8.40 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-*tert*-Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silan [(*R*)-19c] mit 3.02 g (10.1 mmol, 1.20 Äq.) 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (20) umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 1.70 g (8.40 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)-*tert*-Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silan [(*S*)-19c] und 3.01 g (10.1 mmol, 1.20 Äq.) 4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (20) eingesetzt. Die Lactone 11c wurden nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 80:20) als farblose Öle erhalten. [(*R*): 107 mg, 0.42 mmol, 5 %; (*S*): 86.0 mg, 0.34 mmol, 4 %] Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[407]

$R_f = 0.29$ (PE/EE 80:20, UV).

¹H-NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, 1''-H), 0.88 (s, 9H, 3''-H), 1.85 (ddt, $^2J_{1',1''} = 13.8$ Hz, $^3J_{1',2'} = 8.3$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, 1'-H), 1.94–2.04 (m, 1H, 1'-H), 2.39 (ddd, $J = 9.2$ Hz, $^3J_{5,4} = 4.3$ Hz, $^4J_{5,3} = 2.3$ Hz, 2H, 5-H), 3.77 (dt, $^2J_{2',2''} = 10.5$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, 2'-H), 3.83 (ddd, $^2J_{2',2''} = 10.4$ Hz, $^3J_{2',1'} = 8.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, 2'-H), 4.58–4.65 (m, 1H, 6-H), 6.03 (dt, $^3J_{3,4} = 9.8$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.8$ Hz, 1H, 3-H), 6.89 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 5.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.2 (C-1''), 18.4 (C-2''), 26.0 (C-3''), 29.8 (C-5), 38.0 (C-1'), 58.6 (C-2'), 75.6 (C-6), 121.6 (C-3), 145.3 (C-4), 164.6 (C-2).

HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-Heptan/*i*PrOH 95:5, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 205$ nm): (*S*): $t_R = 13.5$ min, (*R*): $t_R = 14.9$ min. [(*R*): >99.9 %ee, (*S*): 99.5 %ee].

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si} + \text{H}^+$: 257.1567 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; Gef.: 257.1567 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2929, 2857, 1723, 1472, 1473, 1389, 1252, 1088, 961, 836, 777, 658.

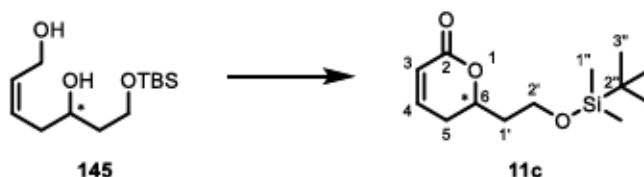
(*R*): $[\alpha]_D^{20} = 47.7$ ($c = 0.18$, CHCl_3)

Lit.^[407]: $[\alpha]_D^{25} = 50$ ($c = 1.24$, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = -45.1$ ($c = 0.34$, CHCl_3)

Lit.^[309]: $[\alpha]_D^{25} = -44.9$ ($c = 0.98$, CHCl_3).

6.2.1.49 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-6-[2'-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [(*R*)-11c und (*S*)-11c]

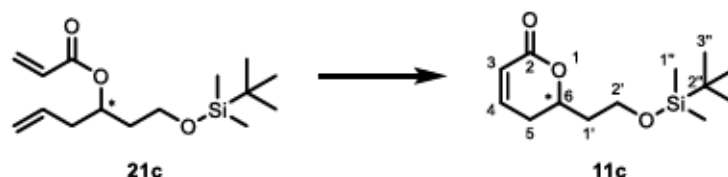


Zu einer Lösung aus 50.1 mg (0.19 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)- bzw. 52.6 mg (0.20 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-Diol 145 in 4.00 mL CH₂Cl₂ wurden 260 mg (0.81 mmol, 4.16 Äq.) bzw. 264 mg (0.81 mmol, 4.00 Äq.) Bisacetoxiodobenzol (BAIB) und 6.00 mg (0.04 mmol, 0.20 Äq.) bzw. 6.10 mg (0.04 mmol, 0.19 Äq.) TEMPO zugegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h bei 21 °C gerührt. Anschließend wurde mit einer Mischung aus gesättigter NaHCO₃-Lösung und 10 %iger Na₂S₂O₃-Lösung gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 80:20) wurden die Lactone 11c als farblose Öle erhalten. [(*R*): 37.9 mg, 0.15 mmol, 73 %; (*S*): 40.7 mg, 0.16 mmol, 82 %]. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.^[407]

Für spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.48.

6.2.1.50 Darstellung von *rac*-, (*R*)- und (*S*)-6-[2'-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [*rac*-11c, (*R*)-11c und (*S*)-11c]



Zu einer Lösung aus 3.51 g (12.3 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)- bzw. (*R*)-Acrylat 21c in 1.05 L CH₂Cl₂ wurden 1.01 g (1.23 mmol, 0.10 Äq.) Grubbs I-Katalysator zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei 40 °C gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Für die Synthese des racemischen Lactons wurden 2.41 g (8.44 mmol, 1.00 Äq.) Acrylat *rac*-21c in 720 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit 694 mg (0.84 mmol, 0.1 Äq.) Grubbs I-Katalysator umgesetzt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 80:20) wurden die Lactone 11c als braune Öle erhalten. [(*rac*): 1.93 g, 7.54 mmol, 89 %, (*R*): 2.89 g, 11.3 mmol, 92 %; (*S*): 2.94 g, 11.5 mmol, 93 %]. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.^[407]

Für spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.1.48.

6.2.2 Synthese der Naphthopyranone

6.2.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

6.2.2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift E: Domino-Michael-Dieckmann Reaktion

In einem sekurierten Schlenk Kolben wurden 2.60 Äq. Diisopropylamin in abs. THF (8.00 mL/mmol Orsellinat) gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und 2.50 Äq. *n*BuLi (2.5 M in *n*-Hexan) hinzugefügt. Das Gemisch wurde für 15 min gerührt. Zu dem so erzeugten Lithiumdiisopropylamin (LDA) wurde innerhalb von 30 s eine Lösung aus 1.00 Äq. des entsprechenden Michael-Donors 22 in abs. THF (4.00 mL/mmol Orsellinat) hinzugegeben, wobei eine sofortige Rotfärbung eintrat. Die Reaktionslösung wurde für 15 min gerührt bevor 1.20 Äq. des entsprechenden Lactons 11 zugegeben wurden. Nach weiteren 15 min Rühren bei -78°C wurde mit abs. EtOH (1.00 mL/mmol Orsellinat) gequencht und die Reaktionslösung kurz auf 21°C erwärmt. Nach der Zugabe von Essigsäure (1.00 mL/mmol Orsellinat) wurde das Reaktionsgemisch auf eine gesättigte NH_4Cl -Lösung gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde direkt zur Rearomatisierung mit DDQ eingesetzt. Dazu wurde es in abs. Toluol (8.00 mL/mmol Orsellinat) gelöst und eine Lösung aus 1.30 Äq. DDQ in abs. Toluol (4.00 mL/mmol Orsellinat) tropfenweise hinzugefügt und über Nacht bei 21°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und für 1 h gerührt. Es wurde über Celite® filtriert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

6.2.2.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift F: Methylierung

In einem sekurierten Schlenk Kolben wurden 1.00 Äq. des freien Alkohols in abs. Aceton (20.0 mL/mmol Alkohol) gelöst und 4.00 Äq. Kaliumcarbonat und 2.00 Äq. Dimethylsulfat hinzugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

6.2.2.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift G: EOM-Entschützung

In einem sekurierten Schlenk Kolben wurden 1.00 Äq. des entsprechenden geschützten Naphthopyranons in abs. MeOH (5.00 mL/mmol Naphthopyranon) gelöst und über einen Zeitraum von 60 min mit Hilfe einer Spritzenpumpe 3.60 Äq. HCl (1.25 M in EtOH) tropfenweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60°C erhitzt und nach vollendeter Reaktion (ca. 2 h) mit Wasser verdünnt und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

6.2.2.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift H: Dimerisierung

In einem Rundkolben wurde 1.00 Äq. des entsprechenden Naphthopyranons in abs. CH_2Cl_2 (10.0 mL/mmol Naphthopyranon) gelöst und 20 mol% Vanadylacetylacetonat hinzugegeben. Anschließend wurde ein mit Sauerstoff gefüllter Hydrierballon aufgesetzt und das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Im Anschluss wurde filtriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

6.2.2.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift I: TBS-Entschützung

In einem sekurierten Schlenkkolben wurden 1.00 Äq. des entsprechenden TBS-geschützten Naphthopyranons in abs. THF (17.0 mL/mmol Naphthopyranon) gelöst und 10 %ige Salzsäure (11.0 mL/mmol Naphthopyranon) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 21 °C gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit Wasser (3.00 mL/mmol Naphthopyranon) verdünnt und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

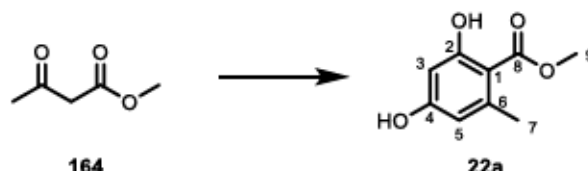
6.2.2.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift J: TEMPO-Oxidation mit nachfolgender Pinnick-Oxidation^[350]

In einem sekurierten Schlenkkolben wurde 1.00 Äq. des entsprechenden Alkohols in abs. CH_2Cl_2 (10.0 mL/mmol Alkohol) gelöst und 1.20 Äq. BAIB und 0.10 Äq. TEMPO hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 21 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (14.0 mL/mmol Alkohol) verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Rohprodukt wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Aceton (4.40 mL/mmol Alkohol), *tert*-Butanol (7.30 mL/mmol Alkohol) und Wasser (3.00 mL/mmol Alkohol) gelöst.

Anschließend wurden 13.6 Äq. 2-Methyl-2-buten gefolgt von 3.90 Äq. NaH_2PO_4 und 2.00 Äq. NaO_2 hinzugegeben und die Reaktionslösung für 3 h stark gerührt. Nach der Zugabe von 2 M HCl (3.00 mL/mmol Alkohol) wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

6.2.2.2 Darstellung von 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22a)



Es wurden 6.92 g (175 mmol, 1.45 Äq.) Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl) in 82.0 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Innerhalb von 30 min wurden 13.0 mL (14.0 g, 121 mmol, 1.00 Äq.) Acetessigsäuremethylester (164) tropfenweise mit Hilfe einer Spritzenpumpe hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf –78 °C gekühlt und innerhalb von 60 min wurden 50.0 mL (102 mmol, 0.84 Äq.) *n*BuLi (2.03 M in *n*-Hexan) mittels Spritzenpumpe zugetropft. Über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf 21 °C gebracht und anschließend für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Die erhaltene dunkelrote Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und mit 2 M Salzsäure ein pH-Wert von 2–3 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EE (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 80:20) konnten 6.17 g (33.8 mmol, 56 %) des Orsellinats 22a als gelber Feststoff mit charakteristischem Geruch isoliert werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[437]

R_f = 0.20 (PE:EE 80:20, UV).

Smb.: 138.5–140.1 °C

Lit.^[437]: 141–142 °C.

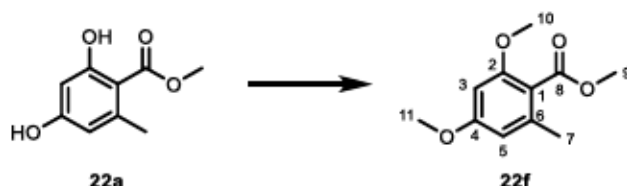
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.42 (s, 3H, 7-H), 3.86 (s, 3H, 9-H), 6.20 (s, 1H, H-Ar), 6.24 (s, 1H, H-Ar), 11.69 (s, 2H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 24.2 (C-7), 51.8 (C-9), 101.2 (CH-Ar), 105.0 (C-1), 111.6 (CH-Ar), 143.7 (C-6), 161.3 (C-2), 165.2 (C-4), 172.2 (C-8).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₉H₁₀O₄+H⁺: 183.0652 [M+H]⁺; Gef.: 183.0654 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3372, 3307, 1639, 1613, 1580, 1502, 1445, 1376, 1313, 1267, 1160, 1113, 1060, 953, 832, 803, 701, 623, 576, 522.

6.2.2.3 Darstellung von 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22f)



Zu einer Lösung aus 3.00 g (16.5 mmol, 1.00 Äq.) 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22a) in 90.0 mL abs. Aceton wurden 25.2 g (98.9 mmol, 6.00 Äq.) wasserfreies Kaliumcarbonat und 173 mg (0.47 mmol, 0.03 Äq.) Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) gegeben. Anschließend wurden 8.31 g (65.9 mmol, 4.00 Äq.) Dimethylsulfat hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktion beendet war, wurden 100 mL 1 M HCl zugegeben und dreimal mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE 80:20) gereinigt und es wurden 3.29 g (15.6 mmol, 95 %) Orsellinat 22f als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[340, 438]

$R_f = 0.36$ (PE:EE 80:20, UV).

Smb.: 40.4–42.0 °C

Lit.^[340]: 41.6 °C.

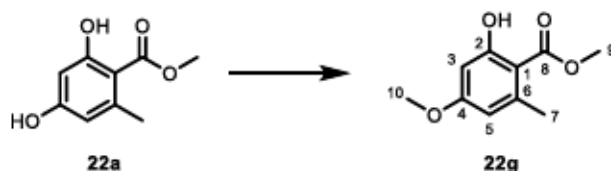
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H, 7-H), 3.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H, 10-H + 11-H), 3.88 (s, 3H, 9-H), 6.31 (s, 2H, H-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 20.0 (C-7), 52.0 (C-9), 55.4 (C-10), 55.9 (C-11), 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 (C-8).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4 + \text{H}^+$: 211.0965 $[M + \text{H}]^+$; Gef.: 211.0967 $[M + \text{H}]^+$.

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.

6.2.2.4 Darstellung von 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (Sparassol) (22g)



Zu einer Lösung aus 4.00 g (9.33 mmol, 1.00 Äq.) 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22a) in 120 mL abs. Aceton wurden 22.4 g (88.0 mmol, 4.01 Äq.) wasserfreies Kaliumcarbonat und 238 mg (0.64 mmol, 0.03 Äq.) TBAI zugegeben. Anschließend wurden 2.50 mL (26.4 mmol, 1.20 Äq.) Dimethylsulfat hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktion beendet war, wurden 200 mL 1 M HCl zugegeben und dreimal mit CH_2Cl_2 (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE 90:10) gereinigt und es wurden 3.24 g (16.5 mmol, 75 %) Orsellinats 22g als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[438]

$R_f = 0.42$ (PE/EE 90:10, UV).

Smb.: 63.4–66.5 °C

Lit.^[439]: 63–65 °C.

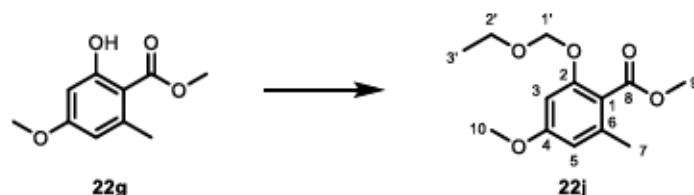
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.50 (s, 3H, 7-H), 3.80 (s, 3H, 10-H), 3.92 (s, 3H, 9-H), 6.28 (d, $^4J_{5,3} = 2.7$ Hz, 1H, 5-H), 6.33 (d, $^4J_{3,5} = 2.6$ Hz, 1H, 3-H), 11.77 (s, 1H, 2-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 24.5 (C-7), 52.0 (C-9), 55.4 (C-10), 98.8 (C-3), 105.4 (C-1), 111.3 (C-5), 143.3 (C-6), 164.1 (C-4), 165.7 (C-2), 172.4 (C-8).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4 + \text{H}^+$: 197.0808 $[M+\text{H}]^+$; Gef.: 197.0810 $[M+\text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2973, 2938, 2854, 1739, 1648, 1607, 1579, 1535, 1438, 1420, 1377, 1325, 1298, 1259, 1220, 1204, 1159, 1109, 1089, 1039, 997, 948, 837, 804, 775, 696, 648, 602, 576, 536, 456.

6.2.2.5 Darstellung von 2-(Ethoxymethoxy)-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22j)



Zu einer Suspension aus 3.00 g (15.3 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat **22g** und 6.50 g (47.0 mmol, 3.00 Äq.) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 150 mL abs. Aceton wurden 3.20 mL (34.5 mmol, 2.26 Äq.) Chlormethylethylether gegeben und für 16 h auf 60 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde auf 21 °C abgekühlt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 80:20) und es wurden 2.78 g (11.0 mmol, 72 %) des Orsellinats **22j** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.39 (PE/EE 80:20, UV).

Smb.: 36.2–39.8 °C.

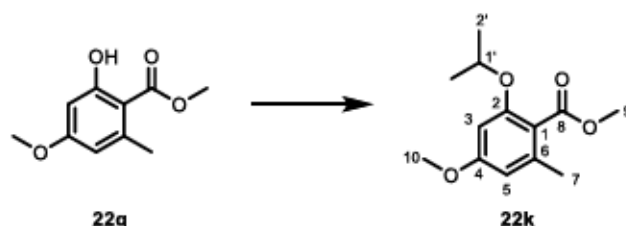
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.21 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3H, 3'-H), 2.28 (s, 3H, 7-H), 3.72 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 2H, 2'-H), 3.78 (s, 3H, 10-H), 3.87 (s, 3H, 9-H), 5.20 (s, 2H, 1'-H), 6.38 (d, $^4J_{5,3} = 1.4$ Hz, 1H, 5-H), 6.58 (d, $^4J_{3,5} = 2.2$ Hz, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 15.2 (C-3'), 20.1 (C-7), 52.1 (C-9), 55.5 (C-10), 64.6 (C-2'), 93.7 (C-1'), 99.4 (C-3), 108.7 (C-5), 117.5 (C-1), 138.2 (C-6), 156.0 (C-2), 161.3 (C-4), 168.8 (C-8).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5 + \text{H}^+$: 255.1227 $[M+\text{H}]^+$; Gef.: 255.1229 $[M+\text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978, 1645, 1621, 1582, 1439 1328, 1299, 1263, 1207, 1153, 1041, 950, 806, 697.

6.2.2.6 Darstellung von 2-Isopropoxy-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22k)



Zu einer Lösung aus 3.60 g (18.4 mmol, 1.00 Äq.) 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (**22g**) und 10.2 g (73.4 mmol, 4.00 Äq.) Kaliumcarbonat in 180 mL abs. Aceton wurden 10.4 mL (110 mmol, 6.00 Äq.) 2-Brompropan zugegeben und für 24 h auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 21 °C wurde die Reaktionslösung filtriert und der Filterkuchen mit EE gründlich gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 90:10). Es wurden 4.10 g (17.2 mmol, 94 %) des Orsellinats **22k** als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.31$ (PE/EE 90:10, UV).

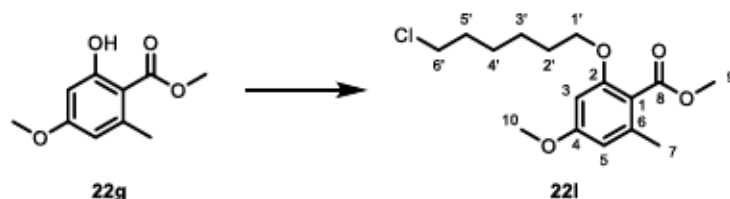
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.30 (d, $^3J_{2',1'} = 6.1$ Hz, 6H, 2'-H), 2.27 (s, 3H, 7-H), 3.78 (s, 3H, 10-H), 3.86 (s, 3H, 9-H), 4.47 (p, $^2J_{1',2'} = 6.1$ Hz, 1H, 1'-H), 6.30–6.33 (m, 2H, 3-H + 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 20.0 (C-7), 22.2 (C-2'), 52.0 (C-9), 55.5 (C-10), 71.6 (C-1'), 99.0 (C-3), 107.1 (C-5), 118.3 (C-1), 138.2 (C-6), 156.8 (C-2), 161.3 (C-4), 169.1 (C-8).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4 + \text{H}^+$: 239.1278 $[M+\text{H}]^+$; Gef.: 239.1281 $[M+\text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978, 1727, 1603, 1432, 1321, 1267, 1197, 1158, 1099, 1076.

6.2.2.7 Darstellung von 2-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22l)⁶



Zu einer Lösung aus 1.03 g (6.10 mmol, 1.00 Äq.) 2-Hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (**22g**) in 30.0 mL abs. Aceton wurden 8.03 g (36.7 mmol, 6.00 Äq.) Kaliumcarbonat und 64.6 mg (174 μ mol, 0.03 Äq.) TBAI hinzugegeben. Anschließend wurden 1.10 mL (7.34 mmol, 1.20 Äq.) 1-Brom-6-chlorhexan hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 68 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend filtriert und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE:EE 90:10) wurden 1.33 g (4.22 mmol, 80 %) des Orsellinats **22l** als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.29 (PE/EE 90:10, UV).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.43–1.52 (m, 4H, 3'-H + 4'-H), 1.73–1.82 (m, 4H, 2'-H + 5'-H), 2.28 (s, 3H, 7-H), 3.54 (t, ³ $J_{6,5'}$ = 6.75 Hz, 2H, 6'-H), 3.78 (s, 3H, 10-H), 3.86 (s, 3H, 9-H), 3.94 (t, ³ $J_{1',2'}$ = 6.26 Hz, 2H, 1'-H), 6.28 (d, ⁴ $J_{3,5}$ = 1.67 Hz, 1H, 3-H), 6.30 (d, ⁴ $J_{3,5}$ = 1.67 Hz, 1H, 5-H).

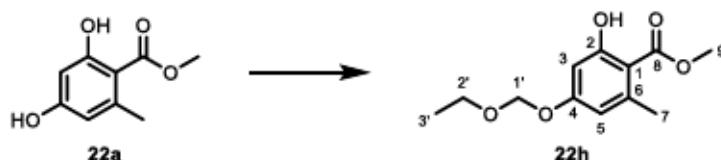
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 20.0 (C-9), 25.4 (C-4'), 26.7 (C-3'), 29.0 (C-2'), 32.7 (C-5'), 45.1 (C-6'), 52.0 (C-8), 55.5 (C-10), 68.5 (C-1'), 97.2 (C-3), 106.8 (C-5), 116.8 (C-1), 138.3 (C-6), 157.7 (C-2), 161.4 (C-4), 168.9 (C-7).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₆H₂₃ClO₄+H⁺: 315.1358 [M+H]⁺; Gef.: 315.1360 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943, 2860, 1725, 1603, 1431, 1390, 1326, 1264, 1226, 1196, 1158, 1091, 1053, 943, 829, 730, 647, 610.

⁶ Durchgeführt von Sascha Malaczynski

6.2.2.8 Darstellung von 4-(Ethoxymethoxy)-2-hydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22h)



Zu einer Suspension aus 2.80 g (15.4 mmol, 1.00 Äq.) 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22a) und 2.34 g (16.9 mmol, 1.10 Äq.) Kaliumcarbonat in 200 mL abs. Aceton wurden 1.59 mL (16.9 mmol, 1.10 Äq.) Chlormethylethylether gegeben und für 16 h auf 60 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde auf 21 °C abgekühlt und über Celite® filtriert und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE 90:10) gereinigt. Es wurden 2.87 g (11.9 mmol, 78 %) des Orsellinats 22h als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[141, 142]

$R_f = 0.52$ (PE:EE 80:20, UV).

Smb.: 44.2–46.8 °C

Lit.^[371]: 45 °C.

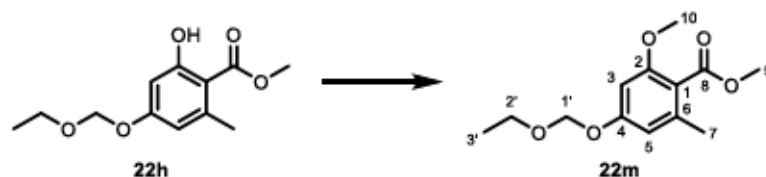
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.22 (t, ³J_{3',2'} = 7.1 Hz, 3H, 3'-H), 2.50 (s, 3H, 7-H), 3.71 (q, ³J_{2',3'} = 7.1 Hz, 2H, 2'-H), 3.93 (s, 3H, 9-H), 5.22 (s, 2H, 1'-H), 6.38 (d, ⁴J_{5,3} = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 6.50 (d, ³J_{3,5} = 2.5 Hz, 1H, 3-H), 11.66 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.1 (C-3'), 24.4 (C-7), 51.9 (C-9), 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 (C-8).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₂H₁₆O₅+H⁺: 241.1071 [M+H]⁺; Gef.: 241.1070 [M+H]⁺.

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.

6.2.2.9 Darstellung von 4-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22m)



Zu einer Lösung aus 2.00 g (8.32 mmol, 1.00 Äq.) 4-(Ethoxymethoxy)-2-hydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22h) in 50.0 mL abs. Aceton wurden 3.45 g (24.9 mmol, 3.00 Äq.) wasserfreies Kaliumcarbonat und 61.5 mg (0.17 mmol, 0.02 Äq.) TBAI hinzugegeben. Anschließend wurden 1.58 mL (16.6 mmol, 2.00 Äq.) Dimethylsulfat zugefügt und die Suspension für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde auf 21 °C abgekühlt, über Celite® filtriert, der Filterkuchen mit Aceton gewaschen und die Reaktionslösung unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EE 90:10) gereinigt und es wurden 2.03 g (7.98 mmol, 96 %) des Orsellinats 22m als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[141, 142]

R_f = 0.35 (PE:EE 80:20, UV).

Smb.: 171.9–175.1 °C.

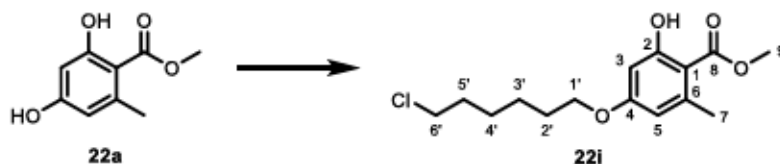
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.22 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3H, 3'-H), 2.27 (s, 3H, 7-H), 3.72 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 2H, 2'-H), 3.79 (s, 3H, 10-H), 3.88 (s, 3H, 9-H), 5.21 (s, 2H, 1'-H), 6.45 (d, $^4J_{3,5} = 2.5$ Hz, 1H, 3-H), 6.48 (d, $^4J_{5,3} = 2.5$ Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.1 (C-3'), 19.8 (C-7), 52.1 (C-9), 55.9 (C-10), 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 (C-8).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₅H₁₈O₅+H⁺: 255.1227 [M+H]⁺; Gef.: 255.1231 [M+H]⁺.

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.

6.2.2.10 Darstellung von 4-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-2-hydroxy-methylbenzoesäuremethylester (22i)⁶



Zu einer Lösung aus 2.00 g (11.0 mmol, 1.00 Äq.) Methyl-2,4-dihydroxy-6-methylbenzoesäureester (22a) in 60.0 mL abs. Aceton wurden 16.8 g (65.9 mmol, 6.00 Äq.) Kaliumcarbonat und 116 mg (314 μ mol, 0.03 Äq.) TBAI hinzugegeben. Anschließend wurden 1.65 mL (11.0 mmol, 1.00 Äq.) 1-Brom-6-chlorhexan hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 26 h zum Rückfluss erhitzt und danach wurde langsam mit 100 mL 1 M HCl, unter Gasentwicklung, gequenchet. Es wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE:EE 80:20) wurden 3.07 g (10.2 mmol, 93 %) des Orsellinats 22i als farblose Kristalle erhalten.

$R_f = 0.69$ (PE/EE 90:10, UV).

Smp.: 57 °C.

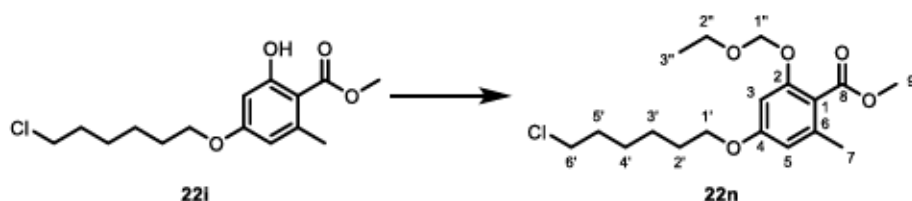
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.43–1.54 (m, 4H, 3'-H + 4'-H), 1.74–1.84 (m, 4H, 2'-H + 5'-H), 2.49 (s, 3H, 7-H), 3.55 (t, $^3J_{6,5'} = 6.71$ Hz, 2H, 6'-H), 3.92 (s, 3H, 9-H), 3.96 (t, $^3J_{1,2'} = 6.36$ Hz, 2H, 1'-H), 6.28 (d, $^4J_{5,3} = 2.25$ Hz, 1H, 5-H), 6.31 (d, $^4J_{3,5} = 2.25$ Hz, 1H, 3-H), 11.75 (s, 1H, 2-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 24.5 (C-7), 25.5 (C-3'), 26.7 (C-4'), 29.0 (C-2'), 32.6 (C-5'), 45.1 (C-6'), 51.9 (C-9), 67.9 (C-1'), 99.3 (C-3), 105.2 (C-1), 111.7 (C-5), 143.2 (C-6), 163.5 (C-4), 165.6 (C-2), 172.3 (C-8).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClO}_4 + \text{H}^+$: 301.1201 $[M + \text{H}]^+$; Gef.: 301.1205 $[M + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2939, 2866, 1647, 1611, 1575, 1453, 1437, 1404, 1378, 1324, 1292, 1256, 1219, 1171, 1111, 1061, 1033, 950, 849, 803, 727, 701, 674, 618, 584, 536, 473.

6.2.2.11 Darstellung von 4-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-2-(ethoxymethoxy)-6-methylbenzoesäuremethylester (22n)⁶



Zu einer Lösung aus 1.50 g (4.99 mmol, 1.00 Äq.) 4-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-2-hydroxy-methylbenzoesäuremethylester (**22i**) in 50.0 mL abs. Aceton wurden 760 mg (5.49 mmol, 1.10 Äq.) Kaliumcarbonat und 510 μ L (5.49 mmol, 1.10 Äq.) Chlormethylethylether hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 23 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend filtriert und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE:EE 90:10) wurden 510 mg (1.42 mmol, 28 %) des Orsellinats **22n** als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.22 (*n*-PeH/EE 90:10, UV).

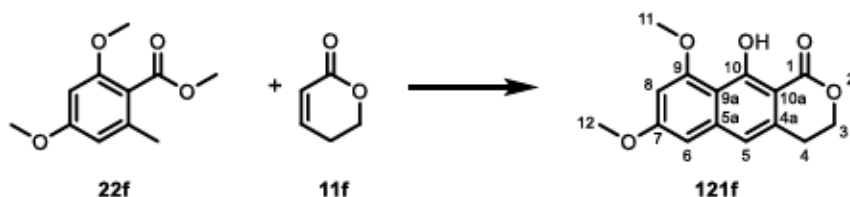
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.21 (t, ³ $J_{3'',2''}$ = 6.91 Hz, 3H, 3''-H), 1.45–1.54 (m, 4H, 3'-H + 4'-H), 1.74–1.84 (m, 4H, 2'-H + 5'-H), 2.27 (s, 3H, 7-H), 3.55 (t, ³ $J_{6',5'}$ = 6.44 Hz, 2H, 6'-H), 3.71 (q, ³ $J_{2'',3''}$ = 7.14 Hz, 2H, 2''-H), 3.87 (s, 3H, 9-H), 3.93 (t, ³ $J_{1',2'}$ = 6.44 Hz, 2H, 1'-H), 5.19 (s, 2H, 1''-H), 6.37 (d, ⁴ $J_{5,3}$ = 1.62 Hz, 1H, 5-H), 6.56 (d, ⁴ $J_{5,3}$ = 1.62 Hz, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.2 (C-3''), 20.0 (C-7), 25.5 (C-3'), 26.8 (C-4'), 29.1 (C-2'), 32.6 (C-5'), 45.1 (C-6'), 52.1 (C-9), 64.5 (C-2''), 67.9 (C-1'), 93.7 (C-1''), 99.8 (C-3), 109.3 (C-5), 117.3 (C-1), 138.1 (C-6), 156.0 (C-2), 160.8 (C-4), 168.8 (C-8).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₈H₂₇ClO₅+H⁺: 359.1620 [*M*+H]⁺; Gef.: 359.1623 [*M*+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2940, 2866, 1726, 1604, 1433, 1391, 1322, 1226, 1155, 1096, 1051, 995, 927, 841, 732, 649.

6.2.2.12 Darstellung von 10-Hydroxy-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (121f)



Das Naphthopyranon **121f** wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden 2.00 g (9.51 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat **22f** mit 0.98 mL (11.4 mmol, 1.20 Äq.) 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (**11f**) umgesetzt. Nach der Säulenchromatographie (PE/EE 60:40) wurden 798 mg (2.91 mmol, 31 %) Naphthopyranon **121f** als beiger Feststoff erhalten.

R_f = 0.30 (PE/EE 60:40, UV).

Smb. = 180.8–185.4 °C.

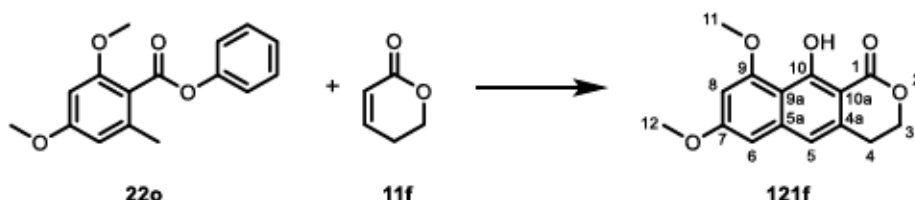
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 3.09 (t, $^3J_{4,3}$ = 5.9 Hz, 2H, 4-H), 3.91 (s, 3H, 12-H), 3.99 (s, 3H, 11-H), 4.57 (t, $^3J_{3,4}$ = 6.0 Hz, 2H, 3-H), 6.47 (d, $^4J_{8,6}$ = 2.1 Hz, 1H, 8-H), 6.58 (d, $^4J_{6,8}$ = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 6.87 (s, 1H, 5-H), 13.09 (s, 1H, 10-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 28.2 (C-4), 55.6 (C-12), 56.4 (C-11), 68.1 (C-3), 98.5 (C-8), 99.0 (C-6), 101.2 (C-10a), 110.9 (C-9a), 115.3 (C-5), 134.7 (C-4a), 141.6 (C-5a), 160.8 (C-9), 162.0 (C-7), 164.4 (C-10), 171.1 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5 + \text{H}^+$: 275.0914 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Gef.: 275.0920 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2950, 1635, 1610, 1455, 1403, 1374, 1338, 1279, 1242, 1211, 1166, 1112, 1052, 826.

6.2.2.13 Darstellung von 10-Hydroxy-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (121f)

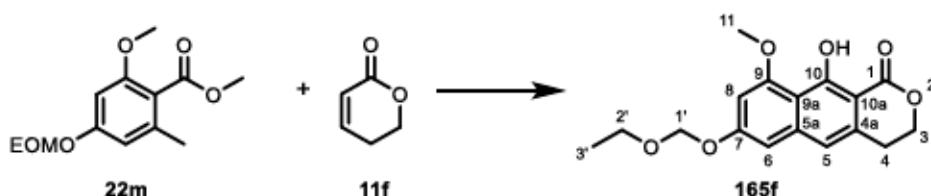


Das Naphthopyranon **121f** wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden 240 mg (0.75 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat **22o** mit 77.0 μL (0.90 mmol, 1.20 Äq.)

5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (11f) umgesetzt. Nach der Säulenchromatographie (PE/EE 60:40) wurden 66.4 mg (0.24 mmol, 32 %) Naphthopyranon 121f als beiger Feststoff erhalten.

Für spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.2.12.

6.2.2.14 Darstellung von 7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (165f)



Das Naphthopyranon 165f wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden 800 mg (3.15 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22m mit 0.33 mL (3.78 mmol, 1.20 Äq.) 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (11f) umgesetzt. Nach der Säulenchromatographie (PE/EE 80:20) wurden 660 mg (2.07 mmol, 66 %) Naphthopyranon 165f als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[371]

R_f = 0.13 (PE/EE 80:20, UV).

S_{mb} = 87.2–89.9 °C.

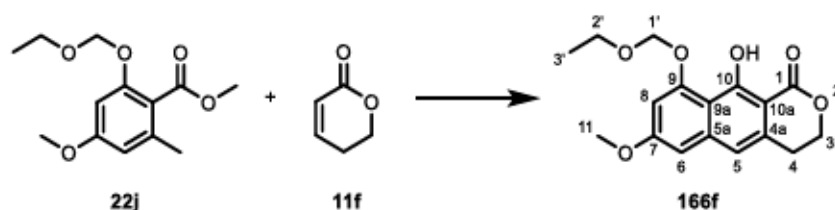
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3H, 3'-H), 3.08 (ddd, $^3J_{4,3} = 6.6$ Hz, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 2H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 2H, 2'-H), 4.00 (s, 3H, 11-H), 4.56 (t, $^3J_{3,4} = 6.0$ Hz, 2H, 3-H), 5.33 (s, 2H, 1'-H), 6.54 (d, $^4J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.83 (d, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1H, 6-H), 6.88 (s, 1H, 5-H), 13.10 (s, 1H, 10-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 15.3 (C-3'), 28.2 (C-4), 56.4 (C-11), 64.9 (C-2'), 68.1 (C-3), 93.1 (C-1'), 98.9 (C-8), 101.3 (C-10a), 102.3 (C-6), 111.2 (C-9a), 115.5 (C-5), 134.5 (C-4a), 141.4 (C-5a), 159.6 (C-7), 160.8 (C-9), 164.4 (C-10), 171.1 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6 + \text{H}^+$: 319.1176 $[M + \text{H}]^+$; Gef.: 319.1181 $[M + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2980, 2901, 1639, 1616, 1583, 1464, 1436, 1402, 1374, 1366, 1267, 1239, 1166, 1115, 1030, 991, 833.

6.2.2.15 Darstellung von 9-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (166f)⁶



Das Naphthopyranon 166f wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden 200 mg (0.80 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22j mit 82.0 μ L (0.80 mmol, 1.20 Äq.) 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (11f) umgesetzt. Nach der Säulenchromatographie (PE/EE 60:40) wurden 104 mg (0.33 mmol, 41 %) Naphthopyranon 166f als orangenes Öl erhalten.

R_f = 0.43 (PE/EE 60:40, UV).

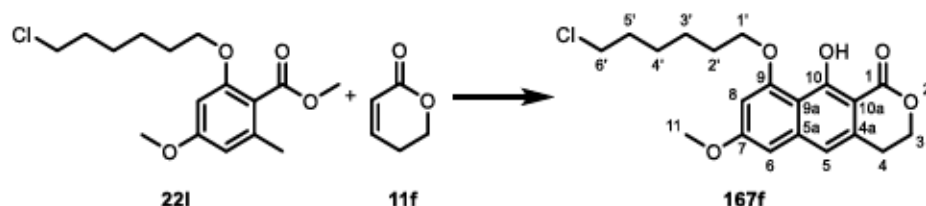
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.27 (t, ³ $J_{3',2'} = 7.11$ Hz, 3H, 3'-H), 3.08 (t, ³ $J_{4,3} = 5.92$ Hz, 2H, 4-H), 3.85 (q, ³ $J_{2',3'} = 7.09$ Hz, 2H, 2'-H), 3.90 (s, 3H, 11-H), 4.56 (t, ³ $J_{3,4} = 6.04$ Hz, 2H, 3-H), 5.38 (s, 2H, 1'-H), 6.64 (d, ⁴ $J_{6,8} = 2.31$ Hz, 1H, 6-H), 6.75 (d, ⁴ $J_{8,6} = 2.36$ Hz, 1H, 8-H), 6.87 (s, 1H, 5-H), 12.89 (s, 1H, 10-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.2 (C-3'), 28.2 (C-4), 55.6 (C-11), 64.9 (C-2'), 68.1 (C-3), 94.4 (C-1'), 100.6 (C-6), 101.2 (C-10a), 103.3 (C-8), 111.5 (C-9a), 115.3 (C-5), 134.4 (C-4a), 141.4 (C-5a), 158.0 (C-9), 161.7 (C-7), 164.3 (C-10), 171.1 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₇H₁₈O₆+H⁺: 319.1176 [M+H]⁺; Gef.: 319.1175 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2973, 2936, 2900, 1731, 1651, 1632, 1608, 1580, 1466, 1401, 1370, 1337, 1264, 1240, 1201, 1159, 1131, 1098, 1080, 1150, 976, 957, 929, 901, 828, 736, 662, 634, 511.

6.2.2.16 Darstellung von 9-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-10-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (167f)⁶



Das Naphthopyranon 167f wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden 1.10 g (3.51 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22f mit 0.36 mL (4.21 mmol, 1.20 Äq.) 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on (11f) umgesetzt. Nach der Säulenchromatographie (PE/EE 70:30) wurden 307 mg (0.81 mmol, 23 %) Naphthopyranon 167f als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.30 (PE/EE 70:30, UV).

Smp.: 113 °C.

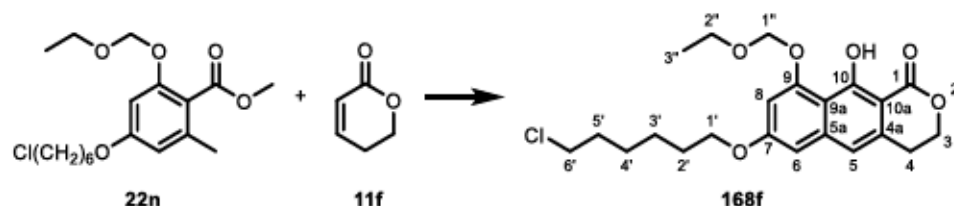
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.54 (tt, ³ $J_{4',5'}$ = 7.65 Hz, ³ $J_{4',3'}$ = 7.10 Hz, 2H, 4'-H), 1.62 (tt, ³ $J_{3',4'}$ = 7.10 Hz, ³ $J_{3',2'}$ = 7.93 Hz, 2H, 3'-H), 1.83 (tt, ³ $J_{5',6'}$ = 6.71 Hz, ³ $J_{5',4'}$ = 7.65 Hz, 2H, 5'-H), 1.93 (tt, ³ $J_{2',1'}$ = 6.31 Hz, ³ $J_{2',3'}$ = 7.93 Hz, 2H, 2'-H), 3.08 (t, ³ $J_{4,3}$ = 5.91 Hz, 2H, 4-H), 3.56 (t, ³ $J_{6',5'}$ = 6.69 Hz, 2H, 6'-H), 3.90 (s, 3H, 11-H), 4.08 (t, ³ $J_{1',2'}$ = 6.32 Hz, 2H, 1'-H), 4.55 (t, ³ $J_{3,4}$ = 6.00 Hz, 2H, 3-H), 6.43 (d, ⁴ $J_{8,6}$ = 2.16 Hz, 1H, 8-H), 6.56 (d, ⁴ $J_{6,8}$ = 2.16 Hz, 1H, 6-H), 6.85 (s, 1H, 5-H), 12.86 (s, 1H, 10-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 25.5 (C-3'), 26.7 (C-4'), 28.3 (C-4), 29.1 (C-2'), 32.6 (C-5'), 45.2 (C-6'), 55.6 (C-11), 68.0 (C-3), 69.1 (C-1'), 98.9 (C-6), 99.2 (C-8), 101.2 (C-10a), 111.0 (C-9a), 115.1 (C-5), 134.7 (C-4a), 141.5 (C-5a), 160.3 (C-9), 161.9 (C-7), 164.7 (C-10), 170.9 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₂₀H₂₃ClO₅+H⁺: 379.1307 [M+H]⁺; Gef.: 379.1314 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2939, 2860, 1726, 1649, 1631, 1606, 1466, 1401, 1369, 1328, 1281, 1241, 1202, 1168, 1137, 1108, 1044, 961, 874, 824, 793, 733, 653, 521.

6.2.2.17 Darstellung von 7-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (168f)⁶



Das Naphthopyranon 168f wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden 510 mg (1.42 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22n mit 0.15 mL (1.71 mmol, 1.20 Äq.) 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (11f) umgesetzt. Nach der Säulenchromatographie (desaktiviertes Kieselgel, PE/EE 70:30) wurden 163 mg (0.38 mmol, 27 %) Naphthopyranon 168f als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EE 70:30, UV).

Smp.: 71 °C.

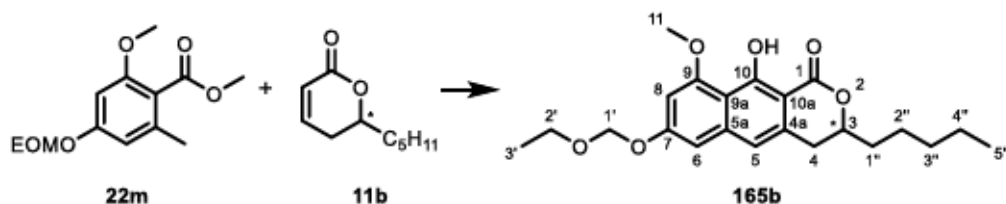
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.27 (t, $^3J_{3'',2''} = 7.13$ Hz, 3H, 3''-H), 1.50–1.56 (m, 4H, 3'-H + 4'-H), 1.79–1.89 (m, 4H, 2'-H + 5'-H), 3.08 (t, $^3J_{4,3} = 5.93$ Hz, 2H, 4-H), 3.57 (t, $^3J_{6',5'} = 6.64$ Hz, 2H, 6'-H), 3.86 (q, $^3J_{2'',3''} = 7.10$ Hz, 2H, 2''-H), 4.05 (t, $^3J_{1',2'} = 6.40$ Hz, 2H, 1'-H), 4.56 (t, $^3J_{3,4} = 6.02$ Hz, 2H, 3-H), 5.39 (s, 2H, 1''-H), 6.63 (d, $^4J_{6,8} = 2.20$ Hz, 1H, 6-H), 6.74 (d, $^4J_{8,6} = 2.20$ Hz, 1H, 8-H), 6.85 (s, 2H, 5-H), 12.99 (s, 1H, 10-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.3 (C-3''), 25.6 (C-3'), 26.8 (C-4'), 28.3 (C-4), 29.1 (C-2'), 32.6 (C-5'), 45.1 (C-6'), 65.0 (C-2''), 68.0 (C-3), 68.1 (C-1'), 94.4 (C-1''), 101.1 (C-10a), 101.2 (C-6), 103.4 (C-8), 111.4 (C-9a), 115.2 (C-5), 134.4 (C-4a), 141.4 (C-5a), 157.9 (C-9), 161.2 (C-7), 164.4 (C-10), 171.1 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₂₂H₂₇ClO₆+H⁺: 423.1569 [M+H]⁺; Gef.: 423.1570 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2940, 2866, 1726, 1632, 1606, 1581, 1427, 1401, 1370, 1338, 1264, 1241, 1160, 1132, 1092, 1062, 958, 830, 648.

6.2.2.18 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [(*R*)-165b und (*S*)-165b]



Die Naphthopyranone **165b** wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 750 mg (295 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat **22m** mit 597 mg (3.54 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*R*)-**11b** umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 750 mg (2.95 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat **22m** und 595 mg (3.54 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*S*)-**11b** eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 90:10) wurden die Naphthopyranone **165b** als gelbe Feststoffe erhalten. [(*R*): 583 mg, 1.50 mmol, 51 %; (*S*): 427 mg, 1.10 mmol, 37 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[371]

$R_f = 0.1$ (PE/EE 90:10, UV).

$S_{mb} = 57.4\text{--}61.3\text{ }^\circ\text{C}$.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H, 5''-H), 1.25 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3H, 3'-H), 1.37–1.27 (m, 4H, 3''-H + 4''-H), 1.66–1.43 (m, 2H, 2''-H), 1.71 (ddt, $^3J_{1'',3} = 13.8$ Hz, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, 1''-H), 1.92–1.83 (m, 1H, 1''-H), 2.97–2.94 (m, 2H, 4-H), 3.77 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 2H, 2'-H), 3.99 (s, 3H, 11-H), 4.54 (ddd, $^3J_{3,1''} = 13.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 5.33 (s, 2H, 1'-H), 6.53 (d, $^4J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.82 (d, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1H, 6-H), 6.86 (s, 1H, 5-H), 13.17 (s, 1H, 10-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.1 (C-5''), 15.3 (C-3'), 22.7 (C-4''), 24.7 (C-2''), 31.7 (C-3''), 33.5 (C-4), 34.9 (C-1''), 56.4 (C-11), 64.8 (C-2'), 79.5 (C-3), 93.1 (C-1'), 98.9 (C-8), 101.2 (C-10a), 102.3 (C-6), 111.2 (C-9a), 115.6 (C-5), 134.5 (C-4a), 141.4 (C-5a), 159.5 (C-7), 160.8 (C-9), 164.2 (C-10), 171.4 (C-1).

HPLC (Lux 5 μ m Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 90:10, Flussrate = 0.4 mL/min, $\lambda = 259$ nm): (*S*): $t_R = 17.3$ min, (*R*): $t_R = 20.2$ min. [(*R*): 96 %ee, (*S*): 99 %ee].

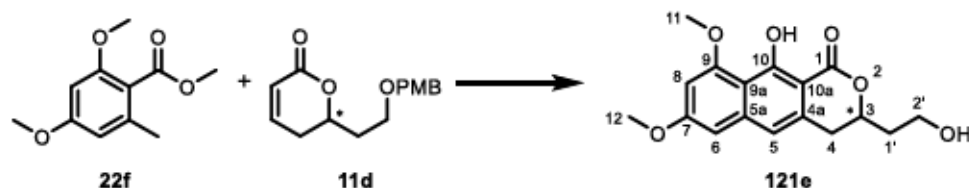
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₂₂H₂₈O₆+H⁺: 389.1959 [M+H]⁺; Gef.: 389.1964 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2933, 2870, 1730, 1655, 1634, 1309, 1582, 1439, 1372, 1278, 1244, 1178, 1113, 1023, 987, 828.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -2.4$ ($c = 0.93$, CHCl₃).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 6.0$ ($c = 1.10$, CHCl_3).

6.2.2.19 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-10-Hydroxy-3-(2'-hydroxyethyl)-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [(*R*)-121e und (*S*)-121e]



Die Naphthopyranone 121e wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 147 mg (0.70 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22f mit 220 mg (0.84 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*R*)-11d umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 350 mg (1.66 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22f und 524 mg (2.00 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*S*)-11d eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 40:60) wurden die Naphthopyranone 121e als gelbe Öle erhalten. [(*R*): 16.0 g, 0.05 mmol, 7 %; (*S*): 12.0 mg, 0.04 mmol, 2 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[348]

$R_f = 0.20$ (PE/EE 40:60, UV).

Smb. = 163.5–168.0 °C

Lit.^[348]: 163–164 °C.

¹H-NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.00 (ddt, $^2J_{1',1'} = 13.5$ Hz, $^3J_{1',3} = 8.4$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, 1'-H), 2.12 (ddt, $^2J_{1',1'} = 14.0$ Hz, $J = 9.4$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, 1'-H), 3.08–2.98 (m, 2H, 4-H), 3.89 (m, 1H, 2'-H), 3.91 (s, 3H, 12-H), 3.99–3.93 (m, 1H, 2'-H), 3.99 (s, 3H, 11-H), 4.80 (tt, $^3J_{3,1'} = 8.5$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, 3-H), 6.47 (d, $^4J_{8,6} = 2.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.58 (d, $^4J_{6,8} = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 6.86 (s, 1H, 5-H), 13.08 (s, 1H-10-OH).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 33.8 (C-4), 37.6 (C-1'), 55.6 (C-12), 56.4 (C-11), 58.8 (C-2'), 76.9 (C-3), 98.5 (C-8), 99.1 (C-6), 100.9 (C-10a), 110.8 (C-9a), 115.5 (C-5), 134.3 (C-4a), 141.7 (C-5a), 160.8 (C-9), 162.0 (C-7), 164.3 (C-10), 171.0 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6 + \text{H}^+$: 319.1176 $[M+\text{H}]^+$; Gef.: 319.1183 $[M+\text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3456, 2945, 1634, 1607, 1375, 1335, 1282, 1207, 1164, 1111, 1056, 823.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -8.8$ ($c = 0.66$, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 7.5$ ($c = 0.59$, CHCl_3)

Lit.^[348]: $[\alpha]_D^{19} = 7.2$ ($c = 0.59$, Aceton).

6.2.2.20 Darstellung von *rac*-, (*R*)- und (*S*)-3-[2'-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl]-10-hydroxy-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [*rac*-121c, (*R*)-121c und (*S*)-121c]



Die Naphthopyranone 121c wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 1.40 g (6.66 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22f mit 2.05 g (7.99 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*R*)-11c umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 1.40 g (6.66 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22f und 2.05 g (7.99 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*S*)-11c eingesetzt. Für das racemische Naphthopyranon wurden 1.32 g (6.28 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22f und 1.93 g (7.54 mmol, 1.20 Äq.) Lacton *rac*-11c eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 80:20) wurden die Naphthopyranone 121c als gelbe Öle erhalten. [*rac*: 1.80 g, 4.15 mmol, 66 %, (*R*): 2.03 g, 4.69 mmol, 70 %; (*S*): 1.96 g, 4.54 mmol, 68 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[348]

$R_f = 0.31$ (PE/EE 80:20, UV).

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, 1''-H), 0.89 (s, 9H, 3''-H), 1.93 (ddt, $J = 13.7$ Hz, $^3J_{1',3} = 8.4$ Hz, $^3J_{1',2'} = 5.2$ Hz, 1H, 1'-H), 2.11–2.03 (m, 1H, 1'-H), 3.03–2.99 (m, 2H, 4-H), 3.82 (dt, $J = 10.5$ Hz, $^3J_{2',1'} = 5.4$ Hz, 1H, 2'-H), 3.91–3.85 (m, 1H, 2'-H), 3.91 (s, 3H, 12-H), 3.98 (s, 3H, 11-H), 4.75 (tt, $^3J_{3,1'} = 8.3$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, 3-H), 6.46 (d, $^4J_{8,6} = 2.1$ Hz, 1H, 8-H), 6.58 (d, $^4J_{6,8} = 2.2$ Hz, 1H, 6-H), 6.85 (s, 1H, 5-H), 13.14 (s, 1H, 10-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = -5.2 (C-1''), 18.4 (C-2''), 26.1 (C-3''), 33.8 (C-4), 38.0 (C-1'), 55.6 (C-12), 56.3 (C-11), 58.7 (C-2'), 76.6 (C-3), 98.4 (C-8), 99.0 (C-6), 101.1 (C-10a), 110.8 (C-9a), 115.5 (C-5), 134.6 (C-4a), 141.6 (C-5a), 160.8 (C-9), 161.9 (C-7), 164.2 (C-10), 171.2 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₂₃H₃₂O₆Si+H⁺: 433.2041 [M+H]⁺; Gef.: 433.2051 [M+H]⁺.

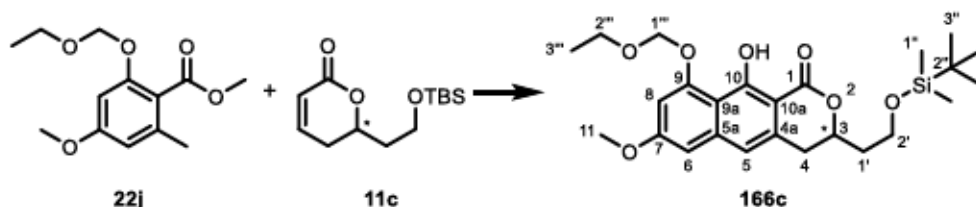
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2929, 2854, 1634, 1610, 1583, 1470, 1425, 1376, 1341, 1280, 1254, 1209, 1166, 1113, 1053, 835, 778.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -3.6$ ($c = 1.05$, CHCl₃).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 5.4$ ($c = 1.00$, CHCl₃)

Lit.^[348]: $[\alpha]_D^{22} = 10.2$ ($c = 0.59$, CH₂Cl₂).

6.2.2.21 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-3-{2'-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-9-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [(*R*)-166c und (*S*)-166c]



Die Naphthopyranone 166c wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 1.20 g (4.72 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22j mit 1.45 g (5.66 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*R*)-11c umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 1.20 g (4.72 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22j und 1.45 g (5.66 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*S*)-11c eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 80:20) wurden die Naphthopyranone 166c als gelbe Öle erhalten. [(*R*): 1.35 g, 2.83 mmol, 60 %; (*S*): 1.33 g, 2.80 mmol, 59 %].

$R_f = 0.31$ (PE/EE 80:20, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H, $1''\text{-H}$), 0.89 (s, 9H, $3''\text{-H}$), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $3'''\text{-H}$), 1.93 (ddt, $J = 13.8$ Hz, $^3J_{1',3} = 8.3$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, $1'\text{-H}$), 2.11–2.03 (m, 1H, $1'\text{-H}$), 3.05–2.96 (m, 2H, 4-H), 3.90–3.77 (m, 4H, $2'\text{-H} + 2'''\text{-H}$), 3.90 (s, 3H, 11-H), 4.75 (ddt, $J = 9.5$ Hz, $^3J_{3,1'} = 7.9$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, 3-H), 5.39 (s, 2H, $1'''\text{-H}$), 6.65 (d, $^4J_{6,8} = 2.4$ Hz, 1H, 6-H), 6.75 (d, $^4J_{8,6} = 2.3$ Hz, 1H, 8-H), 6.85 (s, 1H, 5-H), 13.03 (s, 1H, 10-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = -5.2 (C- $1''$), 15.3 (C- $3'''$), 18.4 (C- $2''$), 26.1 (C- $3''$), 33.8 (C-4), 38.0 (C- $1'$), 55.6 (C-11), 58.7 (C- $2'$), 64.9 (C- $2'''$), 76.6 (C-3), 94.4 (C- $1'''$), 100.6 (C-6), 101.1 (C-10a), 103.2 (C-8), 111.5 (C-9a), 115.4 (C-5), 134.4 (C-4a), 141.4 (C-5a), 158.0 (C-9), 161.7 (C-7), 164.2 (C-10), 171.3 (C-1).

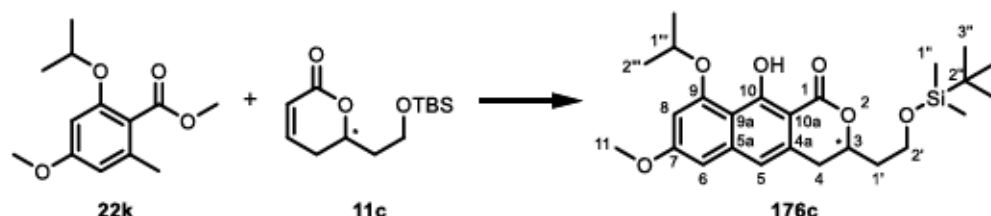
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{Si} + \text{H}^+$: 477.2303 [$M + \text{H}$] $^+$; Gef.: 477.2306 [$M + \text{H}$] $^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2929, 2856, 1633, 1610, 1582, 1418, 1376, 1253, 1166, 1097, 1061, 976, 835, 777.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -4.8$ ($c = 1.08$, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 7.3$ ($c = 1.10$, CHCl_3).

6.2.2.22 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-3-{2'-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-10-hydroxy-9-isopropoxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [(*R*)-176c und (*S*)-176c]



Die Naphthopyranone 176c wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift E hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 1.58 g (6.66 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22k mit 2.05 g (7.99 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*R*)-11c umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 600 mg (2.52 mmol, 1.00 Äq.) Orsellinat 22k und 775 mg (3.02 mmol, 1.20 Äq.) Lacton (*S*)-11c eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 80:20) wurden die Naphthopyranone 176c als gelbe Feststoffe erhalten. [(*R*): 1.09 g, 2.36 mmol, 35 %; (*S*): 419 mg, 0.91 mmol, 36 %].

R_f = 0.48 (PE/EE 80:20, UV).

Smb. = 68.4–71.7 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.06 (d, J = 1.9 Hz, 6H, 1''-H), 0.88 (s, 9H, 3''-H), 1.46 (dd, $^3J_{2'',1''} = 6.1$ Hz, J = 1.1 Hz, 6H, 2''-H), 1.92 (ddt, $^2J_{1',1'} = 13.8$ Hz, $^3J_{1',3} = 8.4$ Hz, J = 5.1 Hz, 1H, 1'-H), 2.06 (ddt, $^2J_{1',1'} = 14.1$ Hz, J = 12.8 Hz, $^3J_{1',3} = 5.0$ Hz, 1H, 1'-H), 2.97–3.02 (m, 2H, 4-H), 3.76–3.90 (m, 2H, 2'-H), 3.89 (s, 3H, 11-H), 4.66 (p, $^3J_{1'',2''} = 6.0$ Hz, 1H, 1''-H), 4.72 (qd, $^3J_{3,1'} = 8.1$ Hz, $^3J_{3,1'} = 5.4$ Hz, 1H, 3-H), 6.48 (d, $^4J_{8,6} = 2.3$ Hz, 1H, 8-H), 6.57 (d, $^4J_{6,8} = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 6.83 (s, 1H, 5-H), 12.77 (s, 1H, 10-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = –5.2 (C-1''), 18.4 (C-2''), 22.0 (C-2'''), 26.1 (C-3''), 33.9 (C-4), 37.9 (C-1'), 55.5 (C-11), 58.7 (C-2'), 72.5 (C-1'''), 76.4 (C-3), 99.2 (C-8), 101.3 (C-10a), 101.6 (C-6), 111.9 (C-9a), 115.3 (C-5), 134.7 (C-4a), 141.5 (C-5a), 158.9 (C-9), 161.7 (C-7), 164.2 (C-10), 170.5 (C-1).

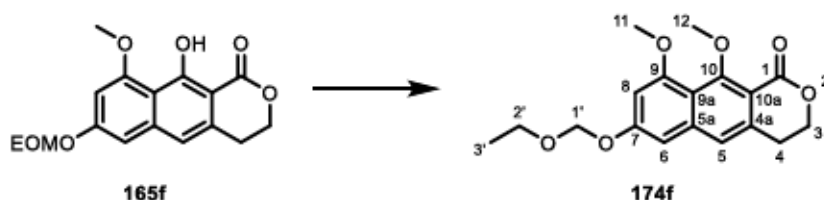
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si} + \text{H}^+$: 461.2354 [$M + \text{H}$] $^+$; Gef.: 461.2360 [$M + \text{H}$] $^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2929, 2856, 1650, 1633, 1608, 1579, 1410, 1373, 1273, 1253, 1205, 1163, 1116, 835, 778.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -6.1$ (c = 0.98, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 9.5$ (c = 1.05, CHCl_3).

6.2.2.23 Darstellung von 7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (174f)



Das Naphthopyranon **174f** wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift F hergestellt. Dazu wurden 50.0 mg (0.16 mmol, 1.00 Äq.) einfach methyliertes Naphthopyranon **165f** mit 30.0 μ L (0.31 mmol, 2.00 Äq.) Dimethylsulfat umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 70:30) wurden 51.5 mg (0.15 mmol, 99 %) des doppelt methylierten Naphthopyranons **174f** als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[371]

R_f = 0.15 (PE/EE 70:30, UV).

Smb. = 105.3–107.1 °C

Lit.^[371]: 91 °C.

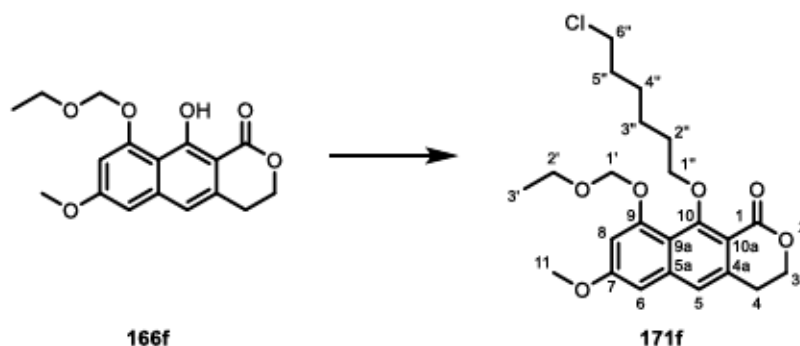
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.25 (t, ³ $J_{3',2'}$ = 7.1 Hz, 3H, 3'-H), 3.07 (t, ³ $J_{4,3}$ = 5.7 Hz, 2H, 4-H), 3.77 (q, ³ $J_{2',3'}$ = 7.1 Hz, 2H, 2'-H), 3.98 (s, 3H, 11-H), 3.99 (s, 3H, 12-H), 4.42 (t, ³ $J_{3,4}$ = 5.7 Hz, 3H, 3-H), 5.33 (s, 2H, 1'-H), 6.57 (d, ⁴ $J_{8,6}$ = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.90 (d, ⁴ $J_{6,8}$ = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 7.24 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.3 (C-3'), 29.6 (C-4), 56.5 (C-11), 63.6 (C-12), 64.8 (C-2'), 66.7 (C-3), 93.2 (C-1'), 99.8 (C-8), 101.9 (C-6), 113.9 (C-10a), 116.5 (C-9a), 120.5 (C-5), 137.1 (C-4a), 140.4 (C-5a), 158.5 (C-7), 159.4 (C-9), 162.4 (C-10), 162.5 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₈H₂₀O₆+H⁺: 333.1333 [M+H]⁺; Gef.: 333.1334 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2976, 1725, 1620, 1570, 1447, 1379, 1344, 1255, 1225, 1164, 1109, 1061, 1034, 989.

6.2.2.24 Darstellung von 10-[(6''-Chlorhexyl)oxy]-9-(ethoxymethoxy)-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (171f)



Zu einer Lösung aus 50.1 mg (0.16 mmol, 1.00 Äq.) Naphthopyranon **166f** in 3.20 mL abs. Aceton wurden 130 mg (0.94 mmol, 6.00 Äq.) wasserfreies Kaliumcarbonat und 1.74 mg (4.71 μ mol, 0.03 Äq.) TBAI zugegeben. Nach der Zugabe von 70.0 μ L (0.47 mmol, 3.00 Äq.) 1-Brom-6-chlorhexan wurde das Reaktionsgemisch für 68 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert, der Filterkuchen mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 70:30) wurden 45.1 mg (0.10 mmol, 66 %) des Naphthopyranons **171f** als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.25 (PE/EE 70:30, Vanillin).

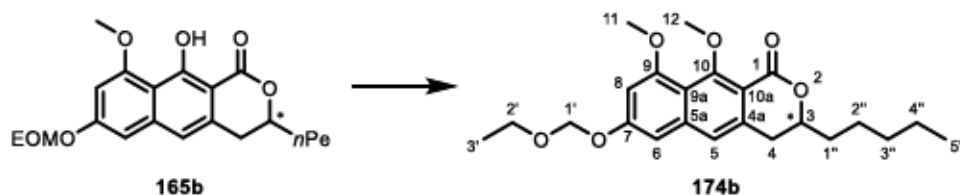
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.28 (t, $^3J_{3',2'} = 7.1$ Hz, 3H, 3'-H), 1.56 (dq, $J = 6.8$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 4H, 3''-H + 4''-H), 1.85 (p, $^3J_{5'',6''} = 6.8$ Hz, 2H, 5''-H), 1.99 (p, $^3J_{2'',1''} = 6.9$ Hz, 2H, 2''-H), 3.10 (t, $^3J_{4,3} = 5.6$ Hz, 2H, 4-H), 3.58 (t, $^3J_{6'',5''} = 6.7$ Hz, 2H, 6''-H), 3.83 (q, $^3J_{2',3'} = 7.1$ Hz, 2H, 2'-H), 3.93 (s, 3H, 11-H), 4.09 (t, $^3J_{1'',2''} = 6.7$ Hz, 2H, 1''-H), 4.45 (t, $^3J_{3,4} = 5.7$ Hz, 2H, 3-H), 5.37 (s, 2H, 2'-H), 6.73 (d, $^4J_{6,8} = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 6.87 (d, $^4J_{8,6} = 2.3$ Hz, 1H, 8-H), 7.25 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 15.2 (C-3'), 25.5 (C-3''), 27.1 (C-4''), 29.7 (C-4), 30.2 (C-2''), 32.8 (C-5''), 45.3 (C-6''), 55.6 (C-11), 64.9 (C-2'), 66.7 (C-3), 76.6 (C-1''), 94.5 (C-1'), 100.0 (C-6), 104.0 (C-8), 113.8 (C-10a), 116.6 (C-9a), 120.3 (C-5), 137.1 (C-4a), 140.5 (C-5a), 156.8 (C-9), 160.6 (C-7), 161.3 (C-10), 162.5 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₂₃H₂₉ClO₆+H⁺: 437.1725 [M +H]⁺; Gef.: 437.1730 [M +H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2939, 1726, 1620, 1570, 1422, 1380, 1338, 1252, 1224, 1203, 1167, 1111, 1063, 978.

6.2.2.25 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [(*R*)-174b und (*S*)-174b]



Die Naphthopyranone 174b wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift F hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 40.0 mg (0.10 mmol, 1.00 Äq.) einfach methyliertes Naphthopyranon (*R*)-165b mit 20.0 µL (0.21 mmol, 2.00 Äq.) Dimethylsulfat umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 300 mg (0.77 mmol, 1.00 Äq.) einfach methyliertes Naphthopyranon (*S*)-165b und 150 µL (1.54 mmol, 2.00 Äq.) Dimethylsulfat eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 80:20) wurden die doppelt methylierten Naphthopyranone 174b als gelbe Feststoffe erhalten. [(*R*): 40.0 mg, 0.10 mmol, 97 %; (*S*): 311 mg, 0.77 mmol, quant.]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[371]

R_f = 0.17 (PE/EE 80:20, UV).

Smb. = 57.4–61.3 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, 5"-H), 1.27–1.21 (m, 4H, 3'-H), 1.37–1.27 (m, 3H, 3"-H + 4"-H), 1.45 (dddd, *J* = 13.3 Hz, ³*J*_{2",1"} = 10.6 Hz, ²*J*_{2",2"} = 8.3 Hz, ⁴*J*_{2",3} = 5.6 Hz, 1H, 2"-H), 1.55 (tdt, ³*J*_{2",1"} = 10.4 Hz, ²*J*_{2",2"} = 8.5 Hz, ³*J*_{2",1"} = 5.5 Hz, 1H, 2"-H), 1.67 (ddt, ²*J*_{1",1"} = 13.6 Hz, ³*J*_{1",2"} = 10.7 Hz, ³*J*_{1",2"} = 5.5 Hz, 1H, 1"-H), 1.84 (dddd, ²*J*_{1",1"} = 13.6 Hz, ³*J*_{1",2"} = 10.4 Hz, ³*J*_{1",3} = 7.3 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, 1"-H), 2.96–2.93 (m, 2H, 4-H), 3.77 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 2'-H), 3.98 (s, 3H, 12-H), 3.98 (s, 3H, 11-H), 4.38 (tt, ³*J*_{3,1"} = 7.5 Hz, ⁴*J*_{3,2"} = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 5.33 (s, 2H, 1'-H), 6.56 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.89 (d, ⁴*J*_{6,8} = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 7.21 (s, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.1 (C-5"), 15.3 (C-3'), 22.7 (C-4"), 24.8 (C-2"), 31.8 (C-3"), 34.8 (C-4), 34.9 (C-1"), 56.5 (C-11), 63.6 (C-12), 64.8 (C-2'), 77.9 (C-3), 93.2 (C-1'), 99.8 (C-8), 101.9 (C-6), 113.9 (C-10a), 116.4 (C-9a), 120.7 (C-5), 136.8 (C-4a), 140.4 (C-5a), 158.4 (C-7), 159.5 (C-9), 162.1 (C-10), 163.0 (C-1).

HPLC (Lux 5 µm Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 258 nm): (*S*): *t_R* = 20.3 min, (*R*): *t_R* = 29.3 min. [(*R*): 96 %*ee*, (*S*): 99 %*ee*].

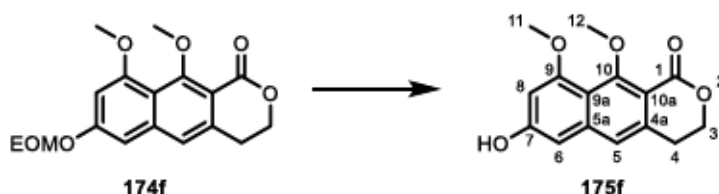
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₂₃H₃₀O₆+H⁺: 403.2115 [*M*+H]⁺; Gef.: 403.2120 [*M*+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2933, 2870, 2249, 1717, 1620, 1570, 1372, 1344, 1228, 1163, 1023, 990, 907, 729, 649.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -65.2$ (*c* = 0.58, CHCl₃).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 72.4$ (*c* = 1.21, CHCl₃).

6.2.2.26 Darstellung von 7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (175f)



Das Naphthopyranon 175f wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift G hergestellt. Dazu wurden 180 mg (0.54 mmol, 1.00 Äq.) EOM-geschütztes Naphthopyranon 174f mit 9.62 mL (12.0 mmol) HCl in EtOH umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 50:50) wurden 139 mg (0.51 mmol, 94 %) des freien Alkohols 175f als orangener Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[371]

R_f = 0.19 (PE/EE 50:50, UV).

Smb. = 268.6–271.4 °C (unter Zersetzung)

Lit.^[371]: 204 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ [ppm] = 3.01 (t, ³*J*_{4,3} = 5.7 Hz, 2H, 4-H), 3.80 (s, 3H, 12-H), 3.90 (s, 3H, 11-H), 4.35 (t, ³*J*_{3,4} = 5.7 Hz, 2H, 3-H), 6.54 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.1 Hz, 1H, 8-H), 6.67 (d, ⁴*J*_{6,8} = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 7.27 (s, 1H, 5-H), 10.19 (s, 1H, 7-OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ [ppm] = 28.7 (C-4), 56.1 (C-11), 62.6 (C-12), 66.3 (C-3), 99.3 (C-8), 101.6 (C-6), 112.3 (C-10a), 113.8 (C-9a), 119.3 (C-5), 137.1 (C-4a), 140.2 (C-5a), 158.9 (C-9), 158.9 (C-7), 161.4 (C-10), 161.6 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₅H₁₄O₅+H⁺: 275.0914 [*M*+H]⁺; Gef.: 275.0919 [*M*+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2924, 2854, 1724, 1685, 1613, 1563, 1347, 1164, 1104, 1026, 843.

6.2.2.27 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [(*R*)-175b und (*S*)-175b]



Die Naphthopyranone 175b wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift G hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 225 mg (0.56 mmol, 1.00 Äq.) EOM-geschütztes Naphthopyranon (*R*)-174b mit 9.95 mL (12.4 mmol) HCl in EtOH umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 155 mg (0.39 mmol, 1.00 Äq.) EOM-geschütztes Naphthopyranon (*S*)-174b und 6.84 mL (8.55 mmol) HCl in EtOH eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 70:30) wurden die EOM-entschützten Naphthopyranone 175b als gelbe Feststoffe erhalten. [(*R*): 122 g, 0.35 mmol, 63 %; (*S*): 111 mg, 0.32 mmol, 83 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[371]

$R_f = 0.12$ (PE/EE 70:30, UV).

$S_{mb} = 65.7\text{--}67.9\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 0.89 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, $J = 5.6\text{ Hz}$, 3H, 5'-H), 1.36–1.29 (m, 4H, 3'-H + 4'-H), 1.55 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H, 2'-H), 1.67 (ddt, $J = 13.7\text{ Hz}$, $J = 10.7\text{ Hz}$, $^2J_{1',1'} = 5.5\text{ Hz}$, 1H, 1'-H), 1.84 (ddt, $J = 18.1\text{ Hz}$, $J = 7.3\text{ Hz}$, $^2J_{1',1'} = 5.1\text{ Hz}$, 1H, 1'-H), 2.94 (d, $^3J_{4,3} = 6.6\text{ Hz}$, 2H, 4-H), 3.98 (s, 3H, 11-H), 3.99 (s, 3H, 12-H), 4.39 (p, $^3J_{3,4} = 6.9\text{ Hz}$, 1H, 3-H), 6.50 (d, $^4J_{8,6} = 2.0\text{ Hz}$, 1H, 8-H), 6.66 (d, $^4J_{6,8} = 2.3\text{ Hz}$, 1H, 6-H), 7.13 (s, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 14.2 (C-5'), 22.7 (C-4'), 24.8 (C-2'), 31.8 (C-3'), 34.8 (C-1'), 34.9 (C-4), 56.5 (C-11), 63.6 (C-12), 77.9 (C-3), 98.8 (C-8), 102.2 (C-6), 113.5 (C-10a), 115.8 (C-9a), 119.9 (C-5), 137.0 (C-4a), 140.6 (C-5a), 157.1 (C-7), 160.0 (C-9), 162.4 (C-10), 163.2 (C-1).

HPLC (Lux 5 μm Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, $\lambda = 259\text{ nm}$): (*S*): $t_R = 15.5\text{ min}$, (*R*): $t_R = 19.8\text{ min}$. [(*R*): 96 %ee, (*S*): 98 %ee].

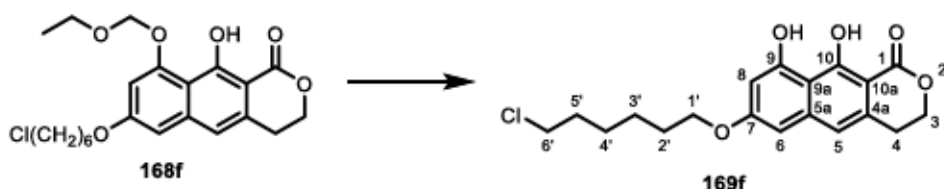
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5 + \text{H}^+$: 345.1697 [$M + \text{H}$] $^+$; Gef.: 345.1703 [$M + \text{H}$] $^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3323, 2934, 2859, 1692, 1614, 1569, 1452, 1377, 1345, 1239, 1175, 1105, 967.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -74.4$ ($c = 0.75$, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 82.5$ ($c = 0.98$, CHCl_3).

6.2.2.28 Darstellung von 7-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9,10-dihydroxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (169f)⁶



Das Naphthopyranon 169f wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift G hergestellt. Dazu wurden 142 mg (0.34 mmol, 1.00 Äq.) EOM-geschütztes Naphthopyranon 168f mit 2.96 mL (3.37 mmol) HCl in EtOH umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 70:30) wurden 95.9 mg (0.26 mmol, 78 %) des Naphthopyranons 169f als kupferfarbener Feststoff erhalten.

R_f = 0.33 (PE/EE 70:30, UV).

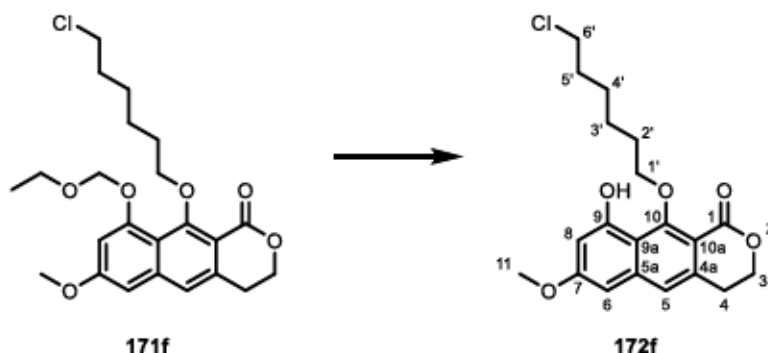
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.50–1.55 (m, 4H, 3'-H + 4'-H), 1.80–1.86 (m, 4H, 2'-H + 5'-H), 3.09 (t, ³J_{4,3} = 5.91 Hz, 2H, 4-H), 3.56 (t, ³J_{6',5'} = 6.64 Hz, 2H, 6'-H), 4.05 (t, ³J_{1',2'} = 6.06 Hz, 2H, 1'-H), 4.60 (t, ³J_{3,4} = 6.06 Hz, 2H, 3-H), 6.53 (d, ⁴J_{8,6} = 1.99 Hz, 1H, 8-H), 6.56 (d, ⁴J_{6,8} = 1.99 Hz, 1H, 6-H), 6.89 (s, 1H, 5-H), 9.45 (s, 1H, 9-OH), 13.70 (s, 1H, 10-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 25.5 (C-3'), 26.8 (C-4'), 27.9 (C-4), 29.1 (C-2'), 32.6 (C-5'), 45.1 (C-6'), 68.1 (C-1'), 68.6 (C-3), 99.6 (C-10a), 100.3 (C-6), 102.0 (C-8), 108.4 (C-9a), 116.0 (C-5), 133.4 (C-4a), 140.6 (C-5a), 158.7 (C-9), 162.6 (C-10), 163.0 (C-7), 171.4 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₉H₂₁ClO₅+H⁺: 365.1150 [M+H]⁺; Gef.: 365.1144 [M+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3409, 3015, 2973, 2948, 2860, 1739, 1646, 1586, 1510, 1402, 1386, 1371, 1338, 1286, 1258, 1226, 1203, 1163, 1134, 1084, 1033, 896, 869, 832, 820, 716, 689, 632, 599, 565, 516, 462.

6.2.2.29 Darstellung von 10-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (172f)



Das Naphthopyranon 172f wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift G hergestellt. Dazu wurden 22.5 mg (51.5 μmol , 1.00 Äq.) EOM-geschütztes Naphthopyranon 171f mit 920 μL (1.14 mmol) HCl in EtOH umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 70:30) wurden 17.3 mg (45.6 μmol , 89 %) des Naphthopyranons 172f als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.2$ (PE/EE 70:30, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.46–1.55 (m, 4H, 3'-H + 4'-H), 1.80 (p, $^3J_{6',5'} = 6.6$ Hz, 2H, 6'-H), 1.97 (p, $^3J_{2',1'} = 6.9$ Hz, 2H, 2'-H), 3.10 (t, $^3J_{4,3} = 5.7$ Hz, 2H, 4-H), 3.53 (t, $^3J_{5',6'} = 6.7$ Hz, 2H, 5'-H), 3.89 (s, 3H, 11-H), 4.27 (t, $^3J_{1',2'} = 6.9$ Hz, 2H, 1'-H), 4.48 (t, $^3J_{3,4} = 5.7$ Hz, 2H, 3-H), 6.56 (d, $^4J_{8,6} = 2.4$ Hz, 1H, 8-H), 6.61 (d, $^4J_{6,8} = 2.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.23 (s, 1H, 5-H), 10.00 (s, 1H, 9-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 25.1 (C-3'), 26.7 (C-4'), 29.5 (C-4), 30.0 (C-2'), 32.5 (C-6'), 45.0 (C-5'), 55.6 (C-11), 67.0 (C-3), 78.6 (C-1'), 98.6 (C-6), 102.6 (C-8), 110.0 (C-10a), 113.0 (C-9a), 120.6 (C-5), 136.6 (C-4a), 139.7 (C-5a), 157.5 (C-9), 160.9 (C-10), 162.1 (C-7), 162.7 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_5 + \text{H}^+$: 379.1307 $[M + \text{H}]^+$; Gef.: 379.1306 $[M + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3314, 2936, 2861, 1720, 1634, 1573, 1510, 1463, 1431, 1380, 1354, 1329, 1255, 1225, 1195, 1157, 1109, 1086, 1068, 1039, 1021, 960, 842, 763, 726, 568.

6.2.2.30 Darstellung von 9,10-Dihydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (170f)



Zu einer Lösung aus 100 mg (0.36 mmol, 1.00 Äq.) Naphthopyranon **121f** in 8.00 mL abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C 730 μL (0.18 mmol, 2.00 Äq.) Bortribromid (1 M in CH_2Cl_2) tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h unter Erwärmung auf 21 °C gerührt. Anschließend wurden 12.0 mL MeOH hinzugegeben und für weitere 30 min stark gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EE}$ 98:2 + 0.1 % Ameisensäure) wurden 57.0 mg (0.22 mmol, 60 %) des Naphthopyranons **170f** als grüner Feststoff erhalten.

R_f = 0.58 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EE}$ 98:2 + 0.1 % Ameisensäure, UV).

Smb. = 207.7–211.0 °C.

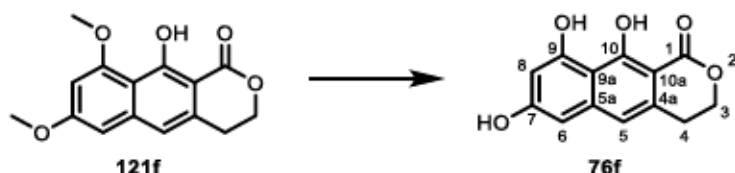
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 3.10 (t, $^3J_{4,3}$ = 6.0 Hz, 2H, 4-H), 3.89 (s, 3H, 11-H), 4.61 (t, $^3J_{3,4}$ = 6.0 Hz, 2H, 3-H), 6.54 (d, $^4J_{8,6}$ = 2.2 Hz, 1H, 8-H), 6.58 (d, $^4J_{6,8}$ = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 6.92 (s, 1H, 5-H), 9.47 (s, 1H, 9-OH), 13.71 (s, 1H, 10-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 27.9 (C-4), 55.6 (C-11), 68.7 (C-3), 99.6 (C-6), 99.7 (C-10a), 101.7 (C-8), 108.5 (C-9a), 116.0 (C-5), 133.5 (C-4a), 140.6 (C-5a), 158.7 (C-9), 163.0 (C-7), 163.2 (C-10), 171.4 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5 + \text{H}^+$: 261.0757 $[M + \text{H}]^+$; Gef.: 261.0759 $[M + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2959, 2927, 2858, 1720, 1639, 1461, 1408, 1380, 1266, 1248, 1158, 1115, 1101, 1019, 850.

6.2.2.31 Darstellung von 7,9,10-Trihydroxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on (76f)



Zu einer Lösung aus 100 mg (0.36 mmol, 1.00 Äq.) Naphthopyranon 121f in 8.00 mL abs. CH₂Cl₂ wurden bei 0 °C 1.82 mL (1.82 mmol, 5.00 Äq.) Bortribromid (1 M in CH₂Cl₂) tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 8 h unter Erwärmung auf 21 °C gerührt. Anschließend wurden 12.0 mL MeOH hinzugegeben und für weitere 30 min stark gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) wurden 70.1 mg (0.28 mmol, 78 %) des Naphthopyranons 76f als grüner Feststoff erhalten.

R_f = 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH 98:2, UV).

Smb. = 230–235 °C (unter Zersetzung).

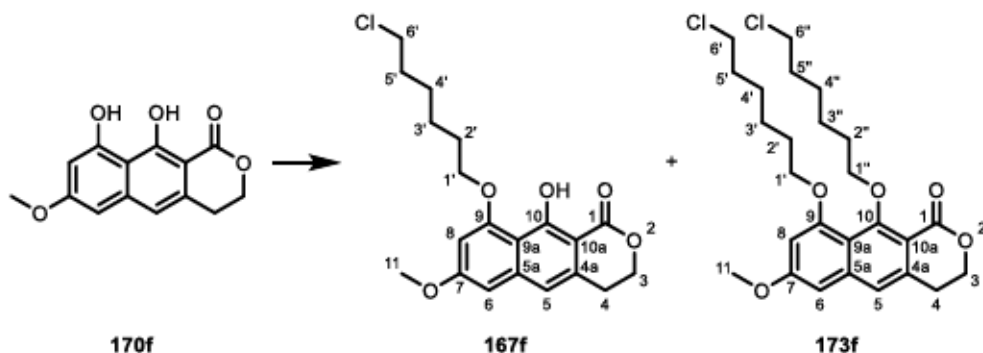
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ [ppm] = 3.04 (t, ³ $J_{4,3}$ = 6.0 Hz, 2H, 4-H), 4.56 (t, ³ $J_{3,4}$ = 6.0 Hz, 2H, 3-H), 6.37 (d, ⁴ $J_{8,6}$ = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 6.53 (d, ⁴ $J_{6,8}$ = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 6.91 (s, 1H, 5-H), 9.75 (s, 1H, 9-OH), 10.19 (s, 1H, 7-OH), 13.26 (s, 1H, 10-OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ [ppm] = 27.0 (C-4), 68.3 (C-3), 99.0 (C-10a), 101.7 (C-6 + C-8), 107.0 (C-9a), 114.8 (C-5), 134.1 (C-4a), 140.6 (C-5a), 158.2 (C-9), 160.7 (C-7), 162.5 (C-10), 170.7 (C-1).

MS (APCI, positive-Ion): m/z = 247.2 [$M+H$]⁺ (Ber.: 247.2 [$M+H$]⁺).

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3404, 3309, 2923, 1636, 1507, 1478, 1393, 1370, 1321, 1278, 1242, 1159, 1130, 1086, 1074, 1019, 856, 804, 766, 733, 686, 638, 603, 522, 493, 464.

6.2.2.32 Darstellung von 9-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (12j) und 9,10-Bis[(6'/6'')-chlorhexyl]oxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (173f)⁶



Zu einer Lösung aus 34.0 mg (0.13 mmol, 1.00 Äq.) des in 7-Position methylierten Naphthopyranons 170f in 1.30 mL abs. THF wurden 202 mg (0.79 mmol, 6.00 Äq.) wasserfreies Kaliumcarbonat und 1.39 mg (3.77 μ mol, 0.33 Äq.) TBAI zugegeben. Nach der Zugabe von 20.0 μ L (0.13 mmol, 1.00 Äq.) 1-Brom-6-chlorhexan wurde das Reaktionsgemisch für 45 h auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde filtriert und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 60:40) wurden zwei Fraktionen mit einer Masse von 13.2 mg sowie 3.20 mg säulenchromatographisch nicht trennbarer Produktgemische als bräunliche Öle erhalten.

R_f = 0.49 bzw. 0.55 (PE/EE 60:40, UV).

MS (APCI, positive-Ion): m/z = 379.2 [$M+H$]⁺ (Ber. für $C_{20}H_{23}ClO_5+H^+$: 379.1 [$M+H$]⁺); 497.4 [$M+H$]⁺ (Ber. für $C_{26}H_{34}Cl_2O_5+H^+$: 497.2 [$M+H$]⁺).

Dialkyliertes Produkt 170 ($C_{26}H_{34}Cl_2O_5$):

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.44–1.59 (m, 8H, 3'-H + 3''-H + 4'-H + 4''-H), 1.82 (ddd, J = 14.4 Hz, J = 9.9 Hz, J = 7.0 Hz, 4H, 5'-H + 5''-H), 1.91–2.00 (m, 4H, 2'-H + 2''-H), 3.07 (t, $^3J_{4,3}$ = 5.8 Hz, 2H, 4-H), 3.55 (ddt, J = 11.4 Hz, J = 6.7 Hz, J = 4.2 Hz, 4H, 6'-H + 6''-H), 3.90 (s, 3H, 11-H), 4.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 1''-H), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 1'-H), 4.42 (t, $^3J_{3,4}$ = 5.7 Hz, 2H, 3-H), 6.48 (d, $^4J_{8,6}$ = 2.3 Hz, 1H, 8-H), 6.62 (d, $^4J_{6,8}$ = 2.3 Hz, 1H, 6-H), 7.21 (s, 1H, 5-H).

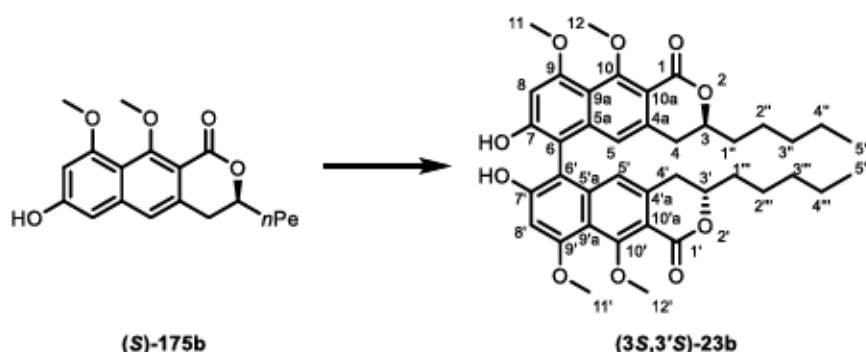
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 25.3 (C-4'), 25.7 (C-4''), 26.9 (C-3'), 27.1 (C-3''), 29.3 (C-4), 29.7 (C-2'), 29.9 (C-2''), 32.6 (C-5'), 32.8 (C-5''), 45.2 (C-6'), 45.3 (C-6''), 55.6 (C-11), 66.7 (C-3), 69.3 (C-1'), 76.6 (C-1''), 98.4 (C-6), 100.1 (C-8), 113.6 (C-10a), 116.5 (C-9a), 120.2 (C-5), 137.2 (C-4a), 140.6 (C-5a), 158.8 (C-9), 160.8 (C-7), 161.6 (C-10), 162.6 (C-1).

Monoalkyliertes Produkt **167f** ($C_{20}H_{23}ClO_5$):

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ [ppm] = 1.54 (tt, $^3J_{4',5'} = 7.65$ Hz, $^3J_{4',3'} = 7.10$ Hz, 2H, 4'-H), 1.62 (tt, $^3J_{3',4'} = 7.10$ Hz, $^3J_{3',2'} = 7.93$ Hz, 2H, 3'-H), 1.83 (tt, $^3J_{5',6'} = 6.71$ Hz, $^3J_{5',4'} = 7.65$ Hz, 2H, 5'-H), 1.93 (tt, $^3J_{2',1'} = 6.31$ Hz, $^3J_{2',3'} = 7.93$ Hz, 2H, 2'-H), 3.08 (t, $^3J_{4,3} = 5.91$ Hz, 2H, 4-H), 3.56 (t, $^3J_{6',5'} = 6.69$ Hz, 2H, 6'-H), 3.90 (s, 3H, 11-H), 4.08 (t, $^3J_{1',2'} = 6.32$ Hz, 2H, 1'-H), 4.55 (t, $^3J_{3,4} = 6.00$ Hz, 2H, 3-H), 6.43 (d, $^4J_{8,6} = 2.16$ Hz, 1H, 8-H), 6.56 (d, $^4J_{6,8} = 2.16$ Hz, 1H, 6-H), 6.85 (s, 1H, 5-H), 12.86 (s, 1H, 10-OH).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ [ppm] = 25.5 (C-3'), 26.7 (C-4'), 28.3 (C-4), 29.1 (C-2'), 32.6 (C-5'), 45.2 (C-6'), 55.6 (C-11), 68.0 (C-3), 69.1 (C-1'), 98.9 (C-6), 99.2 (C-8), 101.2 (C-10a), 111.0 (C-9a), 115.1 (C-5), 134.7 (C-4a), 141.5 (C-5a), 160.3 (C-9), 161.9 (C-7), 164.7 (C-10), 170.9 (C-1).

6.2.2.33 Darstellung von (3*S*,3'*S*)-7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3'-dipentyl-3,3',4,4'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-(6,6'-bibenzo[*g*]isochromen)-1,1'-dion [(3*S*,3'*S*)-23b]



Das dimere Diastereomerengemisch (3*S*,3'*S*)-23b wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift H hergestellt. Dazu wurden 50.0 mg (0.15 mmol, 1.00 Äq.) Naphthopyranon (S)-175b mit 7.69 mg (29.0 μ mol, 0.20 Äq.) VO(acac)₂ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 50:50) wurden 41.4 mg (0.06 mmol, 84 %, Diastereomerengemisch DV³: 1:1) des Diastereomerengemischs als lila Feststoff erhalten.

R_f = 0.15 (PE/EE 50:50, UV).

Smb.: 165–170 °C (Diastereomerengemisch).

HPLC (Lux 5 μ m Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 253 nm): [1]: t_R = 21.9 min, [2]: t_R = 50.6 min.

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $C_{40}H_{46}O_{10} + H^+$: 687.3164 [$M+H$]⁺; Gef.: 687.3160 [$M+H$]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3415, 2929, 2857, 1705, 1609, 1573, 1446, 1407, 1363, 1337, 1265, 1230, 1162, 1103, 1036, 964, 911, 871, 829, 765, 728, 646, 579.

Diastereomer 1:

^1H -NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.84 (t, $^3J_{5'',4''} = 6.8$ Hz, 3H, 5''-H), 1.25 (dq, $^3J_{4'',5''} = 7.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 4H, 4''-H + 3''-H), 1.36 (qt, $^2J_{2'',2''} = 14.1$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, 2''-H), 1.47 (tq, $J = 8.9$ Hz, $^3J_{2'',1''} = 5.1$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, 2''-H), 1.57 (dt, $^2J_{1'',1''} = 14.6$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $^3J_{1'',2''} = 5.4$ Hz, 1H, 1''-H), 1.70–1.81 (m, 1H, 1''-H), 2.68 (dd, $J = 16.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 2.71–2.76 (m, 1H, 4-H), 3.87 (s, 3H, 12-H), 3.99 (s, 3H, 11-H), 4.00 (s, 3H), 4.34 (tq, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.51 (s, 1H, 8-H), 6.55 (brs, 1H, OH), 6.56 (s, 1H, 5-H).

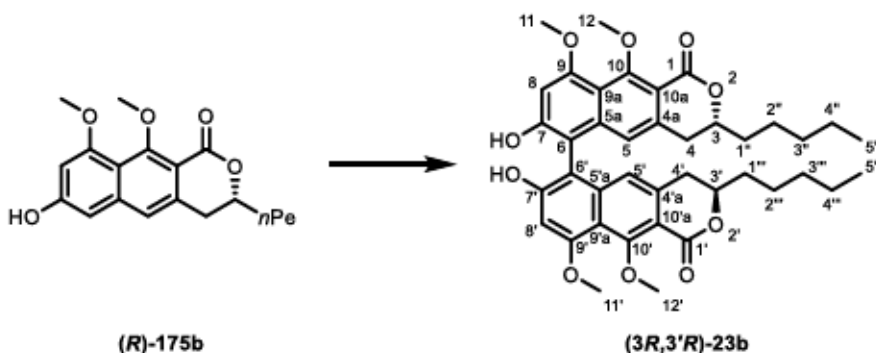
^{13}C -NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.1 (C-5''), 22.6 (C-4''), 24.7 (C-2''), 31.7 (C-3''), 34.7 (C-4), 34.9 (C-1''), 56.3 (C-12), 63.8 (C-11), 77.9 (C-3), 98.7 (C-8), 103.6 (C-6), 113.1 (C-10a), 116.1 (C-9a), 117.2 (C-5), 137.7 (C-4a), 139.7 (C-5a), 157.0 (C-7), 160.1 (C-9), 162.5 (C-10), 163.2 (C-1).

Diastereomer 2:

^1H -NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.84 (t, $^3J_{5'',4''} = 6.8$ Hz, 3H, 5''-H), 1.25 (dq, $^3J_{4'',5''} = 7.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 4H, 4''-H + 3''-H), 1.36 (qt, $^2J_{2'',2''} = 14.1$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, 2''-H), 1.47 (tq, $J = 8.9$ Hz, $^3J_{2'',1''} = 5.1$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, 2''-H), 1.57 (dt, $^2J_{1'',1''} = 14.6$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, 1''-H), 1.70–1.81 (m, 1H, 1''-H), 2.71–2.76 (m, 1H, 4-H), 2.83 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 11.6$ Hz, 1H, 4-H), 3.89 (s, 3H, 12-H), 4.00 (s, 3H, 11-H), 4.24–4.31 (m, 1H, 3-H), 6.51 (s, 1H, 8-H), 6.55 (brs, 1H, OH), 6.56 (s, 1H, 5-H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.1 (C-5''), 22.6 (C-4''), 24.7 (C-2''), 31.7 (C-3''), 34.7, 34.8 (C-4), 34.9 (C-1''), 56.4 (C-12), 63.9 (C-11), 78.0 (C-3), 98.8 (C-8), 104.4 (C-6), 113.5 (C-10a), 116.2 (C-9a), 117.7 (C-5), 137.9 (C-4a), 140.0 (C-5a), 157.5 (C-7), 160.4 (C-9), 162.9 (C-10), 163.6 (C-1).

6.2.2.34 Darstellung von (3*R*,3'*R*)-7,7'-Dihydroxy-9,9',10,10'-tetramethoxy-3,3'-dipentyl-3,3',4,4'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-(6,6'-bibenzo[*g*]isochromen)-1,1'-dion [(3*R*,3'*R*)-23b]



Das dimere Diastereomerengemisch (3*R*,3'*R*)-23b wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift H hergestellt. Dazu wurden 49.0 mg (0.14 mmol, 1.00 Äq.) Naphthopyranon (R)-175b mit 7.62 mg (29.0 µmol, 0.20 Äq.) VO(acac)₃ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 50:50) wurden 25.9 mg (0.04 mmol, 54 %, Diastereomerengemisch DV³: 1:1) des Diastereomerengemischs als lila Feststoff erhalten.

R_f = 0.15 (PE/EE 50:50, UV).

Smb.: 275–280 °C unter Zersetzung (Diastereomerengemisch).

HPLC (Lux 5 µm Amylose-1, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 253 nm): [1]: t_R = 72.3 min, [2]: t_R = 132.7 min.

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₄₀H₄₆O₁₀+H⁺: 687.3164 [*M*+H]⁺; Gef.: 687.3160 [*M*+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3416, 2929, 2857, 1705, 1609, 1573, 1446, 1407, 1363, 1338, 1266, 1231, 1164, 1105, 1037, 965, 912, 829, 765, 730, 646, 579.

Diastereomer 1:

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.84 (d, ³*J*_{5'',4''} = 7.0 Hz, 3H, 5''-H), 1.26 (qd, *J* = 7.9 Hz, ³*J*_{4'',5''} = 7.4 Hz, *J* = 4.6 Hz, 4H, 3''-H + 4''-H), 1.36 (tdd, ²*J*_{2'',2''} = 14.9 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, 2''-H), 1.40–1.53 (m, 1H, 2''-H), 1.57 (tdd, ²*J*_{1'',1''} = 15.8 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, 1''-H), 1.75 (dtdd, ²*J*_{1'',1''} = 17.8 Hz, *J* = 12.7 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, 1''-H), 2.69 (dd, ²*J*_{4,4} = 16.3 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 4-H), 2.71–2.79 (m, 1H, 4-H), 3.92 (s, 3H, 12-H), 4.01 (s, 3H, 11-H), 4.34 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, 3-H), 6.54 (brs, 1H, OH), 6.55 (s, 1H, 8-H), 6.57 (s, 1H, 5-H).

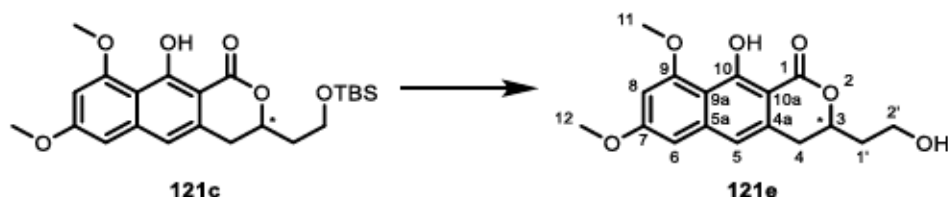
¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.1 (C-5''), 22.6 (C-4''), 24.7 (C-2''), 31.7 (C-3''), 34.8 (C-4), 34.9 (C-1''), 56.4 (C-12), 63.8 (C-11), 77.9 (C-3), 98.6 (C-8), 103.8 (C-6), 113.3 (C-10a), 116.2 (C-9a), 117.2 (C-5), 137.9 (C-4a), 139.7 (C-5a), 156.9 (C-7), 160.4 (C-9), 162.6 (C-10), 163.1 (C-1).

Diastereomer 2:

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 0.84 (d, $^3J_{5'',4''} = 7.0$ Hz, 3H, 5''-H), 1.26 (qd, $J = 7.9$ Hz, $^3J_{4'',5''} = 7.4$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 4H, 3''-H + 4''-H), 1.36 (tdd, $^2J_{2'',3''} = 14.9$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, 2''-H), 1.40–1.53 (m, 1H, 2''-H), 1.57 (tdd, $^2J_{1'',1''} = 15.8$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, 1''-H), 1.75 (dtdd, $^2J_{1'',1''} = 17.8$ Hz, $J = 12.7$ Hz, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, 1''-H), 2.71–2.79 (m, 1H, 4-H), 2.82 (dd, $^2J_{4,4} = 16.0$ Hz, $J = 11.5$ Hz, 1H, 4-H), 3.92 (s, 3H, 12-H), 4.01 (s, 3H, 11-H), 4.28 (ddd, $J = 15.9$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, 3-H), 6.55 (s, 1H, 8-H), 6.57 (s, 1H, 5-H), 6.60 (brs, 1H, OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 14.1 (C-5''), 22.6 (C-4''), 24.7 (C-2''), 31.7 (C-3''), 34.8 (C-4), 34.9 (C-1''), 56.4 (C-12), 63.9 (C-11), 78.0 (C-3), 98.6 (C-8), 103.5 (C-6), 113.7 (C-10a), 116.4 (C-9a), 117.6 (C-5), 138.0 (C-4a), 139.9 (C-5a), 157.5 (C-7), 160.5 (C-9), 162.9 (C-10), 163.5 (C-1).

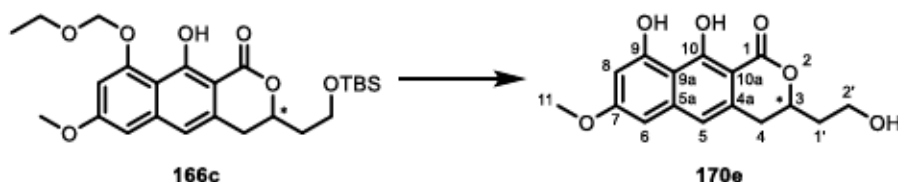
6.2.2.35 Darstellung von *rac*-, (*R*)- und (*S*)-10-Hydroxy-3-(2'-hydroxyethyl)-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [*rac*-121e, (*R*)-121e und (*S*)-121e]



Die Alkohole 121e wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 1.71 g (3.93 mmol, 1.00 Äq.) TBS-geschütztes Naphthopyranon (*R*)-121c mit 42.0 mL 10 %iger HCl umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 1.70 g (3.93 mmol, 1.00 Äq.) TBS-geschütztes Naphthopyranon (*S*)-121c und 42.0 mL 10 %ige HCl eingesetzt. Für den racemischen Alkohol wurden 1.69 g (3.93 mmol, 1.00 Äq.) TBS-geschütztes Naphthopyranon *rac*-12c und 42.0 mL 10 %ige HCl eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 40:60) wurden die Alkohole 121e als beige Feststoffe erhalten. [*rac*: 1.00 g, 3.17 mmol, 81 %, (*R*): 1.00 g, 3.17 mmol, 81 %, (*S*): 877 mg, 2.76 mmol, 70 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[348]

Für spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.2.19.

6.2.2.36 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-9,10-Dihydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [(*R*)-170e und (*S*)-170e]



Die Alkohole 170e wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 1.00 g (2.10 mmol, 1.00 Äq.) TBS- und EOM-geschütztes Naphthopyranon (*R*)-166c mit 23.0 mL 10 %iger HCl umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 1.01 g (2.10 mmol, 1.00 Äq.) TBS- und EOM-geschütztes Naphthopyranon (*S*)-166c und 23.0 mL 10 %ige HCl eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 40:60) wurden die Alkohole 170e als beige Feststoffe erhalten. [(*R*): 379 mg, 1.24 mmol, 59 %; (*S*): 306 mg, 1.01 mmol, 48 %].

R_f = 0.38 (PE/EE 80:20, UV).

Smb. = 150.4–151.9 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 2.05–1.99 (m, 1H, 1'-H), 2.14 (ddt, J = 13.9 Hz, $^3J_{1',2'} = 8.6$ Hz, J = 5.1 Hz, 1H, 1'-H), 3.04 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 4-H), 3.89 (s, 3H, 11-H), 3.93–3.90 (m, 1H, 2'-H), 3.97 (ddd, J = 10.8 Hz, $^3J_{2',1'} = 8.2$ Hz, J = 4.6 Hz, 1H, 2'-H), 4.86 (ddd, J = 12.3 Hz, J = 9.4 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, 3-H), 6.54 (d, $^4J_{8,6} = 2.4$ Hz, 1H, 8-H), 6.58 (d, $^4J_{8,6} = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 6.90 (s, 1H, 5-H), 9.46 (s, 1H, 9-OH), 13.69 (s, 1H, 10-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 33.5 (C-4), 37.5 (C-1'), 55.6 (C-11), 58.7 (C-2'), 77.7 (C-3), 99.5 (C-10a), 99.7 (C-6), 101.8 (C-8), 108.5 (C-9a), 116.3 (C-5), 133.2 (C-4a), 140.7 (C-5a), 158.7 (C-9), 162.9 (C-7), 163.2 (C-10), 171.4 (C-1).

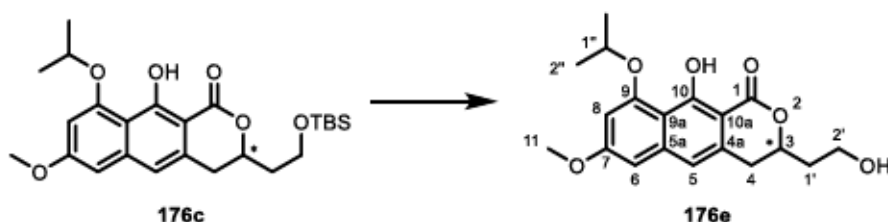
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6 + \text{H}^+$: 305.1020 $[M+\text{H}]^+$; Gef.: 305.1014 $[M+\text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3396, 2948, 2848, 1645, 1580, 1513, 1419, 1385, 1331, 1253, 1157, 1043, 821.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -7.3$ (c = 0.63, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 13.1$ (c = 0.67, CHCl_3).

6.2.2.37 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-10-Hydroxy-3-(2'-hydroxyethyl)-9-isopropoxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [(*R*)-176e und (*S*)-176e]



Die Alkohole 176e wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 906 mg (1.95 mmol, 1.00 Äq.) TBS-geschütztes Naphthopyranon (*R*)-176c mit 22.0 mL 10 %iger HCl umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 903 g (1.95 mmol, 1.00 Äq.) TBS-geschütztes Naphthopyranon (*S*)-176c und 22.0 mL 10 %ige HCl eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 40:60) wurden die Alkohole 176e als beige Feststoffe erhalten. [(*R*): 409 mg, 1.18 mmol, 61 %; (*S*): 503 mg, 1.45 mmol, 74 %].

$R_f = 0.21$ (PE/EE 40:60, UV).

$S_{mb.} = 149.6\text{--}152.0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.46 (d, $^3J_{2'',1''} = 6.0$ Hz, 6H, 2''-H), 1.94–2.03 (m, 1H, 1'-H), 2.06–2.15 (m, 1H, 1'-H), 2.96–3.06 (m, 2H, 4-H), 3.86–3.93 (m, 4H, 11-H + 2'-H), 3.96 (ddd, $^2J_{2',2''} = 10.8$ Hz, $^3J_{2',1'} = 8.0$ Hz, $^4J_{2',3} = 4.6$ Hz, 1H, 2'-H), 4.67 (hept, $^3J_{1'',2''} = 6.0$ Hz, 1H, 1''-H), 4.76 (tt, $^3J_{3,1'} = 8.8$ Hz, $^4J_{3,2'} = 4.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.49 (d, $^4J_{8,6} = 2.3$ Hz, 1H, 8-H), 6.57 (d, $^4J_{6,8} = 2.3$ Hz, 1H, 6-H), 6.83 (s, 1H, 5-H), 12.70 (s, 1H, 10-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 22.0 (C-2''), 33.9 (C-4), 37.6 (C-1'), 55.6 (C-11), 58.9 (C-2'), 72.5 (C-1''), 76.7 (C-3), 99.3 (C-6), 101.1 (C-10-a), 101.6 (C-8), 111.8 (C-9a), 115.4 (C-5), 134.4 (C-4a), 141.5 (C-5a), 158.9 (C-9), 161.7 (C-7), 164.3 (C-10), 170.2 (C-1).

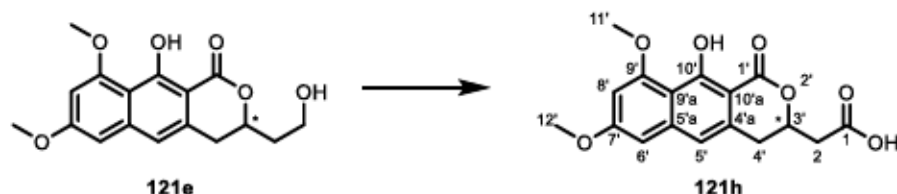
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6 + \text{H}^+$: 347.1489 $[M + \text{H}]^+$; Gef.: 347.1491 $[M + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3434, 2977, 2929, 1632, 1608, 1579, 1372, 1340, 1278, 1205, 1164, 1114, 1052, 826.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = -0.8$ ($c = 0.56$, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = 1.6$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

6.2.2.38 Darstellung von *rac*-, (*R*)- und (*S*)-2-(10'-Hydroxy-7',9'-dimethoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3'-yl)essigsäure [*rac*-121h, (*R*)-121h und (*S*)-121h]



Die Säuren 121h wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift J hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 600 mg (1.88 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol (*R*)-121e mit 735 mg (2.26 mmol, 1.20 Äq.) BAIB, 29.4 mg (0.19 mmol, 0.10 Äq.) TEMPO, 2.70 mL (25.71 mmol, 13.64 Äq.) 2-Methyl-2-buten, 890 mg (7.35 mmol, 3.90 Äq.) NaH₂PO₄ und 309 mg (3.77 mmol, 2.00 Äq.) NaClO₂ umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 605 mg (1.88 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol (*S*)-121e, 730 mg (2.26 mmol, 1.20 Äq.) BAIB, 31.5 mg (0.20 mmol, 0.11 Äq.) TEMPO, 2.70 mL (25.7 mmol, 13.6 Äq.) 2-Methyl-2-buten, 885 mg (7.35 mmol, 3.90 Äq.) NaH₂PO₄ und 305 mg (3.77 mmol, 2.00 Äq.) NaClO₂ eingesetzt. Für die Herstellung der racemischen Säure *rac*-121h wurden 300 mg (0.94 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol *rac*-121e, 364 mg (1.13 mmol, 1.20 Äq.) BAIB, 14.7 mg (0.09 mmol, 0.11 Äq.) TEMPO, 1.37 mL (12.9 mmol, 13.6 Äq.) 2-Methyl-2-buten, 441 mg (3.68 mmol, 3.90 Äq.) NaH₂PO₄ und 170 mg (1.88 mmol, 2.00 Äq.) NaClO₂ eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 50:50 + 0.1 % Ameisensäure) wurden die Säuren 121h als gelbe Feststoffe erhalten. [*rac*: 178 mg, 0.54 mmol, 57 %, (*R*): 302 mg, 0.91 mmol, 48 %; (*S*): 422 mg, 1.27 mmol, 67 %].

$R_f = 0.26$ (PE/EE 50:50 + 0.1 % Ameisensäure, UV).

Smb. = 166.3–170.6 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.82 (dd, $^2J_{2,2} = 16.4$ Hz, $^3J_{2,3'} = 6.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.01 (dd, $^2J_{2,2} = 16.4$ Hz, $^3J_{2,3'} = 6.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.06 (ddd, $^2J_{4',4'} = 15.9$ Hz, $^3J_{4',3'} = 10.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, 4'-H), 3.14 (dd, $^2J_{4',4'} = 16.0$ Hz, $^3J_{4',3'} = 3.4$ Hz, 1H, 4'-H), 3.91 (s, 3H, 12'-H), 3.99 (s, 3H, 11'-H), 5.01 (dtd, $^3J_{3',4'} = 10.1$ Hz, $^3J_{3',2} = 6.6$ Hz, $^3J_{3',4'} = 3.4$ Hz, 1H, 3'-H), 6.48 (d, $^4J_{8',6'} = 2.2$ Hz, 1H, 8'-H), 6.58 (d, $^4J_{6',8'} = 2.3$ Hz, 1H, 6'-H), 6.88 (s, 1H, 5'-H), 12.94 (s, 1H, 10'-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 33.1 (C-4'), 39.3 (C-2), 55.6 (C-12'), 56.4 (C-11'), 74.9 (C-3'), 98.6 (C-8'), 99.2 (C-6'), 100.6 (C-10'a), 110.9 (C-9'a), 115.8 (C-5'), 133.4 (C-4'a), 141.7 (C-5'a), 160.8 (C-9'), 162.1 (C-7'), 164.4 (C-10'), 170.4 (C-1'), 173.9 (C-1).

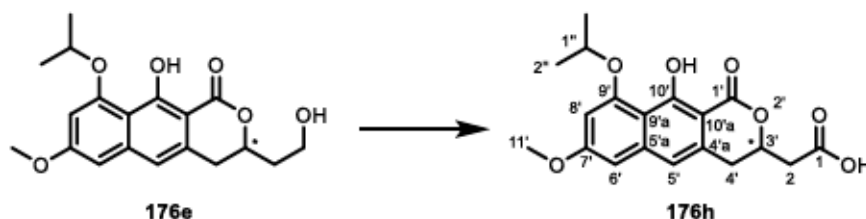
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₇H₁₆O₇+H⁺: 333.0969 [*M*+H]⁺; Gef.: 333.0969 [*M*+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2933, 1732, 1710, 1633, 1308, 1375, 1249, 1206, 1163, 1111, 1045, 825, 740, 643.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = 21.0$ (*c* = 0.60, CHCl₃).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = -10.0$ (*c* = 0.64, CHCl₃).

6.2.2.39 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-2-(10'-Hydroxy-9'-isopropoxy-7'-methoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3'-yl)essigsäure [(*R*)-176h und (*S*)-176h]



Die Säuren 173b wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift J hergestellt. Dazu wurden für das (*R*)-Enantiomer 254 mg (0.73 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol (*R*)-121b mit 327 mg (1.01 mmol, 1.38 Äq.) BAIB, 14.9 mg (0.10 mmol, 0.13 Äq.) TEMPO, 1.09 mL (10.3 mmol, 13.6 Äq.) 2-Methyl-2-buten, 360 mg (3.00 mmol, 4.09 Äq.) NaH₂PO₄ und 142 mg (1.57 mmol, 2.15 Äq.) NaClO₂ umgesetzt. Für das (*S*)-Enantiomer wurden 304 g (0.88 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol (*S*)-121b, 355 mg (1.10 mmol, 1.20 Äq.) BAIB, 17.4 mg (0.11 mmol, 0.13 Äq.) TEMPO, 1.27 mL (11.9 mmol, 13.6 Äq.) 2-Methyl-2-buten, 416 mg (3.46 mmol, 3.95 Äq.) NaH₂PO₄ und 161 mg (1.78 mmol, 2.03 Äq.) NaClO₂ eingesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (PE/EE 50:50 + 0.1 % Ameisensäure) wurden die Säuren 173b als gelbe Feststoffe erhalten. [(*R*): 106 mg, 0.29 mmol, 40 %; (*S*): 174 mg, 0.48 mmol, 55 %].

R_f = 0.38 (PE/EE 50:50 + 0.1 % Ameisensäure, UV).

Smb. = 114.1–116.6 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 1.45 (d, ³*J*_{2'',1''} = 6.0 Hz, 6H, 2''-H), 2.78 (dd, ²*J*_{2,2'} = 16.4 Hz, ³*J*_{2,3'} = 6.4 Hz, 1H, 2-H), 2.97 (dd, ²*J*_{2,2'} = 16.6 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, 2-H), 3.00–3.05 (m, 1H, 4'-H), 3.09 (dd, ²*J*_{4',4''} = 15.9 Hz, ³*J*_{4',3'} = 3.2 Hz, 1H, 4'-H), 3.88 (s, 3H, 11'-H), 4.67 (p, ³*J*_{1'',2''} = 6.1 Hz, 1H, 1''-H), 4.96 (dtd, *J* = 10.3 Hz, ³*J*_{3',2'} = 6.6 Hz, ³*J*_{3',4'} = 3.2 Hz, 1H, 3'-H), 6.48 (d, ⁴*J*_{8',8''} = 2.4 Hz, 1H, 8'-H), 6.56 (d, ⁴*J*_{8',8''} = 2.3 Hz, 1H, 6'-H), 6.84 (s, 1H, 5'-H), 12.50 (s, 1H, 10'-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 22.0 (C-2''), 33.3 (C-4'), 39.4 (C-2), 55.6 (C-11'), 72.7 (C-1''), 74.7 (C-3'), 99.5 (C-6'), 100.9 (C-10'a), 101.7 (C-8'), 111.9 (C-9'a), 115.7 (C-5'), 133.6 (C-4'a), 141.6 (C-5'a), 158.9 (C-9'), 161.8 (C-7'), 164.3 (C-10'), 169.4 (C-1), 174.3 (C-1').

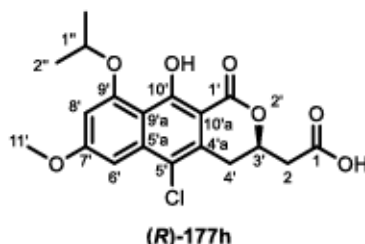
HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₉H₂₀O₇+H⁺: 361.1282 [*M*+H]⁺; Gef.: 361.1287 [*M*+H]⁺.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3452, 2975, 2942, 1635, 1608, 1580, 1373, 1275, 1203, 1164, 1114, 1048, 827.

(*R*): $[\alpha]_D^{20} = 7.5$ ($c = 0.88$, CHCl_3).

(*S*): $[\alpha]_D^{20} = -13.1$ ($c = 0.70$, CHCl_3).

6.2.2.39.1 (*R*)-2-(5'-Chlor-10'-hydroxy-9'-isopropoxy-7'-methoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3'-yl)essigsäure [(*R*)-177h]



Das chlorierte Naphthopyranon (*R*)-177h wurde als Nebenprodukt der Oxidation erhalten.

$R_f = 0.26$ (PE/EE 50:50 + 0.1 % Ameisensäure, UV).

Smb. = 153.2–158.1 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.46 (d, $^3J_{2'',1''} = 6.1$ Hz, 6H, 2''-H), 2.85 (dd, $^2J_{2,2} = 16.5$ Hz, $^3J_{2,3'} = 5.9$ Hz, 1H, 2-H), 2.96–3.04 (m, 2H, 2-H + 4'-H), 3.52 (dd, $^2J_{4',4'} = 16.6$ Hz, $^3J_{4',3'} = 3.2$ Hz, 1H, 4'-H), 3.96 (s, 3H, 11'-H), 4.68 (hept, $^3J_{1'',2''} = 6.2$ Hz, 1H, 1''-H), 4.93–5.02 (m, 1H, 3'-H), 6.57 (d, $^4J_{8,8'} = 2.3$ Hz, 1H, 8'-H), 7.13 (d, $^4J_{6,6'} = 2.3$ Hz, 1H, 6'-H), 12.79 (s, 1H, 10'-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 22.0 (C-2''), 31.6 (C-4'), 39.5 (C-2), 55.7 (C-11'), 72.9 (C-1''), 73.9 (C-3'), 97.1 (C-6'), 100.7 (C-10'a), 102.3 (C-8'), 112.5 (C-9'a), 117.9 (C-5'), 131.2 (C-4'a), 138.7 (C-5'-a), 159.4 (C-9'), 162.7 (C-7'), 163.6 (C-10'), 169.3 (C-1'), 174.3 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClO}_7 + \text{H}^+$: 395.0892 [$M + \text{H}$] $^+$; Gef.: 395.0893 [$M + \text{H}$] $^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2979, 2934, 1716, 1655, 1606, 1408, 1371, 1328, 1278, 1204, 1121, 1057, 908, 828, 727, 647.

$[\alpha]_D^{20} = 37.0$ ($c = 0.54$, CHCl_3).

6.2.2.40 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-2-(10'-Hydroxy-7'-methoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3'-yl)essigsäure (semi-Viriditoxinsäure) [(*R*)-14 und (*S*)-14]



Für das (*R*)-Enantiomer wurden 40.0 mg (0.12 mmol, 1.00 Äq.) Säure (*R*)-121e in 4.00 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden tropfenweise 300 µL (0.30 mmol, 2.50 Äq.) Bortribromid (1 M in CH₂Cl₂) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 6 h unter Erwärmung auf 21 °C gerührt. Anschließend wurden 6.00 mL Wasser hinzugefügt und für 30 min stark gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Für das (*S*)-Enantiomer wurden 41.1 mg (0.12 mmol, 1.00 Äq.) Säure (*S*)-121e in 4.00 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden tropfenweise 300 µL (0.30 mmol, 2.50 Äq.) Bortribromid (1 M in CH₂Cl₂) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 6 h unter Erwärmung auf 21 °C gerührt. Anschließend wurden 6.00 mL Wasser hinzugefügt und für 30 min stark gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Nach der säulenchromatographischen Reinigung (CH₂Cl₂/EtOH 96:4 + 0.25 % Essigsäure) und anschließender Reinigung über die Umkehrphasen-HPLC [(HyperClone 5 µm ODS (C18), 30 % Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 260 nm): *t_R* = 29.5 min.] wurden die Produkte 14 als gelbe Feststoffe erhalten. [(*R*): 7.2 mg, 0.02 mmol, 19 %; (*S*): 8.0 mg, 0.03 mmol, 21 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[347]

R_f = 0.38 (CH₂Cl₂/EtOH 96:4 + 0.25 % Essigsäure, UV).

Smb. = 162–165 °C

Lit.^[347]: 172–175 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ [ppm] = 2.76 (dd, ²*J*_{2,2} = 16.3 Hz, ³*J*_{2,3'} = 7.9 Hz, 1H, 2-H), 2.84 (dd, ²*J*_{2,2} = 16.3 Hz, ³*J*_{2,3'} = 5.0 Hz, 1H, 2-H), 3.02–3.15 (m, 2H, 4'-H), 3.84 (s, 3H, 11'-H), 4.96 (ddt, *J* = 11.3 Hz, ³*J*_{3',2} = 8.3 Hz, ³*J*_{3',2} = 4.3 Hz, 1H, 3'-H), 6.47 (d, ⁴*J*_{8',6'} = 2.3 Hz, 1H, 8'-H), 6.76 (d, ⁴*J*_{6',8'} = 2.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.04 (s, 1H, 5'-H), 9.88 (s, 1H, 9'-OH), 12.57 (s, 1H, 1-OH), 13.12 (s, 1H, 10'-OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ [ppm] = 31.7 (C-4'), 39.1 (C-2), 55.4 (C-11'), 76.1 (C-3'), 99.2 (C-6'), 99.5 (C-10'a), 101.1 (C-8'), 108.2 (C-9'a), 115.7 (C-5'), 133.7 (C-4'a), 140.5 (C-5'a), 157.9 (C-9'), 162.0 (C-10'), 162.2 (C-7'), 170.0 (C-1'), 171.0 (C-1).

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₆H₁₄O₇+H⁺: 319.0812 [*M*+H]⁺; Gef.: 319.0814 [*M*+H]⁺.

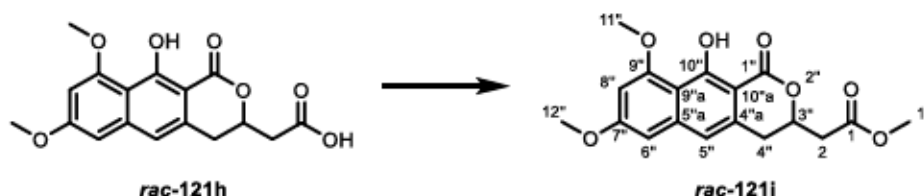
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3399, 2925, 2849, 1723, 1644, 1582, 1467, 1384, 1326, 1154, 1077, 1032, 808.

(R): $[\alpha]_D^{20} = 3.6$ ($c = 0.11$, CHCl_3).

(S): $[\alpha]_D^{20} = -2.6$ ($c = 0.19$, CHCl_3)

Lit.^{[347]:} $[\alpha]_D^{20} = 0$ ($c = 0.10$, CHCl_3).

6.2.2.41 Darstellung von *rac*-2-(10''-Hydroxy-7'',9''-dimethoxy-1''-oxo-3'',4''-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3''-yl)essigsäuremethylester (*rac*-121i)



Zu einer Lösung aus 100 mg (0.30 mmol, 1.00 Äq.) Säure *rac*-121h in 0.50 mL abs. MeOH und 1.00 mL abs. Toluol wurden über einen Zeitraum von 5 min tropfenweise 200 μL (0.39 mmol, 1.30 Äq., 2 M in Et_2O) TMS-Diazomethan hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei 21 °C gerührt und anschließend der Überschuss an TMS-Diazomethan mit 5 Tropfen Essigsäure gequenchet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, sodass 98.9 mg (0.29 mmol, 97 %) des Esters *rac*-121i als gelbes Öl erhalten wurden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[348]

R_f = 0.1 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EE}$ 98:2 + 0.1 % Ameisensäure, UV).

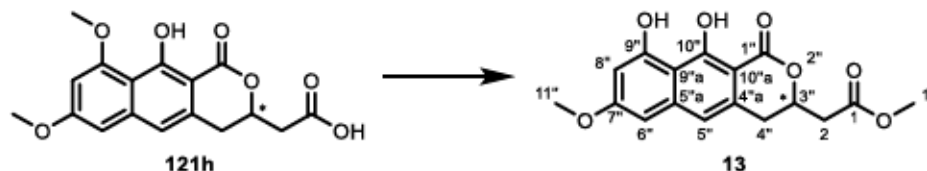
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.75 (dd, $^2J_{2,2} = 16.2$ Hz, $^3J_{2,3''} = 6.8$ Hz, 1H, 2-H), 2.96 (dd, $^2J_{2,2} = 16.1$ Hz, $^3J_{2,3''} = 6.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.03 (ddd, $^2J_{4'',4''} = 15.9$ Hz, $^3J_{4'',3''} = 10.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, 4''-H), 3.11 (dd, $^2J_{4'',4''} = 15.8$ Hz, $^3J_{4'',3''} = 3.4$ Hz, 1H, 4''-H), 3.75 (s, 3H, 1'-H), 3.91 (s, 3H, 12''-H), 3.98 (s, 3H, 11''-H), 5.00 (dtd, $^3J_{3'',4''} = 10.2$ Hz, $^3J_{3'',2} = 6.7$ Hz, $^3J_{3'',4''} = 3.3$ Hz, 1H, 3''-H), 6.46 (d, $^4J_{8'',6''} = 2.2$ Hz, 1H, 8''-H), 6.57 (d, $^4J_{6'',8''} = 2.3$ Hz, 1H, 6''-H), 6.85 (s, 1H, 5''-H), 12.97 (s, 1H, 10''-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 33.1 (C-4''), 39.6 (C-2), 52.3 (C-1'), 55.6 (C-12''), 56.3 (C-11''), 75.2 (C-3''), 98.6 (C-8''), 99.1 (C-6''), 100.6 (C-10''a), 110.8 (C-9''a), 115.7 (C-5''), 133.5 (C-4''a), 141.7 (C-5''a), 160.8 (C-9''), 162.1 (C-7''), 164.3 (C-10''), 170.1 (C-1), 170.5 (C-1'').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_7 + \text{H}^+$: 347.1125 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Gef.: 347.1129 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 1737, 1634, 1608, 1583, 1454, 1425, 1374, 1339, 1283, 1209, 1165, 1135, 1111, 1051, 994, 825.

6.2.2.42 Darstellung von (*R*)- und (*S*)-2-(9'',10''-dihydroxy-7''-methoxy-1''-oxo-3'',4''-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3''-yl)essigsäuremethylester (semi-Viriditoxin) [(*R*)-13 und (*S*)-13]



Für das (*R*)-Enantiomer wurden 41.0 mg (0.12 mmol, 1.00 Äq.) Säure (*R*)-121h in 4.00 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden tropfenweise 300 µL (0.30 mmol, 2.50 Äq.) Bortribromid (1 M in CH₂Cl₂) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 6 h unter Erwärmung auf 21 °C gerührt. Anschließend wurden 6.00 mL MeOH hinzugefügt und für 30 min stark gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Für das (*S*)-Enantiomer wurden 43.0 mg (0.12 mmol, 1.00 Äq.) Säure (*S*)-121h in 4.00 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden tropfenweise 300 µL (0.30 mmol, 2.50 Äq.) Bortribromid (1 M in CH₂Cl₂) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 6 h unter Erwärmung auf 21 °C gerührt. Anschließend wurden 6.00 mL MeOH hinzugefügt und für 30 min stark gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Nach der säulenchromatographischen Reinigung (CH₂Cl₂/EE 98:2 + 0.1 % Ameisensäure) und anschließender Reinigung über die Umkehrphasen-HPLC [(HyperClone 5 µm ODS (C18), 40 % Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Flussrate = 0.5 mL/min, λ = 248 nm): *t_R* = 22.9 min] wurden die Produkte 13 als grüne Feststoffe erhalten. [(*R*): 13.1 mg, 0.04 mmol, 33 %; (*S*): 13.9 mg, 0.04 mmol, 35 %]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[348]

R_f = 0.36 (CH₂Cl₂/EE 98:2 + 0.1 % Ameisensäure, UV).

Smb. = 173–176 °C

Lit.^[348]: 169–171 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ [ppm] = 2.78 (dd, ²*J*_{2,2} = 16.2 Hz, ³*J*_{2,3''} = 6.6 Hz, 1H, 2-H), 2.98 (dd, ²*J*_{2,2} = 16.2 Hz, ³*J*_{2,3''} = 6.7 Hz, 1H, 2-H), 3.04 (ddd, ²*J*_{4'',4''} = 15.9 Hz, ³*J*_{4'',3''} = 10.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, 4''-H), 3.14 (dd, ²*J*_{4'',4''} = 16.1 Hz, ³*J*_{4'',3''} = 3.4 Hz, 1H, 4''-H), 3.76 (s, 3H, 1'-H), 3.89 (s, 3H, 11''-H), 5.05 (dtd, ³*J*_{3'',2} = 10.0 Hz, ³*J*_{3'',4''} = 6.6 Hz, ³*J*_{3'',4''} = 3.3 Hz, 1H, 3''-H), 6.55 (d, ⁴*J*_{8'',6''} = 2.3 Hz, 1H, 8''-H), 6.58 (d, ⁴*J*_{6'',8''} = 2.4 Hz, 1H, 6''-H), 6.90 (s, 1H, 5''-H), 9.43 (s, 1H, 9''-OH), 13.59 (s, 1H, 10''-OH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ [ppm] = 32.8 (C-4''), 39.5 (C-2), 52.3 (C-1'), 55.6 (C-11''), 75.9 (C-3''), 99.2 (C-10''a), 99.8 (C-6''), 101.9 (C-8''), 108.5 (C-9''a), 116.5 (C-5''), 132.3 (C-4''a), 140.7 (C-5''a), 158.7 (C-9''), 162.9 (C-10''), 163.3 (C-7''), 169.9 (C-1), 170.9 (C-1').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für C₁₇H₁₆O₇+H⁺: 333.0969 [*M*+H]⁺; Gef.: 333.0974 [*M*+H]⁺.

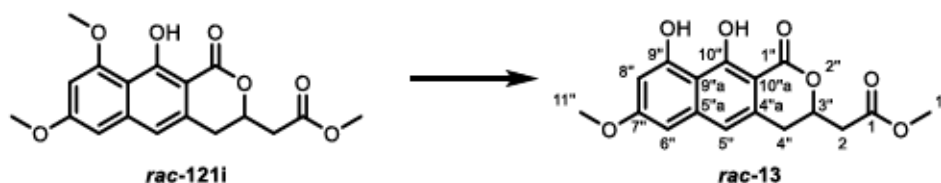
IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3391, 2956, 2923, 2847, 1737, 1648, 1514, 1475, 1443, 1424, 1386, 1337, 1251, 1225, 1158, 1134, 1084, 1033, 812, 597.

(R): $[\alpha]_D^{20} = 11.3$ (c = 0.22, CHCl₃).

(S): $[\alpha]_D^{20} = -5.6$ (c = 0.16, CHCl₃)

Lit.^[348]: $[\alpha]_D^{20} = -8.6$ (c = 0.06, CHCl₃).

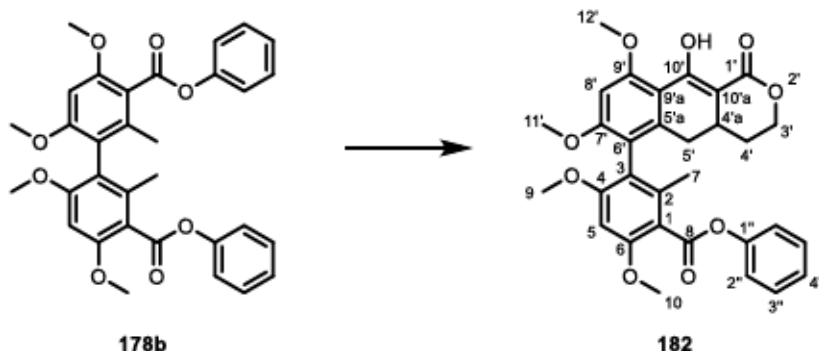
6.2.2.43 Darstellung von *rac*-2-(9'',10''-dihydroxy-7''-methoxy-1''-oxo-3'',4''-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3''-yl)essigsäuremethylester (semi-Viriditoxin) (*rac*-13)



Es wurden 24.0 mg (0.07 mmol, 1.00 Äq.) Ester *rac*-121i in 2.00 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden tropfenweise 170 µL (0.17 mmol, 2.50 Äq.) Bortribromid (1 Min CH₂Cl₂) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 6 h unter Erwärmung auf 21 °C gerührt. Anschließend wurden 3.00 mL MeOH hinzugefügt und für 30 min stark gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (CH₂Cl₂/EE 98:2 + 0.1 % Ameisensäure) wurden 10.3 mg (0.03 mmol, 45 %) *rac*-semi-Viriditoxin (*rac*-13) als grüner Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[348]

Für spektroskopische Daten siehe Kapitel 6.2.2.42.

6.2.2.44 Darstellung von 3-(10'-Hydroxy-7',9'-dimethoxy-1'-oxo-3',4',4'a,5'-tetrahydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-6'-yl)-4,6-dimethoxy-2-methylbenzoesäurephenylester (182)



Zu einer Lösung aus 155 μL (1.11 mmol, 6.00 $\text{\AA q.}$) Diisopropylamin in 3.00 mL abs. THF wurden bei -78°C 540 μL (1.11 mmol, 6.00 $\text{\AA q.}$, 2.05 Min in *n*-Hexan) *n*BuLi hinzugefügt und das Gemisch für 15 min bei dieser Temperatur gerührt.

Das so entstandene LDA wurde bei -40°C innerhalb von 30 s mit einer Lösung aus 101 mg (0.18 mmol, 1.00 $\text{\AA q.}$) Michael-Donor 178b in 8.00 mL abs. THF versetzt, wobei eine sofortige Rotfärbung eintrat. Das Gemisch wurde für 2 h bei -40°C gerührt. Anschließend wurden bei -78°C 54.3 mg (0.55 mmol, 3.00 $\text{\AA q.}$) Lacton 11f hinzugefügt und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 0.18 mL abs. EtOH gequencht und das Gemisch auf 21°C erwärmt. Danach wurden 0.18 mL Essigsäure hinzugegeben und das Gemisch auf eine gesättigte NH_4Cl -Lösung gegeben. Die wässrige Phase wurde mit EE extrahiert (3 x 10.0 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 60:40) wurden 52.9 mg (0.10 mmol, 52 %) des Mono-Michael-Dieckmann Produkts 182 als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.12$ (PE/EE 60:40, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 1.57–1.75 (m, 1H, 4'-H), 1.90–2.01 (m, 1H, 4'-H), 2.07 (s, 3H, 7-H), 2.11 (d, $^2J_{5',5''} = 15.1$ Hz, 1H, 5'-H), 2.37 (dd, $^2J_{5',5''} = 15.3$ Hz, $^3J_{5',4'a} = 4.4$ Hz, 1H, 5'-H), 2.57 (ddt, $J = 15.9$ Hz, $J = 11.6$ Hz, $^3J_{4'a,5'} = 4.7$ Hz, 1H, 4'a-H), 3.71 (s, 3H, O-CH₃), 3.78 (s, 3H, O-CH₃), 3.95 (s, 3H, O-CH₃), 3.98 (s, 3H, O-CH₃), 4.16–4.24 (m, 1H, 3'-H), 4.35–4.46 (m, 1H, 3'-H), 6.46 (s, 1H, 5-H), 6.50 (s, 1H, 8'-H), 7.22–7.31 (m, 3H, H-Ar.), 7.43 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-Ar.), 14.18 (s, 1H, 10'-OH).

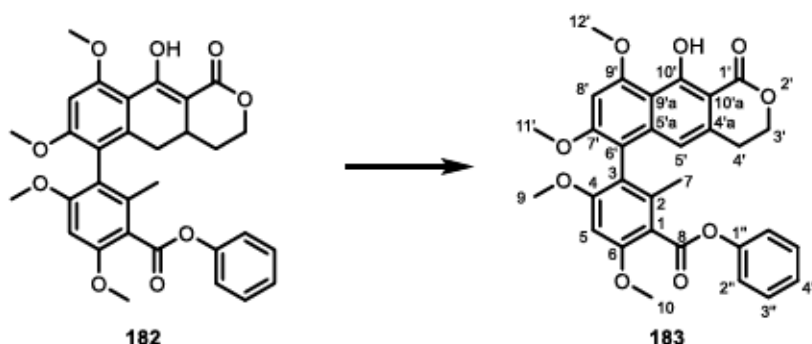
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 76 MHz): δ [ppm] = 17.1 (C-7), 29.7 (C-4'), 30.8 (C-4'a), 33.4 (C-5'), 55.8 (O-CH₃), 55.9 (O-CH₃), 56.1 (O-CH₃), 56.4 (O-CH₃), 68.1 (C-3'), 93.1 (C-5), 94.2 (C-10'a), 94.6 (C-8'), 111.6 (C-9'a), 115.9 (C-6'), 116.3 (C-3), 117.4 (C-2), 121.8 (CH-Ar.), 126.0 (CH-Ar.),

129.6 (CH-Ar.), 137.1 (C-1), 142.7 (C-5'a), 151.1 (C-1''), 157.8 (C-6), 159.8 (C-4), 160.1 (C-9'), 160.9 (C-7'), 167.3 (C-8), 171.0 (C-1').

MS (APCI, positive-Ion): $m/z = 547.9 [M+H]^+$ (Ber.: 547.6 $[M+H]^+$).

IR (ATR Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2942, 2841, 1731, 1580, 1463, 1414, 1325, 1315, 1286, 1255, 1204, 1177, 1126, 1084, 1058, 911, 818, 729.$

6.2.2.45 Darstellung von 3-(10'-Hydroxy-7',9'-dimethoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-6'-yl)-4,6-dimethoxy-2-methylbenzoesäurephenylester (183)



Zur Rearomatisierung wurde zu einer Lösung aus 27.0 mg (0.05 mmol, 1.00 Äq.) des Monoaddukts 182 in 0.40 mL abs. Toluol eine Lösung aus 14.6 mg (0.06 mmol, 1.30 Äq.) DDQ in 0.30 mL abs. Toluol tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei 21 °C gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet und für 1 h bei 21 °C gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch filtriert und die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 5.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EE 50:50) wurden 21.4 mg (0.04 mmol, 80 %) des rearomatisierten Monoaddukts 183 als gelbes Öl erhalten.

$R_f = 0.2$ (PE/EE 50:50, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ [ppm] = 1.97 (s, 3H, 7-H), 2.96 (t, $^3J_{4',3'} = 6.3$ Hz, $J = 0.2$ Hz, 2H, 4'-H), 3.69 (s, 3H, O-CH₃), 3.87 (s, 3H, O-CH₃), 3.99 (s, 3H, O-CH₃), 4.10 (s, 3H, O-CH₃), 4.51 (t, $^3J_{3',4'} = 6.1$ Hz, 2H, 3'-H), 6.40 (s, 1H, 5'-H), 6.53 (s, 1H, 5-H), 6.70 (s, 1H, 8'-H), 7.237.30 (m, 3H, H-Ar.), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-Ar.), 13.20 (s, 1H, 10'-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ [ppm] = 17.1 (C-7), 28.4 (C-4'), 56.2 (O-CH₃), 56.2 (O-CH₃), 56.2 (O-CH₃), 56.5 (O-CH₃), 68.1 (C-3'), 93.6 (C-5), 94.1 (C-8'), 100.8 (C-10'a), 110.7 (C-9'a), 111.9 (C-6'), 112.6 (C-5'), 116.3 (C-3), 117.5 (C-2), 121.9 (CH-Ar.), 126.1 (CH-Ar.), 129.6 (CH-Ar.), 134.4 (C-4'a), 138.2 (C-1), 139.9 (C-5'a), 151.2 (C-1''), 158.0 (C-6), 159.0 (C-4), 160.1 (C-9'), 161.0 (C-7'), 165.0 (C-10'), 167.4 (C-8), 171.2 (C-1').

HRMS (ESI, positiv-Ion): Ber. für $C_{31}H_{28}O_9 + H^+$: 545.1806 $[M+H]^+$; Gef.: 545.1807 $[M+H]^+$.

IR (ATR Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2927, 2837, 1742, 1629, 1584, 1466, 1326, 1208, 1188, 1114, 1085, 1057, 820, 732.

7. ABKÜRZUNGEN

a	analytisch
ABC	ATP Bindungskassette (engl. <i>ATP-binding cassette</i>)
abs.	absolutiert
AcOH	Essigsäure
ACP	Acyl-Carrier-Protein
ADH _{LB}	Alkoholdehydrogenase aus <i>Lactobacillus brevis</i>
APCI	chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (engl. <i>atmospheric pressure chemical ionization</i>)
Äq.	Äquivalente
arom.	aromatisch
AT	Acyltransferase
ATR	abgeschwächte Totalreflexion (engl. <i>attenuated total reflection</i>)
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
BAIB	Bisacetoxiyodobenzol
ber.	berechnet
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
c	Umsatz (engl. <i>conversion</i>)
<i>C. rugosa</i>	<i>Candida rugosa</i>
CAL-B	Lipase B aus <i>Candida antarctica</i>
CD	Circulardichroismus
CLF	Kettenlängen-Faktor (engl. <i>chain length factor</i>)
CoA	Coenzym A
COSY	Korrelierte Spektroskopie (engl. <i>Correlated Spectroscopy</i>)
CSC	Krebsstammzellen (<i>cancer stem cells</i>)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
de	Diastereomerenüberschuss (engl. <i>diastereomeric excess</i>)
DEBS	6-Deoxyerythronolid B Synthase
DH	Dehydratase
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNP	Dinitrophenylhydrazin
DV	Diastereomerenverhältnis
E	Enantioselektivität
E	Enzym (in Schemata)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>

ee	Enantiomerenüberschuss (engl. <i>enantiomeric excess</i>)
EE	Essigsäureethylester
EOM	Ethoxymethyl-
EOMCI	Chlormethylethylether
ER	Enoylreduktase
ESI-HRMS	Elektronensprayionisation-hochauflösende Massenspektrometrie (engl. <i>High resolution mass spectrometry</i>)
FAD	Amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (engl. <i>Food and Drug Administration</i>)
FAS	Fettsäuresynthase (engl. <i>fatty acid synthase</i>)
FtsZ	temperaturabhängige Filamentierungsmutante Z (engl. <i>filamenting temperaturesensitive mutant Z</i>)
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
HHU	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
HMBC	Heteronukleare Mehrfachbindungskorrelation (engl. <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)
HMG	3-Hydroxy-3-methylglutaryl
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie (engl. <i>High-resolution mass spectrometry</i>)
HSQC	Heteronukleare Einzelquantenkohärenz (engl. <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>)
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
immob.	immobilisiert
IR	Infrarotspektroskopie
K _M	Michaelis-Menten-Konstante
konz.	konzentriert
KP _i -Puffer	Kaliumhydrogenphosphat-/Kaliumdihydrogenphosphat-Puffer
KR	Ketoreduktase
k _{R/S}	Geschwindigkeitskonstante
KS	β-Ketosynthase
LD ₅₀	mittlere letale Dosis
LDA	Lithiumdiisopropylamin
MAPK	mitogen activated proteinkinase
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
MIC	minimale Hemm-Konzentration (engl. <i>minimal inhibitory concentration</i>)
MPLC	Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie (engl. <i>medium pressure liquid chromatography</i>)
MRP	multiresistentes Protein (engl. <i>multi-drug resistance protein</i>)
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie

MT	Methyltransferase
NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (engl. <i>Nuclear magnetic resonance spectroscopy</i>)
p	präparativ
<i>P. cepacia</i>	<i>Pseudomonas cepacia</i>
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (engl. <i>protecting group</i>)
P-gp	P-Glycoprotein
PKS	Polyketidsynthase
PMA	Phosphomolybdänsäure (engl. <i>Phosphomolybic acid</i>)
PMB	para-Methoxybenzyl-
<i>pTsCl</i>	para-Toluolsulfonsäurechlorid
<i>pTsOH</i>	para-Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
<i>rac</i>	racemisch
rpm	Umdrehungen pro Minute (engl. <i>revolutions per minute</i>)
<i>S. coelicolor</i>	<i>Streptomyces coelicolor</i>
Sdp.	Siedepunkt
Smb.	Schmelzbereich
Smp.	Schmelzpunkt
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	tert-Butyldimethylsilyl-
TE	Thioesterase
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
TFA	Trifluoressigsäure (engl. <i>trifluoroacetic acid</i>)
THF	Tetrahydrofuran
THNS	1,3,6,8-Tetrahydroxynaphthalen-Synthase
TIPS	Triisopropylsilyl-
TK	Tiefkühler
TMAO	Trimethylamin-N-oxid
TMS	Trimethylsilyl-
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
UKD	Universitätsklinik Düsseldorf
VDT	Viriditoxin
α	Drehwert

8. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Weber, A. Weber, L. Schmitt, I. Lechtenberg, J. Greb, B. Henßen, S. Wesselborg, J. Pietruszka, *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202400559; 'From the Total Synthesis of Semi-Viriditoxin, Semi-Viriditoxic Acid and Dimeric Naphthopyranones to their Biological Activities in Burkitt B Cell Lymphoma'.
- [2] A. Stan, Studien zur chemoenzymatischen Synthese von Allylborreagenzien, Bachelor Thesis, Fachhochschule Aachen **2019**.
- [3] S. A. Malaczynski, Studien zur Synthese funktionalisierter Naphthopyranone, Bachelor Thesis, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2020**.
- [4] J. Bongaarts, *Popul. Dev. Rev.* **2014**, *40*, 189–212; 'Trends in Causes of Death in Low-Mortality Countries: Implications for Mortality Projections'.
- [5] M.-P. Bergeron-Boucher, J. M. Aburto, A. van Raalte, *BMJ Glob. Health* **2020**, *5*; 'Diversification in causes of death in low-mortality countries: emerging patterns and implications'.
- [6] B. Barnes, K. Kraywinkel, E. Nowossadeck, I. Schönfeld, A. Starker, A. Wienecke, U. Wolf, Robert Koch-Institut, **2016**.
- [7] K. Feldes, E. Griesshammer, *Forum* **2021**, *36*, 299–304; 'Europas Kampf gegen Krebs: Europe's Beating Cancer Plan'.
- [8] vfa. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Perspektive 2023 - Neue Medikamente in Entwicklung, **2020**, <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/perspektive-2023>, 15. Juni 2023.
- [9] BMG, Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in den Jahren 1999 bis 2021 (in Milliarden Euro), **2022**, <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/152841/umfrage/arzneimittelausgaben-der-gesetzlichen-krankenversicherung-seit-1999/>, 14. Juni 2023.
- [10] S. R. Palumbi, *Science* **2001**, *293*, 1786–1790; 'Humans as the World's Greatest Evolutionary Force'.
- [11] P. Ramos, M. Bentires-Alj, *Oncogene* **2015**, *34*, 3617–3626; 'Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance'.
- [12] S. Heading, S. Zahidi, *The Global Risks Report 2023*, 18 ed., World Economic Forum, **2023**.
- [13] 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'.
- [14] J. Foo, F. Michor, *J. Theor. Biol.* **2014**, *355*, 10–20; 'Evolution of acquired resistance to anti-cancer therapy'.
- [15] 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'.
- [16] J. H. Burchenal, W. P. Myers, L. F. Craver, D. A. Karnofsky, *Cancer* **1949**, *2*, 1–17; 'The Nitrogen Mustards in the Treatment of Leukemia'.
- [17] H. R. Bierman, M. B. Shimkin, S. R. Mettler, J. Weaver, W. C. Berry, S. P. Wise, *Calif. Med.* **1949**, *71*, 117–125; 'Methyl-bis (Beta-Chloroethyl)amine in Large Doses in the Treatment of Neoplastic Diseases'.
- [18] B. H. Landing, A. Goldin, H. A. Noe, B. Goldberg, D. M. Shapiro, R. A. Fungmann, A. J. Fisk, J. B. Tylor, *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'.

- [19] V. T. DeVita Jr., E. Chu, *Cancer Res.* **2008**, *68*, 8643–8653; 'A History of Cancer Chemotherapy'.
- [20] E. B. Krumbhaar, H. D. Krumbhaar, *J. Med. Res.* **1919**, *40*, 497–508; 'The Blood and Bone Marrow in Yellow Cross Gas (Mustard Gas) Poisoning'.
- [21] A. Gilman, F. S. Philips, *Science* **1946**, *103*, 409–436; 'The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides'.
- [22] S. H. P. Ehrlich, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 17–47; 'Über den jetzigen Stand der Chemotherapie'.
- [23] 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'.
- [24] C. Holohan, S. Van Schaeybroeck, D. B. Longley, P. G. Johnston, *Nat. Rev. Cancer* **2013**, *13*, 714–726; 'Cancer drug resistance: an evolving paradigm'.
- [25] D. B. Longley, P. G. Johnston, *J. Pathol.* **2005**, *205*, 275–292; 'Molecular mechanisms of drug resistance'.
- [26] K.-M. Debatin, P. H. Kramer, *Oncogene* **2004**, *23*, 2950–2966; 'Death receptors in chemotherapy and cancer'.
- [27] S. W. Lowe, E. Cepero, G. Evan, *Nature* **2004**, *432*, 307–315; 'Intrinsic tumour suppression'.
- [28] M. A. Shah, G. K. Schwartz, *Clinical Cancer Res.* **2001**, *7*, 2168–2181; 'Cell Cycle-mediated Drug Resistance: An Emerging Concept in Cancer Therapy'.
- [29] K. Bukowski, M. Kciuk, R. Kontek, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*; 'Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy'.
- [30] S. V. Ambudkar, S. Dey, C. A. Hrycyna, M. Ramachandra, I. Pastan, M. M. Gottesman, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1999**, *39*, 361–398; 'Biochemical, Cellular, and Pharmacological Aspects of the Multidrug Transporter'.
- [31] W. Henning, H.-W. Stürzbecher, *Toxicology* **2003**, *193*, 91–109; 'Homologous recombination and cell cycle checkpoints: Rad51 in tumour progression and therapy resistance'.
- [32] M. M. Gottesman, T. Fojo, S. E. Bates, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 48–58; 'Multidrug Resistance in Cancer: Role of ATP-Dependent Transporters'.
- [33] P. Borst, R. O. Elferink, *Annual Review of Biochemistry* **2002**, *71*, 537–592; 'Mammalian ABC Transporters in Health and Disease'.
- [34] T. Fojo, S. Bates, *Oncogene* **2003**, *22*, 7512–7523; 'Strategies for reversing drug resistance'.
- [35] 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'.
- [36] J. R. Bertino, *J. Clin. Oncol.* **1993**, *11*, 5–14; 'Ode to Methotrexate'.
- [37] 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'.
- [38] N. Gonen, Y. G. Assaraf, *Drug. Resist. Updat.* **2012**, *15*, 183–210; 'Antifolates in cancer therapy: Structure, activity and mechanisms of drug resistance'.
- [39] Z. Binkhathlan, A. Lavasanifar, *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'.
- [40] R. W. Robey, K. M. Pluchino, M. D. Hall, A. T. Fojo, S. E. Bates, M. M. Gottesman, *Nat. Rev. Cancer* **2018**, *18*, 452–464; 'Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer'.

- [41] J.-Q. Wang, Y. Yang, C.-Y. Cai, Q.-X. Teng, Q. Cui, J. Lin, Y. G. Assaraf, Z.-S. Chen, *Drug. Resist. Updat.* **2021**, *54*, 100743; 'Multidrug resistance proteins (MRPs): Structure, function and the overcoming of cancer multidrug resistance'.
- [42] H. Sui, Z.-Z. Fan, Q. Li, *J. Int. Med. Res.* **2012**, *40*, 426–435; 'Signal Transduction Pathways and Transcriptional Mechanisms of ABCB1/Pgp-mediated Multiple Drug Resistance in Human Cancer Cells'.
- [43] R. A. Burrell, C. Swanton, *Mol. Oncol.* **2014**, *8*, 1095–1111; 'Tumour Heterogeneity and the Evolution of Polyclonal Drug Resistance'.
- [44] C. Swanton, *Cancer Res.* **2012**, *72*, 4875–8482; 'Intratumor Heterogeneity: Evolution through Space and Time'.
- [45] G. H. Heppner, B. E. Miller, *Cancer Metastasis Rev.* **1983**, *2*, 5–23; 'Tumor heterogeneity: biological implications and therapeutic consequences'.
- [46] 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'.
- [47] I. J. Fidler, *Cancer Res.* **1978**, *38*, 2651–2660; 'Tumor Heterogeneity and the Biology of Cancer Invasion and Metastasis'.
- [48] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236; 'On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*'.
- [49] A. Fleming, *Nobel Lecture 1945*; 'Penicillin'.
- [50] E. P. Abraham, E. Chain, *Nature* **1940**, *146*, 837; 'An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin'.
- [51] A. Schatz, E. Bugie, S. A. Waksman, *Exp. Biol. Med.* **1944**, *55*, 66–69; 'Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria'.
- [52] T. M. Uddin, A. J. Chakraborty, A. Khusro, B. R. M. Zidan, S. Mitra, T. B. Emran, K. Dhama, K. H. Ripon, M. Gajdacs, M. U. K. Sahibzada, J. Hossain, N. Koirala, *J. Infect. Public Health* **2021**, *14*, 1750–1766; 'Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects'.
- [53] V. Economou, P. Gousia, *Infect. Drug. Resist.* **2015**, *8*, 49–61; 'Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria'.
- [54] J. L. Martinez, *Drug Discov. Today Technol.* **2014**, *11*, 33–39; 'General principles of antibiotic resistance in bacteria'.
- [55] R. I. Aminov, *Front. Microbiol.* **2010**, *1*; 'A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future'.
- [56] A. E. Clatworthy, E. Pierson, D. T. Hung, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 541–548; 'Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy'.
- [57] A. V. Vargiu, H. Nikaido, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 20637–20642; 'Multidrug binding properties of the AcrB efflux pump characterized by molecular dynamics simulations'.
- [58] M. F. Chellat, L. Raguž, R. Riedl, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 6673–6904; 'Antibiotikaresistenzen gezielt überwinden'.
- [59] M. F. Chellat, L. Raguž, R. Riedl, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6563–6792; 'Targeting Antibiotic Resistance'.
- [60] J. M. A. Blair, M. A. Webber, A. J. Baylay, D. O. Ogbolu, L. J. Piddock, *Nat. Rev. Microbiol.* **2015**, *13*, 42–51; 'Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance'.
- [61] E. M. Darby, E. Trampari, P. Siasat, M. S. Gaya, I. Alav, M. A. Webber, J. M. A. Blair, *Nat. Rev. Microbiol.* **2023**, *21*, 280–295; 'Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited'.

- [62] 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*'.
- [63] 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*'.
- [64] R. Leclercq, *Clin. Infect. Dis.* **2002**, *34*, 482–492; 'Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications'.
- [65] G. Kapoor, S. Saigal, A. Elongavan, *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* **2017**, *33*, 300–305; 'Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians'.
- [66] M. Frieri, K. Kumar, A. Boutin, *J. Infect. Public Health* **2017**, *10*, 369–378; 'Antibiotic resistance'.
- [67] Z. Pang, R. Raudonis, B. R. Glick, T.-J. Lin, Z. Cheng, *Biotechnol. Adv.* **2019**, *37*, 177–192; 'Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies'.
- [68] C. W. Hall, T.-F. Mah, *FEMS Microbiol. Rev.* **2017**, *41*, 276–301; 'Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria'.
- [69] K. Bush, P. A. Bradford, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2016**, *6*; 'β-Lactams and β-Lactamase Inhibitors: An Overview'.
- [70] G. D. Wright, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 1451–1470; 'Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification'.
- [71] E. D. Brown, G. D. Wright, *Nature* **2016**, *529*, 336–343; 'Antibacterial Drug Discovery in the Resistance Era'.
- [72] J. Lin, K. Nishino, M. C. Roberts, M. Tolmasky, R. I. Aminov, L. Zhang, *Front. Microbiol.* **2015**, *6*, 34; 'Mechanisms of antibiotic resistance'.
- [73] J. M. Munita, C. A. Arias, in *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens Bacterial Defenses*, Vol. 4, 2016/05/27 ed., **2016**.
- [74] 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*'.
- [75] 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'.
- [76] C. J. H. von Wintersdorff, J. Penders, J. M. van Niekkerk, N. D. Mills, S. Majumder, L. B. van Alphen, P. H. M. Savelkoul, P. F. G. Wolffs, *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 173; 'Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer'.
- [77] M. J. Culyba, C. Y. Mo, R. M. Kohli, *Biochemistry* **2015**, *54*, 3573–3582; 'Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance'.
- [78] 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'.
- [79] A. Chokshi, Z. Sifri, D. Cennimo, H. Horng, *J. Glob. Infect. Dis.* **2019**, *11*, 36–42; 'Global Contributors to Antibiotic Resistance'.
- [80] M. A. Mahmoud, M. Aldhaefi, A. Sheikh, H. Aljadhey, *Biomed. Res.* **2018**, *29*, 3792–9736; 'Community pharmacists perspectives about reasons behind antibiotics dispensing without perscription: a qualitative study'.

- [81] M. R. Gualano, R. Gili, G. Scaioli, F. Bert, R. Siliquini, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2015**, *24*, 2–10; 'General population's knowledge and attitudes about antibiotics: a systematic review and meta-analysis'.
- [82] 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'.
- [83] H. Spencer, *A System of Synthetic Philosophy: The Principles of Biology, Vol. 1*, 1873.
- [84] 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*, 457–461; 'Antibiotic resistance is ancient'.
- [85] J. A. Perry, G. D. Wright, *Front. Microbiol.* **2013**, *4*, 138; 'The antibiotic resistance "mobilome": searching for the link between environment and clinic'.
- [86] 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'.
- [87] G. A. Hernandez, R. M. Perera, *Mol. Cell* **2022**, *82*, 1514–1527; 'Autophagy in cancer cell remodeling and quality control'.
- [88] R. K. Amaravadi, A. C. Kimmelman, J. Debnath, *Cancer Discov.* **2019**, *9*, 1167–1181; 'Targeting Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Directions'.
- [89] M. Piffoux, E. Eriau, P. A. Cassier, *Br. J. Cancer* **2021**, *124*, 333–344; 'Autophagy as a therapeutic target in pancreatic cancer'.
- [90] F. Nazio, M. Bordi, V. Cianfanelli, F. Locatelli, F. Cecconi, *Cell Death Differ.* **2019**, *26*, 690–702; 'Autophagy and cancer stem cells: molecular mechanisms and therapeutic applications'.
- [91] A. G. Smith, K. F. Macleod, *J. Pathol.* **2019**, *247*, 708–718; 'Autophagy, cancer stem cells and drug resistance'.
- [92] 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'.
- [93] 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'.
- [94] D. J. Klionsky, S. D. Emr, *Science* **2000**, *290*, 1717–1721; 'Autophagy as a Regulated Pathway of Cellular Degradation'.
- [95] S. Colak, J. P. Medema, *FEBS J.* **2014**, *281*, 4779–4791; 'Cancer stem cells - important players in tumor therapy resistance'.
- [96] S. Sneha, R. P. Nagare, S. K. Priya, C. Sidhanth, K. Pors, T. S. Ganesan, *Cancer Immunol. Immunother.* **2017**, *66*, 1383–1398; 'Therapeutic antibodies against cancer stem cells: a promising approach'.
- [97] M. F. Clarke, *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 2237–2245; 'Clinical and Therapeutic Implications of Cancer Stem Cells'.
- [98] D. Zahavi, L. Weiner, *Antibodies* **2020**, *9*; 'Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy'.
- [99] R. L. B. Costa, B. J. Czerniecki, *NPJ Breast Cancer* **2020**, *6*, 10; 'Clinical development of immunotherapies for HER2⁺ breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond'.
- [100] 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'.
- [101] K. M. G. O'Connell, J. T. Hodgkinson, H. F. Sore, M. Welch, G. P. C. Salmond, D. R. Spring, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10706–10733; 'Combating Multidrug-Resistant Bacteria: Current Strategies for the Discovery of Novel Antibacterials'.

- [102] 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?'
- [103] 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?'
- [104] B. R. Levin, J. J. Bull, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 166–173; 'Population and evolutionary dynamics of phage therapy'.
- [105] 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?'
- [106] D. Vogt, S. Sperling, T. Tkhalishvili, A. Trampuz, J.-P. Pirnay, C. Willy, *Unfallchirurg* **2017**, *120*, 573–584; 'Beyond antibiotic therapy' - Zukünftige antiinfektiöse Strategien-Update 2017'.
- [107] P. Domingo-Calap, J. Delgado-Martinez, *Antibiotics* **2018**, *7*, 66; 'Bacteriophages: Protagonists of a Post-Antibiotic Era'.
- [108] S. A. Jassim, R. G. Limoges, *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2014**, *30*, 2153–2170; 'Natural solution to antibiotic resistance: bacteriophages 'The Living Drugs'.
- [109] W. Calero-Cáceres, M. Ye, J. L. Balcázar, *Trends Microbiol.* **2019**, *27*, 570–577; 'Bacteriophages as Environmental Reservoirs of Antibiotic Resistance'.
- [110] P. Nuhn, *Naturstoffchemie. Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, 2 ed., Hirzel, Stuttgart, 1990.
- [111] G. A. Cordell, M. D. Colvard, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 514–525; 'Natural Products and Traditional Medicine: Turning on a Paradigm'.
- [112] H. Yuan, Q. Ma, L. Ye, G. Piao, *Molecules* **2016**, *21*, 559; 'The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products'.
- [113] J. Hong, *Chemistry* **2014**, *20*, 10204–10212; 'Natural Product Synthesis at the Interface of Chemistry and Biology'.
- [114] G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie: eine Einführung*, 2 ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2002.
- [115] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253–256; 'Über künstliche Bildung von Harnstoff'.
- [116] M. J. R. Desborough, D. M. Keeling, *Br. J. Haematol.* **2017**, *177*, 674–683; 'The aspirin story - from willow to wonder drug'.
- [117] 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?'
- [118] 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'.
- [119] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661; 'Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014'.
- [120] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803; 'Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019'.
- [121] M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475–516; 'Natural Products to Drugs: Natural Product-Derived Compounds in Clinical Trials'.
- [122] 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'.
- [123] S. H. P. Ehrlich, *Die Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen*, Springer Verlag, 1910.
- [124] J. F. Mahoney, R. C. Arnold, A. Harris, *Am. J. Public Health Nations Health* **1943**, *33*, 1387–1391; 'American Penicillin Treatment of Early Syphilis'.
- [125] G. Domagk, *Angew. Chem.* **1935**, *48*, 657–667; 'Chemotherapie der bakteriellen Infektionen'.

- [126] S. Farber, L. K. Diamond, R. Mercer, R. F. 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)'.
- [127] S. Farber, E. C. Cutler, J. W. Hawkins, J. Hartwell Harrison, E. Converse Peirce, G. G. Lenz, *Science* **1947**, *106*, 619–621; 'The Action of Pteroylglutamic Conjugates on Man'.
- [128] P. Kriyadarshini, U. Keerthi Aparajitha, *Med. Chem.* **2012**, *2*, 139–141; 'Paclitaxel Against Cancer: A Short Review'.
- [129] J. Crown, M. O'Leary, W.-S. Ooi, *The Oncologist* **2004**, *9*, 24–32; 'Docetaxel and Paclitaxel in the Treatment of Breast Cancer: A Review of Clinical Experience'.
- [130] 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'.
- [131] B. A. Weaver, *Mol. Biol. Cell* **2014**, *25*, 2677–2681; 'How Taxol/paclitaxel kills cancer cells'.
- [132] Y. Li, G. Zhang, B. A. Pfeifer, in *Biotechnology of Isoprenoids* (Eds.: J. Schrader, J. Bohlmann), Springer, **2014**, pp. 405–425.
- [133] 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'.
- [134] K. C. Nicolaou, G. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Clalborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634; 'Total synthesis of taxol'.
- [135] R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598; 'First Total Synthesis of Taxol. 1. Functionalization of the B Ring'.
- [136] R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Lio, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600; 'First Total Synthesis of Taxol. 2. Completion of the C and D Rings'.
- [137] C. D. Donner, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 578–604; 'Naphthopyranones - isolation, bioactivity, biosynthesis and synthesis'.
- [138] S. Lu, J. Tian, W. Sun, J. Meng, X. Wang, X. Fu, A. Wang, D. Lai, Y. Liu, L. Zhou, *Molecules* **2014**, *19*, 7169–7188; 'Bis-naphtho- γ -pyrones from Fungi and Their Bioactivities'.
- [139] F. V. Zanutto, P. K. Boldrin, E. A. Varanda, S. Fernandes de Souza, P. T. Sano, W. Vilegas, L. Campaner dos Santos, *Molecules* **2012**, *18*, 244–262; 'Characterization of Flavonoids and Naphthopyranones in Methanol Extracts of *Paepalanthus chiquitensis* Herzog by HPLC-ESI-IT-MSⁿ and Their Mutagenic Activity'.
- [140] 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*'.
- [141] Y. S. Park, C. I. Grove, M. González-López, S. Ugaonkar, 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'.
- [142] Y. S. Park, C. I. Grove, M. González-López, S. Ugaonkar, J. C. Fetting, J. T. Shaw, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3814–3817; 'Synthesis of (-)-Viriditoxin: a 6,6'-Binaphthopyran-2-one that Targets the Bacterial Cell Division Protein FtsZ'.
- [143] S. E. Bode, D. Drochner, M. Müller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5916–5920; 'Synthesis, Biosynthesis, and Absolute Configuration of Vioxanthin'.

- [144] S. E. Bode, D. Drochner, M. Müller, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6020–6024; 'Synthesis, Biosynthesis, and Absolute Configuration of Vioxanthin'.
- [145] 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*'.
- [146] D. Weisleder, E. B. Lillehoj, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *48*, 4705–4706; 'Structure of Viriditoxin, a Toxic Metabolite of *Aspergillus viridi-nutans*'.
- [147] 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'.
- [148] J. H. Cardellina, J. Meinwald, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2199–2200; 'Isolation of Parasorbic acid from the Cranberry Plant, *Vaccinium macrocarpon*'.
- [149] S. De Lombaert, I. Nemery, B. Roekens, J. C. Carretero, T. Kimmel, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5099–5102; 'Methyl 3-phenylsulfonyl orthopropionate: A new Reagent for Cyclopentanulation'.
- [150] J. C. Carretero, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2059–2062; 'A practical route towards α,β -unsaturated δ -lactones based on a [3+3] strategy. Synthesis of (-)-Argentilactone'.
- [151] G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856–9857; 'Catalytic Ring-Closing Metathesis of Functionalized Dienes by a Ruthenium Carbene Complex'.
- [152] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1848**, *24*, 442–459; 'On the Relationships between the Crystalline Form, Chemical Composition and the Direction of Optical Rotation'.
- [153] A. Ghanem, H. Y. Aboul-Enein, *Chirality* **2005**, *17*, 1–15; 'Application of Lipases in Kinetic Resolution of Racemates'.
- [154] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Organische Stereochemie*, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 1998.
- [155] K.-H. Hellwich, *Stereochemie, Grundbegriffe*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2007.
- [156] C.-S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294–7299; 'Quantitative Analyses of Biochemical Kinetic Resolutions of Enantiomers'.
- [157] U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis*, Second ed. ed., WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2006.
- [158] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Principles of Biochemistry*, 5th ed. ed., W. H. Freeman and Company, New York, 2008.
- [159] A. L. Margolin, *Enzyme Microb. Technol.* **1993**, *15*, 266–280; 'Enzymes in the synthesis of chiral drugs'.
- [160] R. D. Schmid, R. Verger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1694–1720; 'Lipasen: Grenzflächen-Enzyme mit attraktiven Anwendungen'.
- [161] R. D. Schmid, R. Verger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1608–1633; 'Lipases: Interfacial Enzymes with Attractive Applications'.
- [162] J. Ottosson, L. Fransson, J. W. King, K. Hult, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1594*, 325–334; 'Size as a parameter for solvent effects on *Candida antarctica* lipase B enantioselectivity'.
- [163] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissflogh, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665; 'A Rule To Predict Which Enantiomer of a Secondary Alcohol Reacts Faster in Reactions Catalyzed by Cholesterol Esterase, Lipase from *Pseudomonas cepacia*, and Lipase from *Candida rugosa*'.

- [164] O. Nordin, B.-V. Nguyen, C. Vörde, E. Hedenström, H.-E. Högborg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 367–376; 'Kinetic resolution of primary 2-methyl-substituted alcohols via *Pseudomonas cepacia* lipase-catalysed enantioselective acylation'.
- [165] C. Orrenius, F. Häffner, D. Rotticci, N. Öhrner, T. Norin, K. Hult, *Biocatal. Biotransform.* **1998**, *16*, 1–15; 'Chiral Recognition Of Alcohol Enantiomers In Acyl Transfer Reactions Catalysed By *Candida Antarctica* Lipase B'.
- [166] R. Irimescu, T. Saito, K. Kato, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *27*, 69–73; 'Enzymatic kinetic resolution of primary alcohols by direct esterification in solvent-free system'.
- [167] E. C. S. Brenelli, J. L. N. Fernandes, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1255–1259; 'Stereoselective Acylations of 1,2-Azidoalcohols with Vinyl acetate, Catalyzed by Lipase Amano PS'.
- [168] R. S. Martins, A. Ahmad, L. F. Silva, L. H. Andrade, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 56599–56605; 'Exploiting sequential lipase-catalyzed reactions to achieve enantiomerically pure chiral primary alcohols'.
- [169] S. Raza, L. Fransson, K. Hult, *Protein Sci.* **2001**, *10*, 329–338; 'Enantioselectivity in *Candida antarctica* lipase B: a molecular dynamics study'.
- [170] A. C. M. Rieche, Totalsynthese Mariner Oxylipine mit Cyclopropylacton-Einheit - Solandelactone A-H, Constanolactone A-F, Halicholacton und Neohalicholacton, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2008**.
- [171] J. A. Marco, M. Carda, J. Murga, E. Falomir, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2929–2958; 'Stereoselective syntheses of naturally occurring 5,6-dihydropyran-2-ones'.
- [172] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416; 'Polyketide biosynthesis: a millennium review'.
- [173] B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 425–484; 'Biosynthesis of polyketides (other than actinomycete macrolides)'.
- [174] D. H. Kwan, F. Schulz, *Molecules* **2011**, *16*, 6092–6115; 'The Stereochemistry of Complex Polyketide Biosynthesis by Modular Polyketide Synthases'.
- [175] C. Hertweck, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688–4716; 'The Biosynthetic Logic of Polyketide Diversity'.
- [176] C. Hertweck, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4782–4811; 'Die biosynthetische Grundlage der Polyketid-Vielfalt'.
- [177] 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'.
- [178] F. Pietrocchi, L. Galluzzi, J. M. Bravo-San Pedro, F. Madeo, G. Kroemer, *Cell Metab.* **2015**, *21*, 805–821; 'Acetyl Coenzyme A: A Central Metabolite and Second Messenger'.
- [179] D. A. Hopwood, D. H. Sherman, *Annu. Rev. Genet.* **1990**, *24*, 37–66; 'Molecular Genetics of Polyketides and its Comparison to Fatty Acid Biosynthesis'.
- [180] A. T. Keatinge-Clay, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 1050–1073; 'The structures of type I polyketide synthases'.
- [181] L. Du, L. Lou, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 255–278; 'PKS and NRPS release mechanisms'.
- [182] K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 436–453; 'Uncovering the structures of modular polyketide synthases'.
- [183] T. Maier, M. Leibundgut, N. Ban, *Science* **2008**, *321*, 1315–1322; 'The Crystal Structure of a Mammalian Fatty Acid Synthase'.
- [184] 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'.
- [185] 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.* **2016**, *128*, 3524–3528; 'Insights into 6-Methylsalicylic Acid Bio-assembly by Using Chemical Probes'.

- [186] 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'.
- [187] J. J. Volpe, P. R. Vagelos, *Physiol. Rev.* **1976**, *56*, 339–417; 'Mechanisms and Regulation of Biosynthesis of Saturated Fatty Acids'.
- [188] S. Smith, *FASEB J.* **1994**, *8*, 1248–1259; 'The fatty acid synthase: one gene, one polypeptide, seven enzymes'.
- [189] J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevvitt, P. F. Leadlay, *Nature* **1990**, *348*, 176–178; 'An unusually large multifunctional polypeptide in the erythromycin-producing polyketide synthase of *Saccharopolyspora erythraea*'.
- [190] C. Khosla, Y. Tang, A. Y. Chen, N. A. Schnarr, D. E. Cane, *Annual Review of Biochemistry* **2007**, *76*, 195–221; 'Structure and Mechanism of the 6-Deoxyerythronolide B Synthase'.
- [191] 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'.
- [192] 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'.
- [193] Z. Zhang, H.-X. Pan, G.-L. Tang, *Fl1000Research* **2017**, *6*, 172–184; 'New insights into bacterial type II polyketide biosynthesis'.
- [194] L. B. Pickens, Y. Tang, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 27509–27515; 'Oxytetracycline Biosynthesis'.
- [195] A. Das, C. Khosla, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 631–639; 'Biosynthesis of Aromatic Polyketides in Bacteria'.
- [196] A. T. Keatinge-Clay, D. A. Maltby, K. F. Medzihradszky, C. Khosla, R. M. Stroud, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 888–893; 'An antibiotic factory caught in action'.
- [197] 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'.
- [198] 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'.
- [199] D. Yu, F. Xu, J. Zeng, J. Zhan, *IUBMB Life* **2012**, *64*, 285–295; 'Type III Polyketide Synthases in Natural Product Biosynthesis'.
- [200] M. B. Austin, J. P. Noel, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 79–110; 'The Chalcone Synthase Superfamily of Type III Polyketide Synthases'.
- [201] 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'.
- [202] I. Abe, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, *16*, 179–185; 'Novel applications of plant polyketide synthases'.
- [203] 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'.
- [204] L. Claisen, O. Lowman, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 651–654; 'Ueber eine neue Bildungsweise des Benzoylessigäthers'.
- [205] A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, *Org. React.* **1968**, *16*, 1–85; 'The Aldol Condensation'.
- [206] 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'.
- [207] R. J. Heath, C. O. Rock, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 581–596; 'The Claisen condensation in biology'.

- [208] J. Crosby, M. P. Crump, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 1111–1137; 'The structural role of the carrier protein-active controller or passive carrier'.
- [209] 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'.
- [210] 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'.
- [211] 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'.
- [212] 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)-(+)-goniothalamin, (R)-(+)-kavain and (S)-(+)-7,8-dihydrokavain'.
- [213] S. Raghavan, J. S. Patel, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2981–2997; 'A Stereoselective Synthesis of the Carbon Backbone of Phoslactomycin B'.
- [214] A. T. Russell, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2041–2044; 'Allylsilanes in Organic Synthesis; Stereoselective Hydroxylactonisation of Chiral Amide-Allylsilanes'.
- [215] N. Murakami, W. Wang, M. Aoki, Y. Tsutsui, M. Sugimoto, M. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *36*, 2349–2352; 'Total Synthesis of Callystatin A, a Potent Cytotoxic Polyketide from the Marine Sponge, *Callyspongia truncata*'.
- [216] 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'.
- [217] 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'.
- [218] 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'.
- [219] F. Bonadies, R. Di Fabio, *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'.
- [220] H. J. J. Loozen, E. F. Godefroi, J. S. M. Besters, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 892–894; 'A Novel and Efficient Route to 5-Arylated γ -Lactones'.
- [221] 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'.
- [222] A. Ahmed, E. K. Hoegenauer, V. S. Enev, M. Hanbauer, H. Kaehlig, E. Öhler, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3026–3042; 'Total Synthesis of the Microtubule Stabilizing Antitumor Agent Laulimalide and Some Nonnatural Analogues: The Power of Sharpless' Asymmetric Epoxidation'.
- [223] 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, Talaroderxines A and B'.
- [224] J. Mulzer, E. Öhler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3842–3846; 'An Intramolecular Case of Sharpless Kinetic Resolution: Total Synthesis of Laulimalide'.
- [225] J. Mulzer, E. Öhler, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3961–3964; 'Intramolekulare kinetische Sharpless-Racematspaltung: Totalsynthese von Laulimalid'.

- [226] A. P. Patron, P. K. Richter, M. J. Tomaszewski, J. H. Miller, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 1147–1150; 'A Convergent Approach to Swinholide A. Stereoselective Construction of the C₃–C₁₇ Fragment of Swinholide A'.
- [227] K. C. Nicolaou, K. Ajito, A. P. Patron, H. Khatuya, P. K. Richter, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3059–3060; 'Total Synthesis of Swinholide A'.
- [228] K. C. Nicolaou, A. P. Patron, K. Ajito, P. K. Richter, H. Khatuya, P. Bertinato, R. A. Miller, M. J. Tomaszewski, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 847–868; 'Total Synthesis of Swinholide A, Preswinholide A, and Hemiswinholide A'.
- [229] Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2010**, pp. 1217–1220.
- [230] D. Craig, P. Lu, T. Mathie, N. T. H. Tholen, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6376–6382; 'Directed addition of sulfur-stabilised carbanions to 1,2,3-trisubstituted aziridines'.
- [231] M. J. Di Maso, M. A. S. Peter, J. T. Shaw, *Org. Synth.* **2015**, *92*, 328–341; '4-Methyl-1-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane'.
- [232] 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'.
- [233] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; 'Recent Advances in Olefin Metathesis and Its Application in Organic Synthesis'.
- [234] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2860–2887; 'Alkinmetathese im Aufwind'.
- [235] A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2794–2819; 'Alkyne Metathesis on the Rise'.
- [236] A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; 'Olefin Metathesis and Beyond'.
- [237] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; 'Olefinmetathese und mehr'.
- [238] 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'.
- [239] 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'.
- [240] S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975; 'Ring-Opening Metathesis Polymerization (ROMP) of Norbornene by a Group VIII Carbene Complex in Protic Media'.
- [241] T. P. Montgomery, A. M. Johns, R. H. Grubbs, *Catalysts* **2017**, *7*, 87; 'Recent Advancements in Stereoselective Olefin Metathesis Using Ruthenium Catalysts'.
- [242] P. J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Macromol. Chem. Phys.* **1971**, *141*, 161–176; 'Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène'.
- [243] 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'.
- [244] 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'.
- [245] 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 Ti(OiPr)₃Cl₃ with Chloride and Oxygen-Containing Ligands: The Roles of Alkoxide and Solvents in the Six-Coordinate Titanium Complexes'.
- [246] A. Baeyer, V. Villinger, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625–3633; 'Einwirkung den Caro'sohen Reagens auf Ketone'.
- [247] D. Janssen-Müller, M. Fleige, D. Schlüns, M. Wollenburg, C. G. Daniliuc, J. Neugebauer, F. Glorius, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5735–5739; 'NHC-Catalyzed Enantioselective Dearomatizing Hydroacylation of Benzofurans and Benzothiophenes for the Synthesis of Spirocycles'.

- [248] 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'.
- [249] C. Bolm, G. Schlingloff, K. Weickhardt, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1944–1946; 'Optisch aktive Lactone durch metallkatalysierte Baeyer-Villiger-analoge Oxidation mit molekularem Sauerstoff'.
- [250] F. A. Davis, H. Liu, B.-C. Chen, P. Zhou, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10481–10492; 'Oxidation of 1,3-Dicarbonyl Compounds using (Camphorylsulfonyl)oxaziridines'.
- [251] 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'.
- [252] R. J. Davenport, A. C. Regan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7619–7622; 'Synthesis of a C1–C9 fragment of rhizoxin'.
- [253] 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'.
- [254] 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'.
- [255] A. Rioz-Martinez, G. de Gonzalo, D. E. Torres Pazmino, 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'.
- [256] G. de Gonzalo, M. D. Mihovilović, M. W. Fraaije, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2208–2231; 'Recent Developments in the Application of Baeyer-Villiger Monooxygenases as Biocatalysts'.
- [257] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63; 'Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien'.
- [258] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738; 'The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis'.
- [259] D. A. Nicoll-Griffith, L. Weller, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2733–2750; 'Introduction of a Chiral Centre on C-5 of a Carbohydrate Unit: Application to the Synthesis of the C-2 to C-15 Fragment of Ionomycin'.
- [260] D. Nicoll-Griffith, L. Weiler, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 659–661; 'Stereospecific Introduction of an Asymmetric Centre at C-6 in a Glycoside'.
- [261] 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'.
- [262] S. Ramesh, R. W. Franck, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 137–140; 'Total Synthesis of (+)-Asperlin'.
- [263] 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'.
- [264] 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'.
- [265] Â. de Fátima, L. K. Kohn, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622–631; 'Cytotoxic activity of (*S*)-goniothalamin and analogues against human cancer cells'.

- [266] 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 goniiothalamins and derivatives'.
- [267] 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'.
- [268] 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'.
- [269] 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'.
- [270] 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'.
- [271] 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'.
- [272] 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'.
- [273] 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)'.
- [274] 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'.
- [275] 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; 'Mycocopolydiene, a fungal polyketide, induces cell cycle arrest at the G2/M phase and apoptosis in HeLa cells'.
- [276] 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'.
- [277] 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'.
- [278] 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 phymuthica* MF371-2'.
- [279] Â. de Fátima, C. Marquissolo, S. de Albuquerque, A. A. Carraro-Abraão, 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*'.
- [280] W. Cardona Galeano, W. Quiñones Fletcher, L. F. Echeverri López, *Molecules* **2004**, *9*, 666–672; 'Leishmanicidal Activity of Passifloricin A and Derivatives'.
- [281] 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'.
- [282] V. Ravichandran, V. K. Mourya, R. K. Agrawal, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26*, 288–294; 'Prediction of HIV-1 protease inhibitory activity of 4-hydroxy-5,6-dihydropyran-2-ones: QSAR study'.
- [283] 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-Hydroxy-benzopyran-2-ones and by 4-Hydroxy-6-phenylpyran-2-ones'.
- [284] M. Kalesse, M. Christmann, *Synthesis* **2002**, *8*, 981–1003; 'The Chemistry and Biology of the Leptomycin Family'.
- [285] 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'.
- [286] 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'.
- [287] 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'.
- [288] L. Bialy, H. Waldmann, *Chem. Comm.* **2003**, 1872–1873; 'Synthesis and Biological Evaluation of Cytostatin Analogues'.
- [289] A. Endo, *J. Antibiot.* **1979**, *XXXII*, 852–854; 'Monacolin K, a New Hypocholesterolemic Agent Produced by a *Monascus* Species'.
- [290] 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, Hensens, J. Hirshfiels, K. Hoogsteen, J. Liesch, J. Springer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, *77*, 3957–3961; 'Mevinolin: A highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent'.
- [291] P. Pataková, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *40*, 169–181; '*Monascus* secondary metabolites: production and biological activity'.
- [292] 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'.
- [293] P. R. Vagelos, *Science* **1991**, *252*, 1080–1084; 'Are Prescription Drug Prices High?'.
- [294] 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'.
- [295] F. Weber, G. Sedelmeier, *Nachr. Chem.* **2013**, *61*, 528–529; '200 umsatzstarke Medikamente'.
- [296] C. I. Carswell, G. L. Plosker, B. Jarvis, *Drugs* **2002**, *62*, 2075–2085; 'Rosuvastatin'.
- [297] F. McTaggart, *Atheroscler. Suppl.* **2003**, *4*, 9–14; 'Comparative pharmacology of rosuvastatin'.
- [298] C. M. White, *J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *42*, 963–970; 'A Review of the Pharmacologic and Pharmacokinetic Aspects of Rosuvastatin'.
- [299] B. Vögeli, S. Shima, T. J. Erb, T. Wagner, *FEBS Lett.* **2019**, *593*, 543–553; 'Crystal structure of archaeal HMG-CoA reductase: insights into structural changes of the C-terminal helix of the class-I enzyme'.
- [300] 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 Paravastatin in Humans'.

- [301] 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*'.
- [302] E. S. Istvan, J. Deisenhofer, *Science* **2001**, *292*, 1160–1164; 'Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase'.
- [303] 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'.
- [304] A. Endo, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* **2010**, *86*, 484–493; 'A historical perspective on the discovery of statins'.
- [305] 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*'.
- [306] 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'.
- [307] D. K. Mohapatra, D. S. Reddy, M. J. Ramaiah, S. Ghosh, V. Pothula, S. Lunavath, S. Thomas, S. N. C. V. L. P. 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-231 cells'.
- [308] B. Nagaiah, A. V. Narsaiah, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1948–1954; 'Enantioselective Synthesis of the Natural Product (*S*)-Rugulactone'.
- [309] D. Böse, E. Fernández, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3463–3469; 'Stereoselective Synthesis of Both Enantiomers of Rugulactone'.
- [310] 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-phenyl-hex-2-enyl)-5,6-dihydro-pyran-2-one and its *4S* epimer'.
- [311] 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'.
- [312] M. Karin, Y. Cao, F. R. Greten, Z.-W. Li, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 301–310; 'NF- κ B in Cancer: From Innocent Bystander to Major Culprit'.
- [313] A. Oeckinghaus, M. S. Hayden, S. Ghosh, *Nat. Immunol.* **2011**, *12*, 695–708; 'Crosstalk in NF- κ B signaling pathways'.
- [314] X. Dolcet, D. Llobet, J. Pallares, X. Matias-Guiu, *Virchows Archiv* **2005**, *446*, 475–482; 'NF- κ B in development and progression of human cancer'.
- [315] B. B. Aggarwal, *Cancer Cell* **2004**, *6*, 203–208; 'Nuclear factor- κ B: the enemy within'.
- [316] H. L. Pahl, *Oncogene* **1999**, *18*, 6853–6866; 'Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors'.
- [317] 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*'.
- [318] M. A. da Silva, A. P. S. Oliveira, M. Sannomiya, P. T. Sano, E. A. Varanda, W. Vilegas, L. C. dos Santos, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1635–1639; 'Flavonoids and a Naphthopyranone from *Eriocaulon ligulatum* and Their Mutagenic Activity'.
- [319] X. Qiao, G. Ye, C.-F. Liu, Z.-X. Zhang, Q. Tu, J. Dong, Y.-Q. Li, D.-A. Guo, M. Ye, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2012**, *57*, 133–142; 'Chemical analysis of *Eriocaulon buergerianum* and adulterating species by high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionization tandem mass spectrometry'.

- [320] 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'.
- [321] J. Rinkel, J. S. Dickschat, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2493–2508; 'Recent highlights in biosynthesis research using stable isotopes'.
- [322] T. J. Simpson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 592–595; ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectra and Biosynthetic Studies of Xanthomegnin and Related Pigments from *Aspergillus sulphureus* and *melleus*'.
- [323] D. A. Hopwood, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2465–2497; 'Genetic Contributions to Understanding Polyketide Syntheses'.
- [324] J. C. Vederas, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1253–1259; 'Explorations of fungal biosynthesis of reduced polyketides - a personal viewpoint'.
- [325] L. Du, S. Li, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2021**, *69*, 128–135; 'Compartmentalized biosynthesis of fungal natural products'.
- [326] A. S. Urquhart, J. Hu, Y.-H. Chooi, A. Idnurm, *Fungal Biol. Biotechnol.* **2019**, *6*; 'The fungal gene cluster for biosynthesis of the antibacterial agent viriditoxin'.
- [327] A. Zeeck, P. Ruß, H. Laatsch, W. Loeffler, H. Wehrle, H. Zähner, H. Holst, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 957–978; 'Isolierung des Antibiotikums semi-Vioxanthin aus *Penicillium citreo-uiride* und Synthese des Xanthomegnins'.
- [328] M. Yamaguchi, T. Okuma, S. Nakamura, T. Minami, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 183–185; 'Synthesis of Semivioxanthin via a Polyketide'.
- [329] V. H. Deshpande, B. Rai, R. A. Khan, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7159–7162; 'Simple Syntheses of (+)-Orthosporin and (-)-Semivioxanthin methyl ether'.
- [330] J. H. Dodd, J. E. Starrett, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1811–1812; 'Total Synthesis of Tri-*O*-methylolivin'.
- [331] F. J. Leeper, J. Staunton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1053–1059 'Biomimetic Syntheses of Polyketide Aromatics from Reaction of an Orsellinate Anion with Pyrones and a Pyrylium Salt'.
- [332] V. H. Deshpande, R. A. Khan, B. Rai, N. R. Ayyangar, *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 2337–2345; 'Synthesis of Semivioxanthin'.
- [333] C. D. Donner, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3747–3773; 'Tandem Michael-Dieckmann/Claisen reaction of *ortho*-toluates—the Staunton-Weinreb annulation'.
- [334] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349–356; 'Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren'.
- [335] W. Dieckmann, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 102–103; 'Zur Kenntniss der Ringbildung aus Kohlenstoffketten'.
- [336] D. Drochner, M. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 211–215; 'Total Synthesis of (*R*)- and (*S*)-semi-Vioxanthin'.
- [337] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185; 'Ueber Synthesen in der Biphenylreihe'.
- [338] 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'.
- [339] 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'.
- [340] D. Drochner, W. Hüttel, S. E. Bode, M. Müller, U. Karl, M. Nieger, W. Steglich, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1749–1758; 'Dimeric Orsellinic Acid Derivatives: Valuable Intermediates for Natural Product Synthesis'.

- [341] A. Arnone, G. Assante, M. Montorsi, G. Nasini, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 595–597; 'Asteromine, a Bioactive Secondary Metabolite from a Strain of *Mycosphaerella Asterome*'.
- [342] C. I. Grove, J. C. Fetting, J. T. Shaw, *Synthesis* **2012**, *2012*, 362–371; 'Second-Generation Synthesis of (-)-Viriditoxin'.
- [343] M. Isaka, A. Yangchum, P. Rachatawee, 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'.
- [344] K. Suzuki, K. Nozawa, S. Nakajima, K. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3180–3181; 'Structure Revision of Mycotoxin, Viriditoxin, and its Derivatives'.
- [345] 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'.
- [346] J. Hu, H. Li, Y.-H. Chooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8068–8072; 'Fungal Dirigent Protein Controls the Stereoselectivity of Multicopper Oxidase-Catalyzed Phenol Coupling in Viriditoxin Biosynthesis'.
- [347] W. A. Ayer, P. A. Craw, K. Nozawa, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 189–191; 'Two 1*H*-Naphtho[2,3-*c*]pyran-1-one Metabolites from the Fungus *Paecilomyces variotii*'.
- [348] 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*'.
- [349] M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391–394; 'An Efficient Method for the Alkynylation of Oxiranes Using Alkynyl Boranes'.
- [350] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096; 'Oxidation of α,β -unsaturated Aldehyds'.
- [351] M. Saito, I. Matsuura, H. Okazaki, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1210–1212; 'Tf-26Vx, an Antibiotic Produced by a Thermophilic Fungus'.
- [352] 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*'.
- [353] J. Wang, A. Galgocsi, 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'.
- [354] T. H. Noh, L. Sen, J. Hong, J.-H. Lee, H. R. Moon, J. H. Jung, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *27*, 4970–4974; 'Antibacterial activities of viriditoxin congeners and synthetic analogues against fish pathogens'.
- [355] 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'.
- [356] 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-ESIMSⁿ Profiling, Isolation, Structural Elucidation, and Evaluation of the Antioxidant Potential of Phenolics from *Paepalanthus geniculatus*'.
- [357] 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*, 179–189; 'New dinapinone derivatives, potent inhibitors of triacylglycerol synthesis in mammalian cells, produced by *Talaromyces pinophilus* FKI-3864'.
- [358] Y. Liu, T. Kurtán, C. Yun Wang, W. Han Lin, R. Orfali, W. E. Müller, G. Daletos, P. Proksch, *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 702–706; 'Cladosporinone, a new viriditoxin derivative from the hypersaline lake derived fungus *Cladosporium cladosporioides*'.

- [359] 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*'.
- [360] T. S. P. Teixeira, R. F. Freitas, O. J. Abrahão, 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'.
- [361] 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'.
- [362] S. Kundu, T. H. Kim, J. H. Yoon, H.-S. Shin, J. Lee, J. H. Jung, H. S. Kim, *Int. J. Oncol.* **2014**, *45*, 2331–2340; 'Viriditoxin regulates apoptosis and autophagy via mitotic catastrophe and microtubule formation in human prostate cancer cells'.
- [363] M. Su, C. Zhao, D. Li, J. Cao, Z. Ju, E. L. Kim, Y.-S. Jung, J. H. Jung, *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 445–461; 'Viriditoxin Stabilizes Microtubule Polymers in SK-OV-3 Cells and Exhibits Antimitotic and Antimetastatic Potential'.
- [364] J. H. Park, T. H. Noh, H. Wang, N. D. Kim, J. H. Jung, *Nat. Prod. Sci.* **2015**, *21*, 282–288; 'Viriditoxin Induces G2/M Cell Cycle Arrest and Apoptosis in A549 Human Lung Cancer Cells'.
- [365] F. Stuhldreier, L. Schmitt, T. Lenz, I. Hinlage, M. Zimmermann, P. Wollnitzke, J. Schliehe-Diecks, Y. Liu, P. Jäger, S. Geyh, N. Teusch, C. Peter, S. Bhatia, R. Haas, B. Levkau, A. S. Reichert, K. Stühler, P. Proksch, B. Stork, S. Wesselborg, *Cell Death Dis.* **2022**, *13*, 938–954; 'The mycotoxin viriditoxin induces leukemia- and lymphoma-specific apoptosis by targeting mitochondrial metabolism'.
- [366] J. Löwe, L. A. Amos, *Nature* **1998**, *391*, 203–206; 'Crystal structure of the bacterial cell-division protein FtsZ'.
- [367] K.-H. Huang, J. Durand-Heredia, A. Janakiraman, *J. Bacteriol.* **2013**, *195*, 1859–1868; 'FtsZ Ring Stability: of Bundles, Tubules, Crosslinks, and Curves'.
- [368] C. Ortiz, P. Natale, L. Cueto, M. Vicente, *FEMS Microbiol. Rev.* **2016**, *40*, 57–67; 'The keepers of the ring: regulators of FtsZ assembly'.
- [369] P. A. J. 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* cell division site'.
- [370] D. Böse, Enantioselektive Allyladditionen und Diels-Alder Reaktionen, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2014**.
- [371] A. Weber, α,β -Ungesättigte δ -Lactone als Schlüsselbausteine für die Synthese von Isocumarinen und Naphthopyranonen - Neue Wirkstoffkandidaten und theoretische Betrachtungen-, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2018**.
- [372] M. Bishop, Allylische Oxidation - eine neue Methode auf dem Weg zur Totalsynthese von marinen Oxylipinen, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2010**.
- [373] M. Bishop, V. Cmrecki, V. Ophoven, J. Pietruszka, *Synthesis* **2008**, 2488–2490; 'Synthesis of (2R,3R)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol'.
- [374] K. Nakayama, J. D. Rainier, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4165–4170; 'Synthesis of (2R, 3R)-1,4-dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenyl-2,3-butanediol: A new C2-symmetric vicinal diol from dimethyl L-tartrate'.
- [375] 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'.

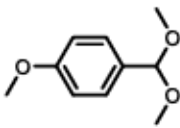
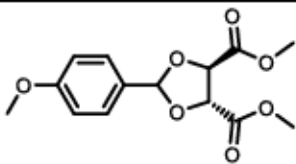
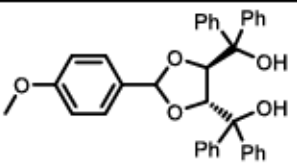
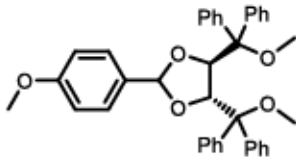
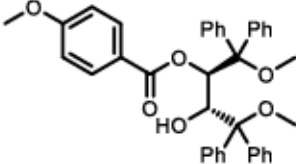
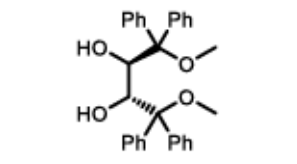
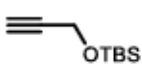
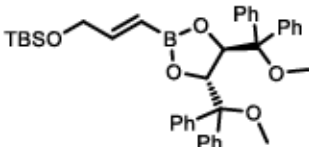
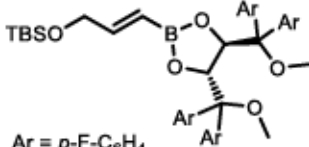
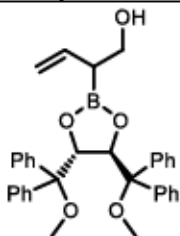
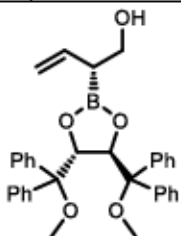
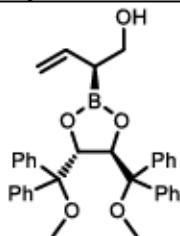
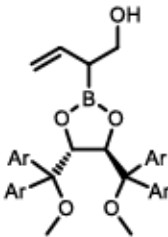
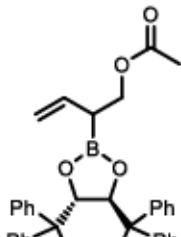
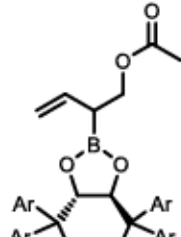
- [376] V. Grignard, M. H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322–1324; 'Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcools et d'hydrocarbures'.
- [377] C. A. Berg, N. C. Eichenauer, J. Pietruszka, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2339–2416; '(2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutane-2,3-diol: Valuable Reagent in the Asymmetric Synthesis of Organoboronates'.
- [378] D. Schröder, Synthese neuartiger, funktionalisierter Allylierungsreagenzien auf Borbasis und deren Anwendung in der enantiomerenreinen Synthese von Homoallylalkoholen, Bachelor Thesis, Fachhochschule Aachen **2018**.
- [379] E. Fernández, Enantiomerically Pure Allyl- and Oxiranylboronic Esters: Synthesis and Applications, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2010**.
- [380] 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'.
- [381] D. Böse, P. Niesobski, M. Lübcke, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4699–4703; 'A Diastereoselective One-Pot, Three-Step Cascade toward α -Substituted Allylboronic Esters'.
- [382] H. Akita, M. Nozawa, A. Mitsuda, H. Ohsawa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1375–1388; 'A convenient synthesis of (+)-albicanol based on enzymatic function: total syntheses of (+)-albicanol acetate, (-)-albicanol 3,4-dihydroxycinnamate, (-)-drimenol, (-)-drimenin and (-)-ambrox'.
- [383] J. Uppenberg, M. T. Hansen, S. Patkar, T. A. Jones, *Structure* **1994**, *2*, 293–308; 'The sequence, crystal structure determination and refinement of two crystal forms of lipase B from *Candida antarctica*'.
- [384] A. Fulton, M. R. Hayes, U. Schwaneberg, J. Pietruszka, K.-E. Jaeger, in *Protein Engineering: Methods and Protocols*, Springer New York, New York, NY, **2018**, pp. 209–231.
- [385] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524; 'Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids'.
- [386] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557; 'Einfaches Verfahren zur Veresterung von Carbonsäuren'.
- [387] E. Forró, L. Schönstein, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1255–1260; 'Total synthesis of crispine A enantiomers through a *Burkholderia cepacia* lipase-catalysed kinetic resolution'.
- [388] S. Nagasawa, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13189–13194; 'Synthesis of 1,3-Cycloalkadienes from Cycloalkenes: Unprecedented Reactivity of Oxoammonium Salts'.
- [389] S. Nagasawa, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 13383–13388; 'Synthesis of 1,3-Cycloalkadienes from Cycloalkenes: Unprecedented Reactivity of Oxoammonium Salts'.
- [390] G. Valot, C. S. Regens, D. P. O'Malley, E. Godineau, H. Takikawa, A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9534–9538; 'Total Synthesis of Amphidinolide F'.
- [391] G. Valot, C. S. Regens, D. P. O'Malley, E. Godineau, H. Takikawa, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9713–9717; 'Total Synthesis of Amphidinolide F'.
- [392] N. G. W. Rose, M. A. Blaskovich, G. Evindar, S. Wilkinson, Y. Luo, D. Fishlock, C. Reid, G. A. Lajoie, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 216–221; 'Preparation of 1-[N-Benzoyloxycarbonyl-(1*S*)-1-amino-2-oxoethyl]-4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane'.
- [393] J. Garcia-Rodriguez, S. Mendiratta, M. A. White, X.-S. Xie, J. K. De Brabander, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4393–4398; 'Synthesis and structure-activity studies of the V-ATPase inhibitor saliphenylthalamide (SaliPhe) and simplified analogs'.

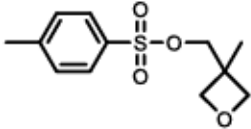
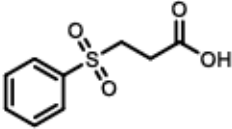
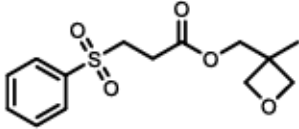
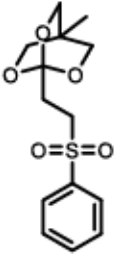
- [394] J. Labarre-Lainé, I. Periñan, V. Desvergnès, Y. Landais, *Chemistry* **2014**, *20*, 9336–9341; 'Synthesis of the C10-C24-Bis-Spiroacetal Core of 13-Desmethyl Spirolide C Based on a Sila-Stetter-Acetalization Process'.
- [395] E. Léonel, E. Métay, C. Sulpice-Gaillet, J.-Y. Nédélec, *Synthesis* **2005**, 1682–1688; 'Synthesis of Precursors for Medium-Ring Aromatic Lactones'.
- [396] N. Prileschajew, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4811–4815; 'Oxydation ungesättigter Verbindungen mittels organischer Superoxyde'.
- [397] T. N. Snaddon, P. Buchgraber, S. Schulthoff, C. Wirtz, R. Mynott, A. Fürstner, *Chemistry* **2010**, *16*, 12133–12140; 'Total Synthesis of Berkelic Acid'.
- [398] J. Rintjema, R. Epping, G. Fiorani, E. Martín, E. C. Escudero-Adán, A. W. Kleij, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 3972–3976; 'Substrate-Controlled Product Divergence: Conversion of CO₂ into Heterocyclic Products'.
- [399] J. Rintjema, R. Epping, G. Fiorani, E. Martín, E. C. Escudero-Adán, A. W. Kleij, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4040–4044; 'Substrate-Controlled Product Divergence: Conversion of CO₂ into Heterocyclic Products'.
- [400] U. Nookaraju, E. Begari, P. Kumar, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5973–5980; 'Total synthesis of (+)-monocerin via tandem dihydroxylation-S_N2 cyclization and a copper mediated tandem cyanation-lactonization approach'.
- [401] I. T. Raheem, S. N. Goodman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 706–707; 'Catalytic Asymmetric Total Syntheses of Quinine and Quinidine'.
- [402] B. J. Albert, K. Koide, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1093–1098; 'Zirconium-Promoted Epoxide Rearrangement -Alkynylation Sequence'.
- [403] M. J. s. Martín, L. Coello, R. Fernández, F. Reyes, A. Rodríguez, C. Murcia, M. Garranzo, C. Mateo, F. Sánchez-Sancho, S. Bueno, C. de Eguilior, A. s. Francesch, S. Munt, C. Cuevas, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10164–10171; 'Isolation and First Total Synthesis of PM050489 and PM060184, Two New Marine Anticancer Compounds'.
- [404] C. R. Reddy, U. Dilipkumar, M. D. Reddy, N. N. Rao, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3355–3364; 'Total synthesis and revision of the absolute configuration of seimatopolide B'.
- [405] S. Reformatsky, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1887**, 1210–1211; 'Neue Synthese zweiatomiger einbasischer Säuren aus den Ketonen'.
- [406] G. Reddipalli, M. Venkataiah, N. W. Fadnavis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 320–324; 'Chemo-enzymatic synthesis of both enantiomers of rugulactone'.
- [407] L. F. Toneto Novaes, R. L. Drekenner, C. M. Avila, R. A. Pilli, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6467–6473; 'Total synthesis of cryptomoscatones D1 and D2: stereochemical assignment of cryptomoscatone D1'.
- [408] K. Kobayashi, Y. Fujii, Y. Hirayama, S. Kobayashi, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1290–1293; 'Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Aplyronine A-Mycalolide B Hybrid Compound'.
- [409] A. G. M. Barrett, T. M. Morris, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 2272–2277; 'Convenient Syntheses of Alkyl β -Resorcyate Derivatives'.
- [410] T. Sala, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 855–869; 'Depsidone Synthesis. Part 16. Benzophenone-Grisa-3',5'-diene-2',3'-dione-Depsidone Interconversion: a New Theory of Depsidone Biosynthesis'.
- [411] M. G. Banwell, B. L. Flynn, S. G. Stewart, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9139–9144; 'Selective Cleavage of Isopropyl Aryl Ethers by Aluminum Trichloride'.
- [412] J. Dekker, A. Schouten, P. H. M. Budzelaar, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, A. L. Spek, A. J. M. Duisenberg, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *320*, 1–12; 'Zinc Enolates: C- or O-Metallation?'.
- [413] R. S. Twigg, *Nature* **1945**, *155*, 401–402; 'Oxidation-Reduction Aspects of Resazurin'.
- [414] Abnova, Catalog Number KA4136; CASP3/CASP7 Assay Kit (Blue Fluorescence).

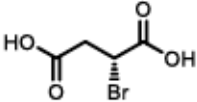
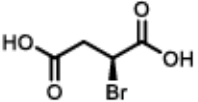
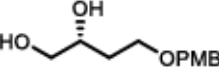
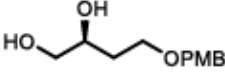
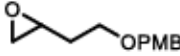
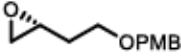
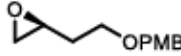
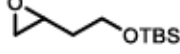
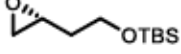
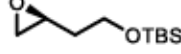
- [415] M. Sakaue, Y. Motoyama, K. Yamamoto, T. Shiba, T. Teshima, K. Chiba, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, *350*, 878–883; 'Quantitative measurement of caspase-3 activity in a living starfish egg'.
- [416] M. T. Reetz, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 145–150; 'Lipases as practical biocatalysts'.
- [417] R. C. Simon, *Hydrolasen-katalysierte (dynamisch-)kinetische Racematspaltungen*, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **2010**.
- [418] R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357–396; '1,3-Dipolar Cycloadditions'.
- [419] L. E. Zetzsche, J. A. Yazarians, S. Chakrabarty, M. E. Hinze, L. A. M. Murray, A. L. Lukowski, L. A. Joyce, A. R. H. Narayan, *Nature* **2022**, *603*, 79–85; 'Biocatalytic oxidative cross-coupling reactions for biaryl bond formation'.
- [420] C. Molinaro, Y. Kawasaki, G. Wanyoike, T. Nishioka, T. Yamamoto, B. Snedecor, S. J. Robinson, F. Gosselin, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 14838–14845 'Engineered Cytochrome P450-Catalyzed Oxidative Biaryl Coupling Reaction Provides a Scalable Entry into Arylomycin Antibiotics'.
- [421] S. Obermaier, W. Thiele, L. Fürtges, M. Müller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9125–9128; 'Enantioselective Phenol Coupling by Laccases in the Biosynthesis of Fungal Dimeric Naphthopyrones'.
- [422] S. Obermaier, W. Thiele, L. Fürtges, M. Müller, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 9223–9226; 'Enantioselective Phenol Coupling by Laccases in the Biosynthesis of Fungal Dimeric Naphthopyrones'.
- [423] J.-P. Wennrich, E. Sepanian, S. S. Ebada, N. A. Llanos-Lopez, S. Ashrafi, W. Maier, T. Kurtán, M. Stadler, *Antibiotics* **2023**, *12*, 1273; 'Bioactive Naphtho- α -Pyranones from Two Endophytic Fungi of the Genus *Polyphilus*'.
- [424] S. Mayer, M. Precht, P. Liebfried, R.-P. Cadetdu, F. Stuhldreier, M. Kohl, F. Wenzel, B. Stork, S. Wesselborg, P. Proksch, U. Gerding, R. Haas, P. Jäger, *Mar. Drugs* **2019**, *17*; 'First Results from a Screening of 300 Naturally Occurring Compounds: 4,6-dibromo-2-(2',4'-dibromophenoxy)phenol, 4,5,6-tribromo-2-(2',4'-dibromophenoxy)phenol, and 5-epi-nakijinone Q as Substances with the Potential for Anticancer Therapy'.
- [425] S. Ito, A. Hayashi, H. Komai, H. Yamaguchi, Y. Kubota, M. Asami, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2081–2089; 'Mesoporous aluminosilicate-catalyzed allylation of carbonyl compounds and acetals'.
- [426] B. Ganganna, P. Srihari, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2685–2689; 'Studies towards the total synthesis of cruentaren A and B: Stereoselective synthesis of fragments C1-C11, C12-C22 and C23-C28'.
- [427] J. E. A. Luithle, J. Pietruszka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287–8297; 'Synthesis of Enantiomerically Pure Cyclopropanes from Cyclopropylboronic Acids'.
- [428] B. J. Naysmith, M. A. Brimble, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2006–2009; 'Synthesis of the Griseusin B Framework via a One-Pot Annulation - Methylation - Double Deprotection - Spirocyclization Sequence'.
- [429] D. Zurwerra, F. Glaus, L. Betschart, J. Schuster, J. Gertsch, W. Ganci, K.-H. Altmann, *Chemistry* **2012**, *18*, 16868–16883; 'Total Synthesis of (-)-Zampanolide and Structure-Activity Relationship Studies on (-)-Dactylolide Derivatives'.
- [430] T. Rödel, H. Gerlach, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, *1997*, 213–216; 'Enantioselective Synthesis of (R)-(+)-Pulvilloric Acid'.
- [431] G. Pattenden, M. A. González, P. B. Little, D. S. Millan, A. T. Plowright, J. A. Tornos, T. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4173–4208; 'Total synthesis of (+)-phorbaxazole A, a potent cytostatic agent from the sponge *Phorbax* sp'.
- [432] S. M. Weber, G. Hilt, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 564–567; 'Control of the Regioselectivity in Cobalt- versus Ruthenium-Catalyzed Alder-ene Reaction of Unsymmetrical 1,3-Diynes'.

- [433] A. Riefert, M. Maier, *Synthesis* **2018**, *50*, 3131–3145; 'Approach to the Core Structure of 15-*epi*-Exiguolide'.
- [434] J. M. Oliveira, J. C. R. Freitas, J. V. Comasseto, P. H. Menezes, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3003–3009; 'Synthesis of substituted α,β -unsaturated δ -lactones from vinyl tellurides'.
- [435] S. Bartlett, D. Böse, D. Ghori, B. Mechsner, J. Pietruszka, *Synthesis* **2013**, *45*, 1106–1114; 'Enantiomerically Pure Allylboronic Esters as Versatile Reagents in the Enantioselective Synthesis of Dihydro- α -pyrone-Containing Natural Products'.
- [436] A. Hemi Cumming, S. L. Brown, X. Tao, C. Cuyamendous, J. J. Field, J. H. Miller, J. E. Harvey, P. H. Teesdale-Spittle, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5117–5127; 'Synthesis of a simplified triazole analogue of pateamine A'.
- [437] L. J. Baird, M. S. M. Timmer, P. H. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey, *J. Org. Chem.* **2008**, 2271–2277; 'Total Synthesis of Aigialomycin D using a Ramberg-Bäcklund/RCM Strategy'.
- [438] S. S. Dachavaram, K. B. Kalyankar, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5629–5631; 'First stereoselective total synthesis of Neocosmosin A: a facile approach'.
- [439] S. Kurasawa, H. Naganawa, T. Takeuchi, H. Umezawa, *Agric. Biol. Chem.* **2014**, *39*, 2009–2014; 'The Structure of MS-3: A Glyoxalase I Inhibitor Produced by a Mushroom'.

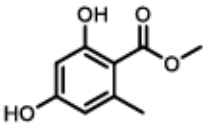
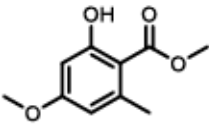
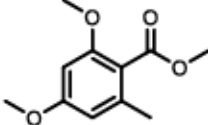
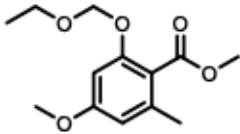
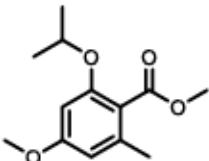
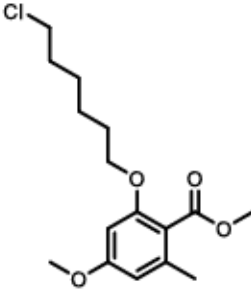
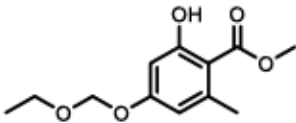
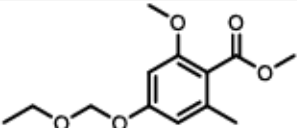
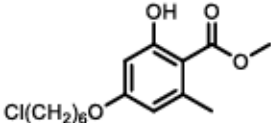
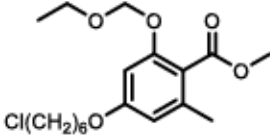
9. FORMELREGISTER

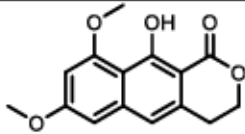
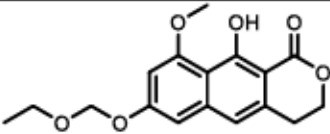
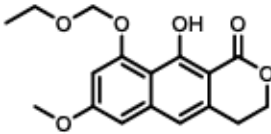
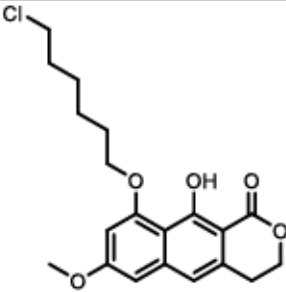
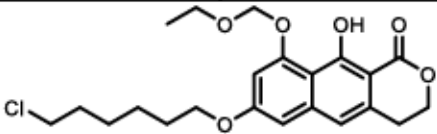
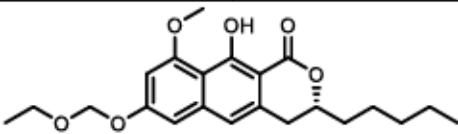
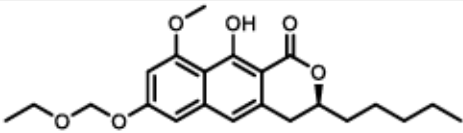
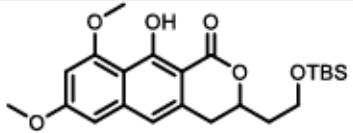
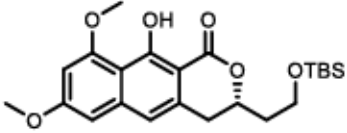
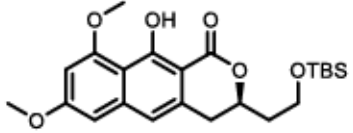
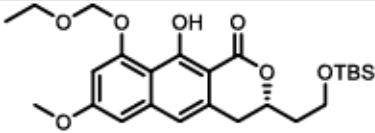
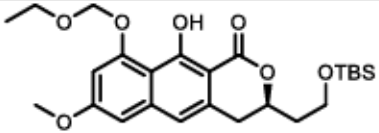
„Diol“-Weg					
					
125	AST0001	126	AST0002	129	FWE0172
					
130	FWE0174	131	FWE0175	17a	FWE0176
				 Ar = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄	
133	FWE_NPO003	123a	FWE0177	123b	AST0010
					
16a	FWE0184	(<i>R</i>)-16a	FWE0184M1	(<i>S</i>)-16a	FWE0184M3
 Ar = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄				 Ar = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄	
16b	AST0012	134a	AST0013	134b	AST0014

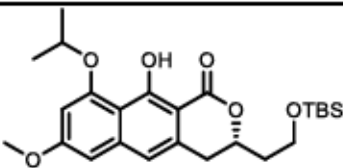
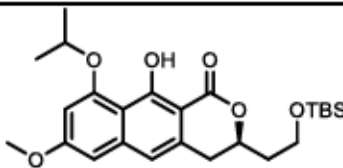
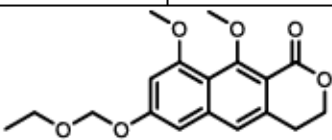
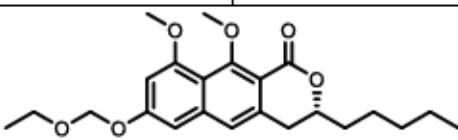
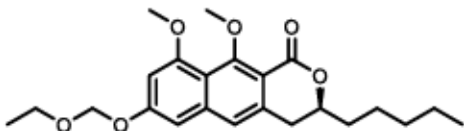
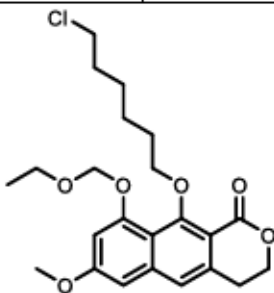
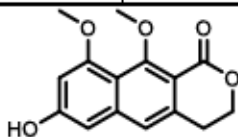
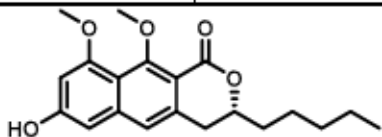
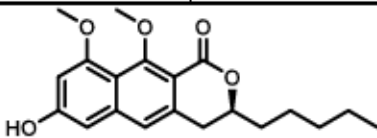
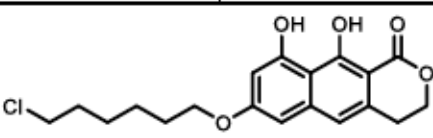
Ghosez-Reagenz					
					
150	FWE0194	147	FWE0193	151	FWE0195
					
20	FWE0277				

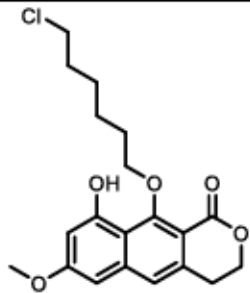
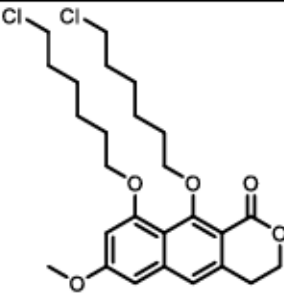
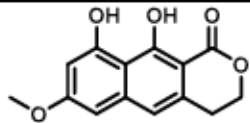
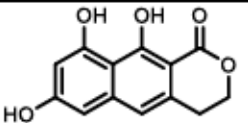
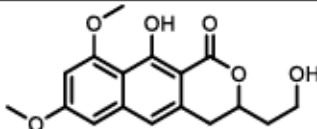
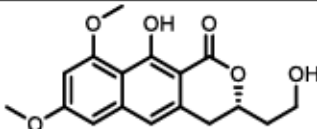
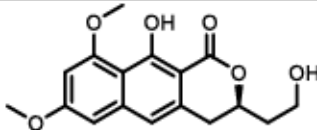
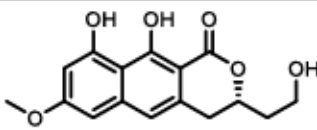
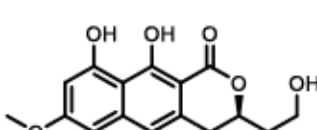
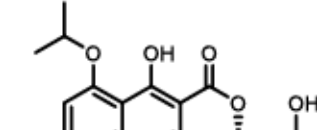
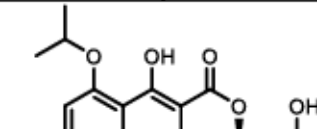
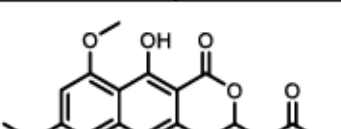
Oxiran-Synthese					
					
(R)-117	FWE0235	(S)-117	FWE0236	152d	FWE0263
					
152c	FWE0319	(R)-154d	FWE0284(165-235)	(S)-154d	FWE0282(165-NL)
					
19d	FWE0264	(R)-19d	FWE0282	(S)-19d	FWE0284
					
19c	FWE0339	(R)-19c	FWE0322	(S)-19c	FWE290
					
19b	FWE0201	(R)-19b	FWE0212	(S)-19b	FWE0204

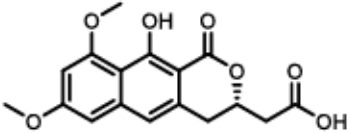
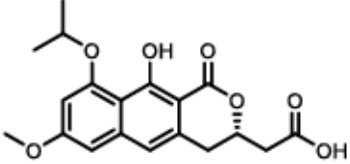
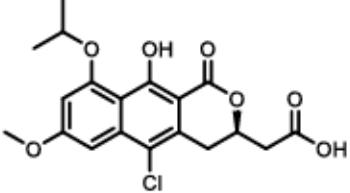
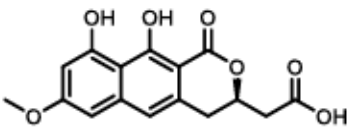
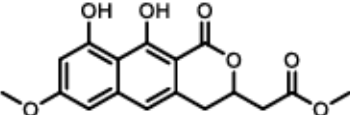
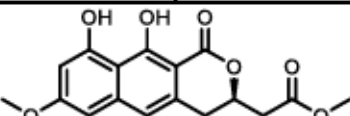
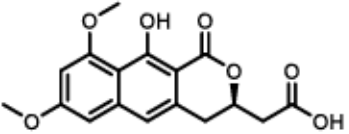
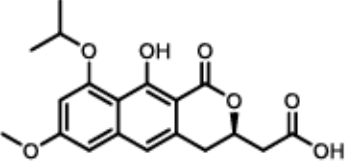
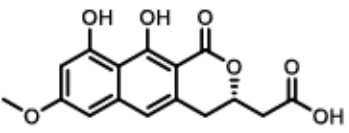
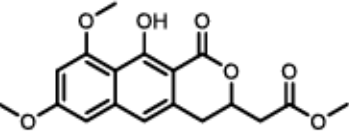
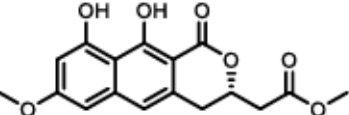
Vorstufen und Lactone					
144	FWE0101	18c	FWE0103	(R)-145	FWE0171
(S)-145	FWE0170	157	FWE0105	(S)-157	FWE0291
(R)-157	FWE0292	21c	FWE0107	(S)-21c	FWE0293
(R)-21c	FWE0294	11c	FWE0108	(S)-11c	FWE0349
(R)-11c	FWE0350	(S)-11d	FWE0285	(R)-11d	FWE0286
(R)-11b	FWE0224	(S)-11b	FWE0223	(R)-11a	FWE0249
(S)-11a	FWE0397				

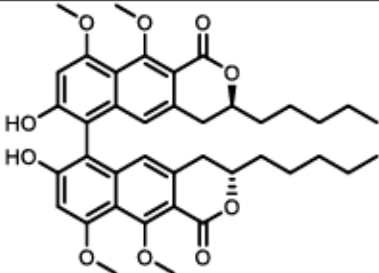
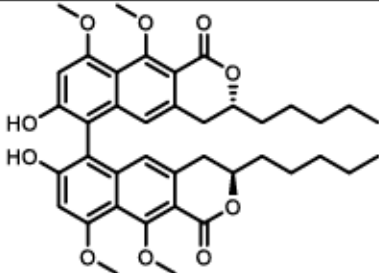
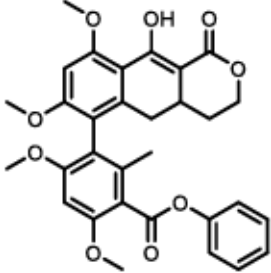
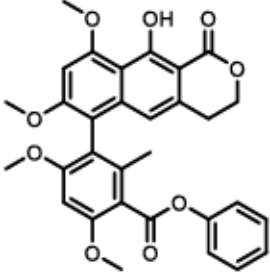
Orsellinate					
					
22a	FWE0318	22g	FWE0343	22f	FWE0096
					
22j	FWE0321	22k	FWE0348	22l	SMA23
					
22h	FWE0104	22m	FWE0065	22i	SMA20
					
22n	SMA22				

Naphthopyranone			
			
121f	FWE0155	165f	FWE0310
			
166f	SMA32	167f	SMA25
			
168f	SMA24	(R)-165b	FWE0234
			
(S)-165bb	FWE0233	121c	FWE0129
			
(S)-122c	FWE0297	(R)-122c	FWE0298
			
(S)-166c	FWE0331	(R)-166c	FWE0330

			
(S)-176c	FWE0354	(R)-176c	FWE0353
			
174f	FWE0311	(R)-174b	FWE0314
			
(S)-174b	FWE0238	171f	FWE0398
			
175f	FWE0312	(R)-175b	FWE0243
			
(S)-175b	FWE0242	169f	SMA26

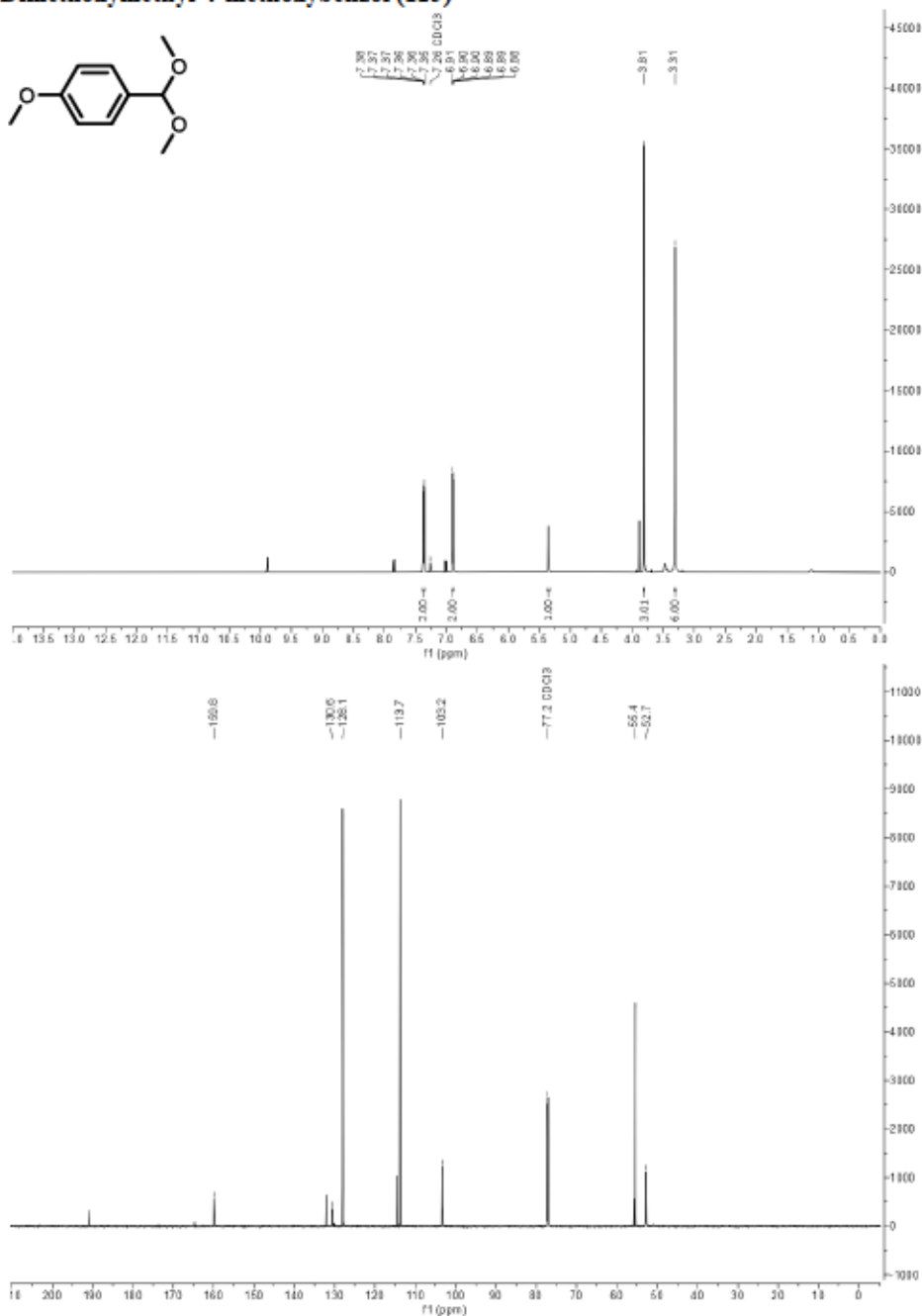
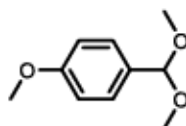
			
172f	FWE0399	173f	SMA29
			
160f	FWE0161	76f	FWE0315
			
121e	FWE0130	(S)-121e	FWE0385
			
(R)-121e	FWE0386	(S)-170e	FWE0334
			
(R)-170e	FWE0332	(S)-176e	FWE0356
			
(R)-176e	FWE0355	121h	FWE0131

	
(S)-121h	FWE0389
	
(S)-176h	FWE0369
	
(R)-177h	FWE0357(10-14)
	
(R)-14	FWE0393
	
13	FWE0165
	
(R)-13	FWE0391
	
	(R)-121h
	
	(R)-176h
	
	(S)-14
	
	121li
	
	(S)-13
	FWE0392
	FWE0147
	FWE0390

Dimere			
			
(3 <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-23b	FWE0244	(3 <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-23b	FWE0245
			
182	FWE0394	183	FWE0395

10. SPEKTRENANHANG

1-Dimethoxymethyl-4-methoxybenzol (125)

Abbildung 58: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 125 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(2*R*,3*R*)-1,4-Dimethoxy-1,1,4,4-tetraphenylbutan-2,3-diol (17a)

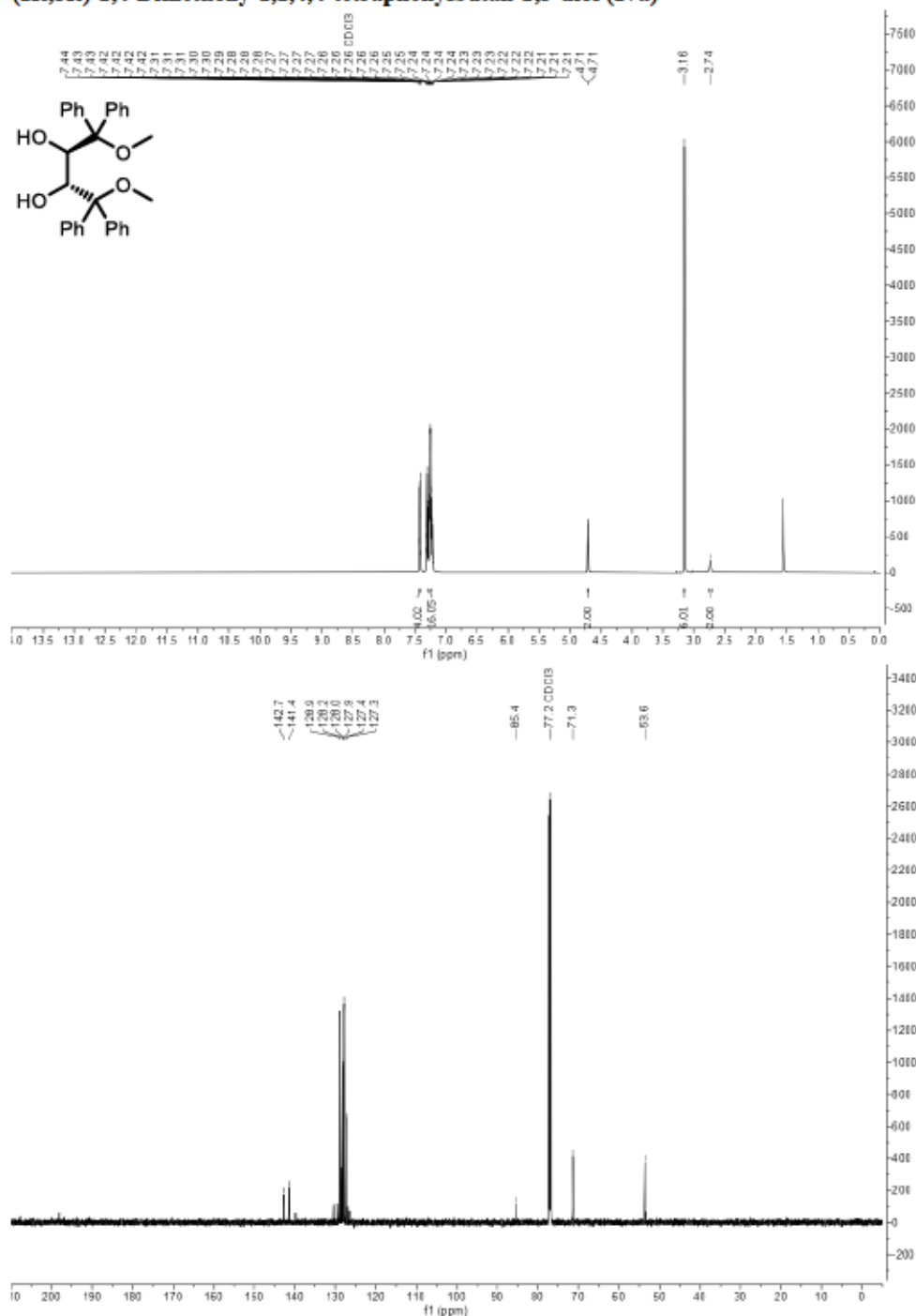


Abbildung 60: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von **17a** in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

tert-Butyldimethyl(prop-2'-in-1'-yloxy)silan (133)

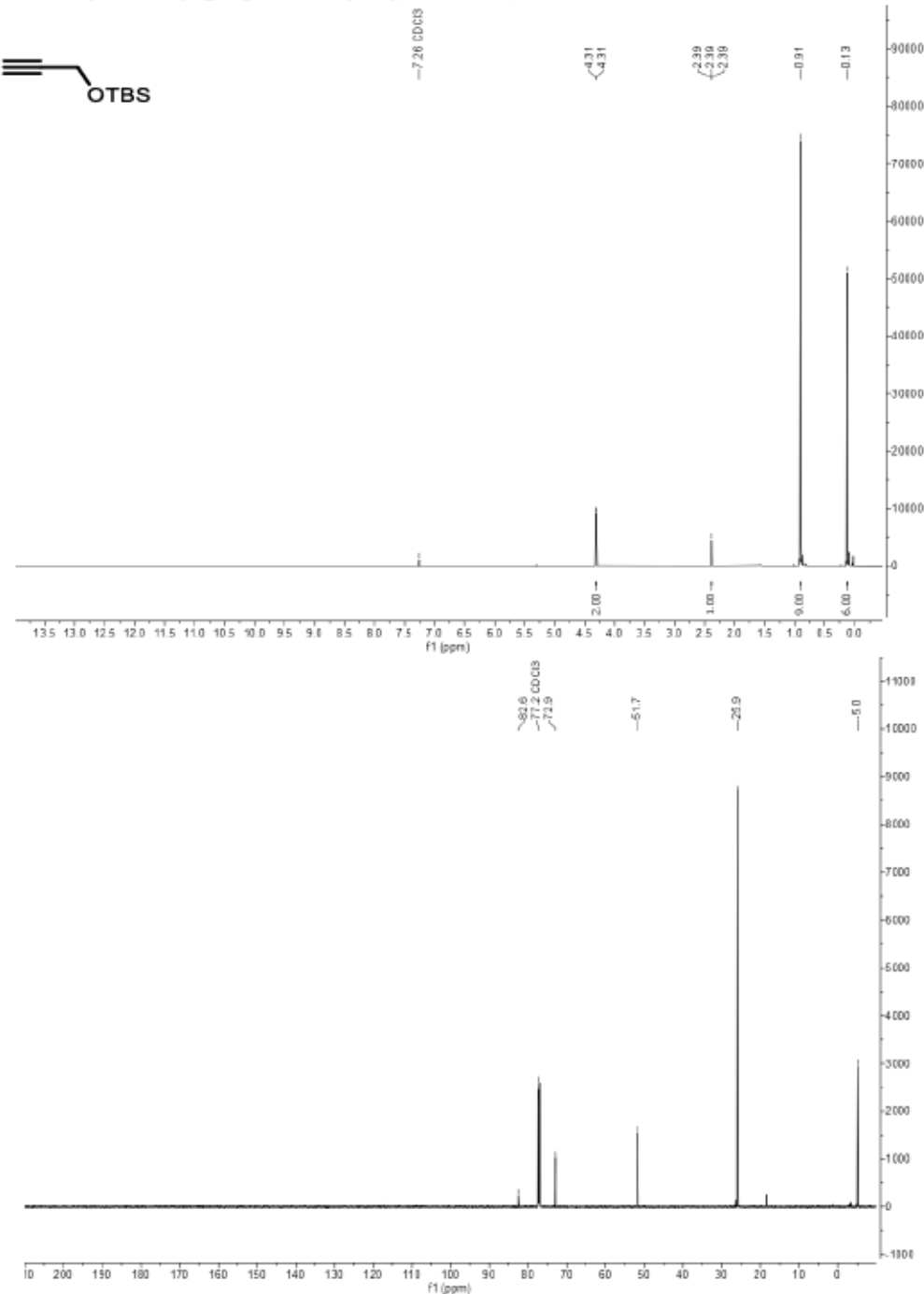
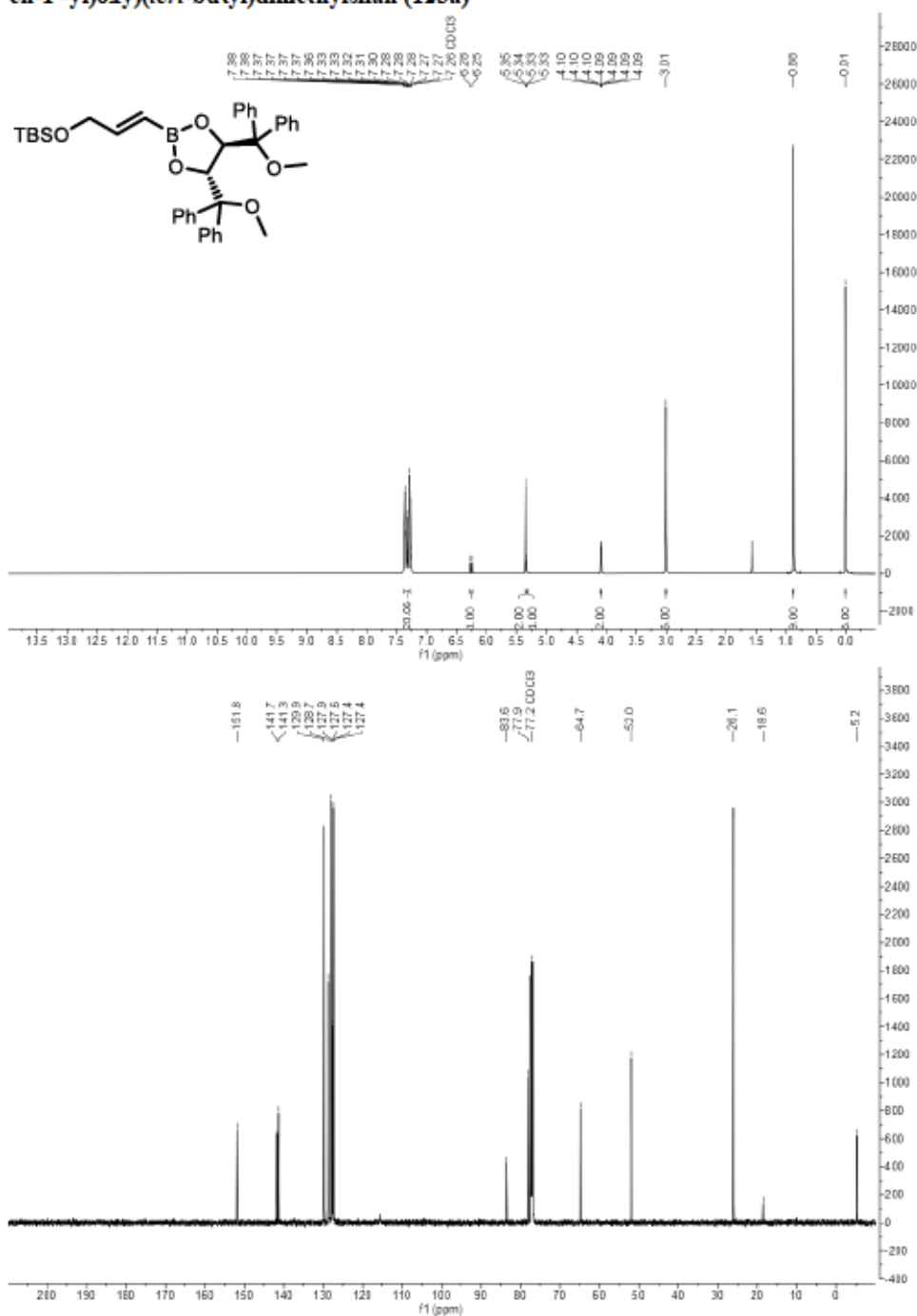


Abbildung 61: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 133 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(((*E*)-4-((4''*R*,5''*R*)-4'',5''-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1'',3'',2''-dioxaborolan-2''-yl)but-2'-en-1'-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (123a)



(S)-2-[(4'R,5'R)-4',5'-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-but-3-en-1-ol
[(S)-16a]

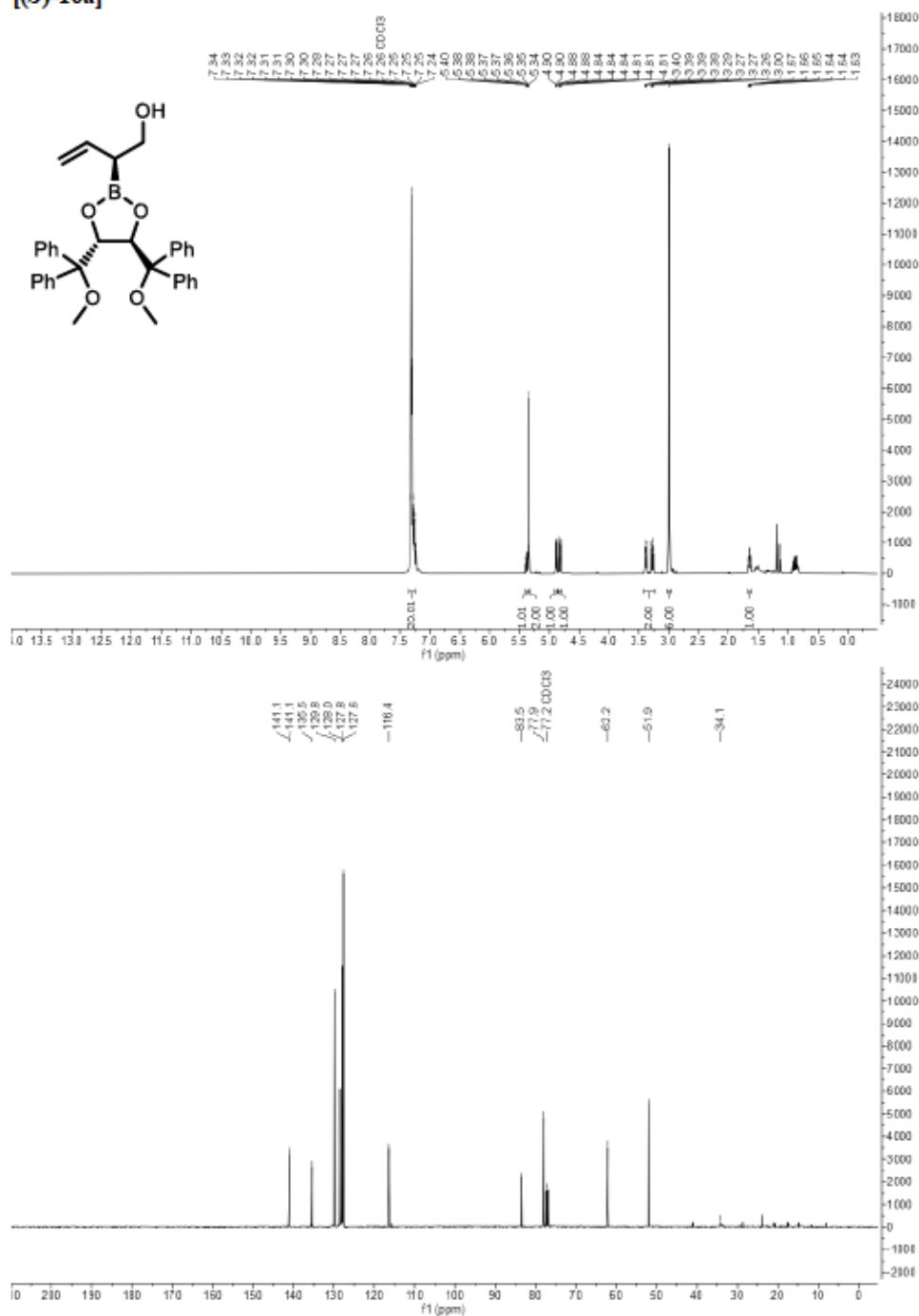


Abbildung 64: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von (S)-16a in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

(*R*)-2-[(4'*R*,5'*R*)-4',5'-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl]-but-3-en-1-ol [(*R*)-16a]

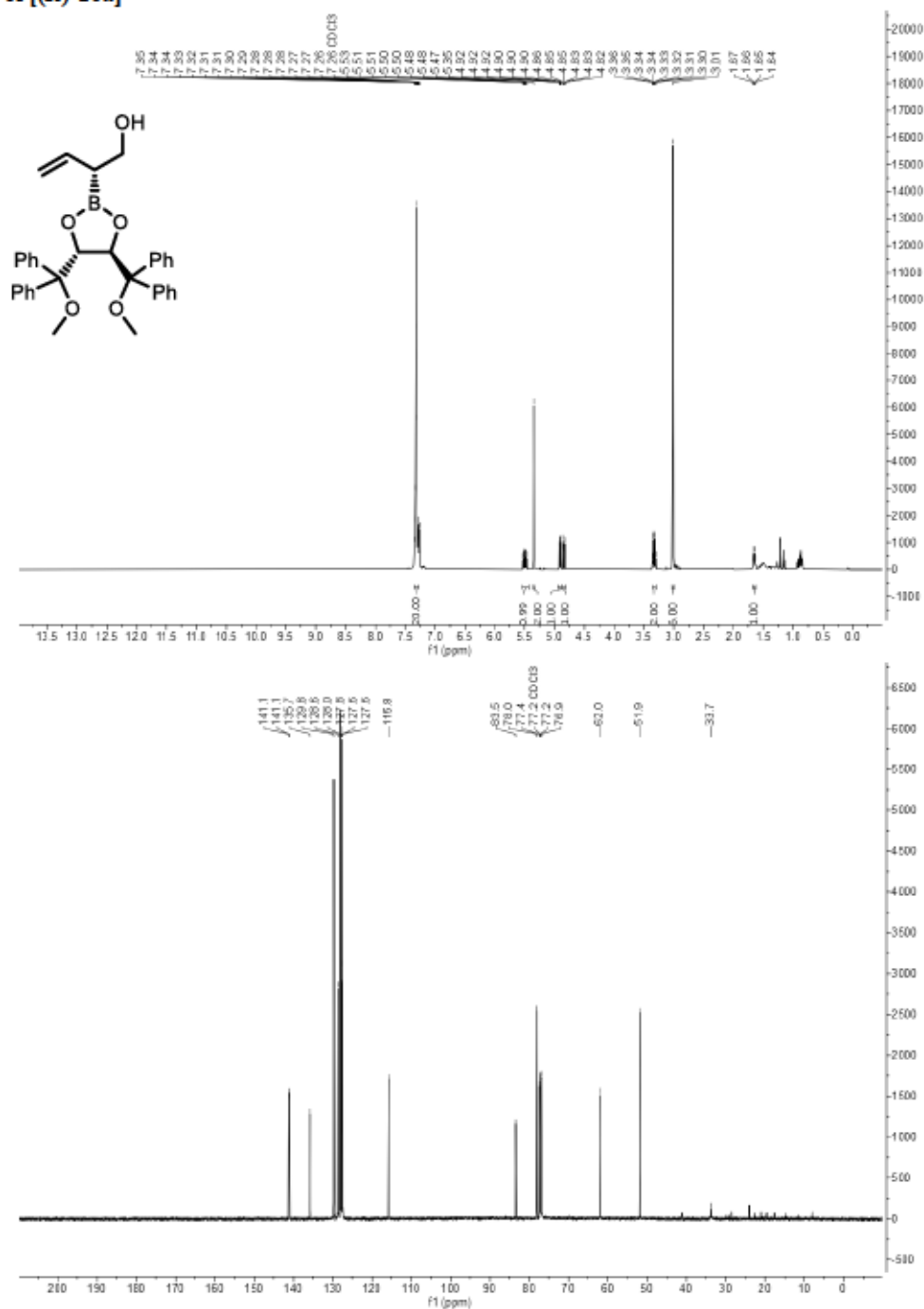


Abbildung 65: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (*R*)-16a in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(S)- und (R)-2-((4'*R*,5'*R*)-4',5'-Bis[di(*p*-fluorphenyl)methoxymethyl]-1',3',2'-dioxaborolan-2'-yl)-but-3-en-1-ol [(S)-16b und (R)-16b]

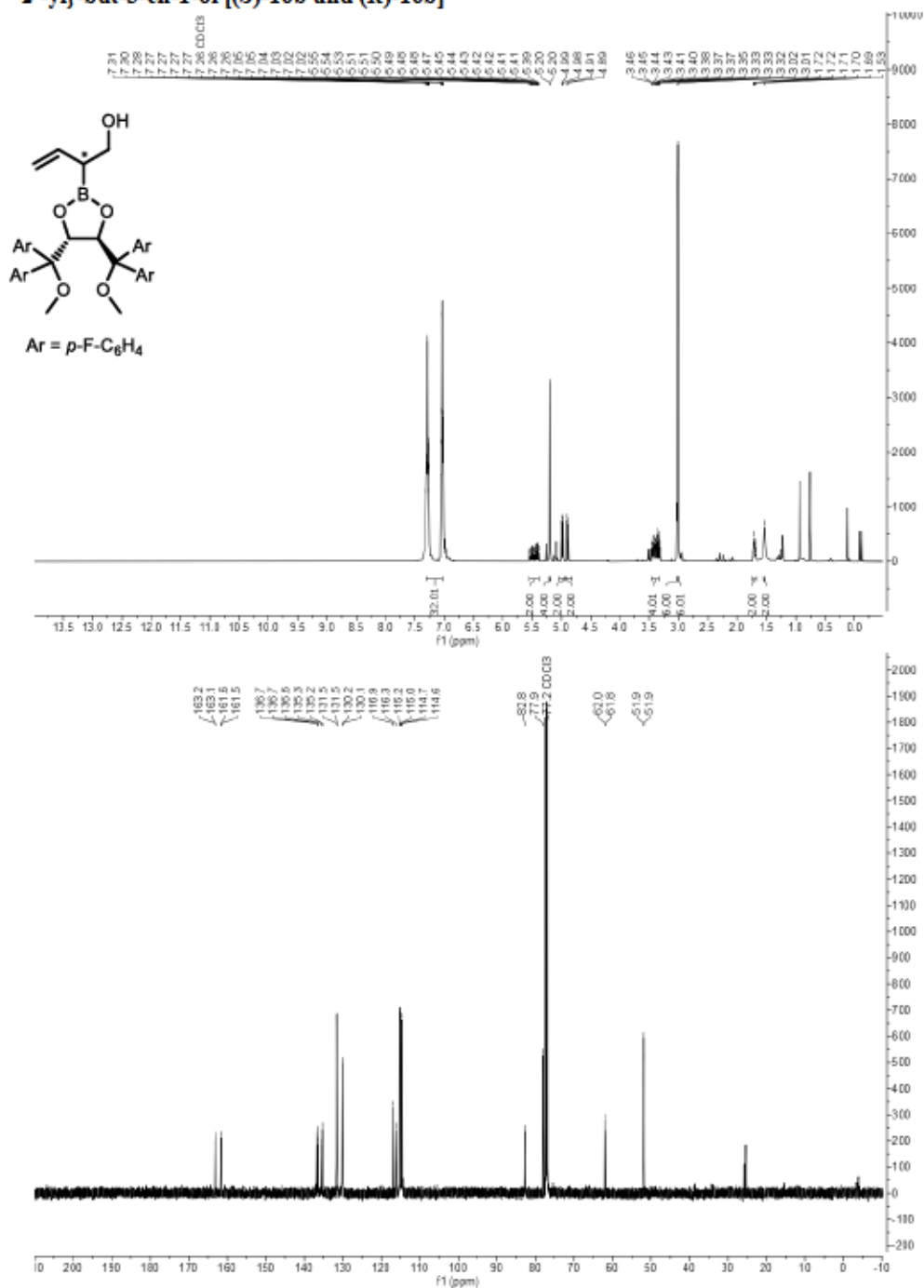


Abbildung 66: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (S)-16b und (R)-16b in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(S)- und (R)-2-[(4''R,5''R)-4',5'-Bis(methoxydiphenylmethyl)-1'',3'',2''-dioxaborolan-2'-yl]-but-3-en-1'-ylacetat [(S)-134a und (R)-134a]

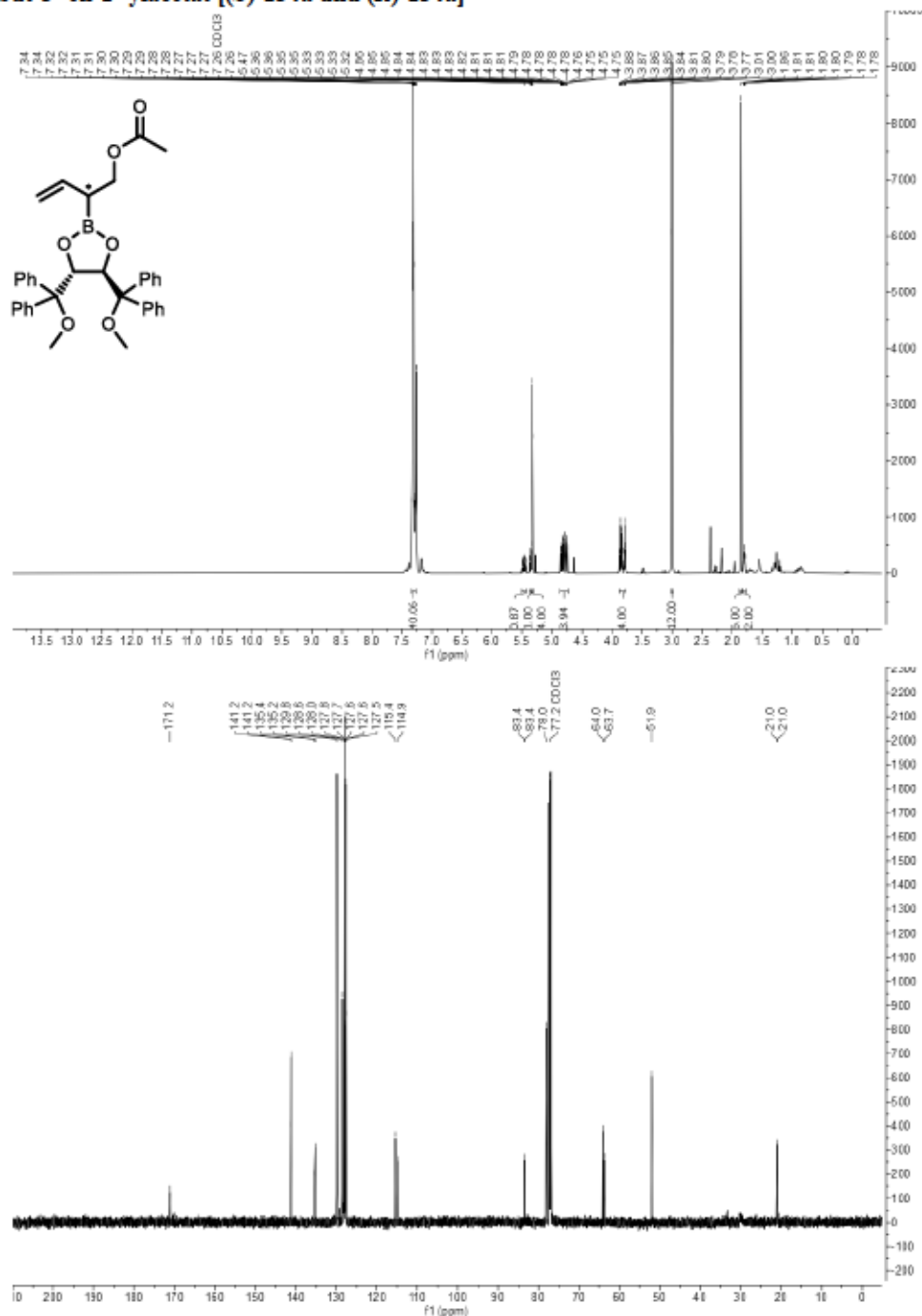


Abbildung 67: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (S)-134a und (R)-134a in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(*S*)- und (*R*)-2-[(4''*R*,5''*R*)-4'',5''-Bis[di(*p*-fluorphenyl)methoxymethyl]-1'',3'',2''-dioxaborolan-2'-yl]-but-3'-en-1'-ylacetat [(*S*)-134b und (*R*)-134b]

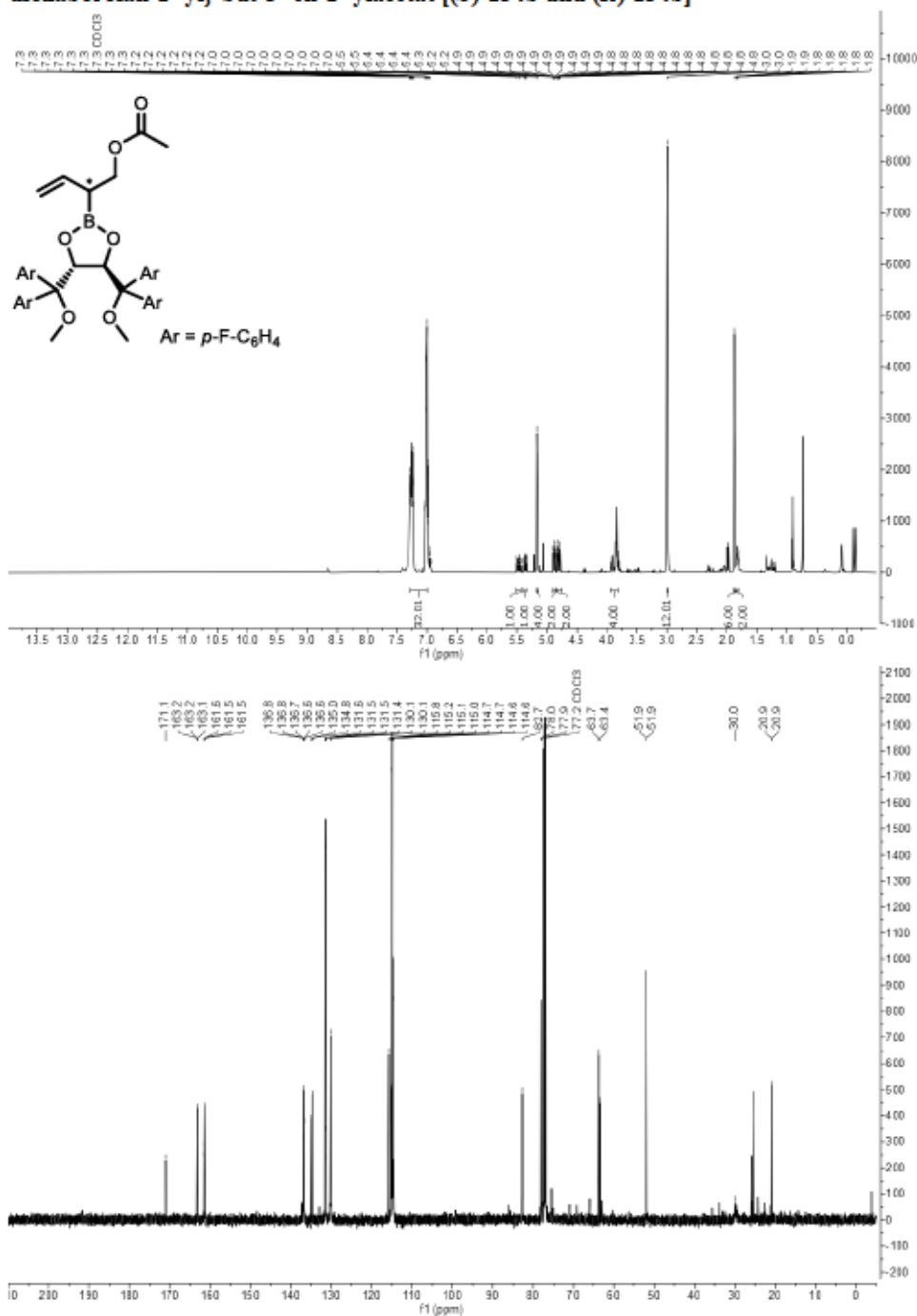
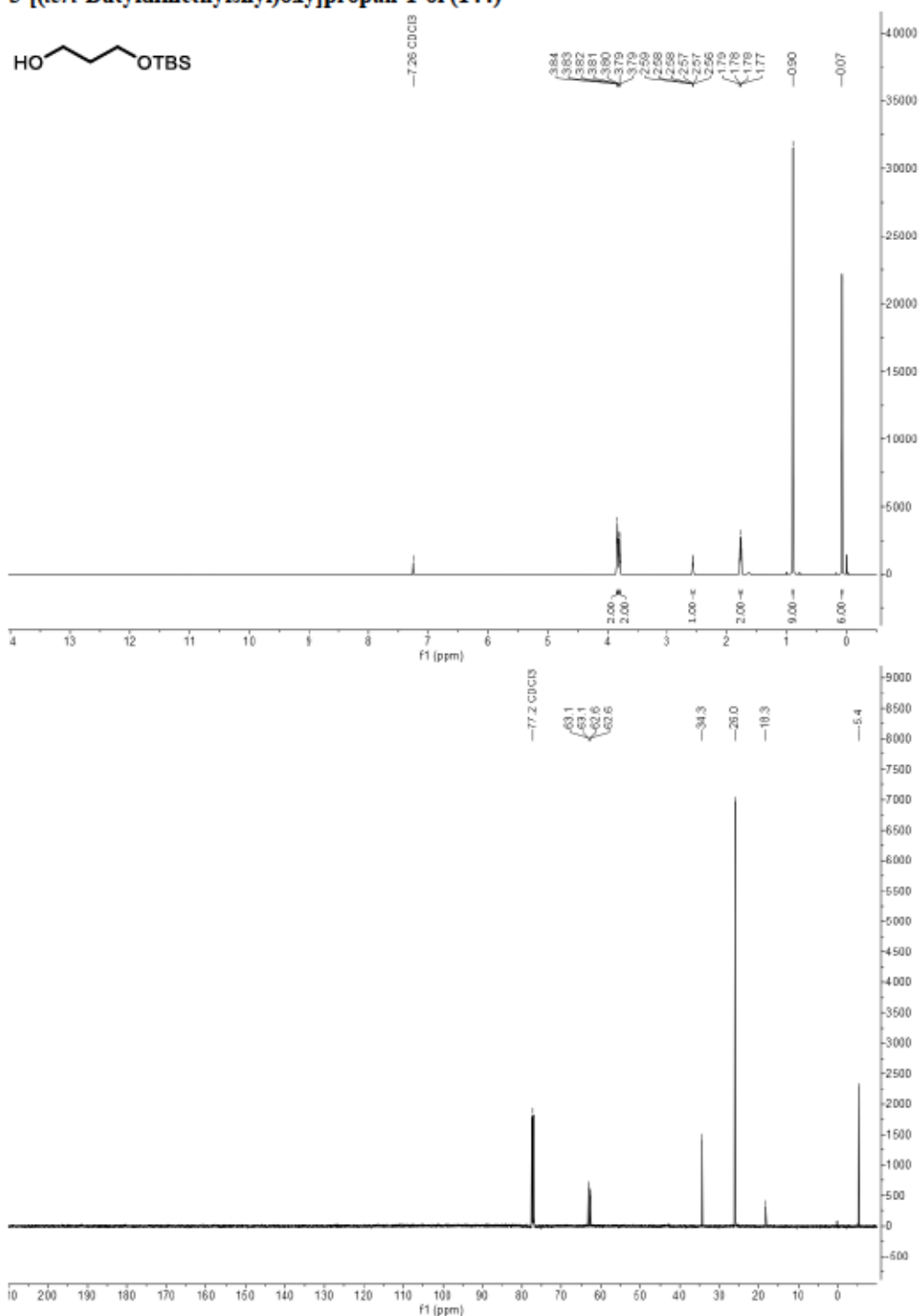
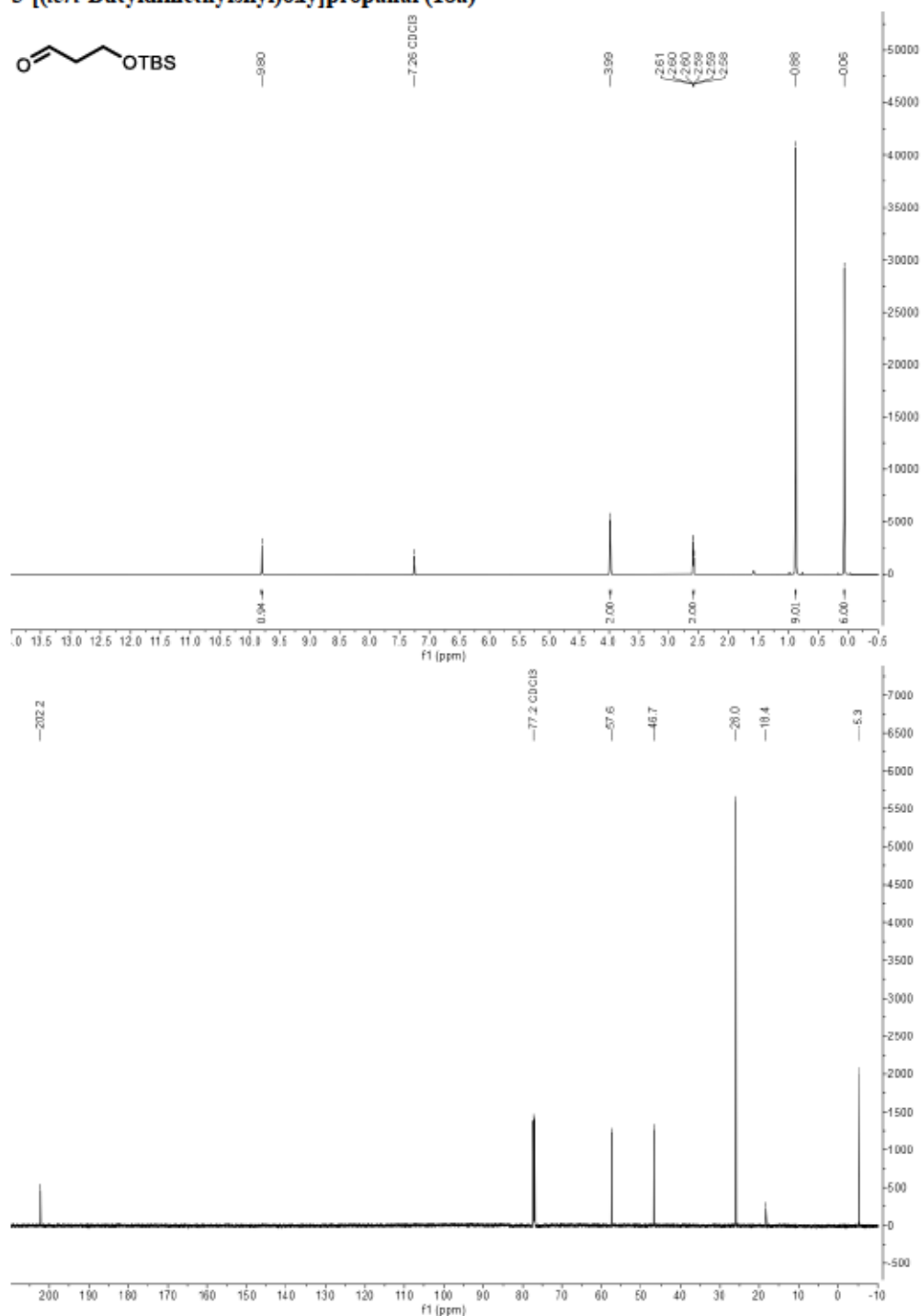
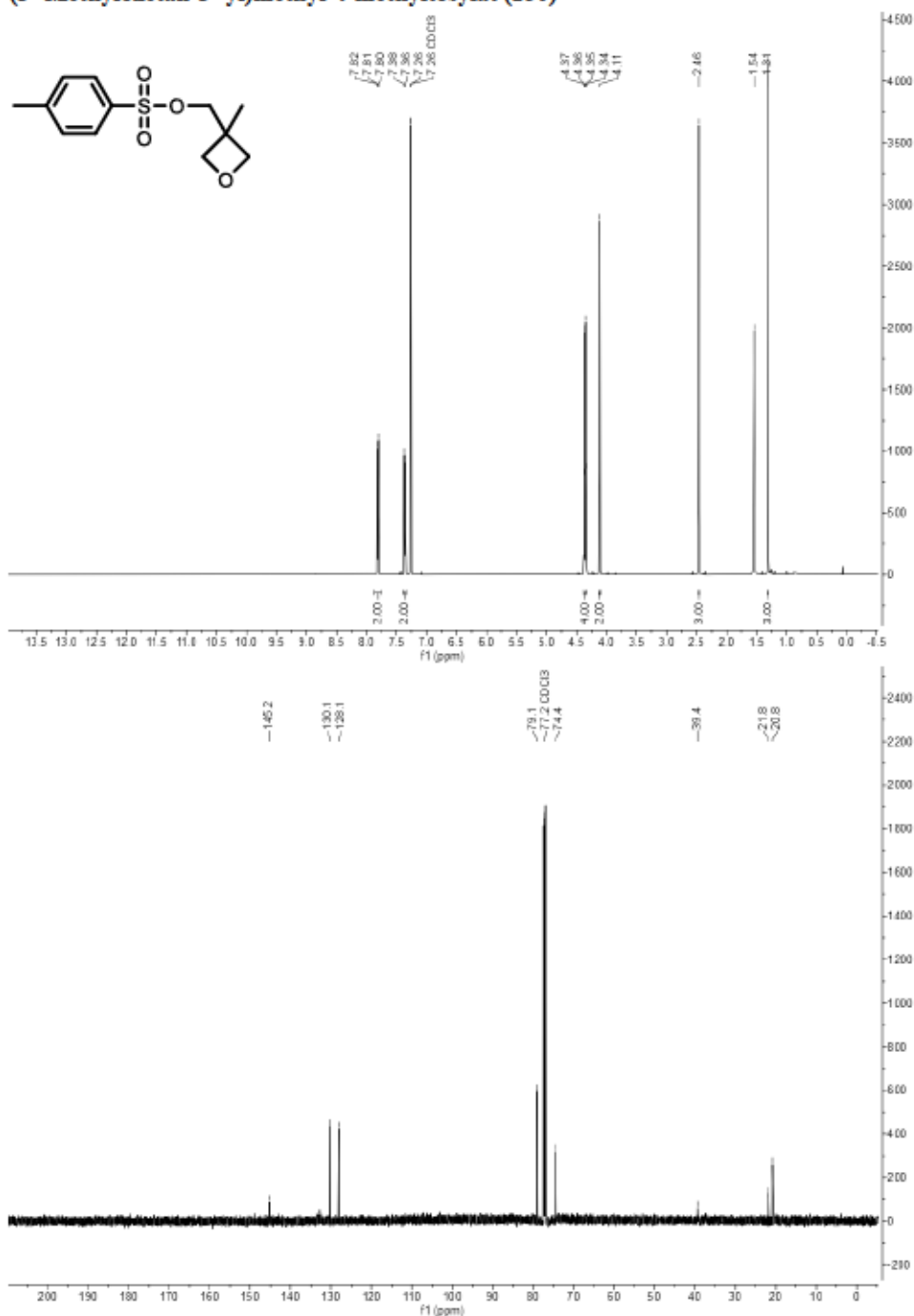


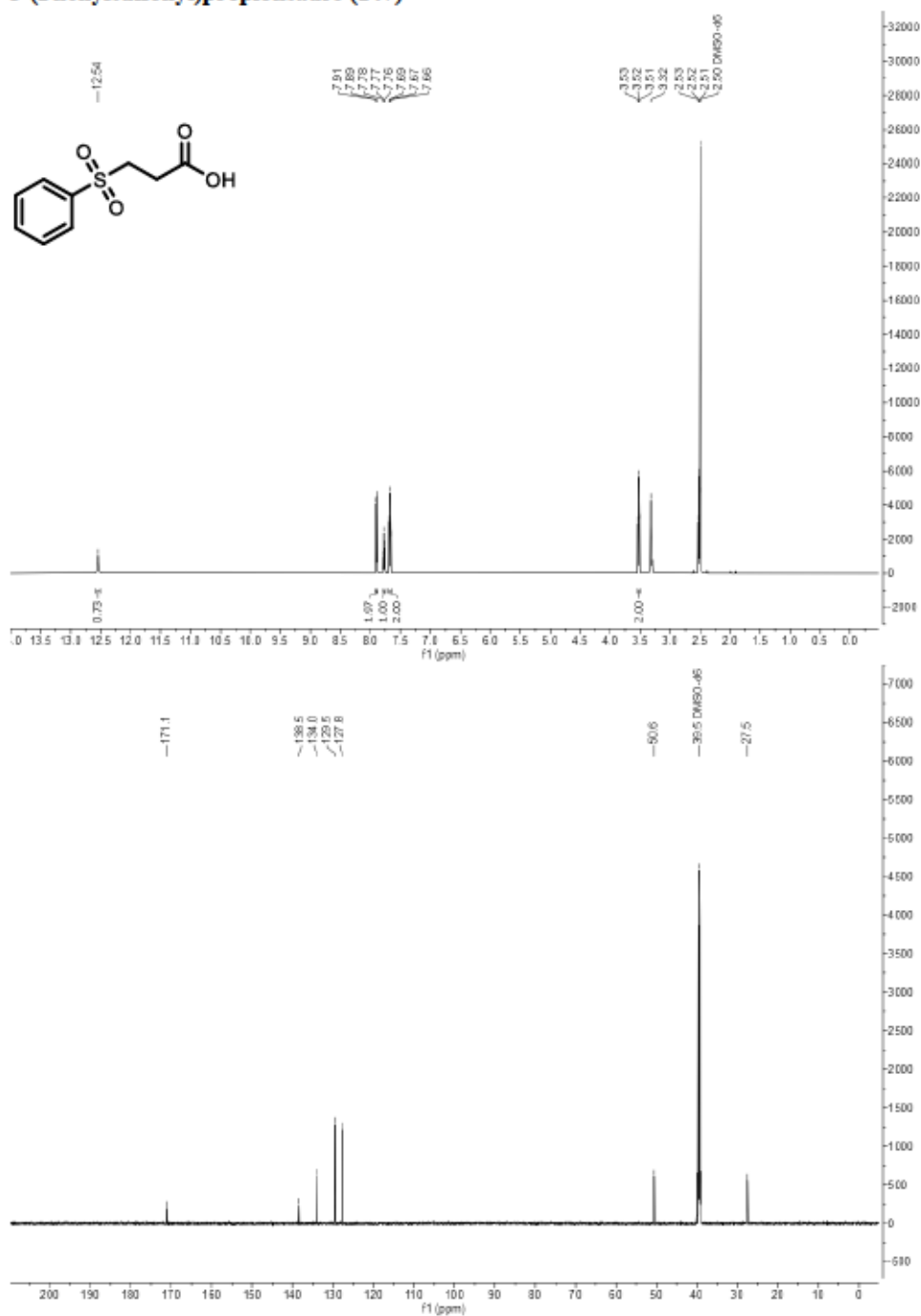
Abbildung 68: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (*S*)-134b und (*R*)-134b in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

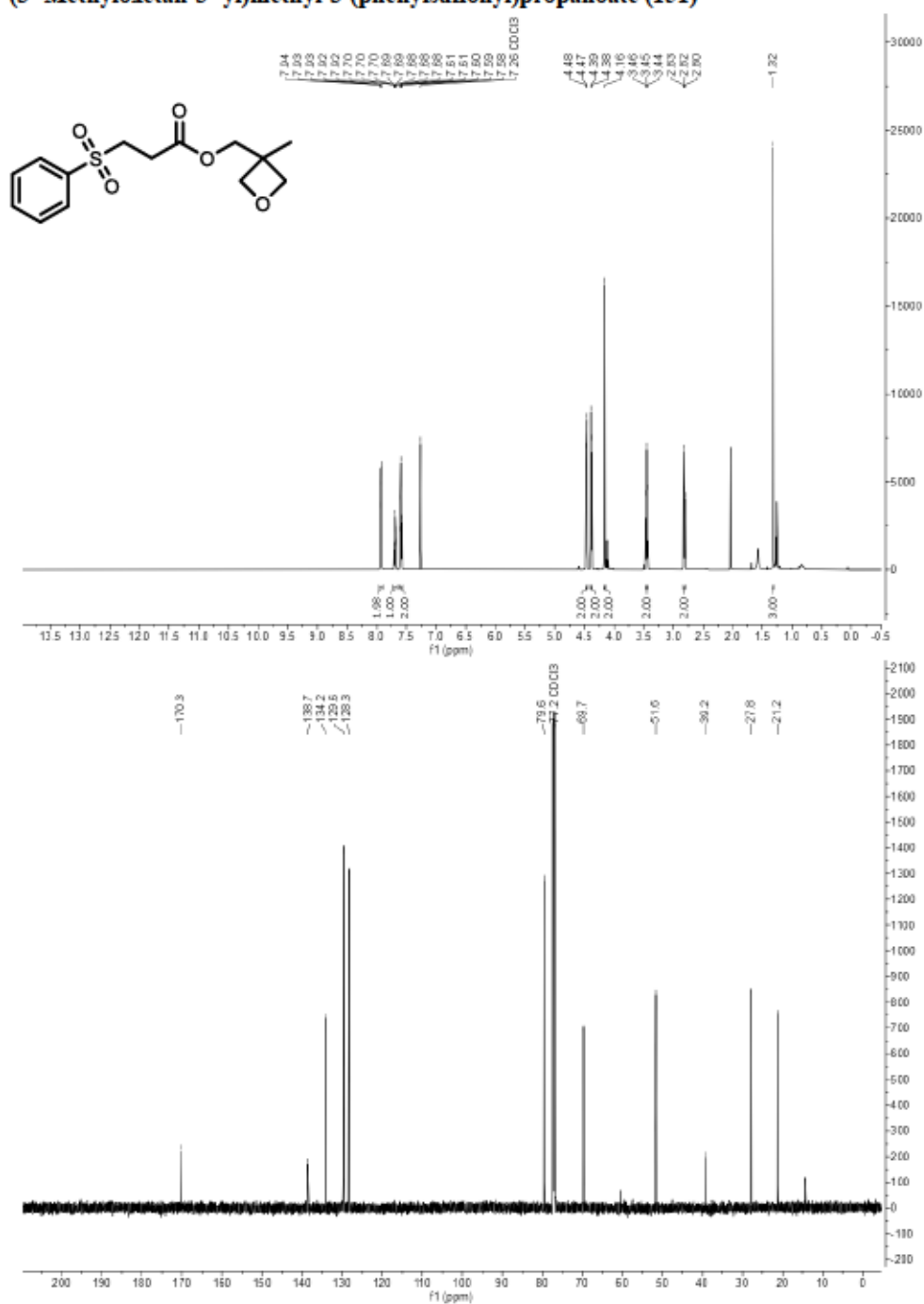
3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propan-1-ol (144)Abbildung 69: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 144 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

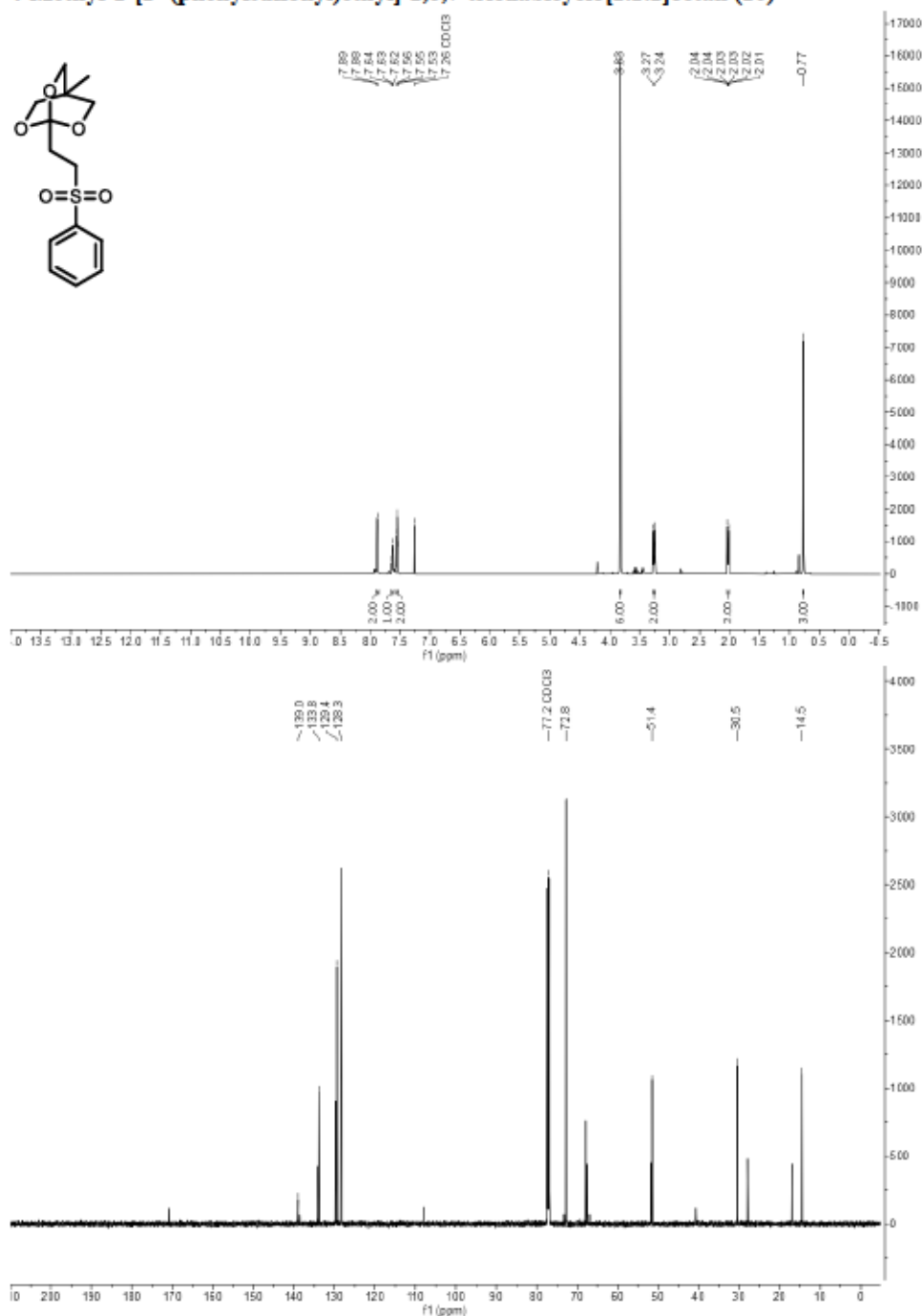
3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal (18a)Abbildung 70: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 18a in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

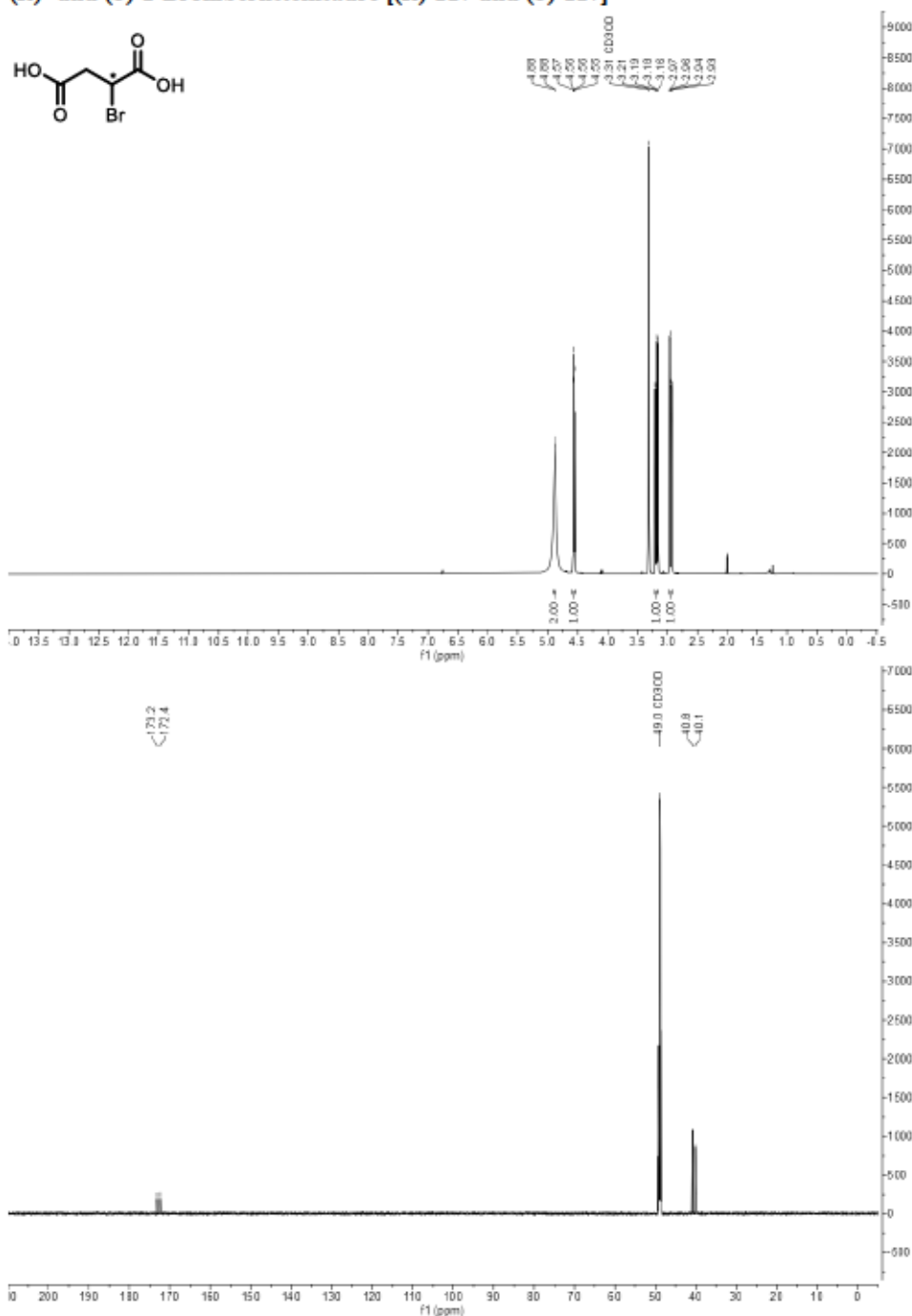
(3'-Methyloxetan-3'-yl)methyl-4-methylsulfat (150)**Abbildung 72:** ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 150 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

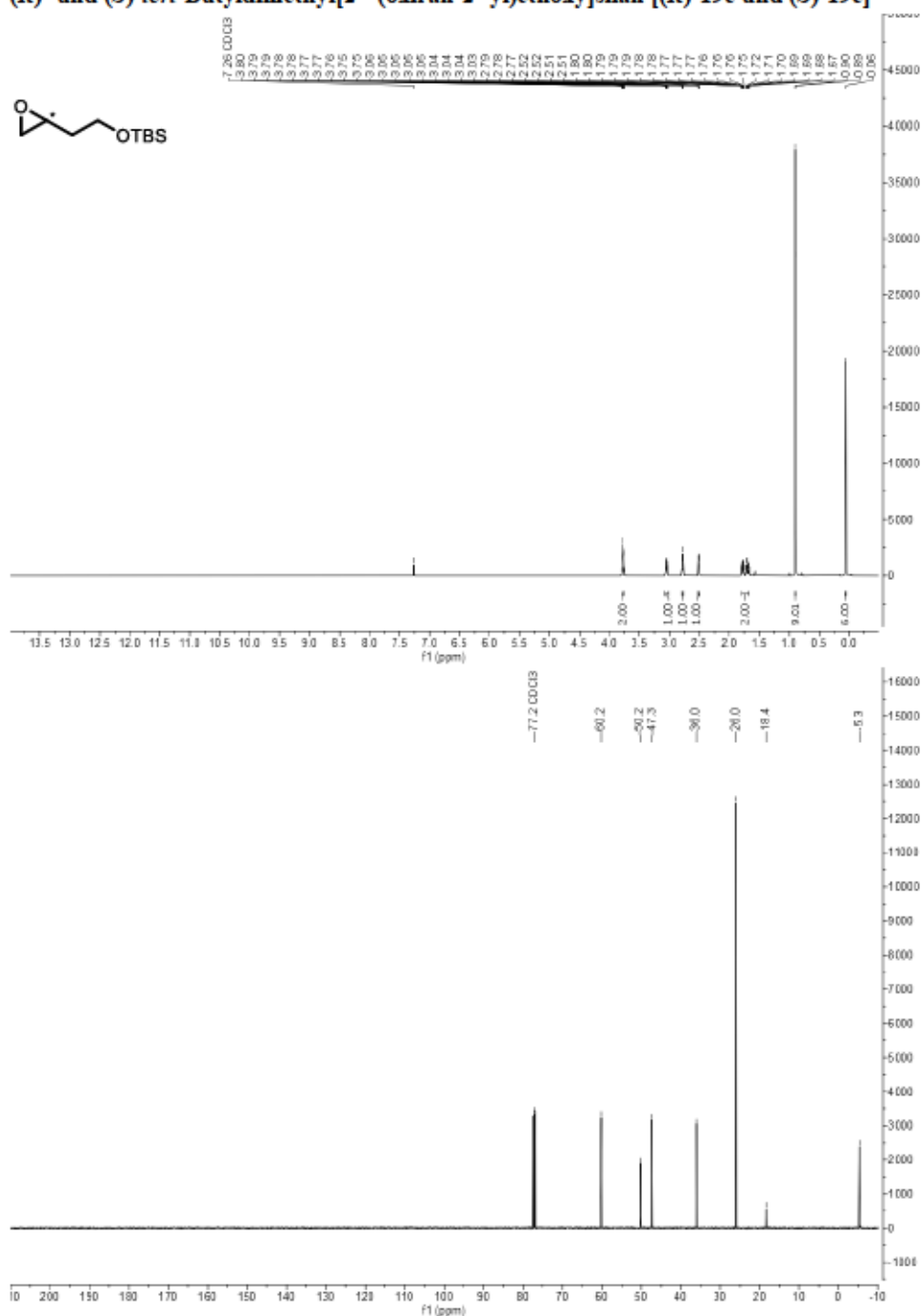
3-(Phenylsulfonyl)propionsäure (147)

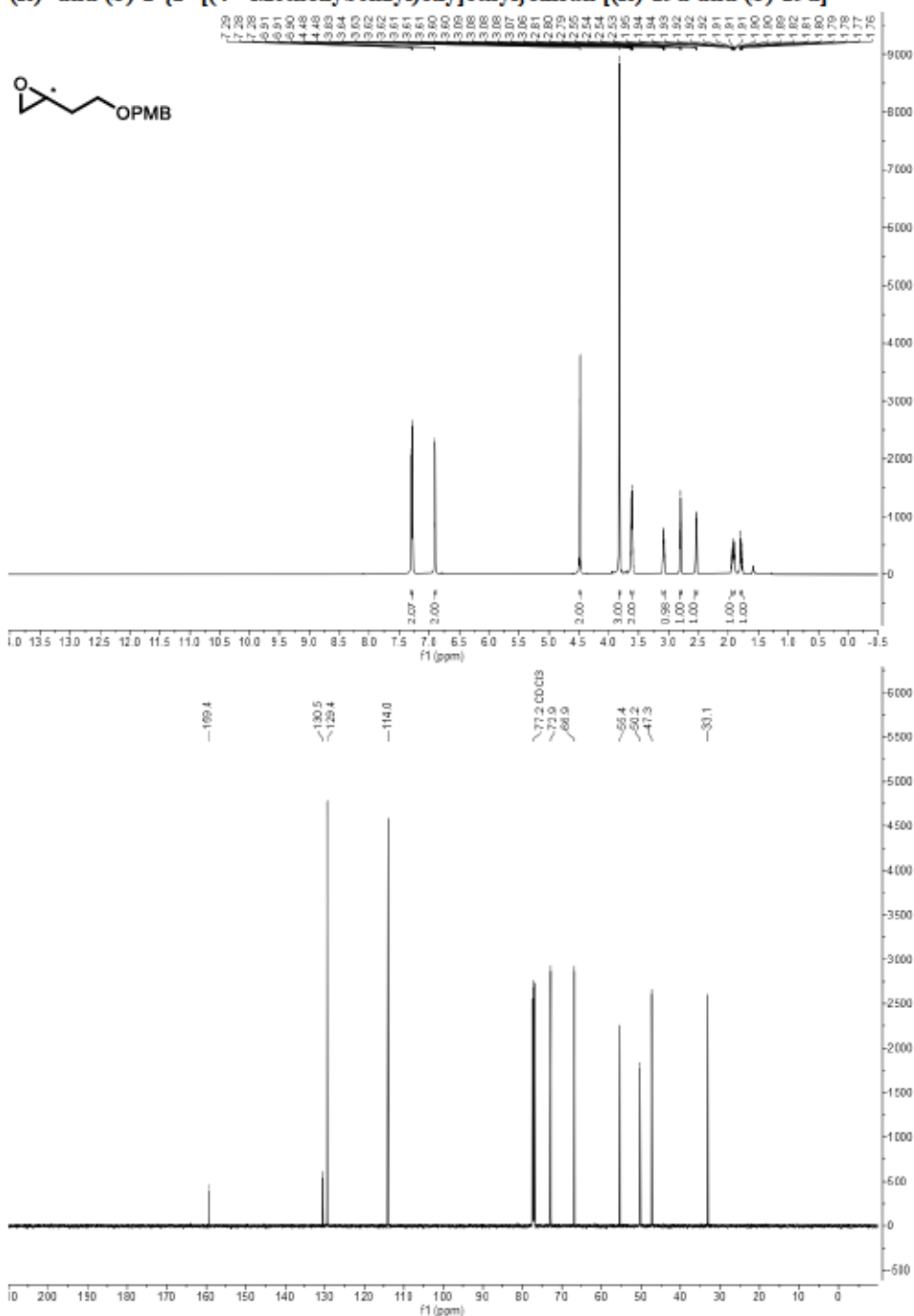
Abbildung 73: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von 147 in $\text{DMSO-}d_6$ (600 MHz/151 MHz).

(3'-Methyloxetan-3'-yl)methyl-3-(phenylsulfonyl)propanoate (151)Abbildung 74: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 151 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

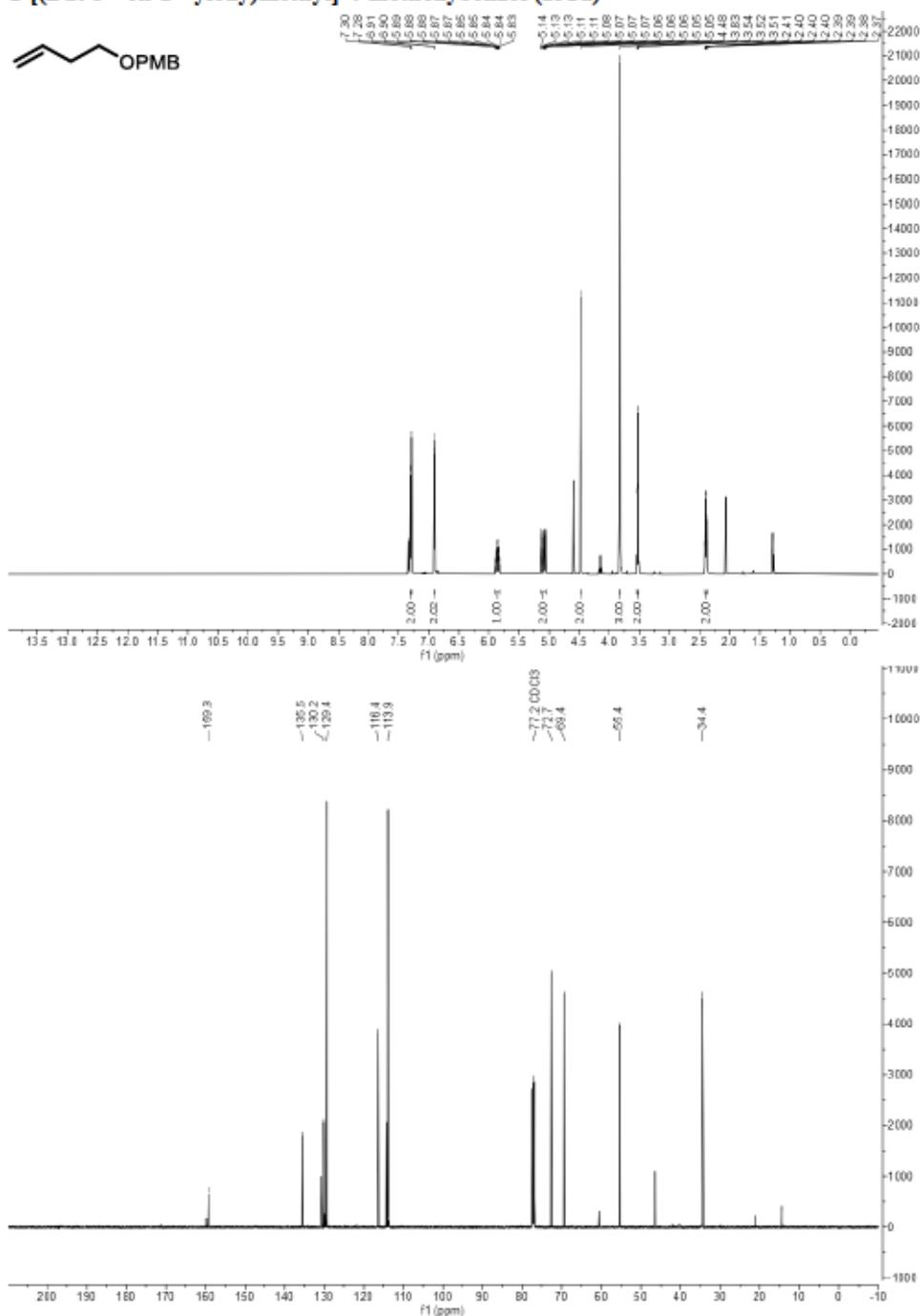
4-Methyl-1-[2'-(phenylsulfonyl)ethyl]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan (**20**)Abbildung 75: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von **20** in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

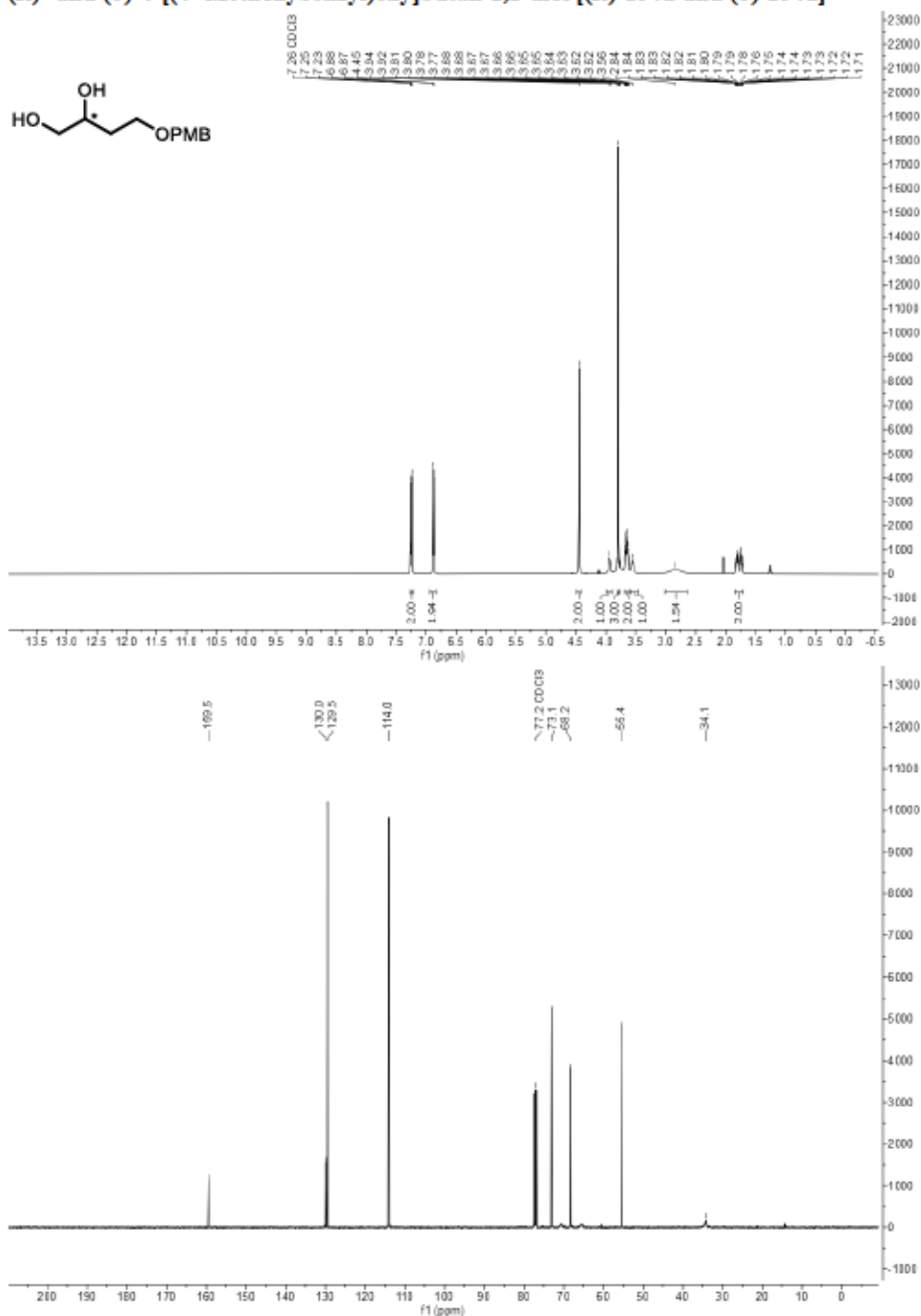
(R)- und (S)-2-Brombernsteinsäure [(R)-117 und (S)-117]**Abbildung 76:** ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 117 in CD₃OD (600 MHz/151 MHz).

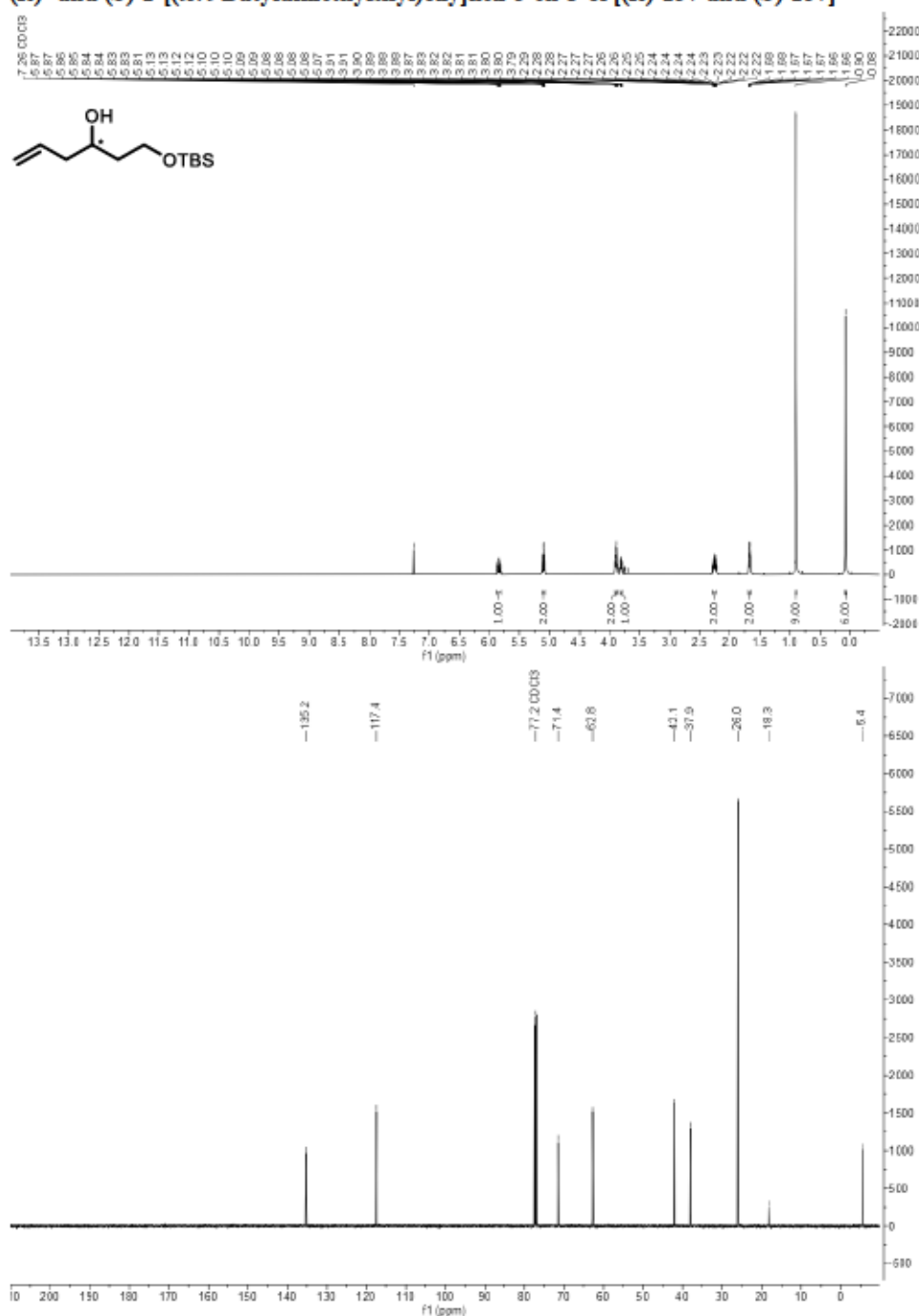
(R)- und (S)-tert-Butyldimethyl[2''-(oxiran-2'-yl)ethoxy]silan [(R)-19c und (S)-19c]**Abbildung 77:** ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 19c in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

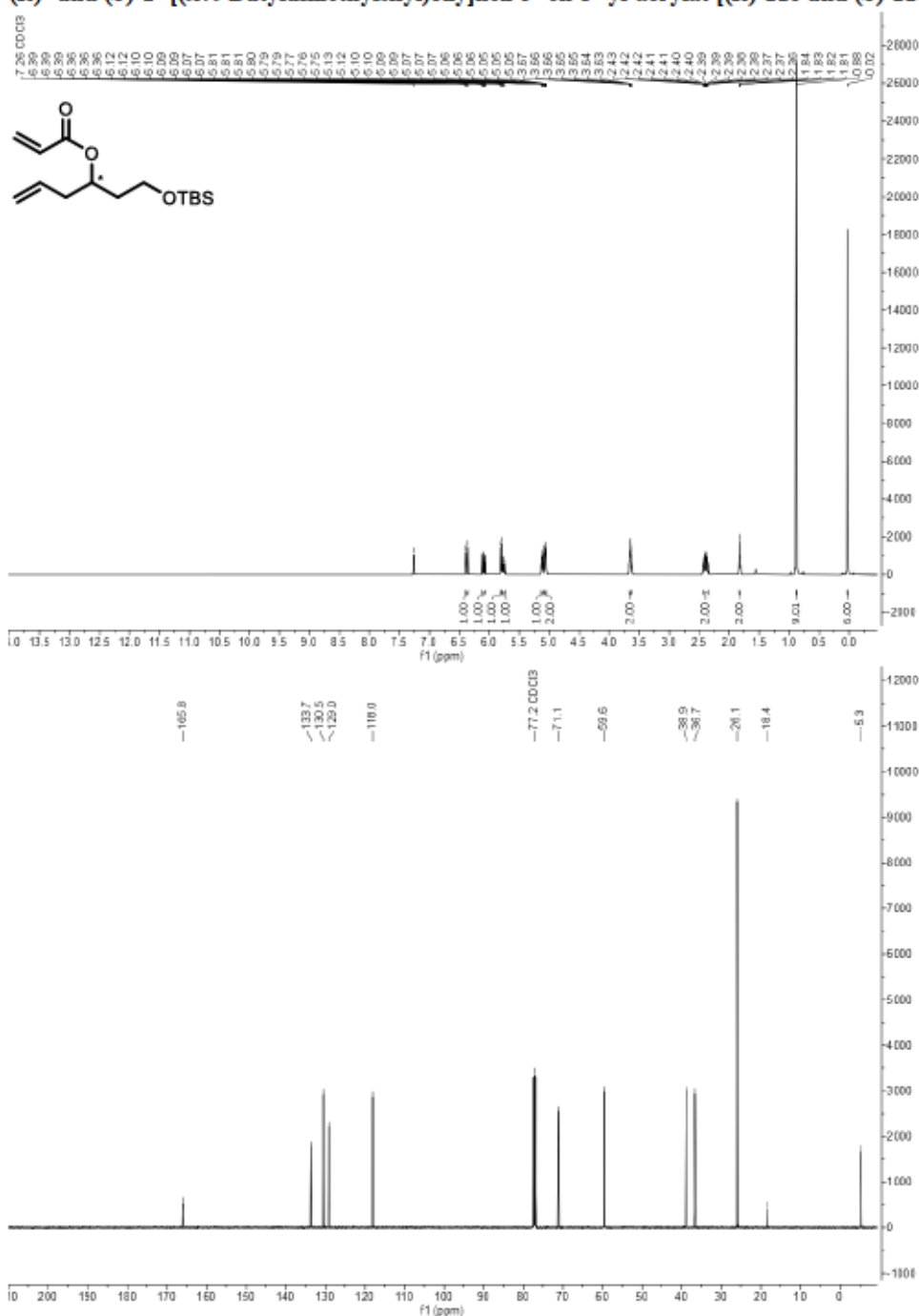
(R)- und (S)-2-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}oxiran [(R)-19d und (S)-19d]**Abbildung 78:** ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 19d in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

1-[(But-3''-en-1''-yloxy)methyl]-4-methoxybenzol (152d)



(R)- und (S)-4-[(4'-Methoxybenzyl)oxy]butan-1,2-diol [(R)-154d und (S)-154d]**Abbildung 81: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 154d in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).**

(R)- und (S)-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hex-5-en-3-ol [(R)-157 und (S)-157]Abbildung 83: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 157 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(R)- und (S)-1'-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hex-5'-en-3'-yl-acrylat [(R)-21c und (S)-21c]**Abbildung 84:** ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 21c in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(R)- und (S)-6-Pentyl-5,6-dihdropyran-2-on (Massoialacton) [(R)-11b und (S)-11b]

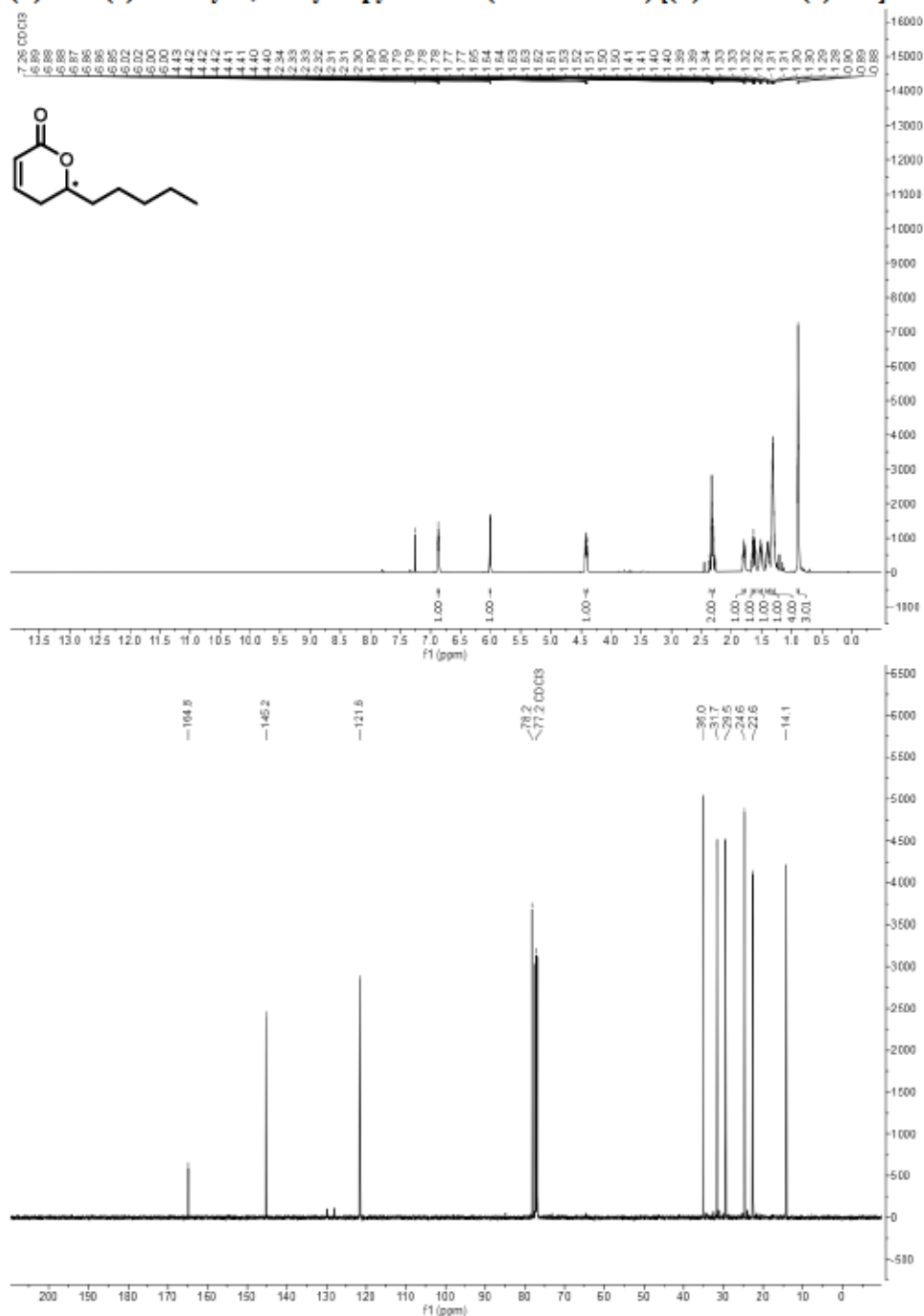
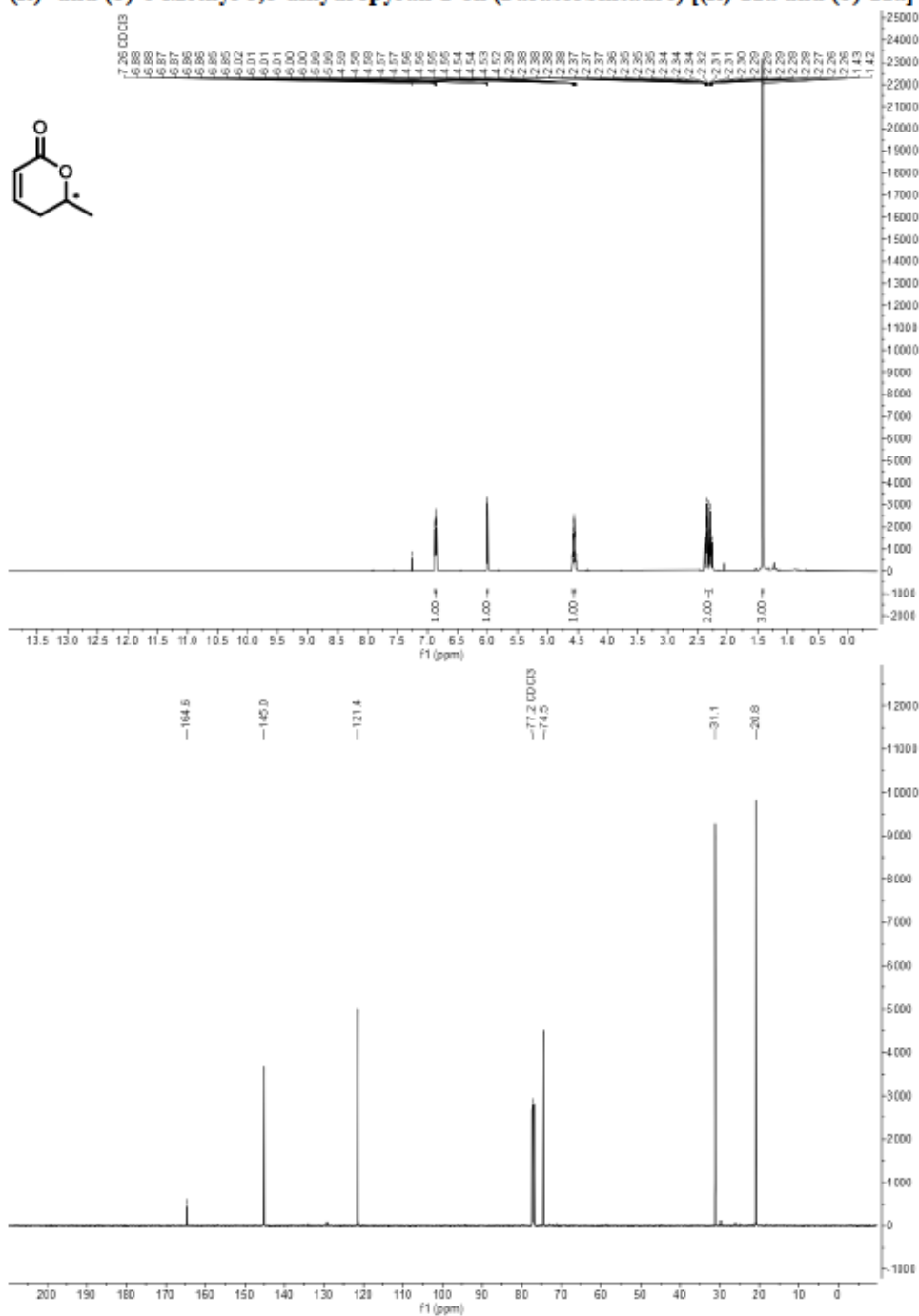
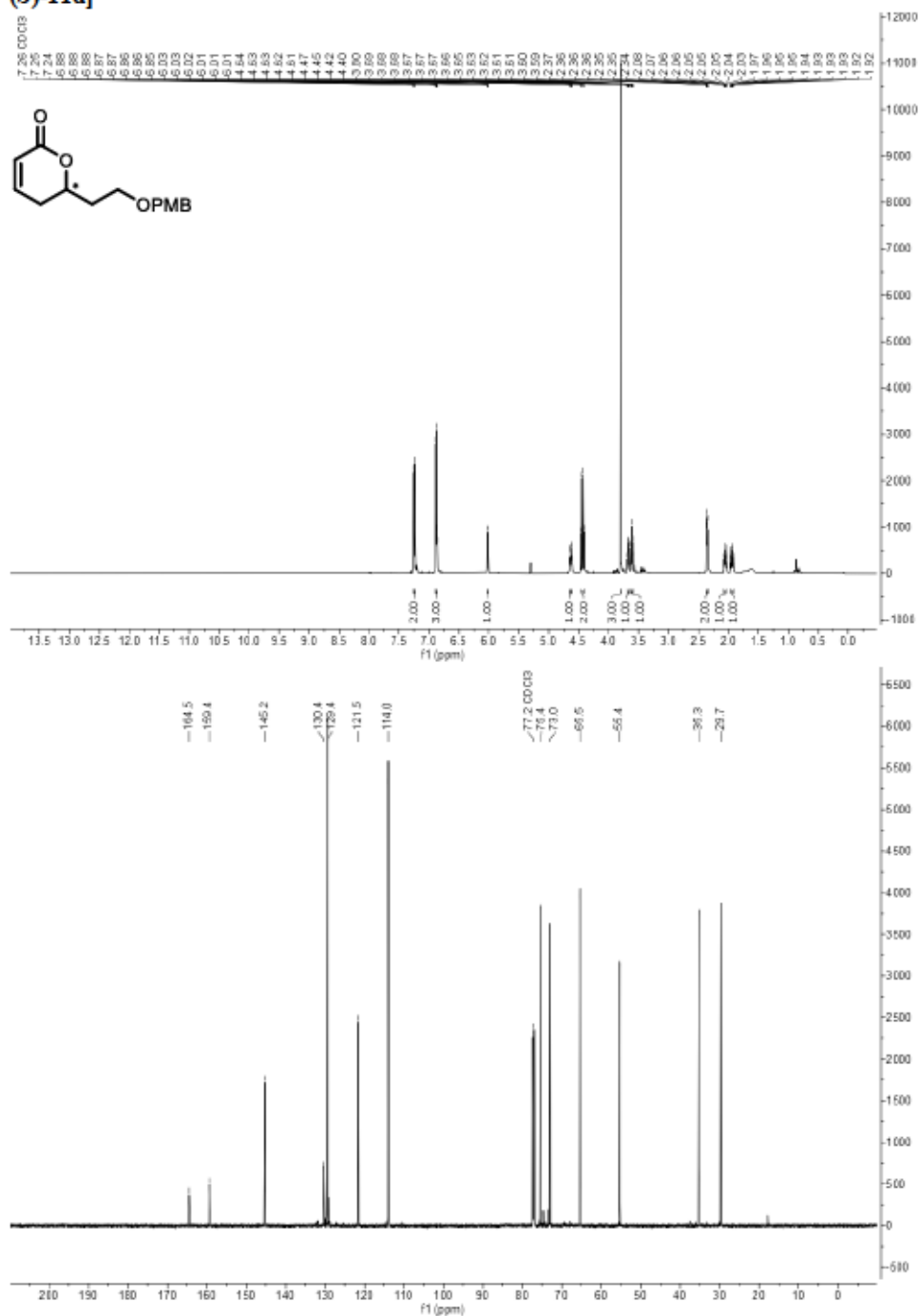


Abbildung 85: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von 11b in CDCl_3 (600 MHz/151 MHz).

(R)- und (S)-6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on [(R)-11a und (S)-11a]**Abbildung 86:** ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 11a in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(R)- und (S)-6-{2'-[(4'''-Methoxybenzyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one [(R)-11d und (S)-11d]**Abbildung 87:** ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 11d in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

rac-, (*R*)- und (*S*)-6-{2'-[*tert*-butyldimethylsilyl]oxy}ethyl}-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on [*rac*-11c, (*R*)-11c und (*S*)-11c]

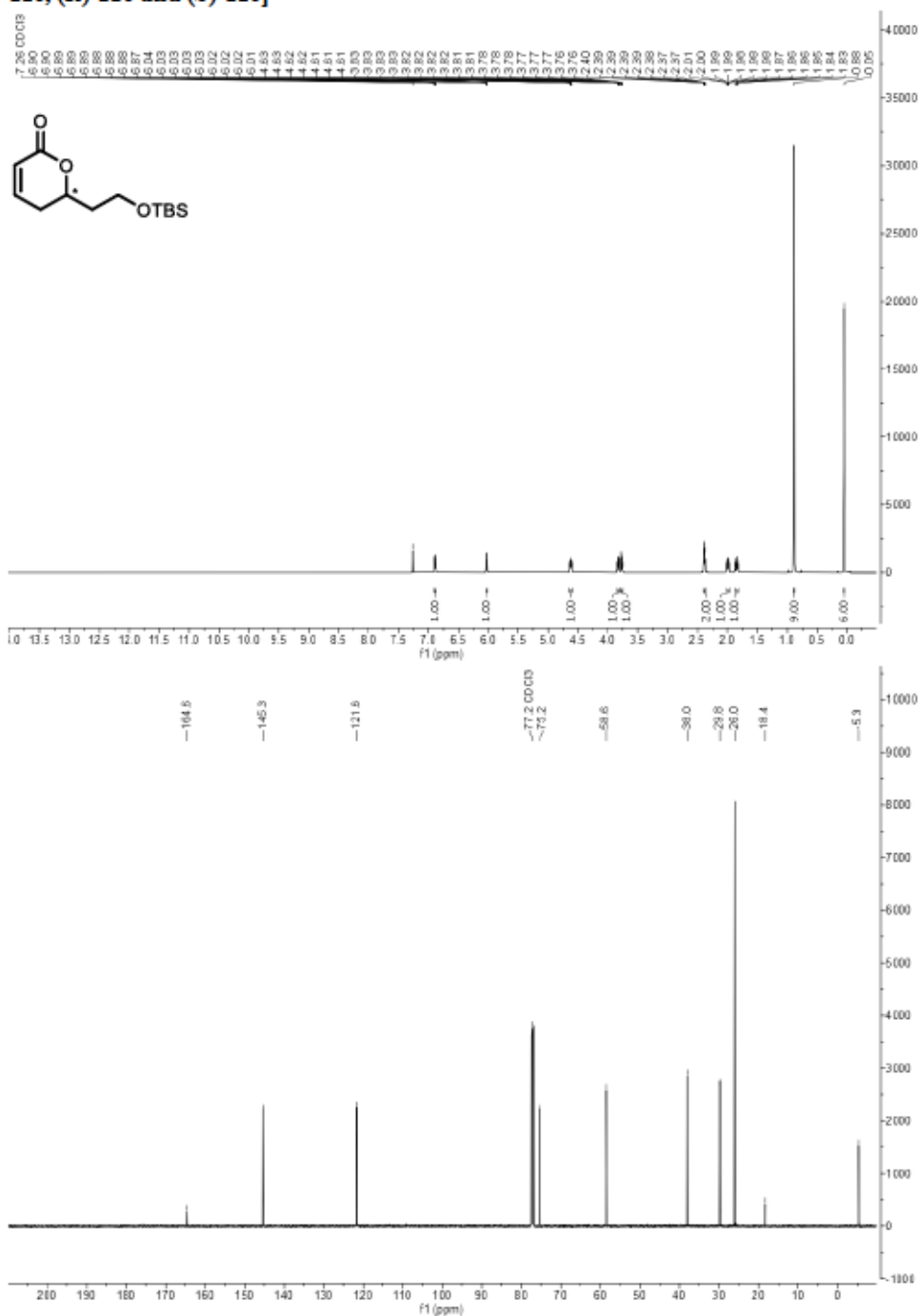
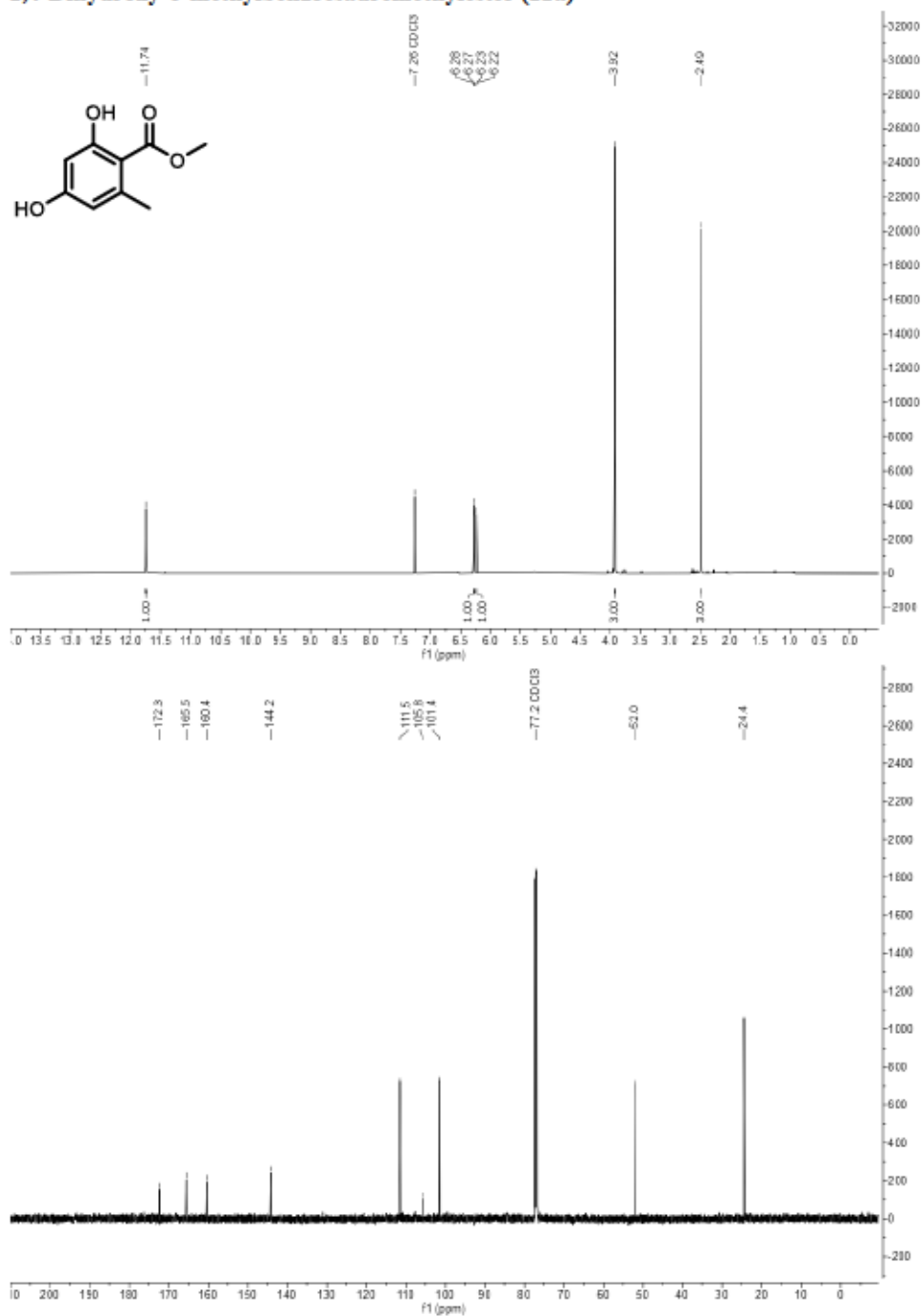
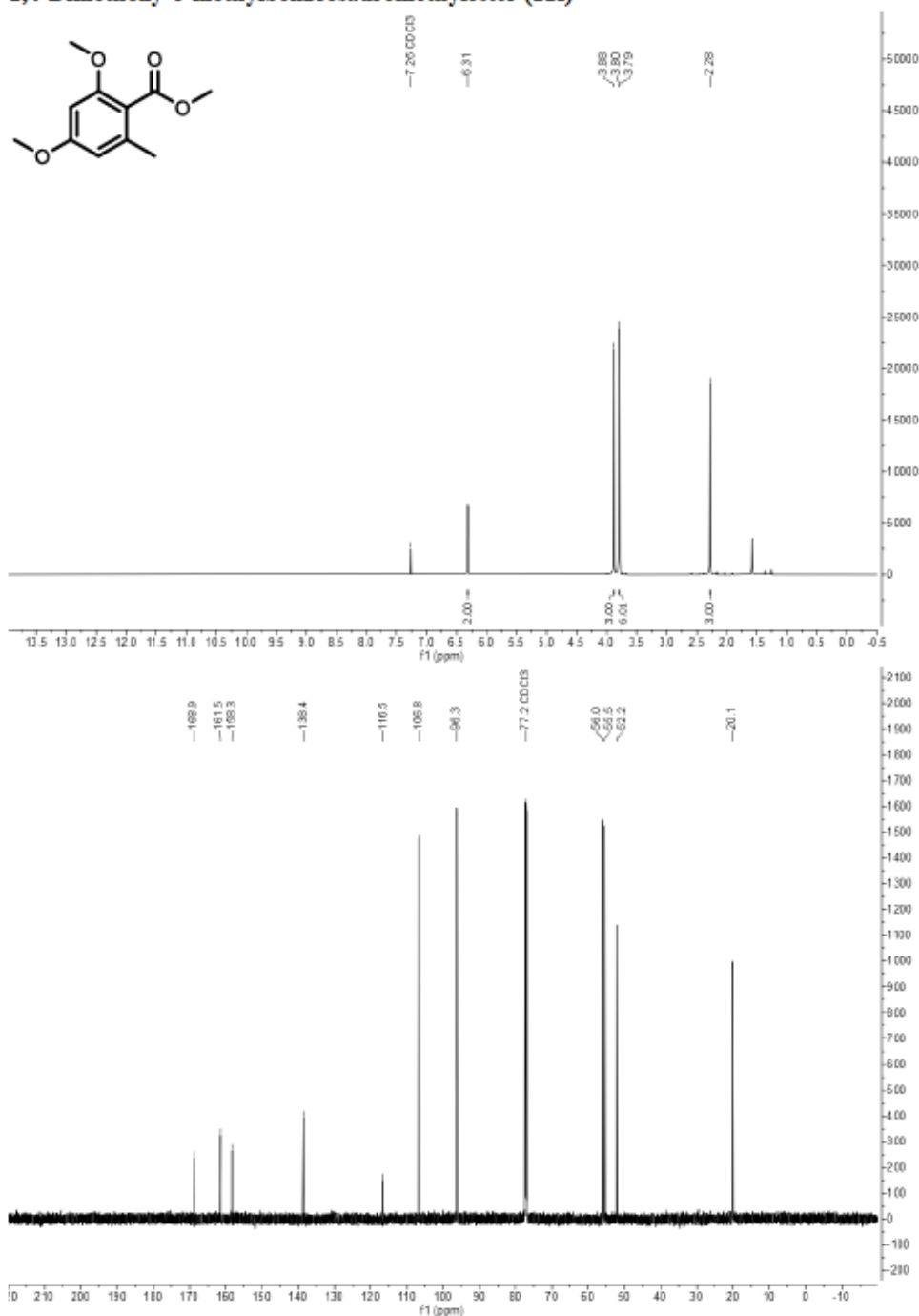


Abbildung 88: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 11c in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

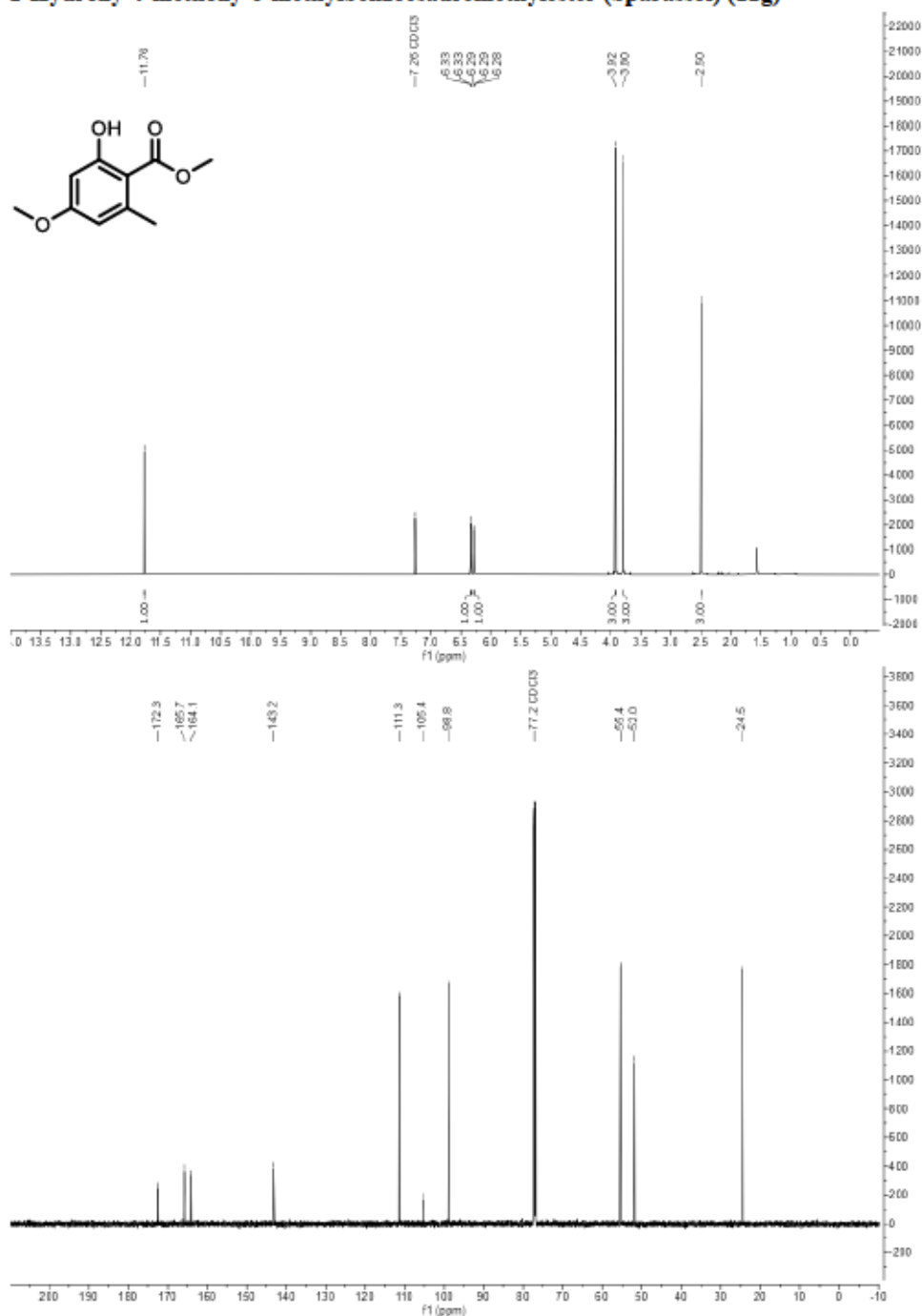
2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22a)

Abbildung 89: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 22a in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

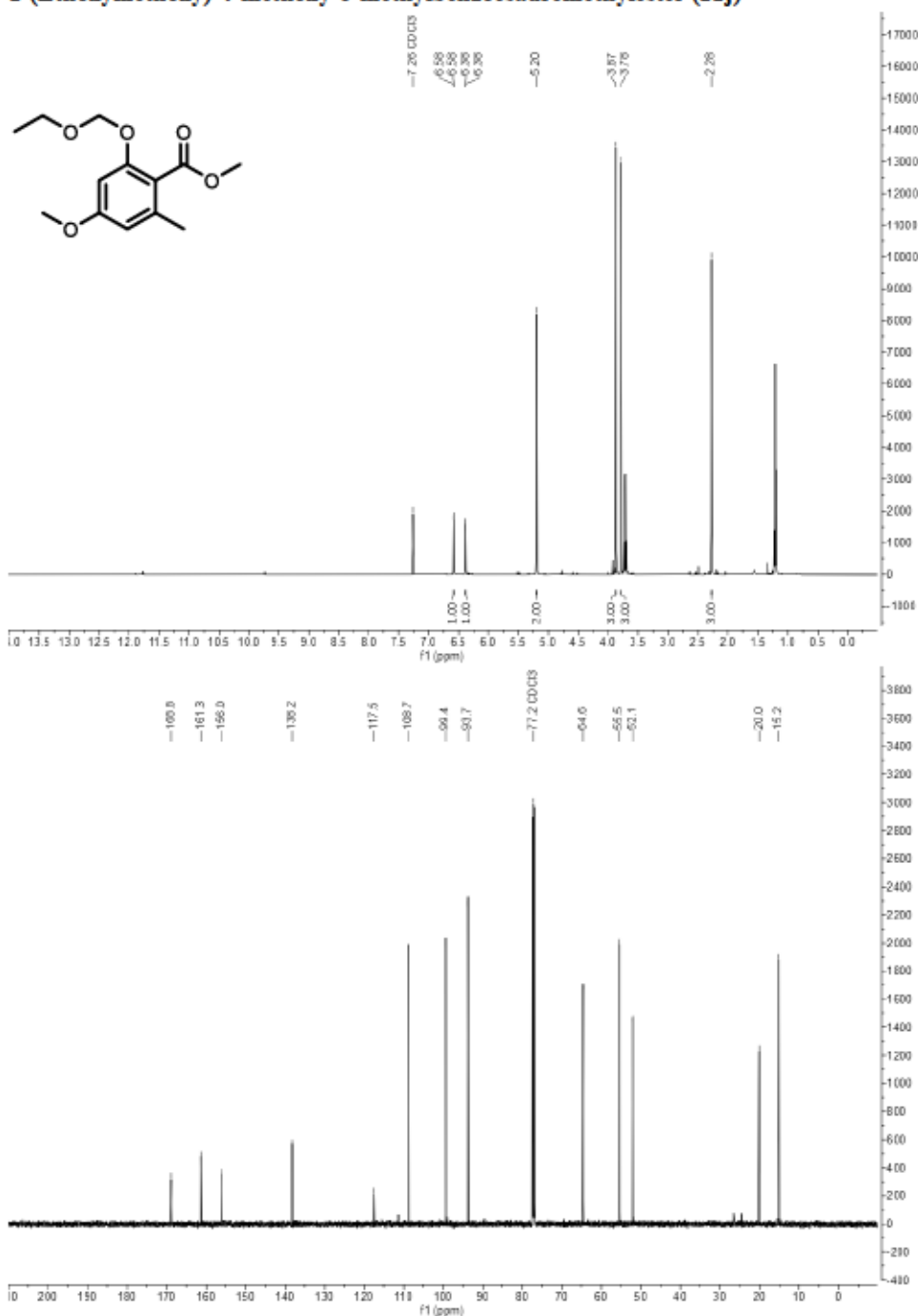
2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22f)

Abbildung 90: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 22f in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

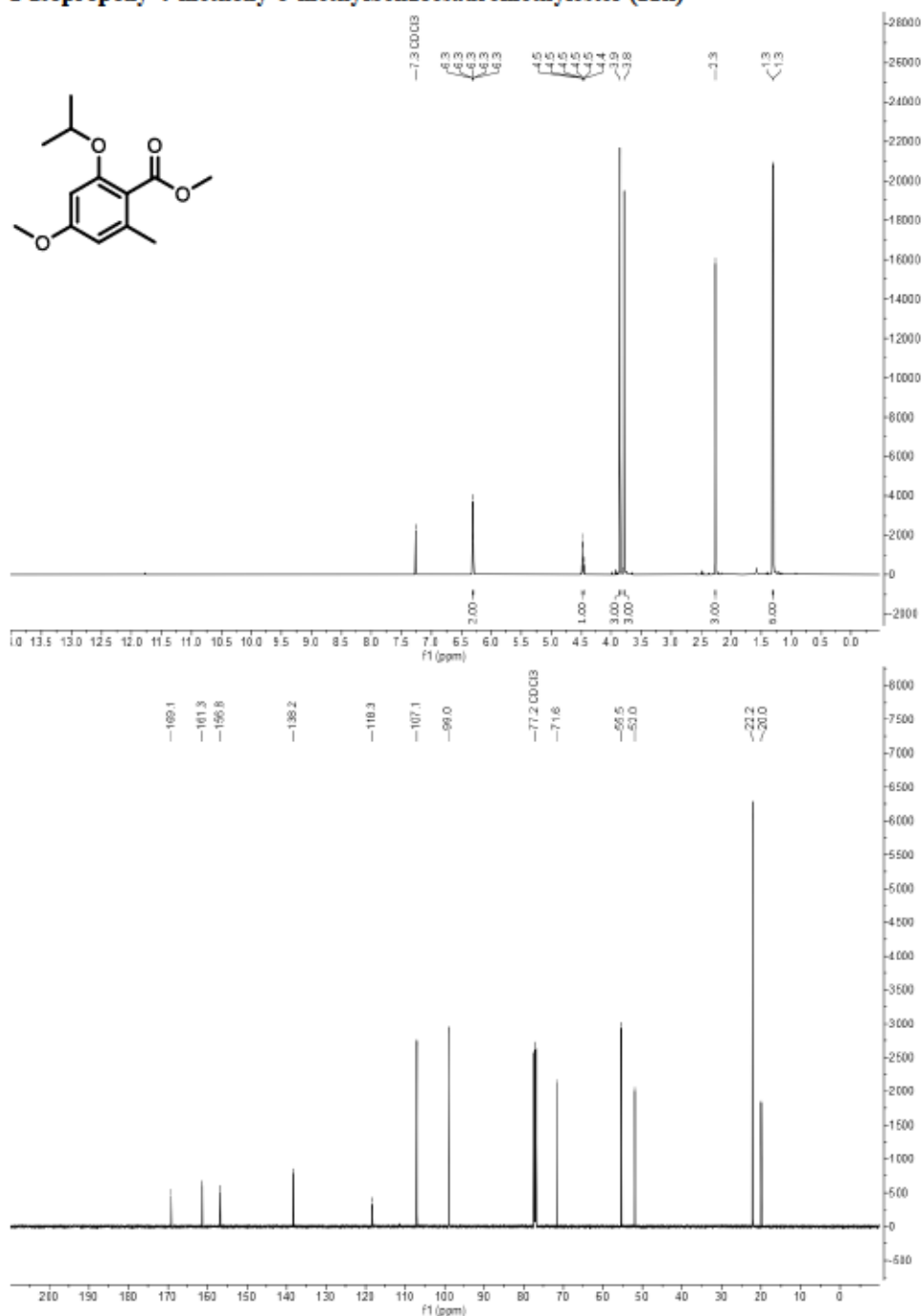
2-Hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (Sparassol) (22g)

Abbildung 91: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 22g in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

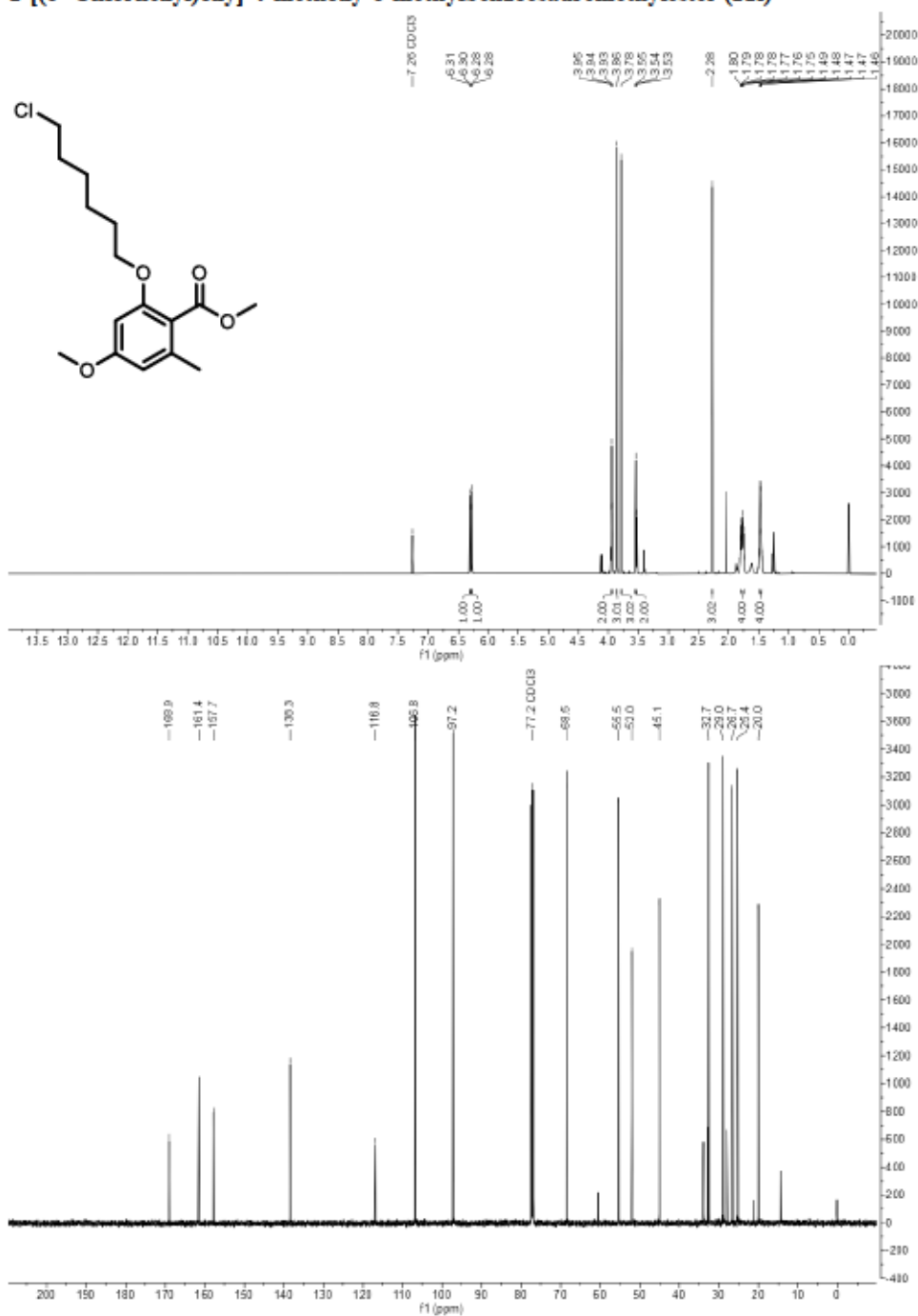
2-(Ethoxymethoxy)-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22j)

Abbildung 92: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 22j in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

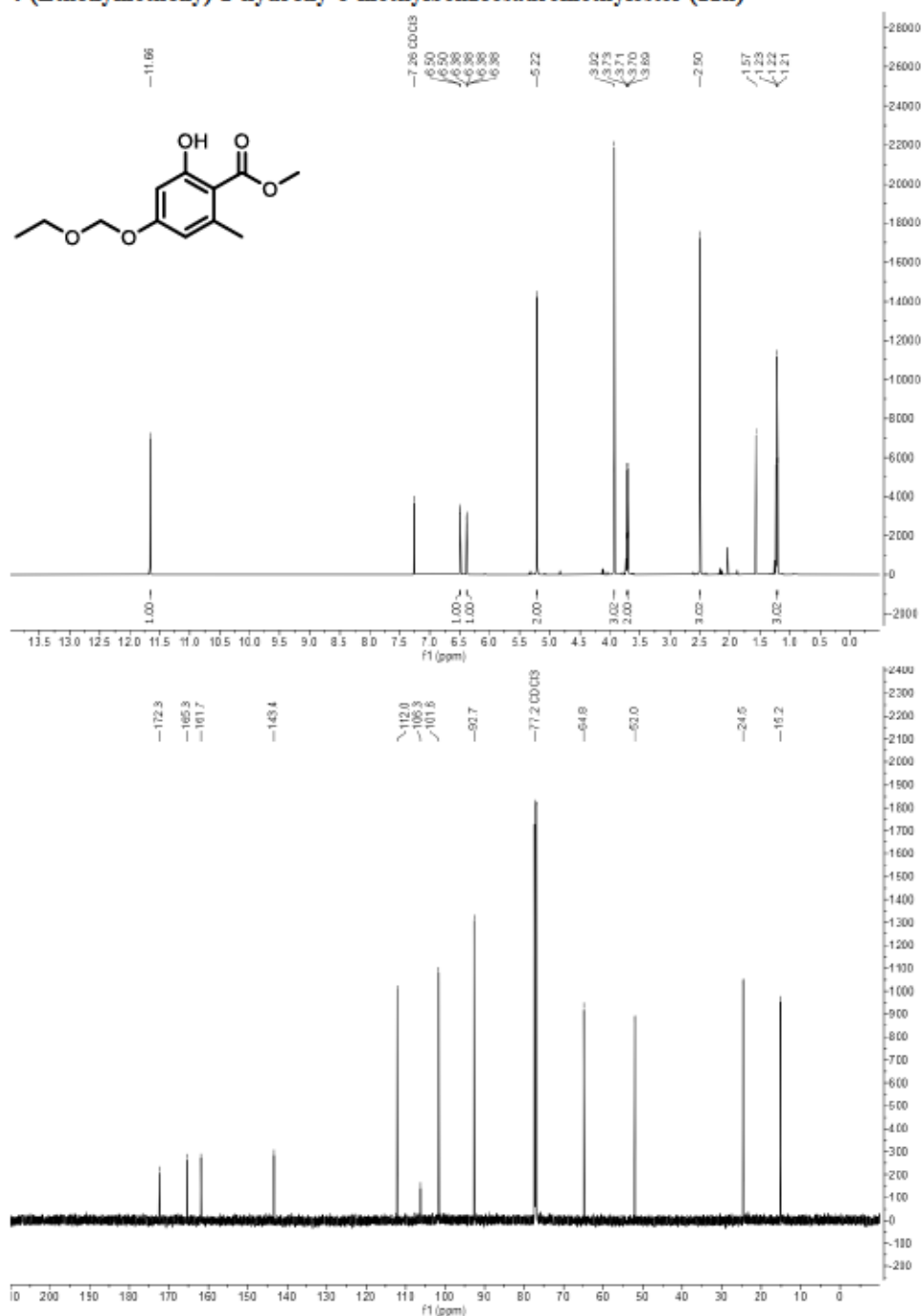
2-Isopropoxy-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22k)

Abbildung 93: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 22k in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

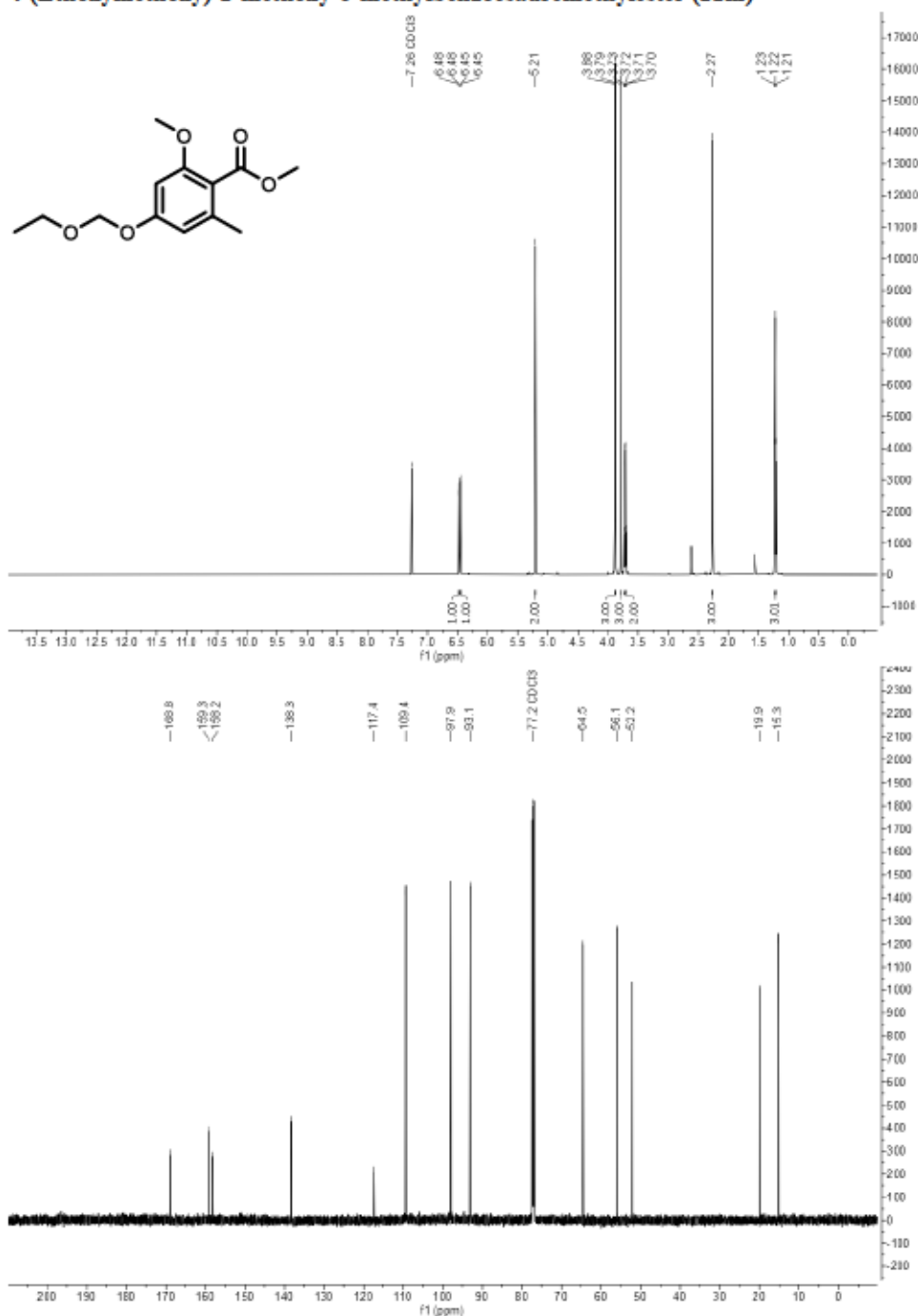
2-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-4-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (221)

Abbildung 94: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 221 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

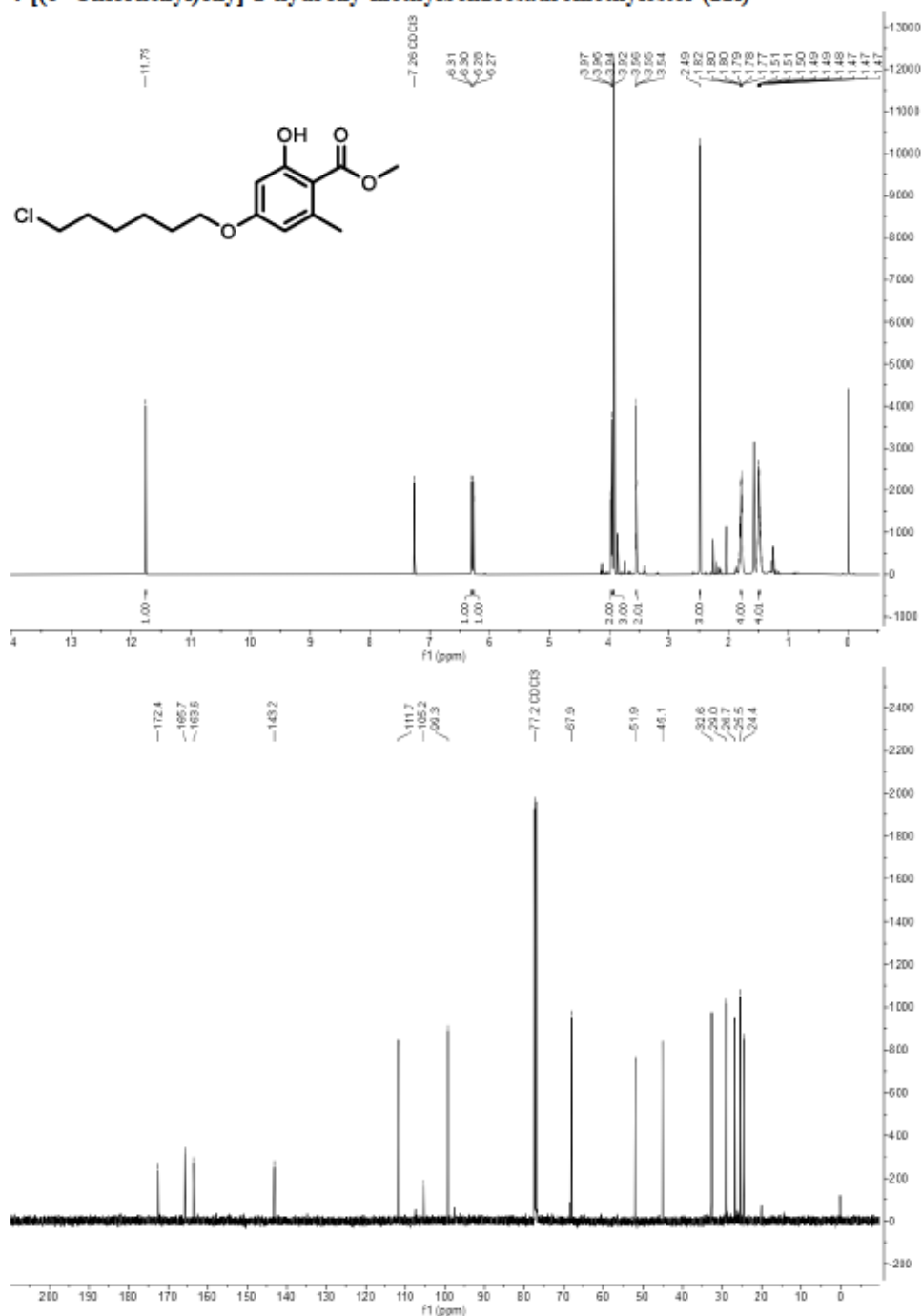
4-(Ethoxymethoxy)-2-hydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22h)

Abbildung 95: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 22h in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

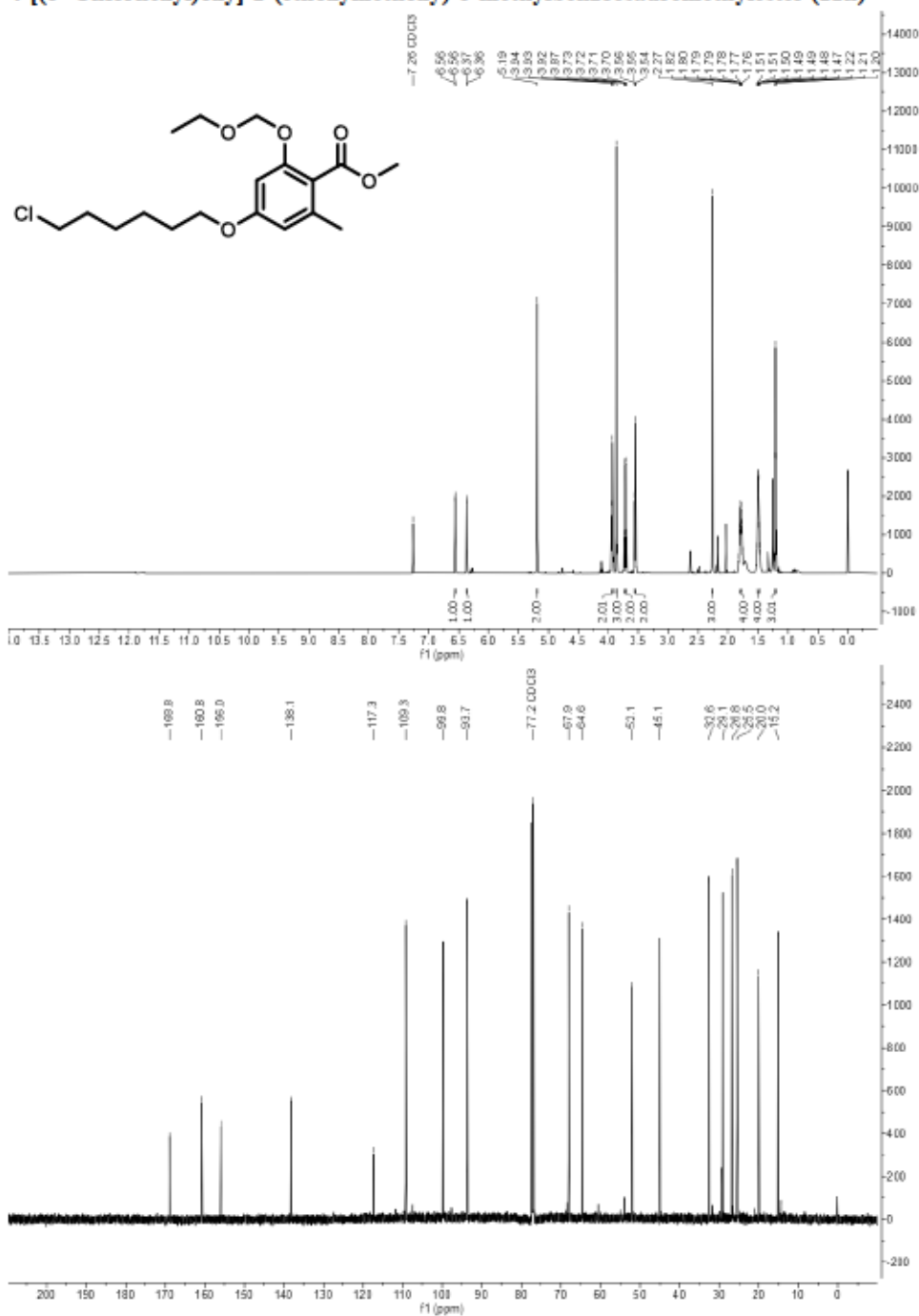
4-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (22m)

Abbildung 96: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 22m in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

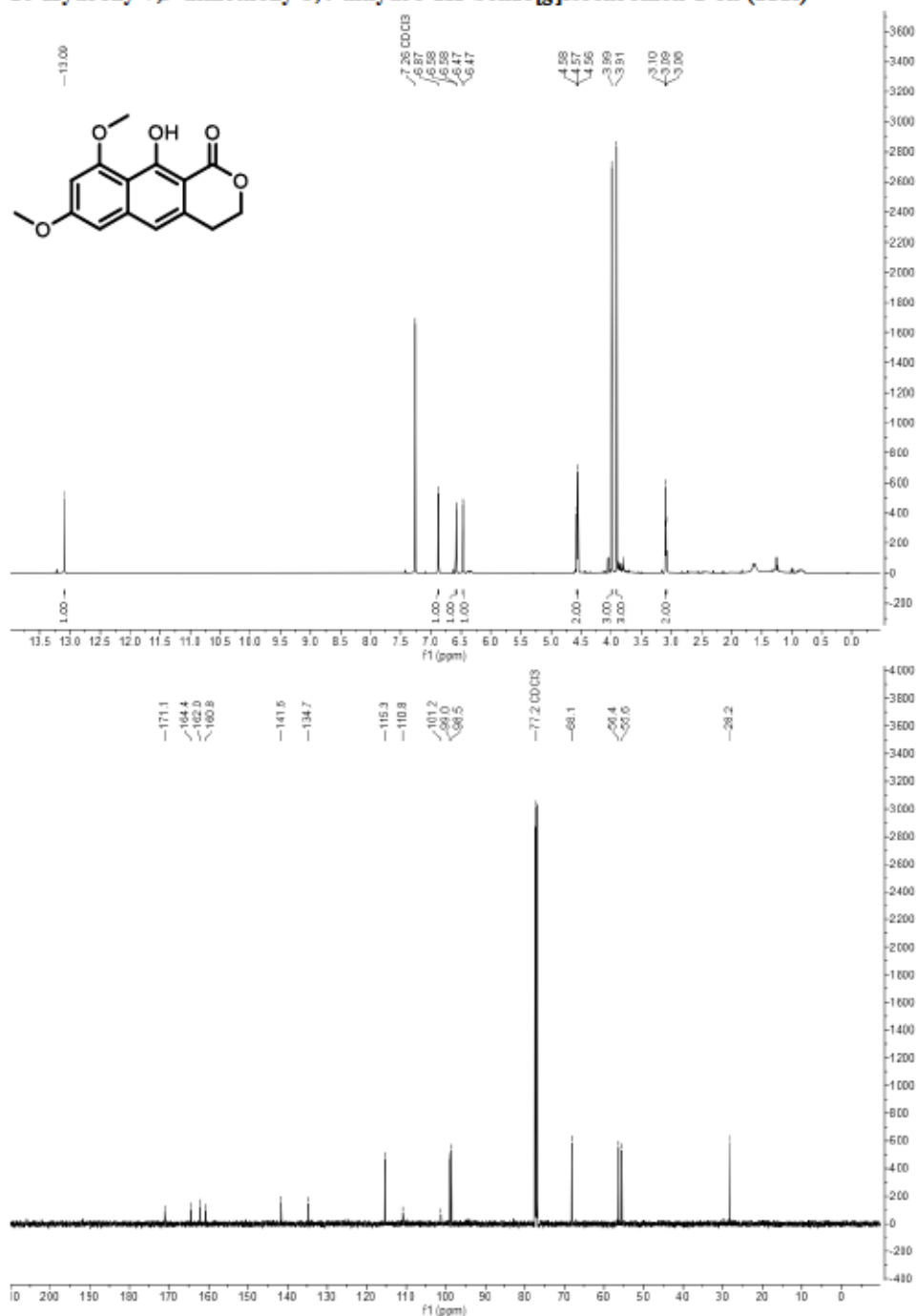
4-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-2-hydroxy-methylbenzoesäuremethylester (22i)

Abbildung 97: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 22i in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

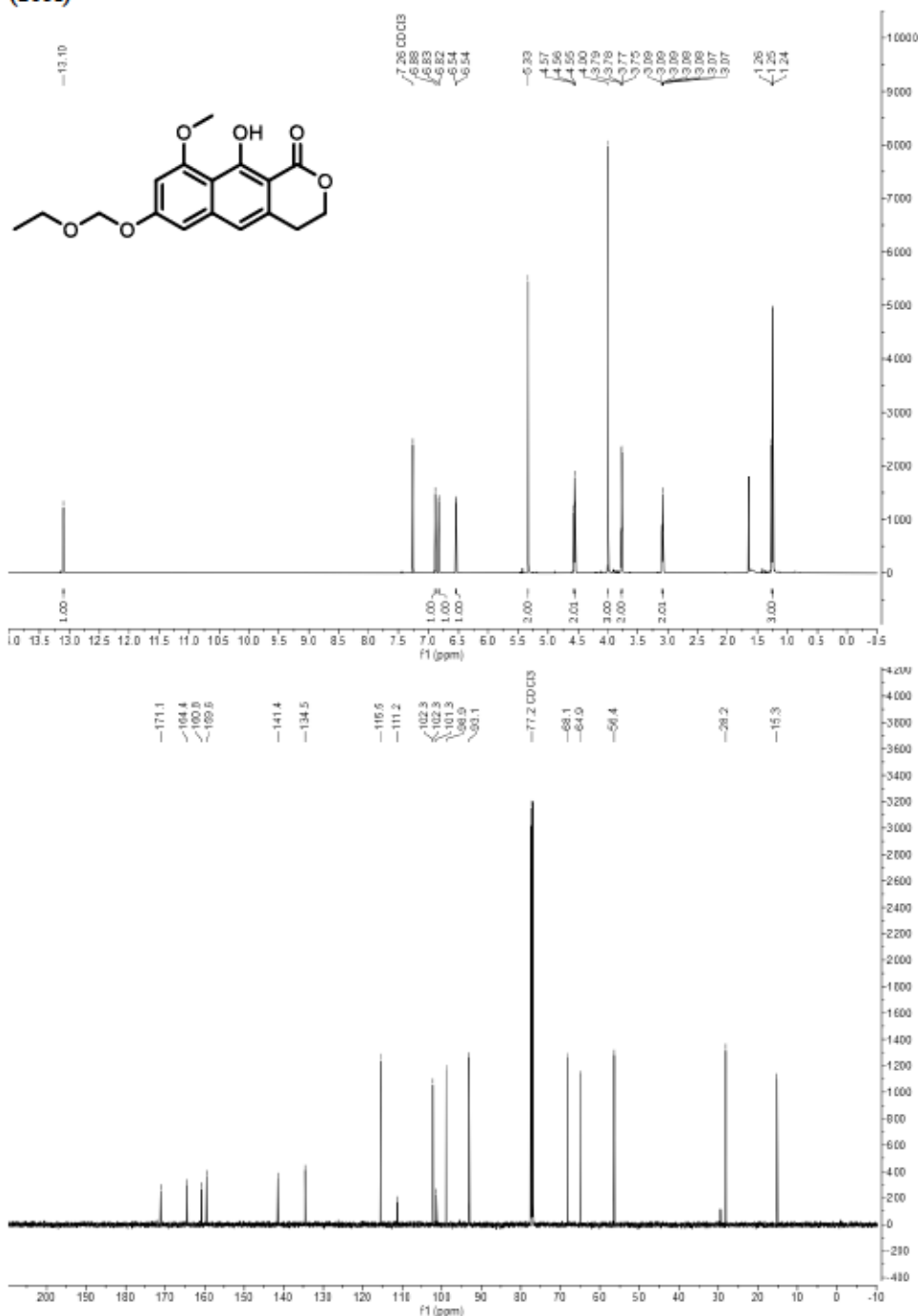
4-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-2-(ethoxymethoxy)-6-methylbenzoesäuremethylester (22n)

Abbildung 98: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 22n in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

10-Hydroxy-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (121f)

Abbildung 99: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 121f in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

7-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-9-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (165f)



**9-(Ethoxymethoxy)-10-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on
(166f)**

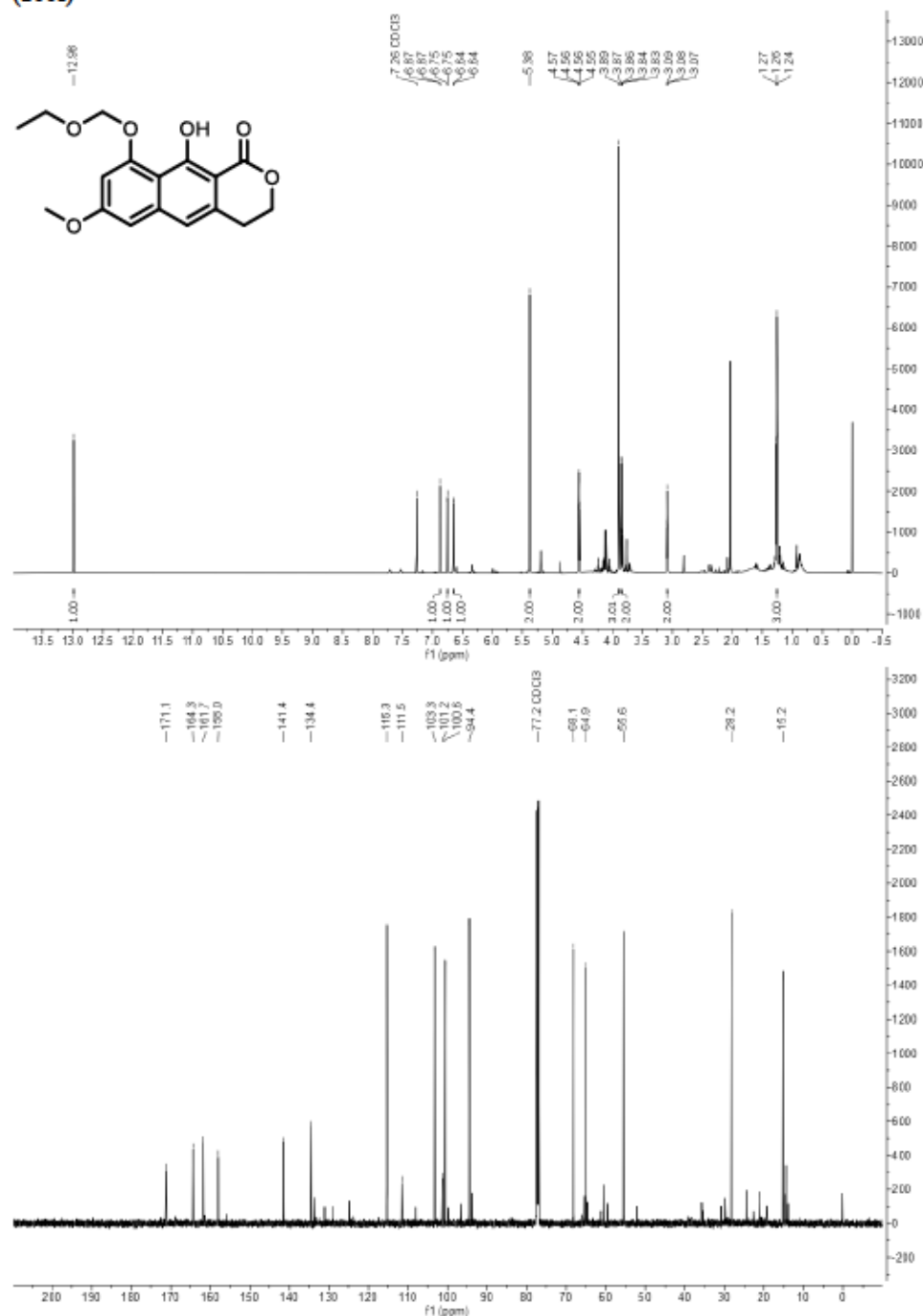


Abbildung 101: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 166f in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

7-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9-(ethoxymethoxy)-10-hydroxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (168f)

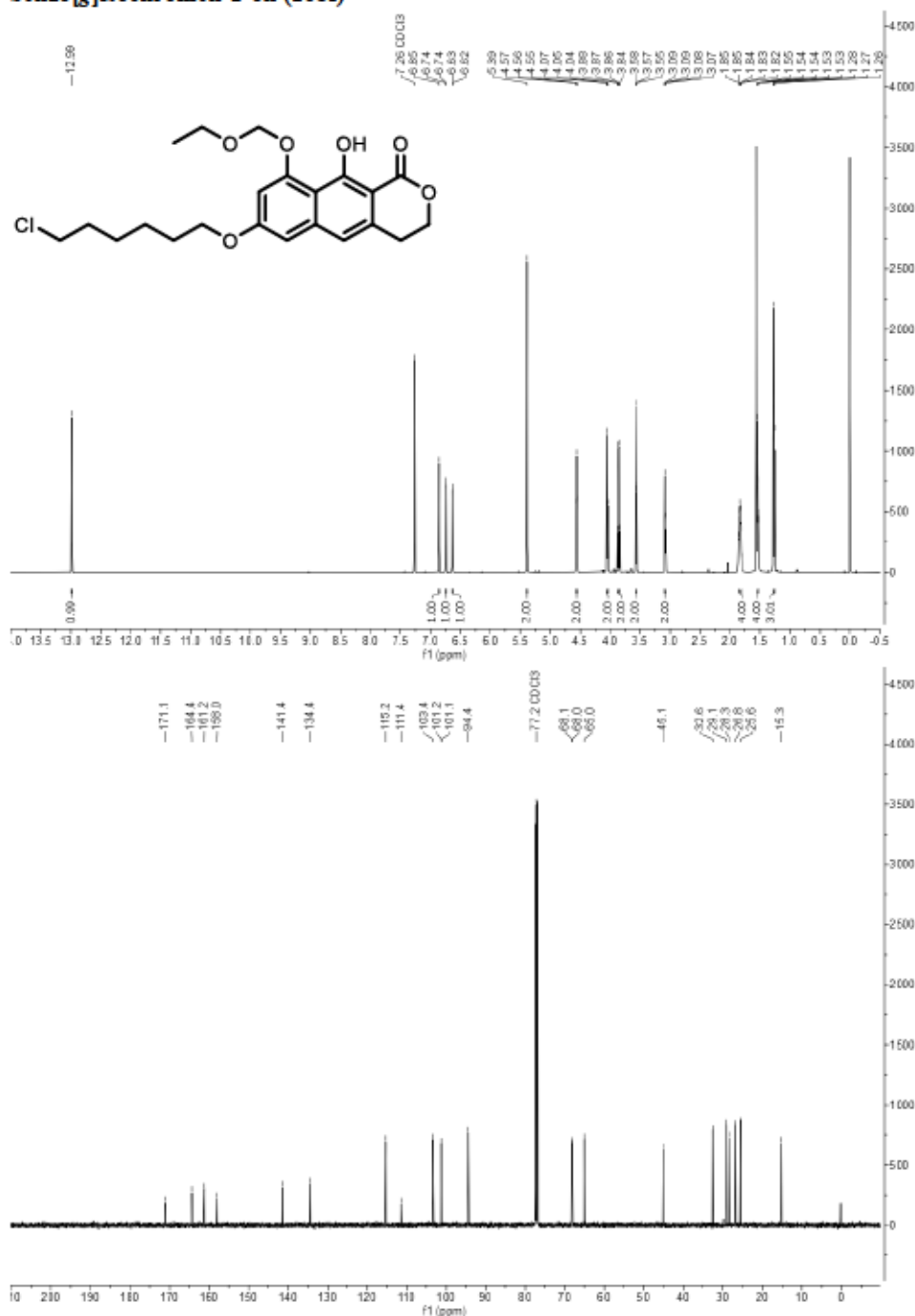
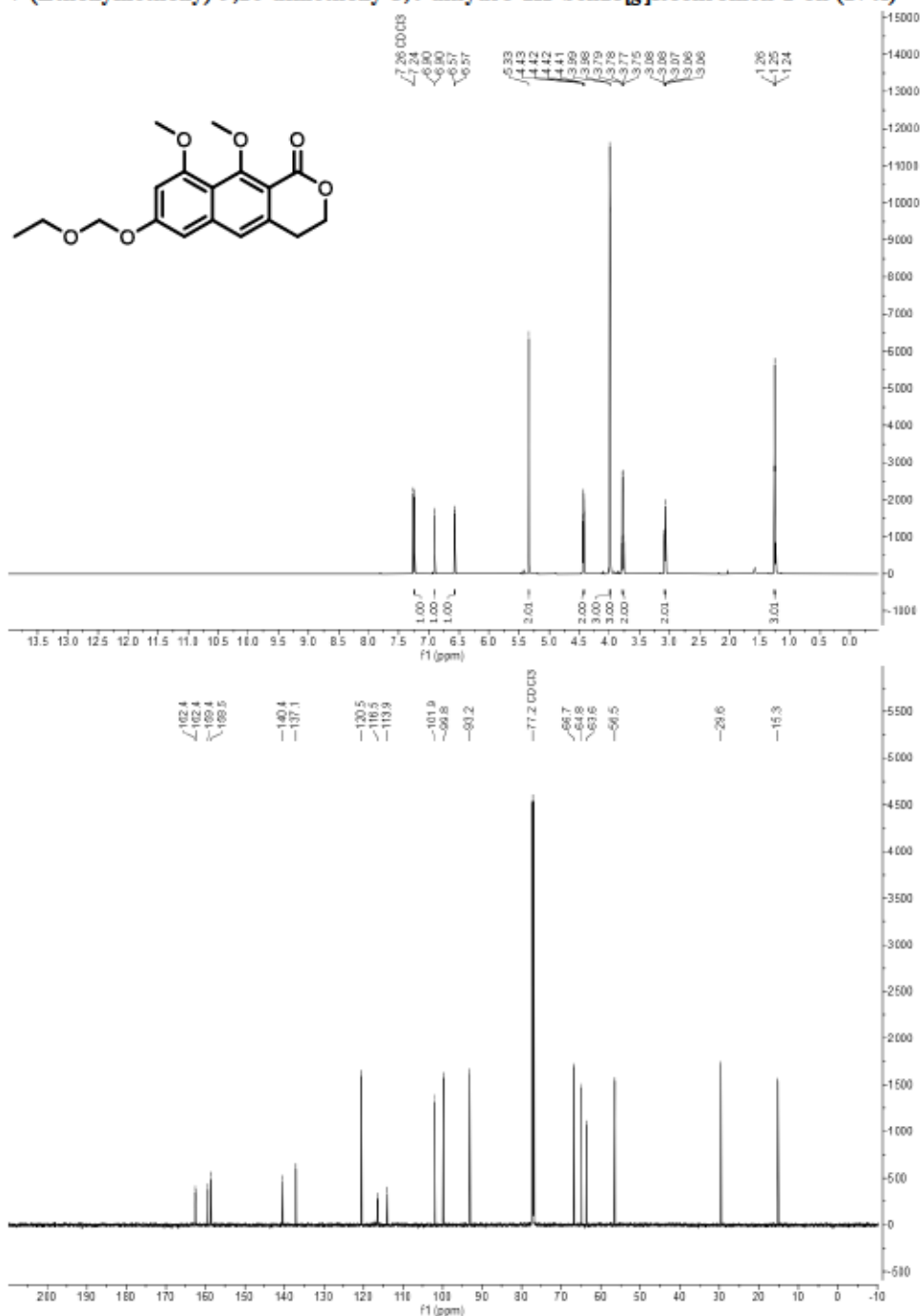


Abbildung 103: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 168f in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[*g*]isochromen-1-on (174f)Abbildung 108: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 174f in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

10-[(6''-Chlorhexyl)oxy]-9-(ethoxymethoxy)-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (171f)

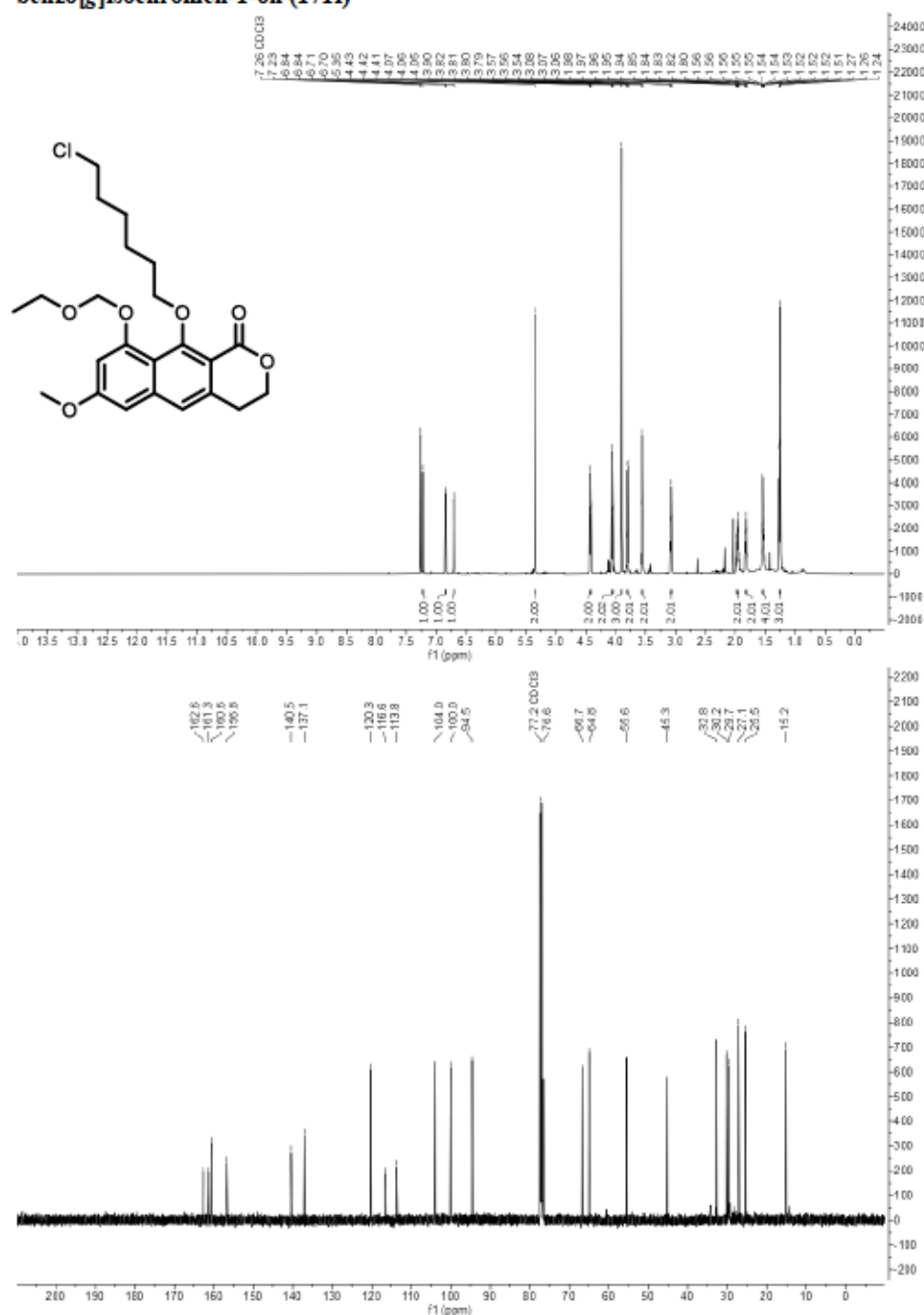


Abbildung 109: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 171f in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(*R*)- und (*S*)-7-(Ethoxymethoxy)-9,10-dimethoxy-3-pentyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [(*R*)-174b und (*S*)-174b]

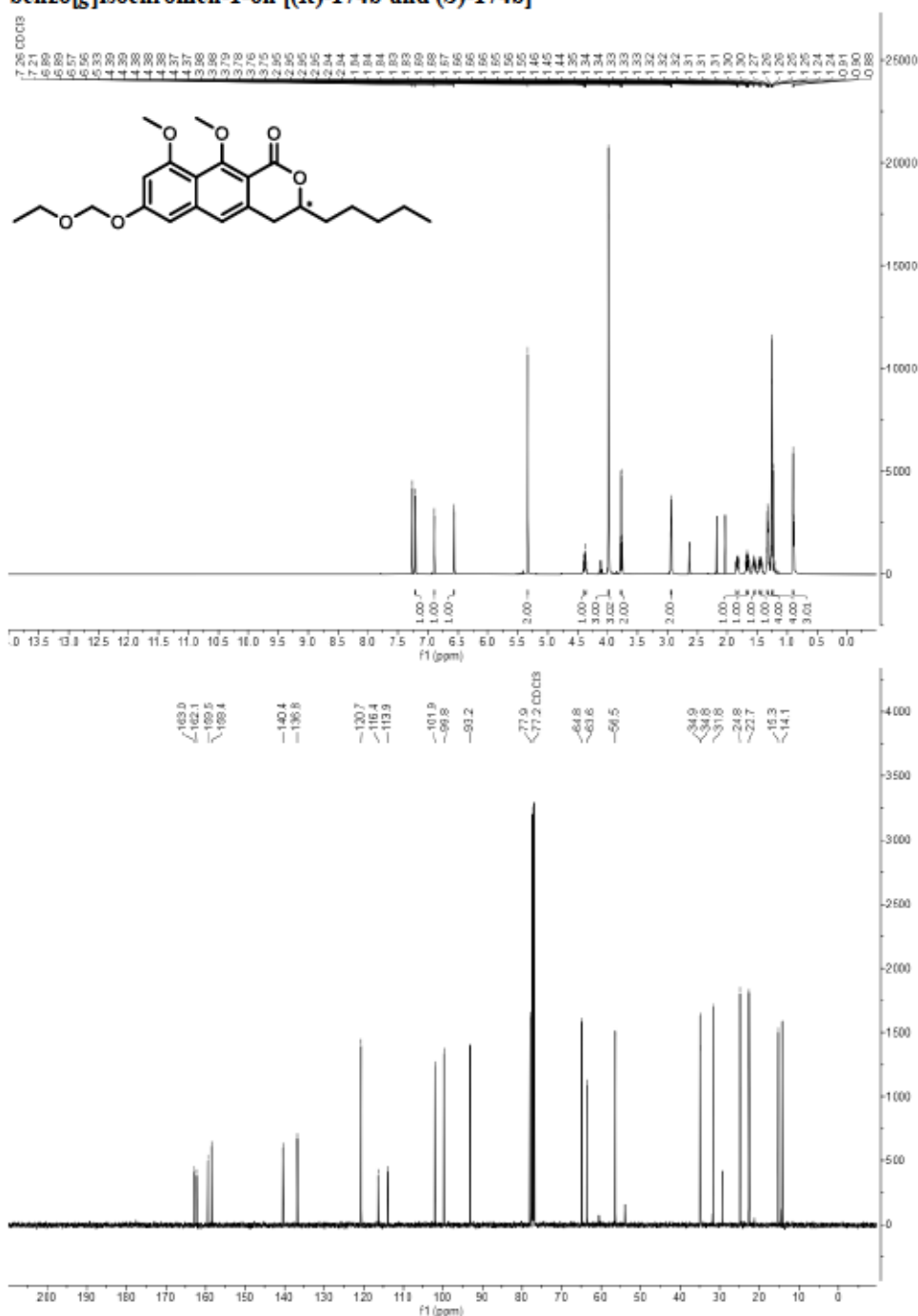
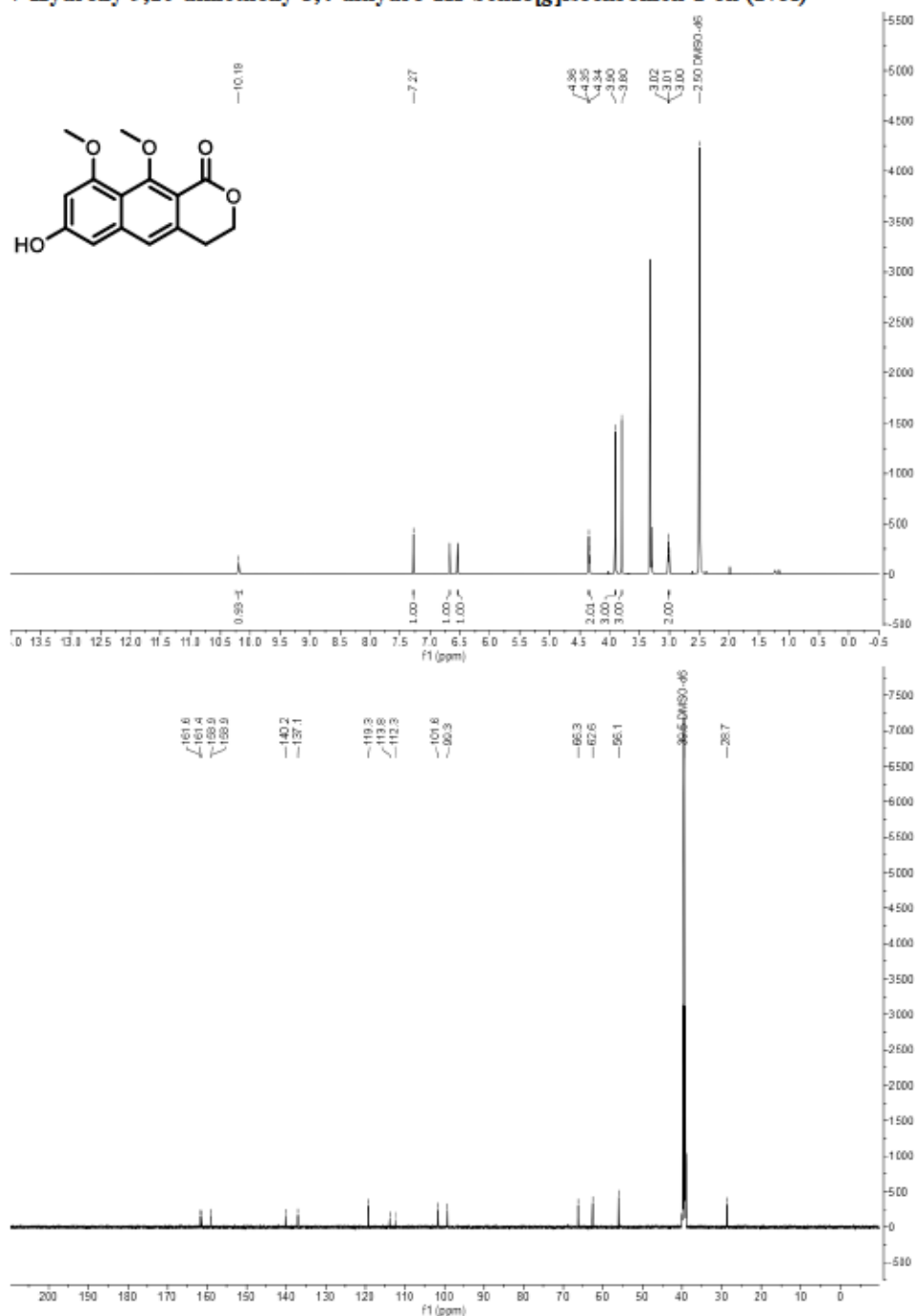


Abbildung 110: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 174b in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

7-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (175f)

Abbildung 111: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 175f in DMSO-*d*₆ (600 MHz/151 MHz).

10-[(6'-Chlorhexyl)oxy]-9-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (172f)

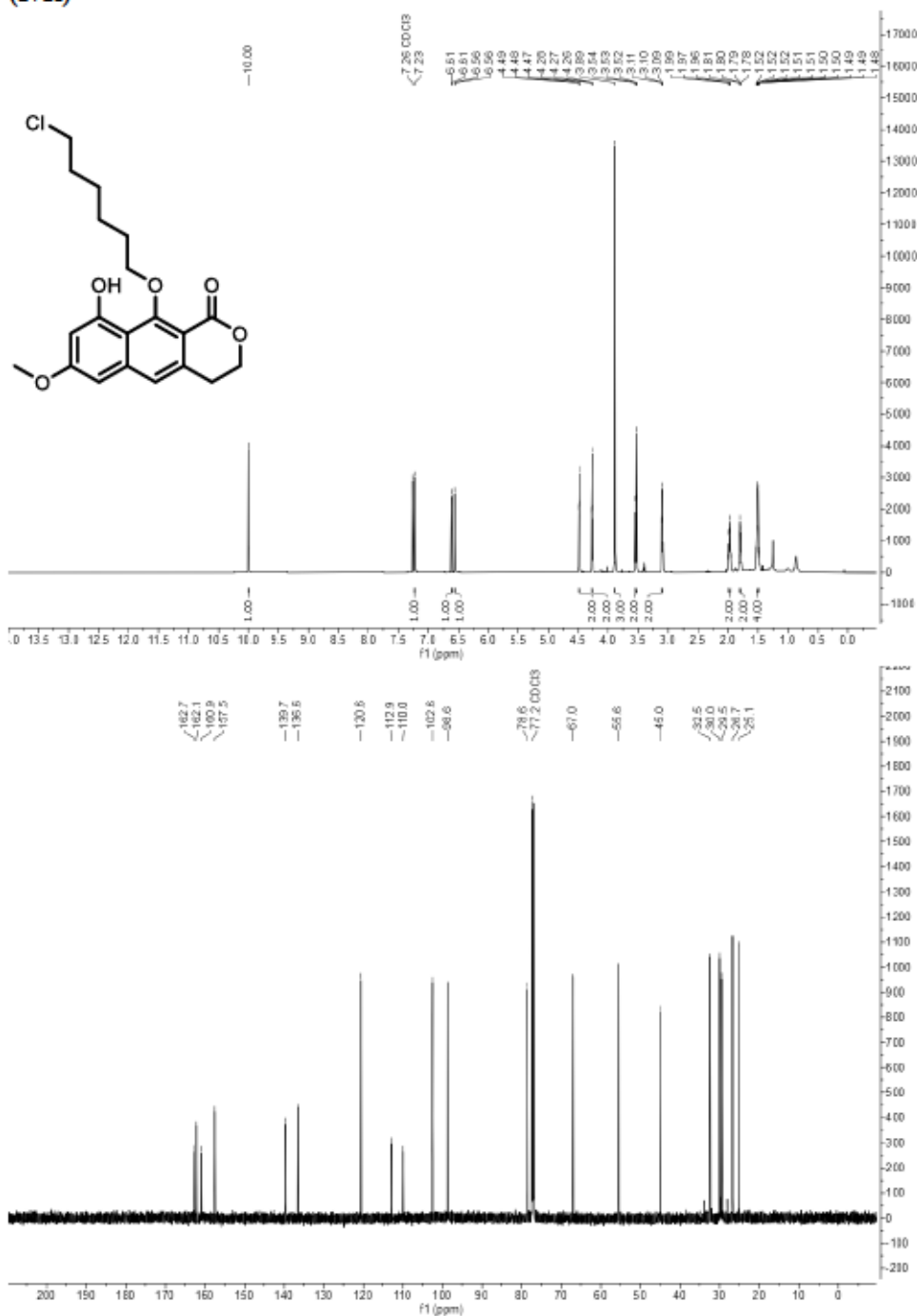
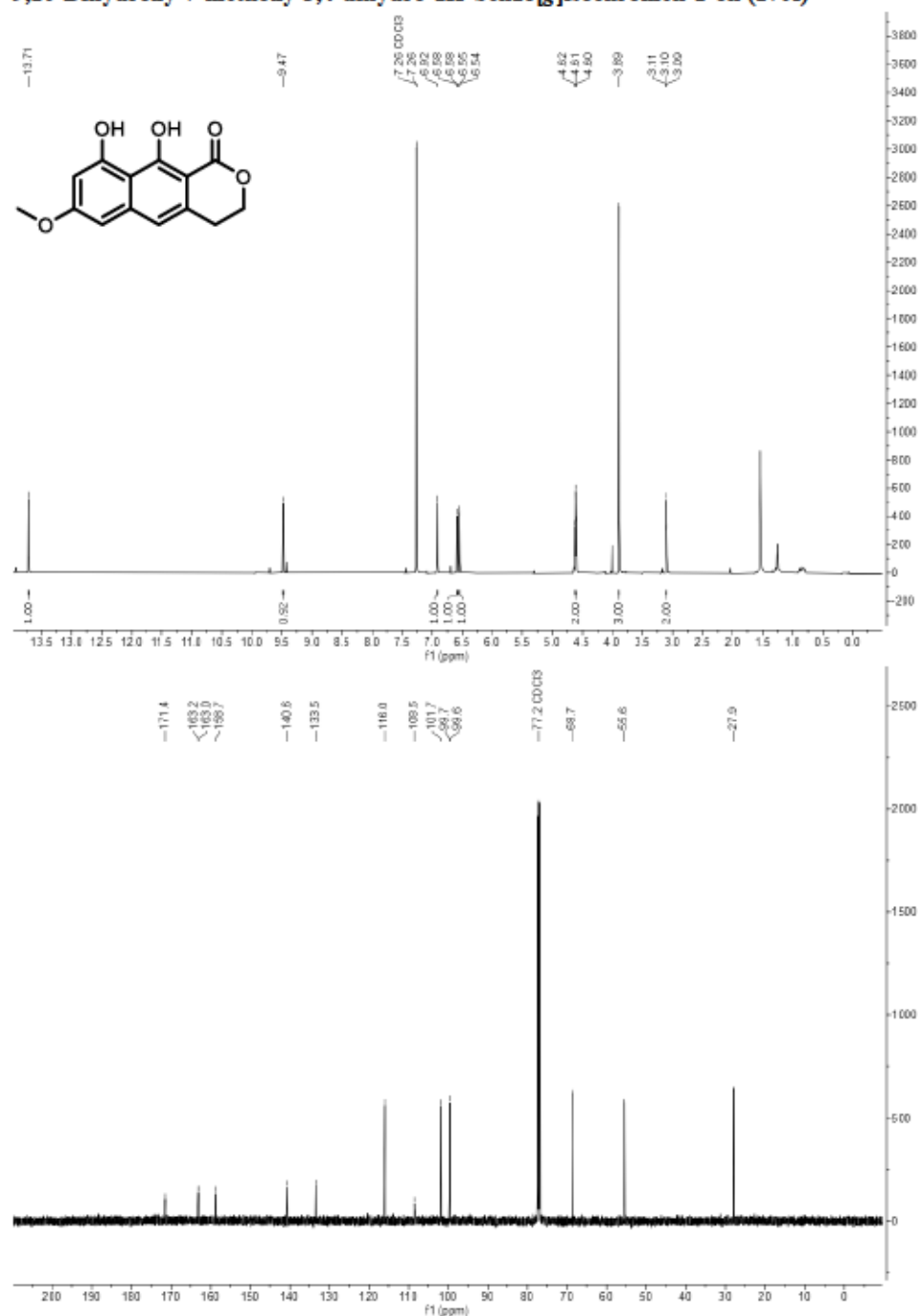
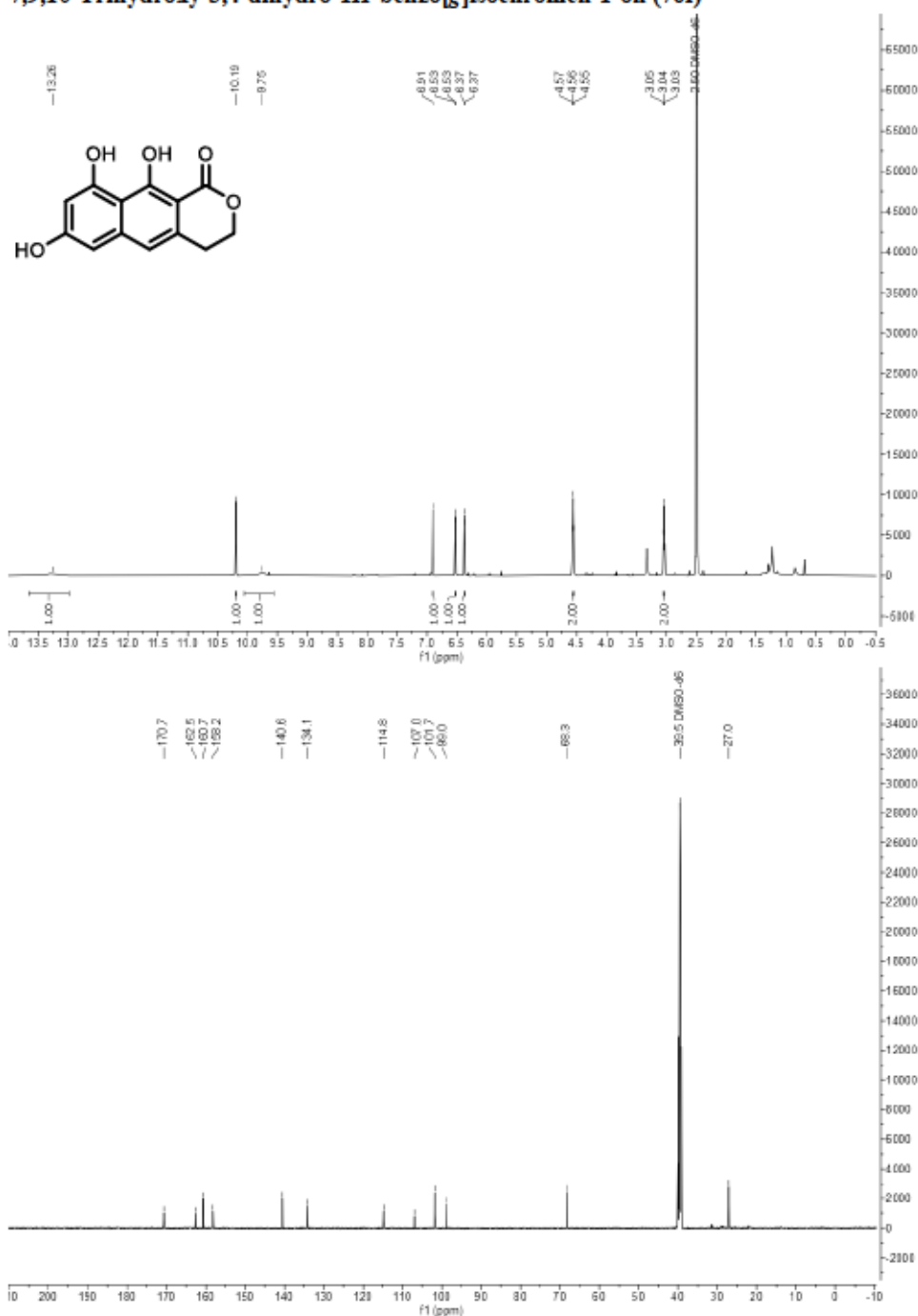


Abbildung 114: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 172f in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

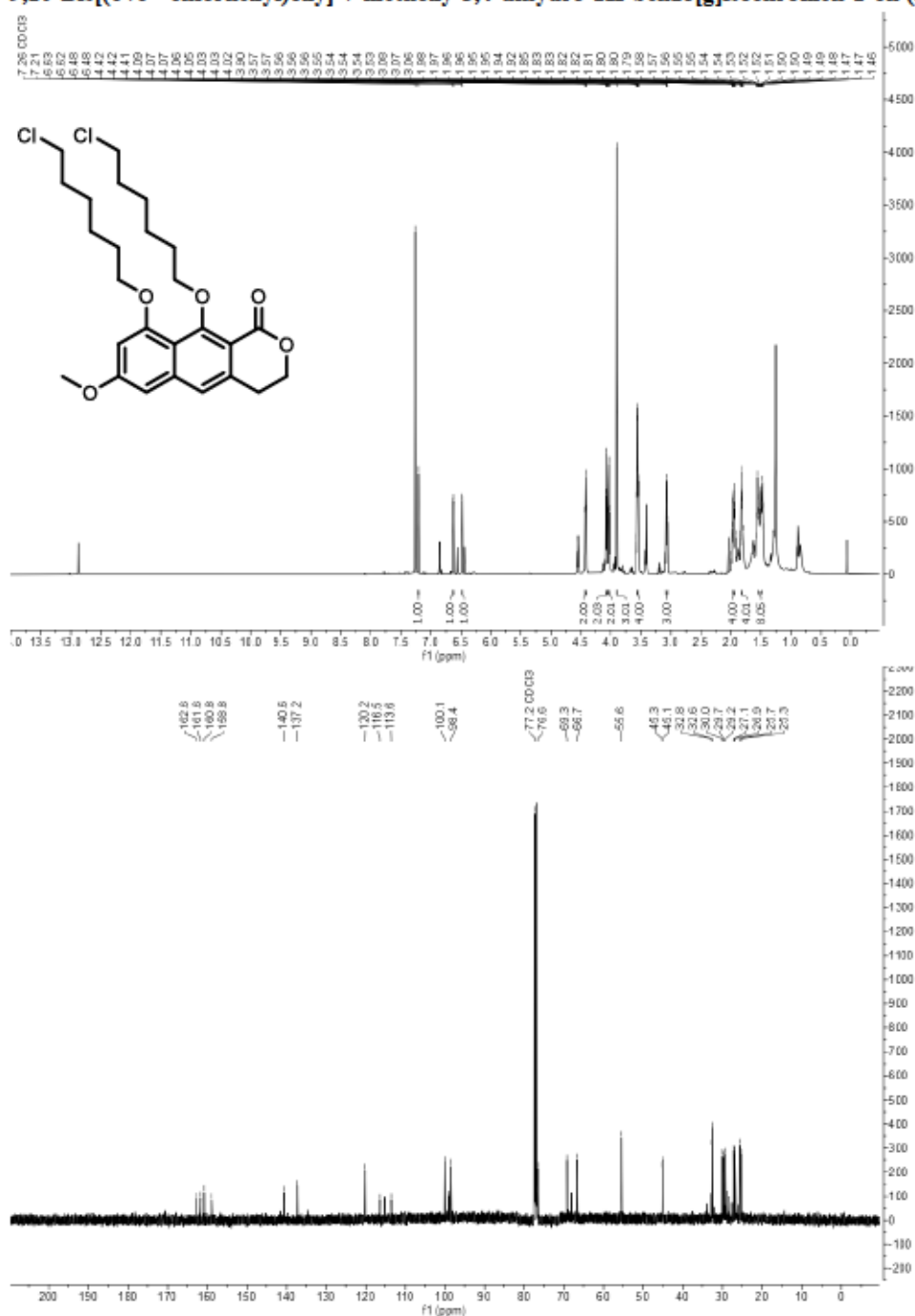
9,10-Dihydroxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (170f)

Abbildung 115: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 170f in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

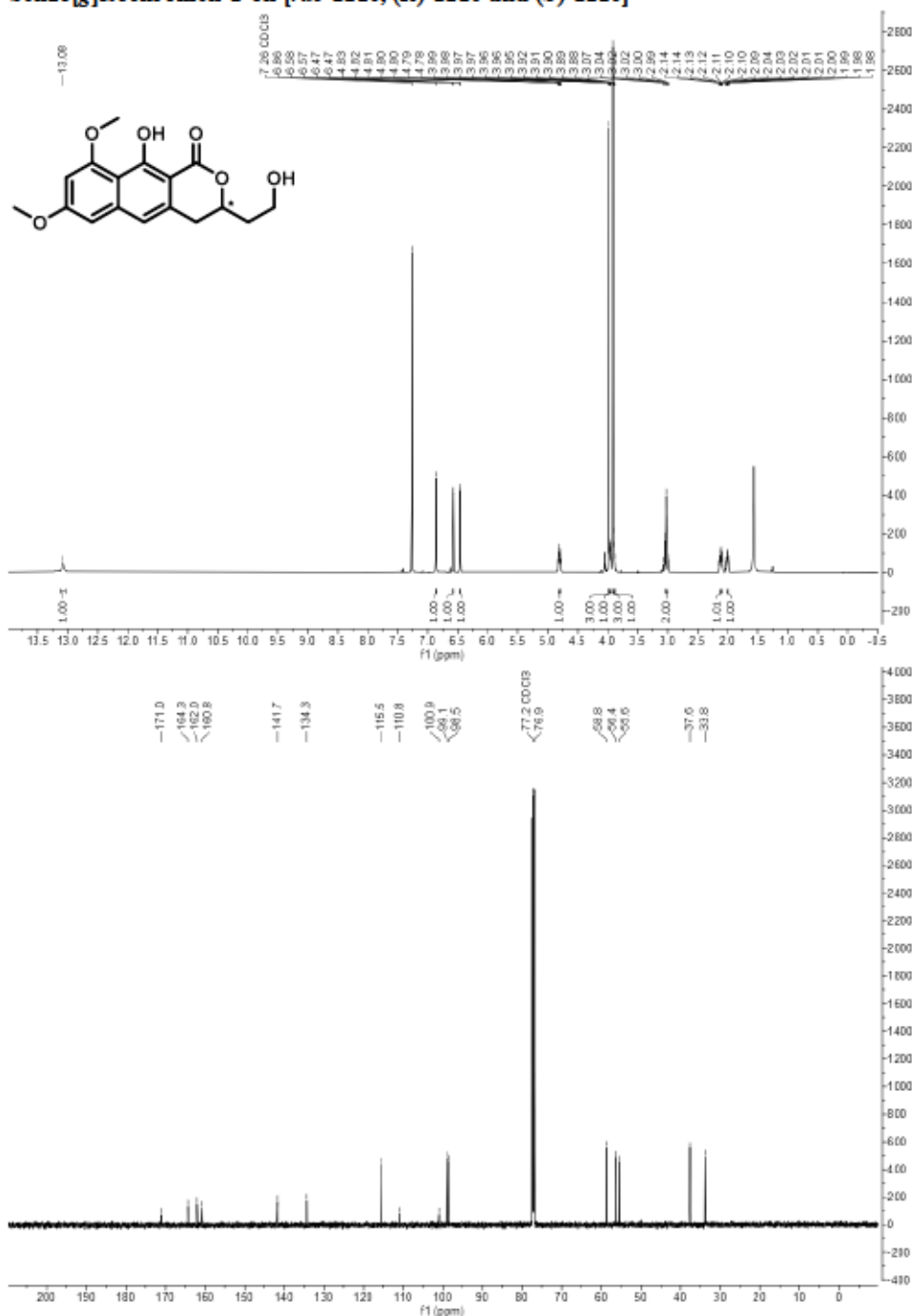
7,9,10-Trihydroxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (76f)

Abbildung 116: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 76f in DMSO-*d*₆ (600 MHz/151 MHz).

9,10-Bis[(6'/6'')-chlorhexyl]oxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on (173f)

Abbildung 117: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 173f in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

rac-, (*R*)- und (*S*)-10-Hydroxy-3-(2'-hydroxyethyl)-7,9-dimethoxy-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-1-on [*rac*-121e, (*R*)-121e und (*S*)-121e]



(R)- und (S)- 10-Hydroxy-3-(2'-hydroxyethyl)-9-isopropoxy-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-1-on [(R)-176e und (S)-176e]

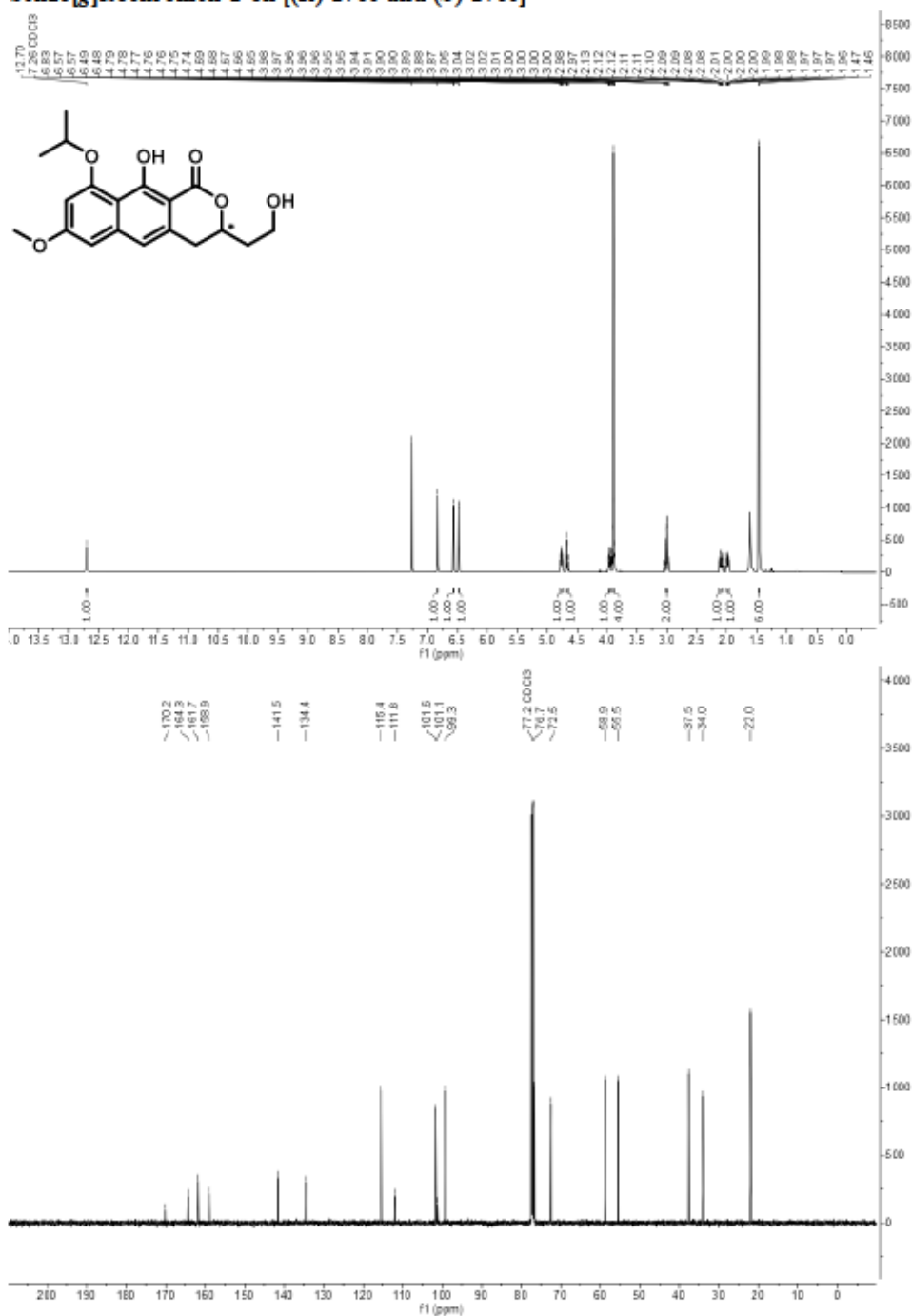


Abbildung 122: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 176e in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

rac-, (*R*)- und (*S*)-2-(10'-Hydroxy-7',9'-dimethoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3'-yl)essigsäure [*rac*-121h, (*R*)-121h und (*S*)-121h]

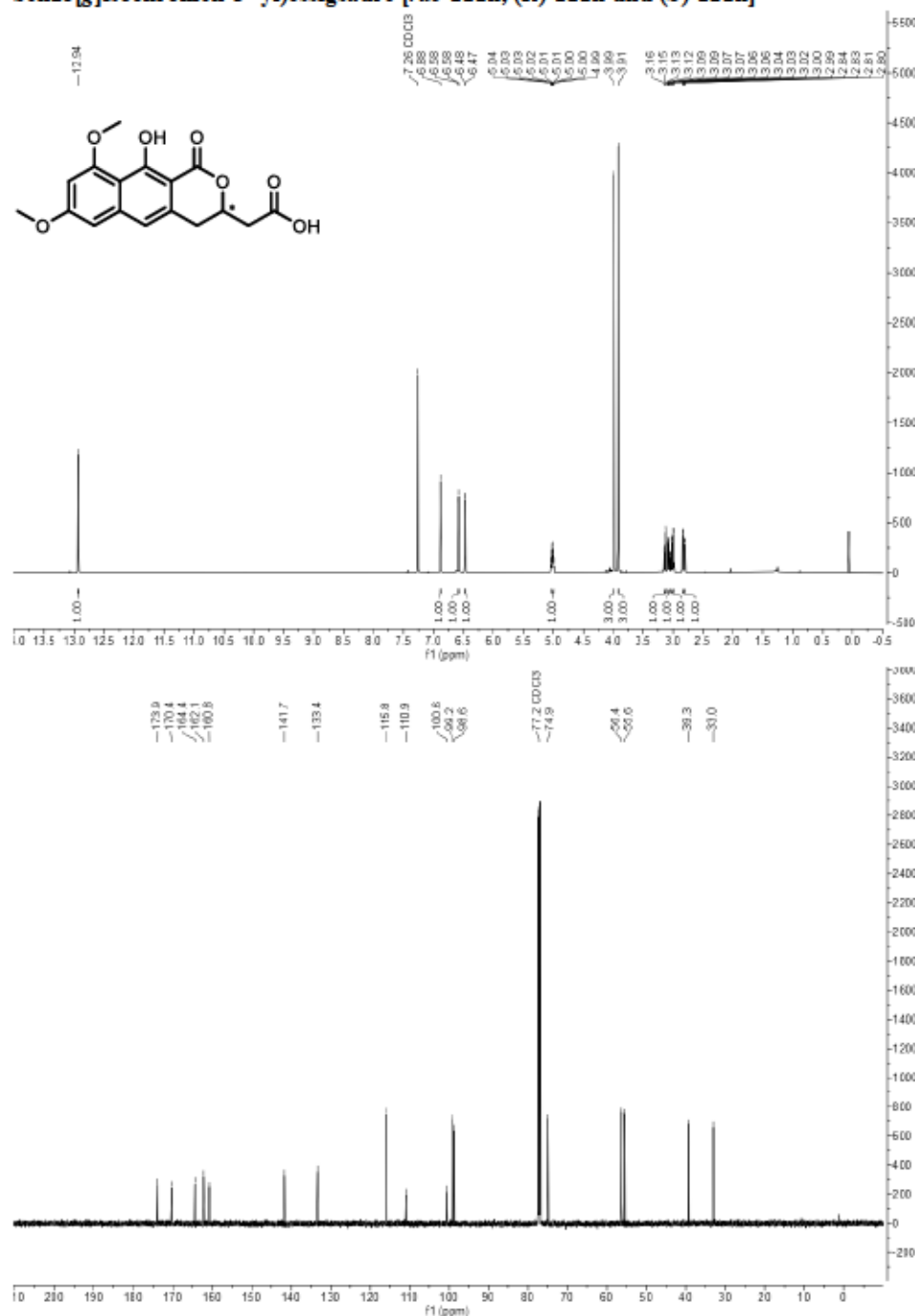


Abbildung 123: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 121h in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(R)-2-(5'-Chlor-10'-hydroxy-9'-isopropoxy-7'-methoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-3'-yl)essigsäure [(R)-177h]

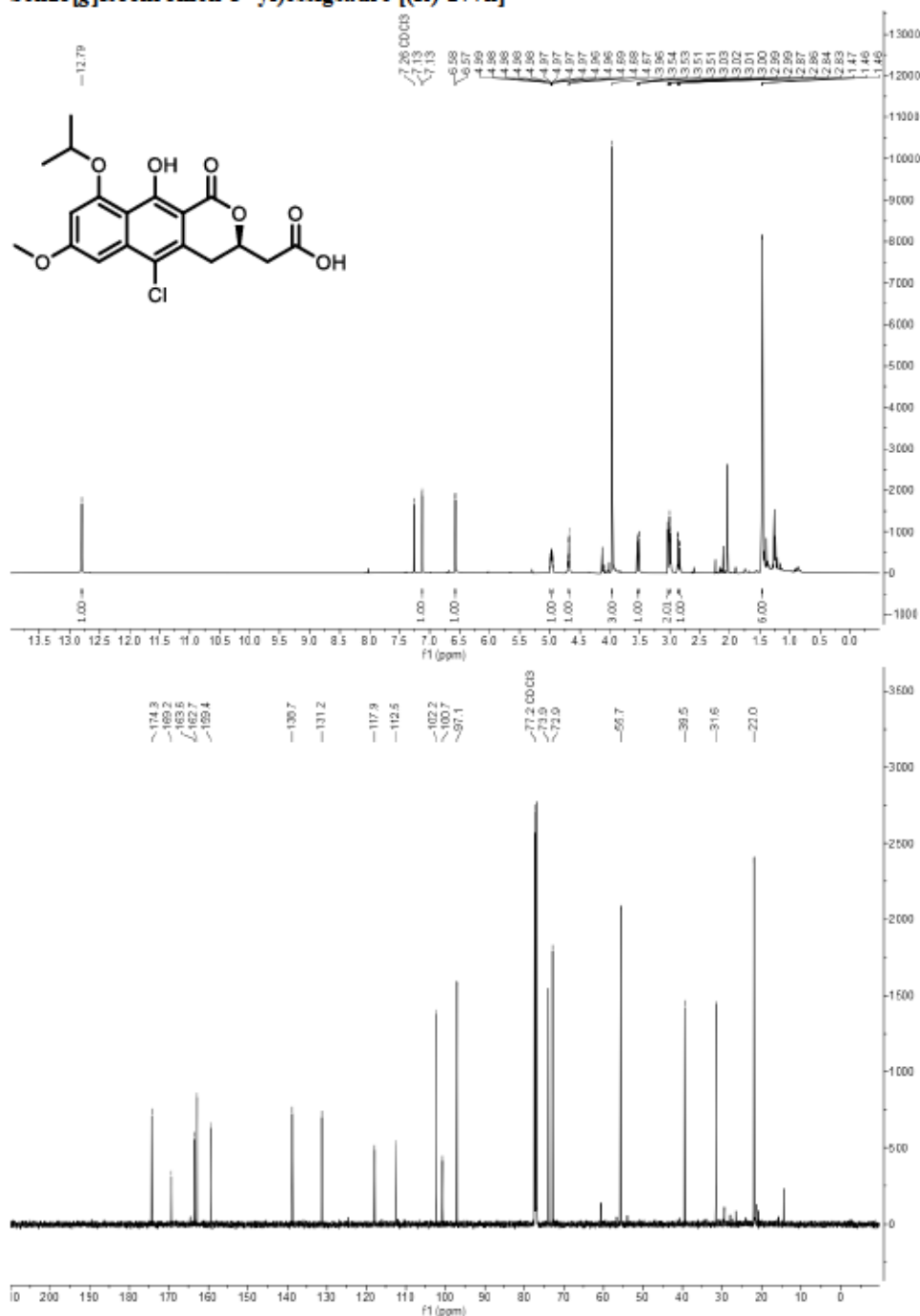


Abbildung 125: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von (R)-177h in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

(*R*)- und (*S*)-2-(10'-Hydroxy-7'-methoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3'-yl)essigsäure (semi-Viriditoxinsäure) [(*R*)-14 und (*S*)-14]

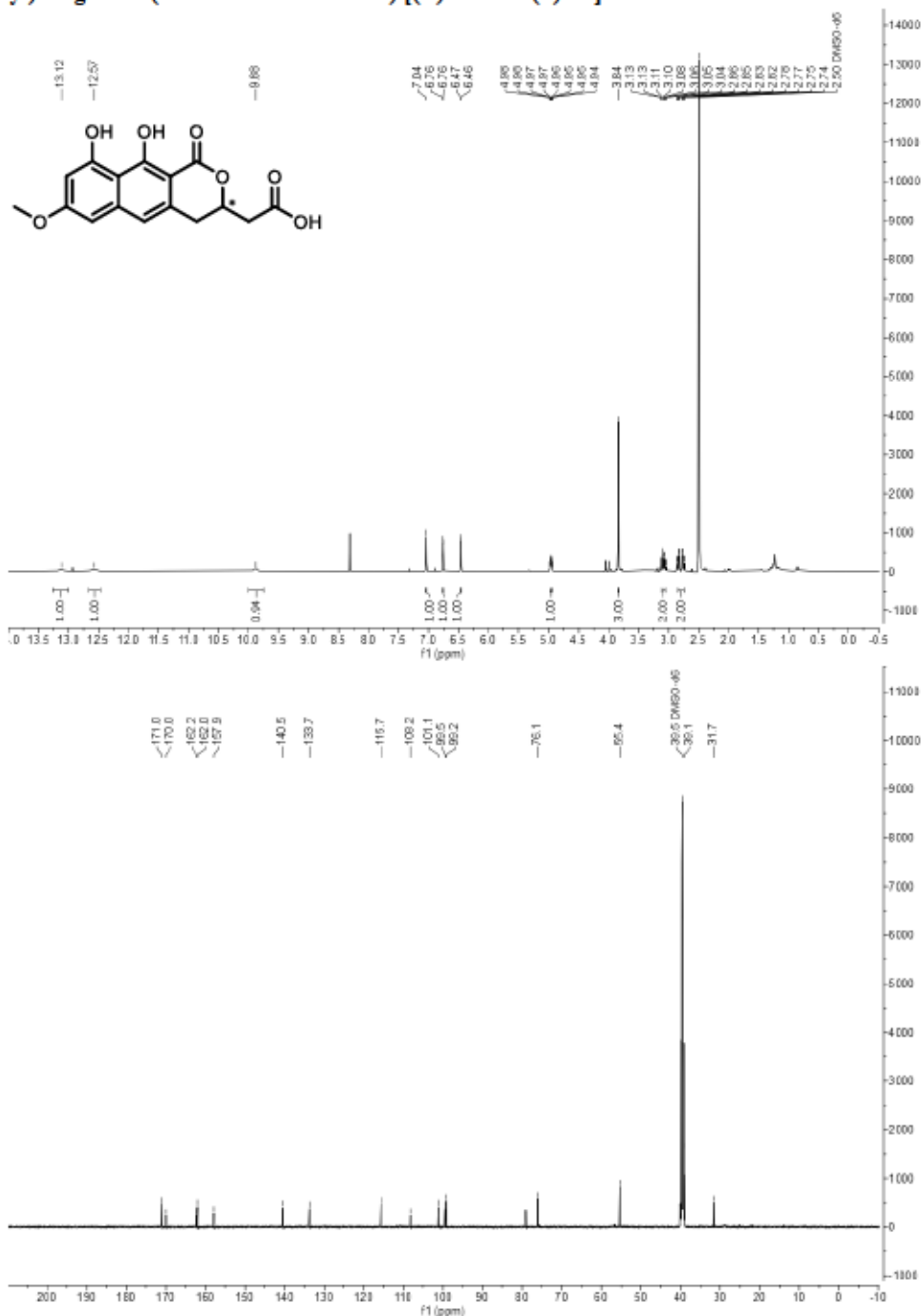


Abbildung 126: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 14 in DMSO-*d*₆ (600 MHz/151 MHz).

rac-2-(10''-Hydroxy-7''-dimethoxy-1''-oxo-3'',4''-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3''-yl)essigsäuremethylester (*rac*-121i)

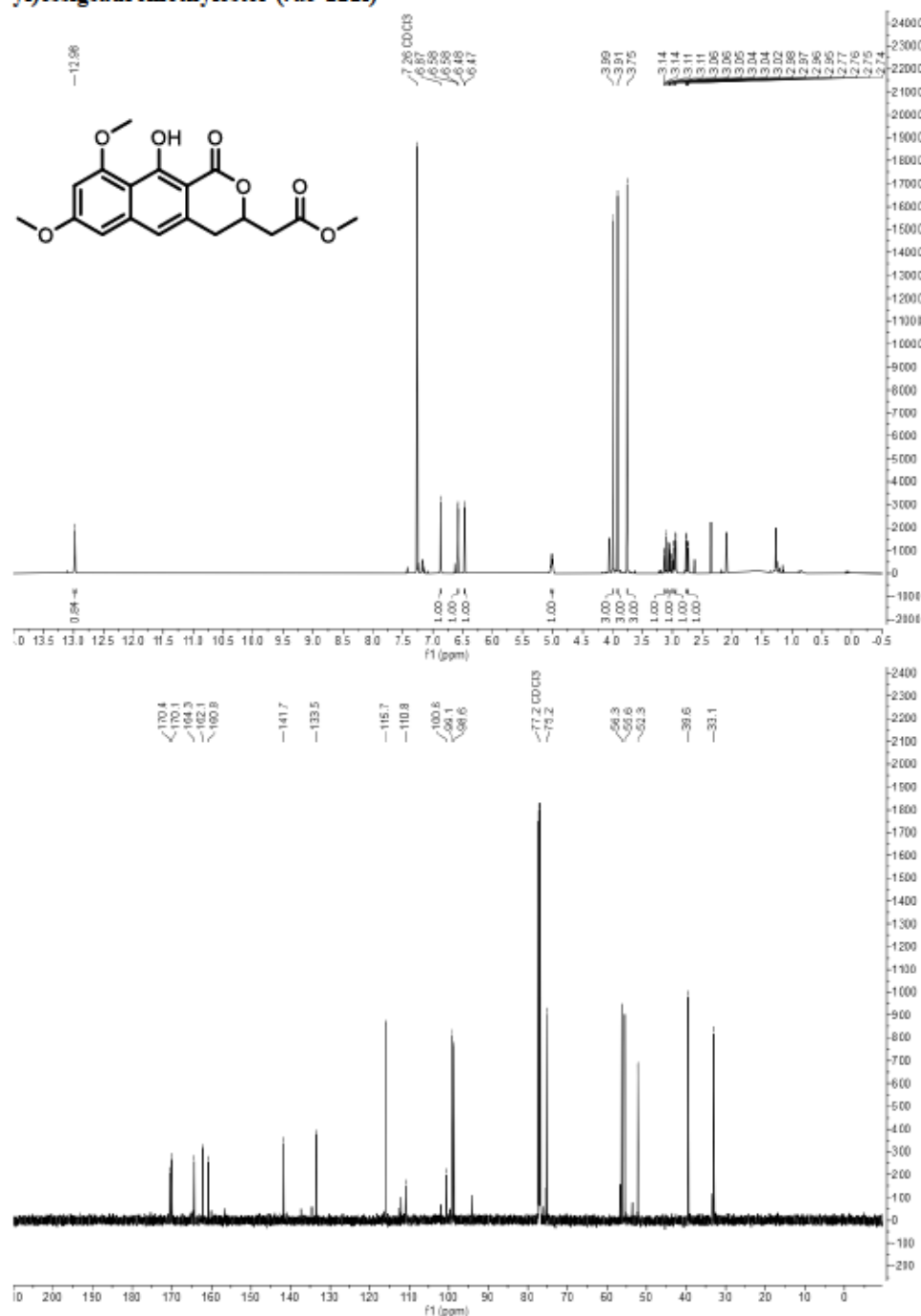


Abbildung 127: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von *rac*-121i in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

rac-, (*R*)- und (*S*)-2-(9'',10''-dihydroxy-7''-methoxy-1''-oxo-3'',4''-dihydro-1*H*-benzo[*g*]isochromen-3''-yl)essigsäuremethylester (semi-Viriditoxin) [*rac*-13, (*R*)-13 und (*S*)-13]

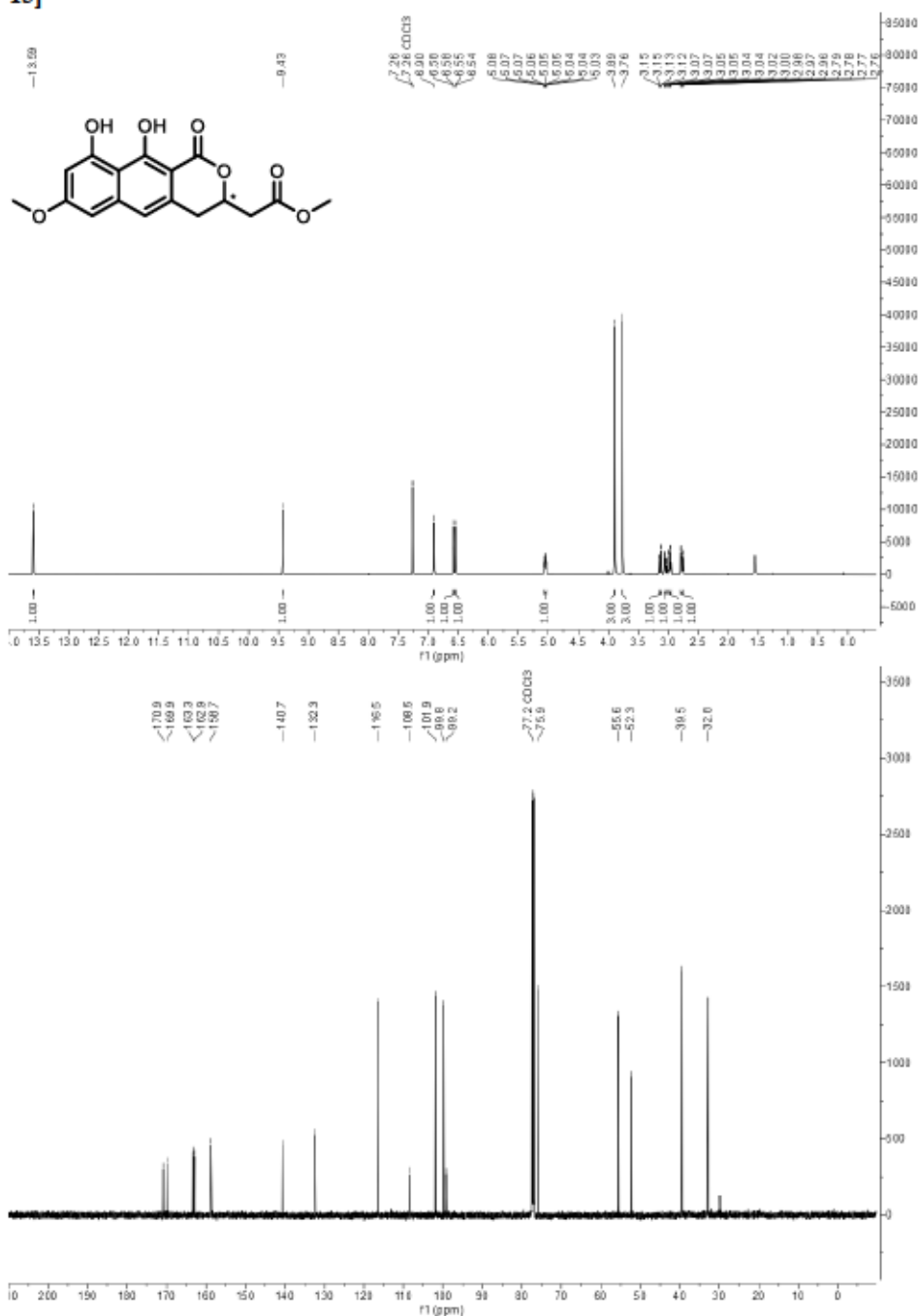


Abbildung 128: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 13 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

3-(10'-Hydroxy-7',9'-dimethoxy-1'-oxo-3',4',4'a,5'-tetrahydro-1H-benzo[g]isochromen-6'-yl)-4,6-dimethoxy-2-methylbenzoesäurephenylester (182)

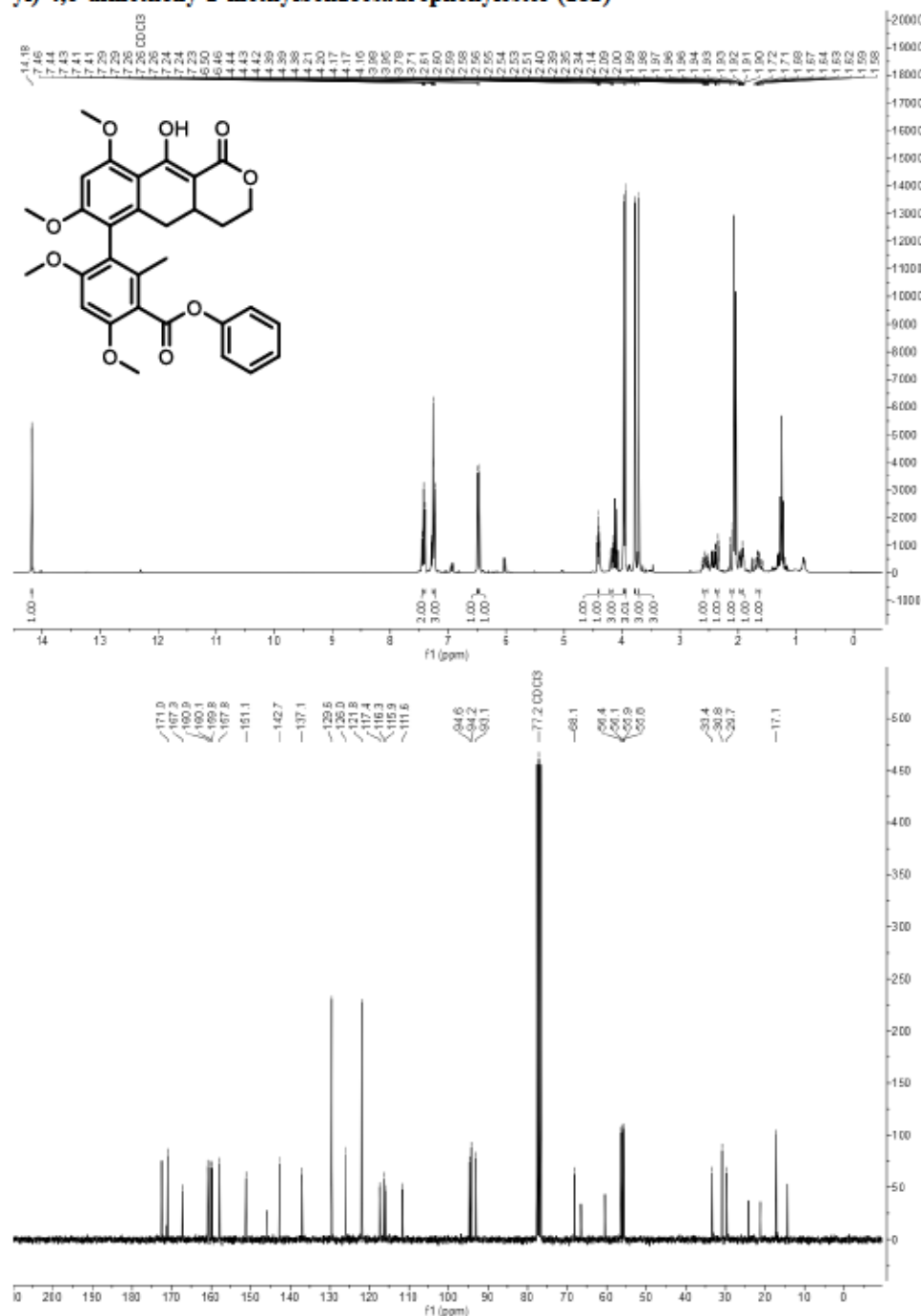


Abbildung 129: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 182 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

3-(10'-Hydroxy-7',9'-dimethoxy-1'-oxo-3',4'-dihydro-1H-benzo[g]isochromen-6'-yl)-4,6-dimethoxy-2-methylbenzoesäurephenylester (183)

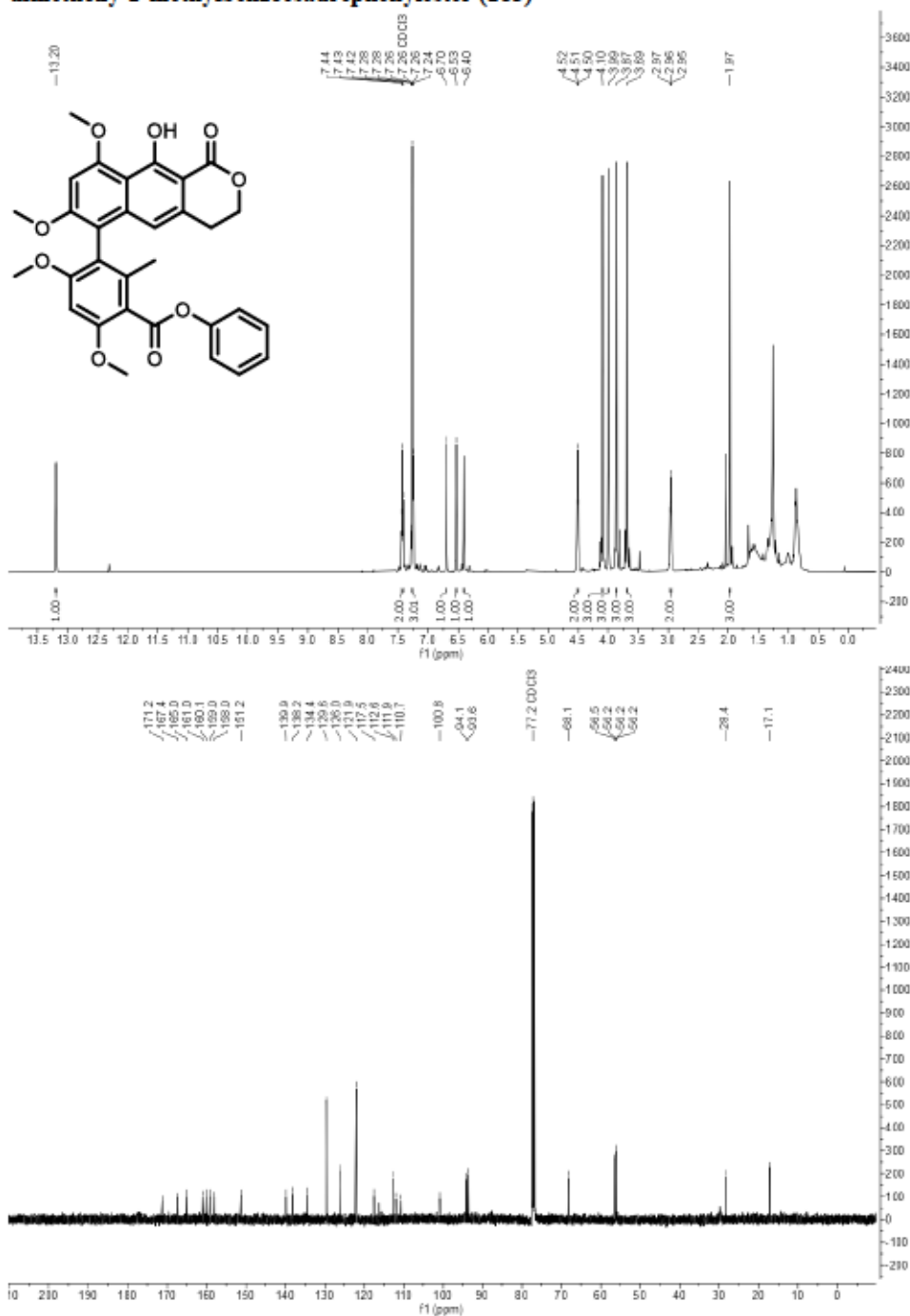


Abbildung 130: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum von 183 in CDCl₃ (600 MHz/151 MHz).

11. ERKLÄRUNG

Ich versichere von Eides Statt, dass die Dissertation von mit selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Düsseldorf, den 07.08.2025

12. DANKSAGUNG

Am Ende meiner Dissertation möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich noch bei einigen Menschen aus tiefstem Herzen zu bedanken. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuallererst möchte ich mich bei Prof. Dr. *Jörg Pietruszka* bedanken. Danke, dass du mir dein Vertrauen geschenkt und mir diese Promotion ermöglicht hast. Danke für dieses spannende und herausfordernde Promotionsprojekt, welches mich das ein oder andere Mal auch durchaus an den Rand der Verzweiflung gebracht hat. Danke, dass du mir diesen Freiraum bei der Bearbeitung meines Promotionsthemas gelassen hast. Danke, dass du immer ein offenes Ohr für mich hattest und mich immer unterstützt hast. Wie du es zu Beginn versprochen hast stand deine Tür tatsächlich immer offen. Danke für diese schöne Zeit, in der ich sowohl fachlich auch als menschlich sehr viel lernen und mich weiterentwickeln durfte. Ich kehre immer wieder gerne ans IBOC zurück.

Bei Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* möchte ich mich für die bereitwillige Übernahme des Korreferates bedanken.

Als nächstes möchte ich mich bei Prof. Dr. *Udo Nubbemeyer* bedanken. Danke, dass du mir während meiner Bachelor- und Masterarbeit beigebracht hast, was es heißt wissenschaftlich zu arbeiten. Danke, dass du in mir die Begeisterung für die Natur- und Wirkstoffsynthese geweckt hast. Danke, dass du immer an mich geglaubt hast. Danke, dass du, als eine Promotion bei dir nicht möglich war, den Kontakt zu Jörg hergestellt hast und somit diese Promotion überhaupt möglich gemacht hast.

Ein besonderer Dank gilt meinen Kooperationspartnern Prof. Dr. *Sebastian Wesselborg*, *Laura Schmitt* und *Ilka Lechtenberg*. Danke, für die gute Zusammenarbeit. Danke, dass ihr all meine Verbindungen auf ihre biologische Aktivität untersucht habt.

Ein großer Dank gilt *Nadiia Pozhydaieva*, *Alexandra Stan* und *Sascha Malaczynski* dafür, dass ich euch während eurer Bachelorarbeit bzw. eurem NatSy-Modul betreuen durfte. Danke, dass ihr mich in dieser Zeit tatkräftig dabei unterstützt habt meine Dissertation weiter voranzutreiben.

Dem gesamten Team IBOC danke ich für diese unvergleichliche und unvergessliche Zeit. Danke, dass ihr mich so gut aufgenommen habt. Ich werde euch für immer in Erinnerung halten. DANKE: *Christina Albrecht*, *Diana Amariei*, *Tillman Bartz*, *Benedikt Baumer*, *Matthias Bleser*, *Lisa Böhmer*, *Hannah Braß*, *Benjamin Chapple*, *Thomas Classen*, *Till Drennhaus*, *Sedef Eyeoglu*, *Alexander Fejzagic*, *Teresa Friedrichs*, *Ruth Ganardi*, *Jan Gebauer*, *Monika Gehsing*, *Rainer Goldbaum*, *Julian Greb*, *Mona Haase*, *Marc Hayes*, *Birgit Henßen*, *Julia Hindges*, *Fabian Hogenkamp*, *Martina Holz*, *Lea Hoppe*, *Nikolai Huwa*, *Hannah Kerkenpaß*, *Andreas Klein*, *Moritz Klischen*, *Irene Küberl*, *Ceyda Kumru*, *Alexandra Leyens*, *Marvin Mantel*, *Patrick Marx*, *Sonja Meyer zu Berstenhorst*, *Sebastian Myllek*, *Vera Ophoven*, *Bea Paschold*, *Cornelius Pawlowsky*, *Jörg Pietruszka*, *Simon Przetak*, *Marcel Schatton*, *Max Schlammkow*, *Pascal Schneider*, *Dennis Schröder*, *Philipp Sowa*, *Nina Stadler*, *Patrick Ulrich*, *Martin Wäscher*, *Tim Moritz Weber*, *Jasmin Wloka* und *Cindy Zimmermann*.

An einige von euch würde ich nun gerne noch ein paar persönliche Worte des Dankes richten.

Danke *Tim Moritz*, dass du dir die Zeit genommen hast sowohl meine Dissertation als auch meine Publikation im Vorfeld zu lesen, zu korrigieren und zu verbessern. Danke für deine Unterstützung und den stets produktiven und zielführenden Austausch.

Danke *Ruth, Julian und Marvin*, dass ihr mir eure Produkte überlassen habt um diese für meine Forschung zu verwenden.

Danke *Ruth, Julian, Marvin und Fabian* für unsere zahlreichen Diskussionen, eure guten Ideen (hier besonders *Julian* danke für die Idee der *Ghosez-Cyclisierung*) und eure nützlichen Tipps.

Danke *Birgit*, dass du für mich die GC- und HPLC-Analytik übernommen und am Ende dafür gesorgt hast, dass ich die Naturstoffe ohne Verunreinigungen in die Testung geben konnte und eine saubere Analytik hatte.

Danke *Alex und Jan* für eure gute Laune und das Kummerkasten-Labor 205, indem ich regelmäßig zu Besuch war und euch mein Leid klagen durfte.

Danke *Alexandra, Christina, Cindy, Jasmin, Lea, Nina, Teresa, Ben, Patrick U. und Simon* für eure Freundschaft. Danke, dass ihr immer ein offenes Ohr für mich hattet. Danke für die vielen schönen Gespräche die wir hatten, sowohl fachlich als auch privat. Danke für den Spaß den wir gemeinsam hatten. Danke, dass ihr den Laboralltag leichter gemacht habt und mich immer wieder zum Lachen gebracht habt.

Danke *Tom* für jede kritische Frage, die du gestellt hast. Danke, dass ich an deinen Lehrveranstaltungen teilnehmen und von dir lernen durfte. Danke für das Quali-Modul, welches mit Sicherheit dazu beigetragen hat, dass diese Dissertation nun so aussieht wie sie aussieht.

Danke *Bea, Birgit, Erik, Moni, Rainer und Vera* eure liebevolle Art. Danke, dass auf euch immer Verlass ist und ihr mich unterstützt habt wo auch immer ihr konntet, sei es bei der Analytik, Bestellungen oder organisatorischen Angelegenheiten.

Unterstützung bekam ich jedoch nicht nur aus dem Institut, sondern auch von Freunden außerhalb des Instituts. Freunden die mit Wissenschaft und Chemie nichts zu tun haben und trotzdem immer für mich da waren, mich immer unterstützt haben, Verständnis für mich hatten und mich immer wieder aufgebaut haben, wenn dies nötig war.

Danke *Bernie*, dass du für mich in Jülich/Düsseldorf ein Stück Heimat bist. Vor allem in der Coronazeit habe ich dich mehr gesehen als meine Familie und du hast mich in dieser Zeit einfach immer wieder aufgebaut und an mich geglaubt. Danke für deine fast schon jahrzehntelange Freundschaft.

Danke *Luis* für deine Motivationsreden und dafür, dass du so ein gutes schlechtes Gewissen bist.

Zu guter Letzt möchte ich den Menschen aus tiefstem Herzen danken, die mir das alles hier ermöglicht haben. Meiner Familie. Ohne euch wäre ich nicht diejenige die ich bin und würde jetzt nicht dort stehen wo ich stehe. Danke für euren Rückhalt.

Danke *Mama und Papa*, dass ihr immer an mich geglaubt habt, mir mein Studium ermöglicht habt, mich immer unterstützt habt und mich meinen Weg gehen lassen habt.

Danke *Felix, Sissi und Romy* bei euch habe ich immer Ablenkung gefunden und die Promotion war kein großes Thema, was auch mal eine echt angenehme Abwechslung war.

Danke *Oma*, dass du mich immer unterstützt hast. Danke, dass du mir am Telefon immer zugehört hast und dich dafür interessiert hast und versucht hast zu verstehen was ich da so den lieben langen Tag mache.

Danke *Opa*. Du hast das hier alles leider nicht mehr mitbekommen, aber ich weiß genau, dass du mir immer von oben zuschaust und wie stolz du auf dein kleines Mädchen bist.

Und nun würde ich gerne meine Dissertation mit einem letzten Wort abschließen.

DANKE!

Band 43

**Über tetraolbasierte Allylboronsäureester und deren Potential
in der stereoselektiven Synthese**

P. Ullrich (2022), xii, 324 pp
ISBN: 978-3-95806-618-2

Band 44

**Design, Synthese und Charakterisierung neuartiger *photocaged compounds* –
Optimierte Werkzeuge zur Etablierung wellenlängenselektiver Genexpression**

F. Hogenkamp (2022), V, 456 pp
ISBN: 978-3-95806-637-3

Band 45

**Charakterisierung von Methyltransferasen zur enantioselektiven Synthese
von Hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indol basierten Naturstoffen**

P. Schneider (2023), x, 315 pp
ISBN: 978-3-95806-690-8

Band 46

**Untersuchungen zu enzymatischen Halogenierungsreaktionen in
der organischen Synthese**

A. V. Fejzagić (2023), XI, 264 pp
ISBN: 978-3-95806-728-8

Band 47

Biochemische Charakterisierung von modularen dirigierenden Proteinen

N. Huwa (2024), X, 235 pp
ISBN: 978-3-95806-745-5

Band 48

**Immobilisierte Enzyme und Kofaktor-Regenerierung in der kontinuierlichen
Durchflusssynthese**

B. Baumer (2024), XVIII, 231 pp
ISBN: 978-3-95806-783-7

Band 49

**Biaryl-based natural products as structural motif for pharmaceutically relevant
compounds**

M. K. T. Klischan (2025), V, 657 pp
ISBN: 978-3-95806-801-8

Band 50

Flavin-abhängige Halogenasen zur Derivatisierung von Naturstoffen

J. Gebauer (2025), XXIV, 321 pp
ISBN: 978-3-95806-850-6

Band 51

Lipase-catalyzed kinetic resolution: Synthesis and application of axially chiral biphenols

R. C. Ganardi (2025), 423 pp
ISBN: 978-3-95806-854-4

Band 52

Application of C3-methyltransferases for natural product synthesis

M. Haase (2025), 432 pp
ISBN: 978-3-95806-862-9

Band 53

Optimierende Untersuchung von Acetaldehydabhängigen Aldolasen und deren Anwendung in der organischen Synthese

J. Hindges (2025), 211 pp
ISBN: 978-3-95806-865-0

Band 54

Indole C-methyltransferases – creating an efficient platform for the enantioselective methylation of bioactive compounds

D.-A. Amariei (2026), 339 pp
ISBN: 978-3-95806-881-0

Band 55

Indolderivate in der Synthese von naturstoffinspirierten Wirkstoffen

M. Schatton (2026), XV, 423 pp
ISBN: 978-3-95806-930-5 (Print)
ISBN: 978-3-95806-931-2 (E-Book)

Band 56

Total Synthesis of Clickable Natural Product Derivatives and Manufacturing of Conjugates for Target-Specific Application of Potential Drugs

T. M. Weber (2026), XVIII, 567 pp
ISBN: 978-3-95806-964-0 (Print)
ISBN: 978-3-95806-965-7 (E-Book)

Band 57

Synthese von Naphthopyranonen als potenzielle Wirkstoffkandidaten

F. Weber (2026), 275, YYY pp
ISBN: 978-3-95806-974-9 (Print)
ISBN: 978-3-95806-975-6 (E-Book)

Naturstoffe besitzen oft ein enormes pharmakologisches Potenzial, sind jedoch aus natürlichen Quellen nur schwer zugänglich. Diese Arbeit widmet sich der Entwicklung effizienter Synthesestrategien für monomere und dimere Naphthopyranone – einer Stoffklasse, zu der auch das biologisch aktive Viriditoxin gehört.

Im Mittelpunkt stehen die Synthese der Naturstoffe semi-Viriditoxin und semi-Viriditoxinsäure sowie die Entwicklung verschiedener Zugangswege zu ihren Schlüsselbausteinen. Drei unterschiedliche Synthesestrategien werden untersucht und hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit bewertet. Darüber hinaus werden neue Derivate und Dimere hergestellt, um den Einfluss ihrer molekularen Struktur auf die biologische Wirkung zu erforschen.

Die abschließenden biologischen Untersuchungen zeigen eindrucksvoll, dass nur die dimeren Naphthopyranone eine zytotoxische und apoptotische Wirkung entfalten, während die entsprechenden Monomere keine Aktivität zeigen. Die vorliegende Arbeit liefert damit nicht nur neue synthetische Zugänge zu einer bedeutenden Naturstoffklasse, sondern auch wertvolle Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen molekularer Struktur und biologischer Funktion.