

# **Studien zur Totalsynthese von Monilicin und strukturverwandten Naturstoffen**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

**Christoph Wink**

geboren in Frankfurt am Main

Mainz, August 2015

---

Erster Gutachter:

Zweiter Gutachter:

Fachnahes Mitglied der Prüfungskommission :

Datum der Verteidigung:

10. November 2015



*Für meine ganze Familie*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b> .....	<b>- 8 -</b>
<b>1.1</b>	<b>Monilicin und isolierte Derivate</b> .....	<b>- 9 -</b>
1.1.1	Der Schlauchpilz <i>Monilinia fructicola</i> .....	- 9 -
1.1.2	Chlor- und Brommonilicin und deren Biosynthese .....	- 10 -
<b>1.2.</b>	<b>Chromone und deren Synthesemöglichkeiten</b> .....	<b>- 13 -</b>
1.2.1	Natürliche vorkommende und/oder biologisch aktive Chromone .....	- 15 -
1.2.2	Synthesemöglichkeiten von Chromonderivaten .....	- 20 -
<b>1.3</b>	<b>Ausgewählte Synthesemöglichkeiten zum Aufbau von Laktonen</b> .....	<b>- 24 -</b>
<b>2</b>	<b><i>Aufgabenstellung</i></b> .....	<b>- 30 -</b>
<b>3</b>	<b><i>Ergebnisse und Diskussion</i></b> .....	<b>- 31 -</b>
<b>3.1</b>	<b>Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von Monilicin</b> .....	<b>- 31 -</b>
3.1.1	Einführung der Doppelbindung nach der Laktonisierung (Retrosynthesewege A und B).....	- 31 -
3.1.1.1	Retrosyntheseweg A .....	- 31 -
3.1.1.2	Retrosyntheseweg B .....	- 33 -
3.1.2	Einführung der Doppelbindung vor der Laktonisierung (Retrosyntheseweg C).....	- 34 -
<b>3.2</b>	<b>Aufbau des Chromon-Grundgerüsts</b> .....	<b>- 35 -</b>
3.2.1	Synthese der Basisverbindung 2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon .....	- 35 -
3.2.2	Synthese der funktionalisierten Chromongerüste mittels <i>Baker-Venkataraman</i> - Umlagerung .....	- 36 -
3.2.3	Synthese der funktionalisierten Chromone <b>69</b> und <b>82</b> mittels Aldolreaktion .....	- 43 -
<b>3.3</b>	<b>Beschreibung und Diskussion des Syntheseweges A</b> .....	<b>- 45 -</b>
3.3.1	Regioselektive Iodierung von Verbindung <b>69</b> in 3-Position .....	- 45 -
3.3.2	Funktionalisierung des Iodchromons <b>71</b> über <i>Stille</i> -Kupplung.....	- 46 -
3.3.3	Versuche zum 7-Ring-Aufbau über Halo- bzw. Phenylselenolaktonisierung.....	- 48 -
3.3.4	Einführung der 1,2-Diolfunktion in Verbindung <b>72</b> mittels Dihydroxylierung .....	- 54 -
3.3.4.1	Synthese von (±)-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7- methylchromon ((±)- <b>73</b> ) .....	- 55 -
3.3.4.2	Enantioselektive Synthese von ( <i>S</i> )-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxy- carbonylethyl)-7-methylchromon (( <i>S</i> )- <b>73</b> ).....	- 57 -
3.3.5	Synthese des ε-Laktons (±)- <b>75</b> .....	- 58 -
3.3.5.1	Versuche über intramolekulare Umesterung.....	- 58 -
3.3.5.2	Hydrolyse des Methylesters zur freien Säure (±)- <b>74</b> .....	- 60 -
3.3.5.3	Weitere Laktonisierungsversuche ausgehend von (±)- <b>74</b> .....	- 61 -

3.3.5.4	Synthese von Verbindung ( $\pm$ )-75 mittels <i>Steglich</i> -Laktonisierung .....	- 63 -
3.3.5.5	Stereospezifische Synthese von Verbindung ( <i>S</i> )-75 .....	- 66 -
3.3.6	Oxidation der primären Alkoholgruppe im Lakton ( $\pm$ )-75 .....	- 68 -
3.3.6.1	Oxidationsversuche mit Modellsubstanzen .....	- 69 -
3.3.6.2	Einsatz hypervalenter Iodverbindungen .....	- 71 -
3.3.6.3	<i>Swern</i> - bzw. <i>Parikh-Doering</i> -Oxidation .....	- 72 -
3.3.6.4	Übergangsmetall-induzierte Oxidationen .....	- 73 -
3.3.6.5	TEMPO-vermittelte Oxidationen .....	- 76 -
3.3.6.6	TEMPO/DAIB (PIFA)-Oxidationssystem .....	- 76 -
3.3.6.7	Oxidationsversuche mit den offenkettigen Diolverbindungen ( $\pm$ )-73 und ( $\pm$ )-74 .....	- 84 -
3.3.6.8	Erklärungsversuche für das gefundene Oxidationsverhalten .....	- 86 -
3.3.6.9	Veränderungen im aromatischen Ring und deren Einfluss auf die Oxidierbarkeit .....	- 89 -
3.3.7	Synthese von ( $\pm$ )-Dihydromonilicin (( $\pm$ )-80) .....	- 91 -
3.3.8	Versuche zur Einführung der Doppelbindung in das $\epsilon$ -Lakton ( $\pm$ )-80 .....	- 95 -
3.3.8.1	Eliminierung auf Basis der aciden Wasserstoffatome .....	- 95 -
3.3.8.2	Eliminierung unter Verwendung eines dibromhaltigen Vorläufermoleküls .....	- 98 -
<b>3.4</b>	<b>Beschreibung und Diskussion des Syntheseweges B und Totalsynthese von Oxalicumon C .....</b>	<b>- 101 -</b>
3.4.1	Glykolspaltung von Verbindung ( $\pm$ )-73 .....	- 102 -
3.4.2	Cyanhydrinsynthese und Hydrolyse zur Dicarbonsäure ( $\pm$ )-78 .....	- 104 -
3.4.3	Laktonisierung zum ( $\pm$ )-Dihydromonilicin (( $\pm$ )-80) .....	- 105 -
3.4.4	Totalsynthese von ( $\pm$ )-Oxalicumon C und Aufklärung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes .....	- 111 -
<b>3.5</b>	<b>Beschreibung und Diskussion des Syntheseweges C .....</b>	<b>- 118 -</b>
3.5.1	Synthese von 2-Formyl-5-hydroxy-3-iod-7-methylchromon ( <b>84</b> ) .....	- 118 -
3.5.2	Synthese von 2-Formyl-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon ( <b>85</b> ) .....	- 119 -
3.5.3	Funktionalisierung von Verbindung <b>85</b> durch Dihydroxylierung .....	- 119 -
3.5.4	Funktionalisierung von Verbindung <b>85</b> durch <i>Still-Gennari</i> -Olefinierung .....	- 120 -
3.5.5	Versuche zur Darstellung des Chromonderivates <b>86</b> über die <i>Stille</i> -Kupplung .....	- 122 -
3.5.6	Dihydroxylierung der Chromone <b>86</b> und <b>141</b> an der Vinylgruppe .....	- 123 -
<b>4</b>	<b><i>Biologische Aktivität einiger synthetisierter Chromonderivate</i> .....</b>	<b>- 128 -</b>
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i> .....</b>	<b>- 132 -</b>
<b>6</b>	<b><i>Ausblick</i> .....</b>	<b>- 136 -</b>
<b>7</b>	<b><i>Experimenteller Teil</i> .....</b>	<b>- 140 -</b>
<b>7.1</b>	<b>Allgemeine Angaben .....</b>	<b>- 140 -</b>
<b>7.2</b>	<b>Synthesvorschriften der dargestellten Verbindungen .....</b>	<b>- 146 -</b>
7.2.1	2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon ( <b>68</b> ) .....	- 146 -

## Inhaltsverzeichnis

7.2.2	2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon ( <b>69</b> )	- 147 -
7.2.3	5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon ( <b>70</b> )	- 149 -
7.2.4	5-Hydroxy-3-iod-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon ( <b>71</b> )	- 150 -
7.2.5	5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methyl-3-vinylchromon ( <b>72</b> )	- 152 -
7.2.6	3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon ( <b>73</b> )	- 153 -
7.2.7	2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon ( <b>74</b> )	- 156 -
7.2.8	1 <i>H</i> -4,5-Dihydro-10-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-8-methylloxepino[4,3- <i>b</i> ]chromo- 3,11-dion ( <b>75</b> )	- 158 -
7.2.9	(±)-Dihydromonilicinsäure ( <b>79</b> )	- 160 -
7.2.10	(±)-Dihydromonilicin ( <b>80</b> )	- 161 -
7.2.11	2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-3-iod-7-methylchromon ( <b>161</b> )	- 162 -
7.2.12	2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon ( <b>117</b> )	- 164 -
7.2.13	( <i>E</i> )-2-(2-Dibrommethyl-2-methoxycarbonylethenyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinyl- chromon ( <b>142</b> )	- 165 -
7.2.14	5-Hydroxy-3-(3-methoxycarbonyl-1-oxo-propyl)-7-methylchromon ( <b>149</b> )	- 167 -
7.2.15	2-(2-Carboxyethyl)-3-formyl-5-hydroxy-7-methylchromon ( <b>150</b> )	- 168 -
7.2.16	1,3-Di- <i>H</i> -1-((1-Carboxymethyl)-methyl)-3-(1-hydroxymethyl)-5-hydroxy-7-methyl- furano[3,4, <i>b</i> ]chromon ( <b>158</b> )	- 169 -
7.2.17	( <i>Z</i> )-2-(2-Carboxyethenyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon	- 171 -
7.2.18	3-Formyl-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon ( <b>76</b> )	- 172 -
7.2.19	(±)-3-(Cyano-hydroxymethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methyl- chromon ( <b>77</b> )	- 173 -
7.2.20	(±)-2-(2-Carboxyethyl)-3-(carboxyhydroxymethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon ( <b>78</b> )	- 174 -
7.2.21	(±)-5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-3-((1-methoxycarbonyl-1-hydroxy)-methyl)-7- methylchromon ((±)-Oxalicumon C, <b>39</b> )	- 176 -
7.2.22	2-Formyl-5-hydroxy-3-iod-7-methylchromon ( <b>84</b> )	- 177 -
7.2.23	3,7-Dimethyl-2-formyl-5-hydroxychromon ( <b>160</b> )	- 179 -
7.2.24	(±)-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,7-dimethyl-5-hydroxychromon	- 180 -
7.2.25	2,7-Dimethyl-5-hydroxy-3-vinylchromon	- 181 -
7.2.26	(±)-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-2,7-dimethyl-5-hydroxychromon	- 183 -
7.2.27	( <i>E</i> )-5-Hydroxy-2-(-2-methoxycarbonylethenyl)-7-methyl-3-vinylchromon ( <b>141</b> )	- 184 -
7.2.28	( <i>Z</i> )-5-Hydroxy-2-(-2-methoxycarbonylethenyl)-7-methyl-3-vinylchromon ( <b>86</b> )	- 188 -
7.2.29	( <i>E</i> )-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-2-(2-methoxycarbonylethenyl)-5-hydroxy-7-methyl- chromon ( <b>145</b> )	- 189 -
7.2.30	2-Formyl-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon ( <b>85</b> )	- 191 -
7.2.31	2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-3,7-dimethylchromon ( <b>97</b> )	- 192 -
7.2.32	1 <i>H</i> ,3,4-Dihydro-1,4,6-trihydroxy-8-methyl-pyrano[3,4- <i>b</i> ]chromon ( <b>155b</b> )	- 194 -
7.2.33	5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-3,7-dimethylchromon	- 195 -
7.2.34	2-(2-Carboxyethyl)-3(3-carboxy-1-oxo-propyl)-5-hydroxy-7-methylchromon ( <b>102</b> )	- 197 -
7.2.35	5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-3-(3-methoxycarbonyl-1-oxo-propyl)-7-methyl- chromon ( <b>159</b> )	- 198 -



7.2.36	5-((1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy)-3-iod-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon ( <b>113</b> ).....	- 200 -
7.2.37	( <i>E</i> )-6,8-Dibrom-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyethenyl)-7-methylchromon ( <b>147</b> ) .....	- 201 -
7.2.38	(±)-2-(2-Benzoyloxycarbonylethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon .....	- 203 -
7.2.39	2-(2-Benzoyloxycarbonylethyl)-3-(formyl)-5-hydroxy-7-methylchromon .....	- 204 -
7.2.40	<i>trans</i> -2-(1,2-Dibrom-2-methoxycarbonylethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon ( <b>148</b> ).....	- 205 -
7.2.41	Bernsteinsäure-(2-acetyl-3-hydroxy-5-methylphenyl)-methylester ( <b>92</b> ) .....	- 207 -
7.2.42	Bernsteinsäure-(2-propionyl-3-hydroxy-5-methylphenyl)-methylester ( <b>93</b> ) .....	- 208 -
7.2.43	2-(2-Methoxycarbonylethyl)-7-methyl-5-(tris(1-methylethyl)silyl)oxy-3-vinylchromon .....	- 210 -
7.2.44	2-(2-Benzoyloxycarbonylethyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon ( <b>133</b> ).....	- 211 -
7.2.45	2-(2-Benzoyloxycarbonylethyl)-7-methyl-5-pivaloyloxy-3-vinylchromon ( <b>134</b> ) .....	- 213 -
7.2.46	(±)-2-(2-Benzoyloxycarbonylethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-7-methyl-5-pivaloyloxy-3-vinylchromon ( <b>135</b> ) .....	- 214 -
7.2.47	(±)-2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-7-methyl-5-pivaloyloxychromon ( <b>136</b> ) .....	- 216 -
7.2.48	(±)-1 <i>H</i> -4,5-Dihydro-1-(hydroxymethyl)-8-methyl-10-pivaloyloxepino[4,3- <i>b</i> ]chromen-3,11-dion ( <b>132</b> ) .....	- 217 -
7.2.49	(±)-6,8-Dibrom-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon ( <b>138</b> ).....	- 218 -
7.2.50	(±)-2-(2-Carboxyethyl)-6,8-dibrom-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon ( <b>139</b> ).....	- 220 -
7.2.51	2,6-Dihydroxy-4-methylpropiophenon ( <b>91</b> ) .....	- 221 -
7.2.52	2,6-Bis(trimethylsilyloxy)-4-methylpropiophenon .....	- 223 -
7.2.53	2,6-Bis((1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy)-4-methylpropiophenon .....	- 224 -
7.2.54	2,6-Bis((1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy)-4-methylacetophenon .....	- 225 -
7.2.55	5-Hydroxy-2,3,7-trimethylchromon ( <b>101</b> ) .....	- 227 -
7.2.56	5-Hydroxy-2,7-dimethylchromon ( <b>82</b> ) und 3-Acetyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchromon ( <b>103</b> ).....	- 228 -
7.2.57	5-Hydroxy-3-iod-2,7-dimethylchromon ( <b>83</b> ).....	- 231 -
7.2.58	((1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxymethyl)-tributylstannan ( <b>112</b> ) .....	- 232 -
7.2.59	<i>Jones</i> Reagenz.....	- 233 -
7.2.60	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) .....	- 233 -
<b>7.3</b>	<b>Strukturdaten zu den Röntgenstrukturanalysen der Einkristalle .....</b>	<b>- 235 -</b>
7.3.1	Molekülstruktur von (±)-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon ((±)- <b>73</b> ).....	- 235 -
7.3.2	Molekülstruktur von (±)-1 <i>H</i> -4,5-Dihydro-10-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-8-methyl-oxepino[4,3- <i>b</i> ]chromen-3,11-dion ((±)- <b>75</b> ).....	- 238 -
7.3.3	Molekülstruktur von 5-Hydroxy-3-(3-methoxycarbonyl-1-oxopropyl)-7-methylchromon ( <b>149</b> ) .....	- 241 -
7.3.4	Molekülstruktur von (±)-Dihydromonilicin ((±)- <b>80</b> ) .....	- 244 -
<b>8</b>	<b>Abkürzungen und Wendungen .....</b>	<b>- 247 -</b>

9 *Literaturverzeichnis*..... - 250 -

# 1 Einleitung

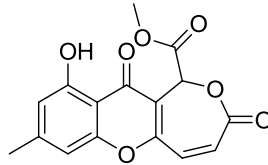
---

Eine ständig wachsende Weltbevölkerung und der gleichzeitig stattfindende Verlust an potenziellen Agrarflächen, z.B. durch Klimaveränderung und Bodenerosion, erfordern große Anstrengungen, um die Versorgung mit Nahrungsmitteln auch in Zukunft sicherzustellen.<sup>[1]</sup> Es ist deshalb besonders wichtig, die vorhandenen Anbauflächen durch effektive Anbautechniken und den Einsatz von wirkungsvollen Pflanzenschutzmitteln optimal zu nutzen. Aus diesem Grund kommen auch zunehmend mehr Pflanzenschutzmittel zum Einsatz, deren Leitstruktur auf Naturstoffen basiert.<sup>[1,2,3]</sup> Eine wichtige Rolle spielen hierbei die z.B. aus Pflanzen und Pilzen isolierten Sekundärmetaboliten. Diese Substanzen haben – im Gegensatz zu den chemischen Verbindungen des Primärstoffwechsels – keine essentielle Bedeutung für die Aufrechterhaltung wichtiger Lebensfunktionen des Organismus.<sup>[4,5]</sup> Sie dienen vielmehr beispielsweise als Abwehrstoffe (z.B. als Fraßschutz), Farbstoffe oder als Aromastoffe zur Anlockung von Insekten für die Bestäubung.<sup>[6]</sup> Untersuchungen an isolierten Sekundärmetaboliten zeigten aber auch, dass viele von ihnen antibakterielle, zytotoxische oder fungizide Wirkungen besitzen, was sie für die Medizin und den Pflanzenschutz zu interessanten Forschungsobjekten macht.<sup>[4]</sup> Die biologische Aktivität beruht oft auf neuartigen Wirkmechanismen, was gerade im modernen Pflanzenschutz eine Reihe von Vorteilen, wie z.B. geringere Resistenzbildung, höhere Selektivität und verbesserte biologische Abbaubarkeit, mit sich bringen kann.<sup>[3,7,8,9]</sup> Oftmals erleichtern diese Eigenschaften auch die behördliche Zulassung als Pflanzenschutzmittel.<sup>[9]</sup>

Eine Reihe von Sekundärmetaboliten aus Pilzen stellen gute Leitstrukturen zur Entwicklung neuartiger Fungizide dar.<sup>[8,10]</sup> So zeigte auch das aus einer Mutante des Pilzes *Monilinia fructicola* isolierte Chlormonilicin (**2**) fungizide Eigenschaften, wobei der Wirkmechanismus bisher aber noch nicht aufgeklärt wurde.<sup>[11]</sup> Der Grundkörper, das Monilicin (**1**), und seine Derivate stellen deshalb interessante Leitstrukturen für potenzielle mikrobiologisch wirksame Verbindungen dar. Da der totalsynthetische Zugang zu dieser Verbindungsklasse im Mittelpunkt dieser Arbeit steht, wird nachfolgend auf deren Bedeutung und Synthesemöglichkeiten näher eingegangen.

## 1.1 Monilicin und isolierte Derivate

Monilicin (**1**) gehört zur Verbindungsklasse der Oxepinochromone, einer bisher nur aus Pilzen und wenigen Pflanzen isolierten, relativ neuen Stoffgruppe der Naturstoffchemie.<sup>[12,13,14,15,16,17]</sup>



Monilicin (**1**)

Abbildung 1: Chemische Struktur von Monilicin (**1**).

Seine chemische Struktur besteht aus einem 5-Hydroxy-7-methylchromon-Grundgerüst, welches am Heterocyclus mit einem  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -ungesättigten  $\epsilon$ -Lakton anneliert ist. Durch den siebengliedrigen Laktonring unterscheidet sich **1** deutlich von allen bisher literaturbekannten Oxepinochromonen.<sup>[12,13,14,15,16,17]</sup> Seine Derivate Chlor- (**2**) und Brommonilicin (**3**) konnten aus einer Mutante des Pilzes *Monilinia fructicola* isoliert werden.<sup>[11]</sup> Allerdings ging die Quelle verloren, da es nicht mehr gelang, diese Mutante des Pilzes entsprechend zu induzieren.<sup>[18]</sup> Auch das Monilicin selbst konnte später weder aus Pilzen isoliert noch durch Totalsynthese dargestellt werden.

### 1.1.1 Der Schlauchpilz *Monilinia fructicola*

Die Gattung *Monilinia* gehört zu der Familie der *Ascomyceten* (Schlauchpilze).<sup>[19]</sup> Zu den *Ascomyceten* zählen viele Schimmel- und Hefepilze aber auch essbare Pilze wie zum Beispiel die Speise-Morchel (*Morchella esculenta*) und die schwarze Trüffel (*Tuber melanosporum*). Zu der Gattung *Monilinia* zählen im Wesentlichen die Arten *Monilinia fructicola*, *Monilinia fructigena* und *Monilinia laxa*.<sup>[20]</sup> Alle drei Spezies verursachen Pilzinfektionen an Blüten, Trieben und Früchten der meisten Kern- und Steinobstarten (z.B. Pfirsich, Pflaume, Kirsche, Nektarine, Aprikose, Apfel etc.).<sup>[20,21,22]</sup> Visuell lässt sich der Pilzbefall, z.B. bei wetterbedingt oder durch Insekten beschädigten Früchten, an dem charakteristischen weiß bis weißgrauen Konidienrasen erkennen (Abbildung 2).<sup>[20,21]</sup> Weltweit führt die durch die *Monilinia* Arten verursachte Fäulnis, sowohl bei heranreifenden als auch bei bereits geernteten Früchten, zu massiven Schäden im Obstanbau.<sup>[21]</sup>

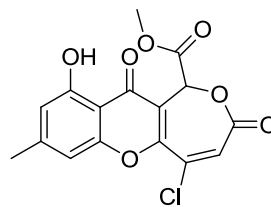


Abbildung 2: links: von *M. fructicola* befallener Pfirsich<sup>[21]</sup> rechts: von *M. fructicola* befallene Pflaumen<sup>[20]</sup>. Der Pilzbefall ist in Form eines weiß bis weißgrülichen Konidienrasens an der Oberfläche der Frucht zu erkennen.

In Europa kommen überwiegend die beiden Arten *M. fructigena* und *M. laxa* vor. Die wesentlich aggressivere Art *M. fructicola* ist hauptsächlich in Südamerika, Afrika, Australien und Neuseeland beheimatet.<sup>[21]</sup> Wobei aber seit 2001 *M. fructicola* vereinzelt auch in Frankreich, Spanien und der Tschechischen Republik nachgewiesen wurde.<sup>[21]</sup> *M. fructicola* kann sich nicht nur vegetativ durch Verteilung der Pilzsporen, sondern auch sexuell und bei wesentlich niedrigeren Temperaturen ausbreiten bzw. vermehren.<sup>[20,21,23]</sup> Diese Fähigkeiten führen zu einer schnelleren Anpassung an die Umgebung und haben außerdem eine höhere Resistenzbildung gegenüber Fungiziden zur Folge.<sup>[20,23]</sup>

### 1.1.2 Chlor- und Brommonilicin und deren Biosynthese

*Sassa et al.* publizierten 1985 die Isolierung und die strukturelle Aufklärung des Sekundärmetaboliten Chlormonilicin (**2**, Abbildung 3).<sup>[11,24]</sup> **2** wurde im Rahmen einer Studie zur Suche von Wachstumsselbstinhibitoren aus einer Mutante des Benomyl<sup>1</sup>-resistenten Stammes *Monilinia fructicola* isoliert.<sup>[11]</sup>



Chlormonilicin (**2**)

Abbildung 3: Chlormonilicin, isoliert aus *Monilinia fructicola*.

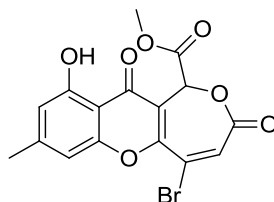
<sup>1</sup> Benomyl ist ein von der Firma DuPont 1968 auf den Markt gebrachtes Fungizid. Es kam allerdings schon in den 70er Jahren zu ersten Resistenzbildungen. Es verhindert den intrazellulären Transport sowie die Zellteilung.

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration wurde von *P. K.* während ihrer Dissertation in der Arbeitsgruppe von Herrn *Prof. Dr. S. R. W.* mittels CD-Spektroskopie durchgeführt. Dabei konnte sie zeigen, dass es sich bei der biosynthetisch gewonnenen Verbindung um das (*S*)-Enantiomer handelt.<sup>[18]</sup> Mikrobiologische Untersuchungen zeigten, dass **2** eine fungizide Wirkung gegenüber verschiedenen Pilzarten aufweist, wobei die gegen die Pilze *Candida* sp. und *Trichophyton* sp. besonders stark ausgeprägt ist (Tabelle 1).<sup>[11]</sup> Außerdem besitzt **2** eine selbstinhibierende Wirkung auf das Wachstum der Hyphen des eigenen "Mutterpilzes" *M. fructicola*.<sup>[11]</sup>

**Tabelle 1:** Antimikrobielles Spektrum von Chlor- (**2**) und Brommonilicin (**3**), (MHK: Minimale Hemmkonzentration).<sup>[11,25]</sup>

Eintrag	Testorganismus	Chlormonilicin MHK (µg/mL)	Brommonilicin MHK (µg/mL)
1	<i>Staphylococcus aureus</i> 290P	50	>50
2	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	>100	>50
3	<i>Shigella flexneri</i> 2a	>100	>50
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1001	>100	>50
5	<i>Candida albicans</i> YU 1200	6,2	25
6	<i>Trichophyton asteroides</i>	1,5	6,2
7	<i>Trichophyton interdigitale</i>	3,1	6,2
8	<i>Trichophyton rubrum</i> IFO 5467	1,5	6,2

Im Jahre 1986 publizierten dann *Sassa et al.* auch die Isolierung und die Strukturaufklärung von Brommonilicin (**3**, Abbildung 4).<sup>[25]</sup>



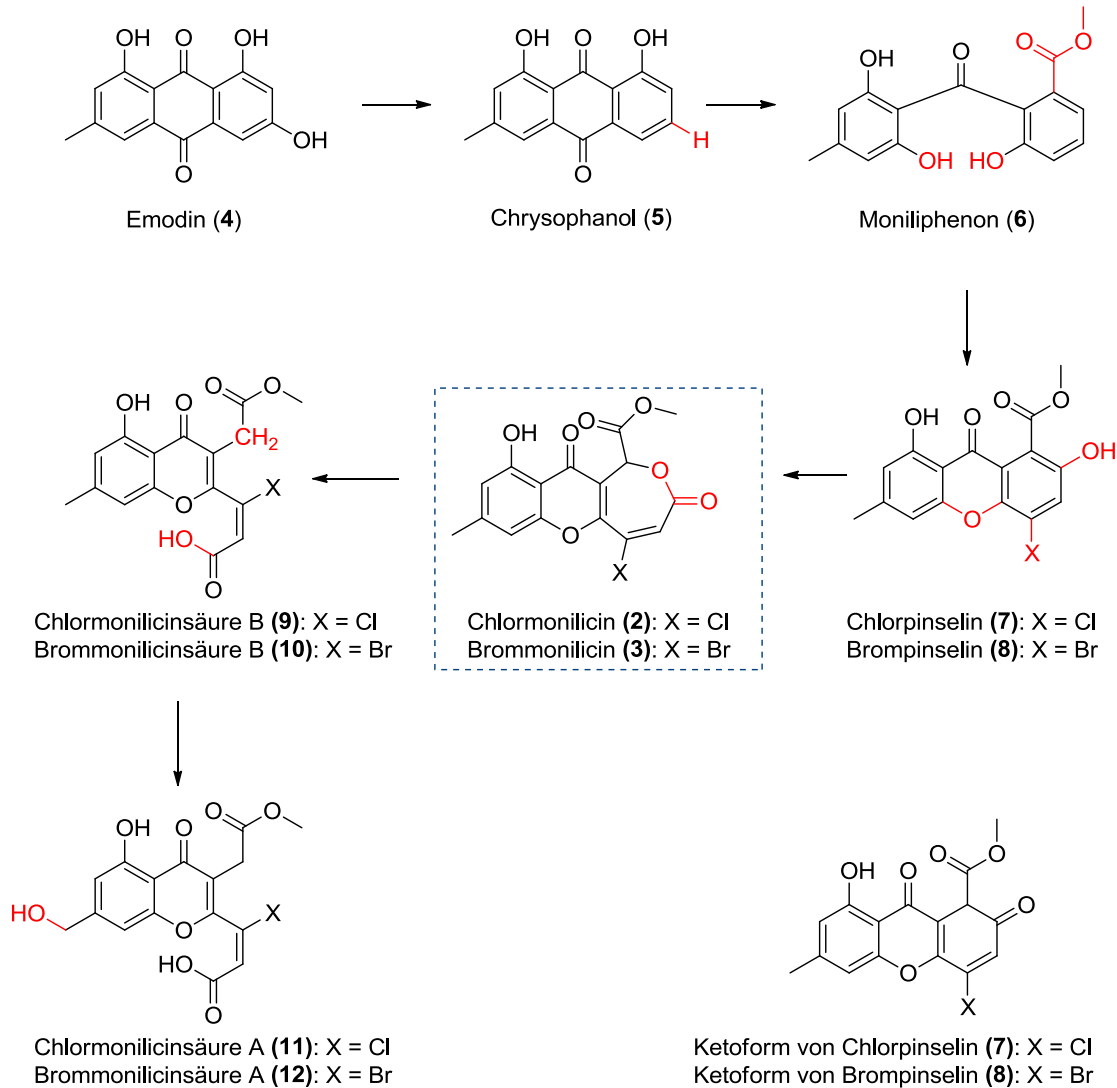
Brommonilicin (**3**)

**Abbildung 4:** Brommonilicin, isoliert aus *Monilinia fructicola*.

**3** konnte ebenfalls biosynthetisch aus der Mutante des Benomyl-resistenten Stammes *Monilinia fructicola* durch Inkubation in einem natriumbromidhaltigen Nährmedium gewonnen werden.<sup>[25]</sup> In mikrobiologischen Untersuchungen zeigte diese Verbindung

ebenfalls fungizide Wirkung gegenüber *Candida* sp. und *Trichophyton* sp. Allerdings ist diese Eigenschaft bei **3** etwa vierfach geringer ausgeprägt als bei **2** (Tabelle 1).<sup>[25]</sup>

Nach Isolierung und Strukturaufklärung weiterer Metaboliten aus dem Pilzstamm *M. fruticola* konnten *Sassa et al.*, durch Fütterungsexperimente mit den deuterierten Verbindungen (**4-8**), ein Schema mit den Grundzügen zur Biosynthese von Chlor- und Brommonilicin erarbeiten (Schema 1).<sup>[25,26,27,28,29]</sup> Das Anthrachinonderivat Emodin (**4**) wird durch eine formale Dehydroxylierung in Chrysophanol (**5**) überführt.<sup>[27]</sup> Durch eine oxidative Öffnung des Chinonringes, eine Hydroxylierung und eine Veresterung der bei dieser Reaktion erzeugten Carboxylgruppe zum Methylester, entsteht das Benzophenonderivat Moniliphenon (**6**).<sup>[27]</sup> Benzophenonderivate, wie zum Beispiel **6**, sind als Metaboliten von Pilzen eher eine Seltenheit.<sup>[27]</sup> Außerdem ist auch die metabolische Überführung von Anthrachinonen zu Benzophenonderivaten eine Besonderheit im pilzlichen Metabolismus.<sup>[27,30]</sup> Durch eine Kondensationsreaktion zum Aufbau der Xanthon-Einheit, eine Halogenierung und eine Hydroxylierung am carboxylierten Ring, gelangt man von **6** zu den beiden Xanthonderivaten Chlor-(**7**) und Brompinselin (**8**). Die Verbindungen **7** und **8** werden im Metabolismus sehr wahrscheinlich durch eine der *Baeyer-Villiger*-Oxidation ähnliche Reaktion über die entsprechende Ketoform (Schema 1) in Chlor- (**2**) und Brommonilicin (**3**) überführt.<sup>[25]</sup> Die Katabolisierungen von **2** und **3** zu den korrespondierenden Chlor- (**9**) und Brommonilicinsäuren B (**10**) verlaufen über eine etwas ungewöhnliche reduktive Öffnung des Laktons.<sup>[28]</sup> Eine Oxidation der phenolischen Methylgruppe zur entsprechenden Hydroxymethylengruppe liefert die Halomonilicinsäuren A (**11** und **12**).<sup>[28]</sup> In mikrobiologischen Untersuchungen zeigten die erwähnten Substanzen – außer **2** und **3** – keine fungiziden oder selbstinhibitorischen Wirkungen.<sup>[28]</sup>



Schema 1: Metabolisierung und Biosynthese von Chlor- (2) bzw. Brommonilicin (3) nach Sassa *et al.*

## 1.2. Chromone und deren Synthesemöglichkeiten

Die oben beschriebenen Chromonsysteme (1, 2 und 3) sind also vielversprechende Leitstrukturen für die Entwicklung von neuen Wirkstoffen. An dieser Stelle soll deshalb die Bedeutung der Chromone und deren Synthesemöglichkeiten etwas ausführlicher beschrieben werden.

Zu der Stoffklasse der Chromone werden Substanzen gezählt, welche am Benzolring mit einem  $\gamma$ -Pyroneering anneliert sind (Abbildung 5).<sup>[31]</sup> Das Wort Chromon leitet sich von dem griechischen Wort *Chroma* (Farbe) ab. Die Namensgebung weist darauf hin, dass einige Chromone intensiv gefärbt sind.<sup>[32]</sup> Chromone unterscheiden sich von ihren Strukturisomeren,



den Cumarinen, nur durch die Position der Carbonyl-Gruppe im Pyronring ( $\alpha$ -Pyron, Abbildung 5).

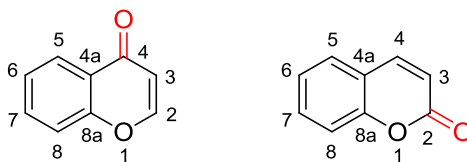
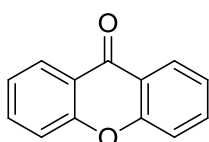
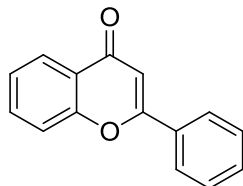


Abbildung 5: links: Strukturmerkmal der Chromone; rechts: Strukturmerkmal der Cumarine.

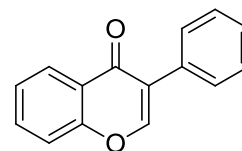
Die Chromon-Grundstruktur (Abbildung 5) findet sich bei einer Vielzahl von Naturstoffen, bevorzugt aus dem Pflanzenreich,<sup>[33]</sup> wie zum Beispiel bei den Xanthonen (**13**), den Flavonen (2-Phenylchromone, **14**) oder den Isoflavonen (3-Phenylchromone, **15**) (Abbildung 6).<sup>[34,35]</sup>



Xanthon (**13**)



Flavon (**14**)



Isoflavon (**15**)

Abbildung 6: Substanzklassen mit einem Chromon-Grundgerüst.

Chromonderivate zeigen sowohl medizinische als auch sonstige biologische Aktivitäten.<sup>[33,34,35,36,37]</sup> So konnten fungizide, antiallergene, zytotoxische, antioxidative, antivirale, antimikrobielle und anticancerogene Eigenschaften nachgewiesen werden.<sup>[14,33,34,35,36,38,39]</sup> Aufgrund dieser Wirkungen sind sie sowohl für die Pflanzenschutz- wie auch die Pharmaindustrie von großem Interesse.

## 1.2.1 Natürliche vorkommende und/oder biologisch aktive Chromone

Unter den Naturstoffen mit einem Chromon-Grundgerüst nehmen die Flavone (**14**) bzw. die Isoflavone (**15**) eine ganz besondere Rolle ein. Die Flavone gehören zu einer der größten Klassen an natürlich vorkommenden Substanzen.<sup>[40,41]</sup> So wurden bis heute beispielsweise mehr als 9000 verschiedene Flavone aus natürlichen Quellen identifiziert.<sup>[41]</sup> Ihnen konnten eine ganze Reihe von gesundheitsfördernden Wirkungen zugeschrieben werden.<sup>[41]</sup> So sollen sie neben ihren antioxidativen und anticancerogenen Wirkungen auch noch Gefäßerkrankungen vorbeugen.<sup>[41,42]</sup> Die antioxidative Wirkung der Flavone (**14**), insbesondere die der Polyhydroxyflavone, beruht im Wesentlichen auf zwei Eigenschaften. Zum einen dienen sie als Radikalfänger und zum anderen sind sie aufgrund der vielen Hydroxygruppen zur Chelatisierung von Metallkationen in der Lage.<sup>[42,43,44]</sup> Beispielhaft sind hier die Naturstoffe **16** bis **18** in Abbildung 7 erwähnt.

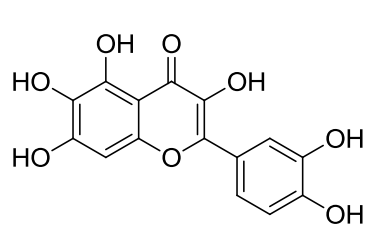
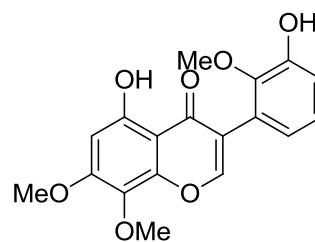
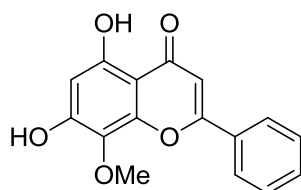
Quercetin (**16**)3',5-Dihydroxy-2',7,8-trimethoxyisoflavon (**17**)Wogonin (**18**)

Abbildung 7: Natürliche und biologisch aktive Flavone bzw. Isoflavone.

Wogonin (**18**, Abbildung 7) wurde aus der chinesischen Heilpflanze *Scutellaria baicarensis* isoliert und besitzt nachweislich antioxidative, antivirale, anticancerogene und kardioprotektive Wirkungen und ist somit maßgeblich an der Wirksamkeit der häufig verwendeten Heilpflanze beteiligt.<sup>[45,46,47]</sup> Substanz **17** wurde aus der Wurzel von *Salsola somalensis* isoliert.<sup>[48,49]</sup> Ein Wurzelextrakt von *Salsola somalensis* ist sehr gut zur Bekämpfung des Bandwurmes geeignet.<sup>[48,49]</sup> Verbindung **16** ist ein sehr guter Inhibitor der

HIV-1 Integrase, wobei die herausragende Wirkung auf die hohe Anzahl an Hydroxygruppen zurückgeführt wird.<sup>[50]</sup>

Hinsichtlich ihrer biologischen Aktivitäten sind auch die Derivate von Styrylchromon (**19**, Abbildung 8) auf breites Interesse gestoßen.<sup>[51]</sup> Obwohl Abkömmlinge davon als Naturstoffe in weitaus geringerer Zahl isoliert wurden, zeigen diese doch ausgeprägte zytotoxische oder antivirale Eigenschaften, wie z.B. das Hormothamnion (**20**),<sup>[52]</sup> das Platachromon D (**21**)<sup>[53]</sup> oder das einfache 5-Hydroxy-2-styrylchromon (**22**).<sup>[54,55]</sup> Weitere synthetisch dargestellte Derivate zeigten ebenfalls vielversprechende medizinische Anwendungsmöglichkeiten auf.<sup>[56]</sup>

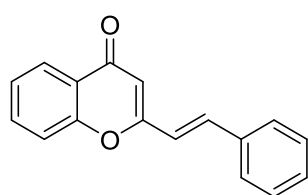
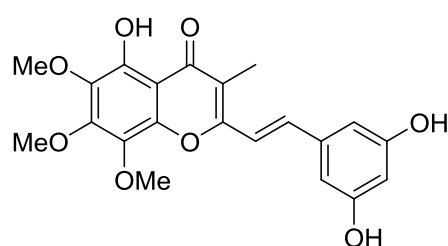
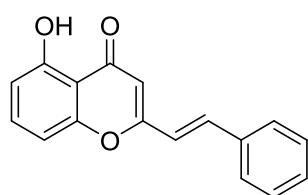
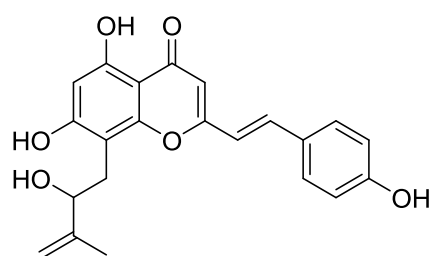
2-Styrylchromon (**19**)Hormothamnion (**20**)5-Hydroxy-2-styrylchromon (**22**)Platachromon D (**21**)

Abbildung 8: Grundgerüst des 2-Styrylchromons (**19**) und natürlich vorkommende Derivate.

Bei der Vielzahl an potenziell möglichen Chromonderivaten kann sinnvollerweise eine Klassifizierung aufgrund ihres Substitutionsmusters am Ringsystem des Chromon-Grundgerüsts vorgenommen werden. So sind schon seit langem viele natürlich vorkommende aber auch synthetisch hergestellte Verbindungen bekannt, die am Aromaten mit weiteren Ringsystemen anneliert sind. Einen guten Überblick, einschließlich der dazugehörenden Synthesewege, liefert hierzu die Publikation von *Lozinskii et al.*<sup>[57]</sup> Prominente Vertreter der am Aromaten annelierten Naturstoffe sind in Abbildung 9 dargestellt.

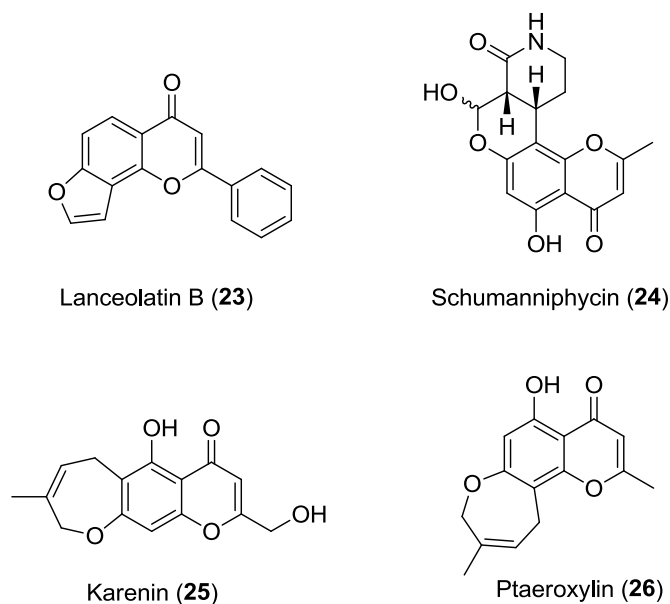


Abbildung 9: Natürlich vorkommende am Aromaten annelierte Chromone.

So zeigen Furanoflavone, wie z.B. Lanceolatin B (**23**), sowohl insektizide wie auch anticancerogene Wirkungen.<sup>[57,58]</sup> Auch das Schumanniphycin (**24**) ist eine interessante Leitstruktur für biologische und medizinische Anwendungen.<sup>[57,59]</sup> Dies gilt auch für die beiden Oxepinochromone Karenin (**25**) und Ptaeroxylin (**26**), die u.a. aus dem Niesholzbaum gewonnen wurden.<sup>[12,13]</sup>

Etwas weniger bekannt, aber trotzdem von hohem Interesse als Ausgangsverbindungen für neuartige Wirkstoffe in der Medizin und im Pflanzenschutz, sind die am Heterocyclus annelierten Chromone.<sup>[14,15,16,17]</sup> Wichtige Vertreter sind die in Abbildung 10 gezeigten 5-Hydroxy- bzw. 5-Hydroxy-7-methylchromone **27** bis **35**, die als Sekundärmetaboliten bisher nur aus verschiedenen Pilzen isoliert werden konnten.<sup>[14,15,16,17]</sup> Allen gemeinsam ist der am Heterocyclus annelierte Oxepinring und ein Methylester-Fragment in Nachbarstellung zur 3-Position des Grundgerüsts. Soweit bekannt, sind Monilicin (**1**) und die sich davon ableitenden Derivate Chlor- (**2**) und Brommonilicin (**3**) die bis dato einzigen Verbindungen, die im annelierten Ring eine Laktonstruktur enthalten.

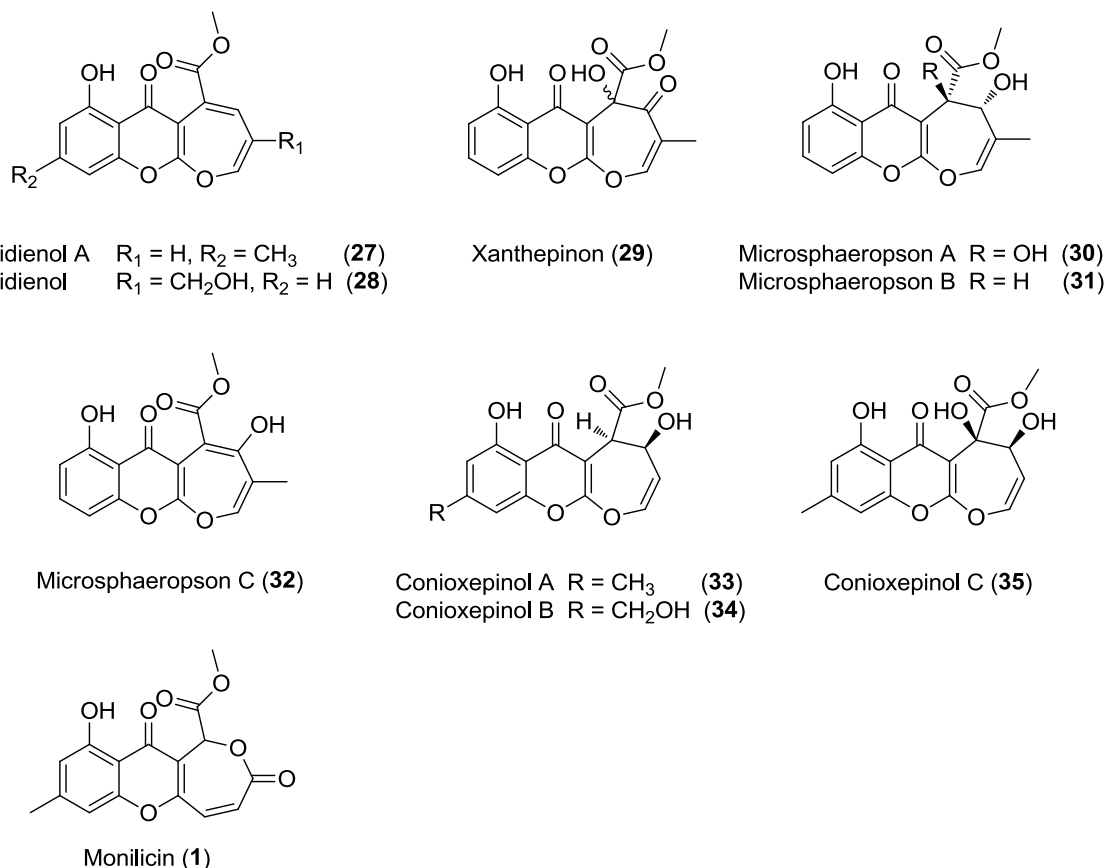


Abbildung 10: Oxepinochromone, die am Heterocyclus anneliert sind.

Untersuchungen der in Abbildung 10 aufgeführten Chromone (27 bis 35) hinsichtlich ihrer medizinischen und biologischen Aktivitäten zeigten, dass Xantheponin (29) eine fungizide und Fusidienol A (27) eine inhibitorische Wirkung auf das Enzym *Farnesyl-Proteintransferase* (FPTase) besitzen.<sup>[14,15]</sup> Die beiden Oxepinochromone 30 und 32 weisen antibakterielle Eigenschaften besonders gegenüber *Escherichia coli* auf.<sup>[16]</sup> In jüngster Zeit wurden auch ganz neuartige annelierte Chromone isoliert, die anstelle von Sauerstoff ein Schwefelatom im C-Ring enthalten.<sup>[39,60,61]</sup> Es handelt sich um Sekundärmetaboliten des Pilzes *Penicillium oxalicum*, der aus Korallenkolonien des Südchinesischen Meeres gewonnen wurde.<sup>[39]</sup> Von den in Abbildung 11 dargestellten Schwefelverbindungen zeigt das Dihydrothiophenchromon 36 starke zytotoxische Wirkungen gegenüber bestimmten Zelllinien.<sup>[39]</sup> Thiopyranchromon 37 und das Thiopinchromon 38 stellen jeweils die ersten isolierten natürlichen Verbindungen ihrer Klasse dar, und wirken ebenfalls zytotoxisch und antibakteriell.<sup>[60,61]</sup>

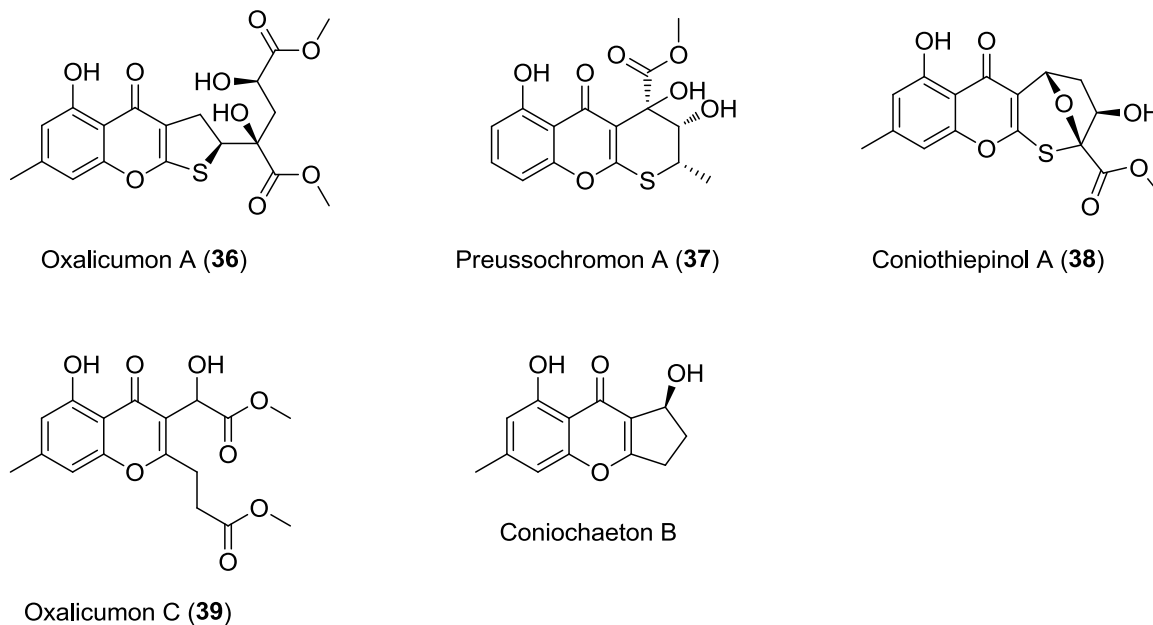


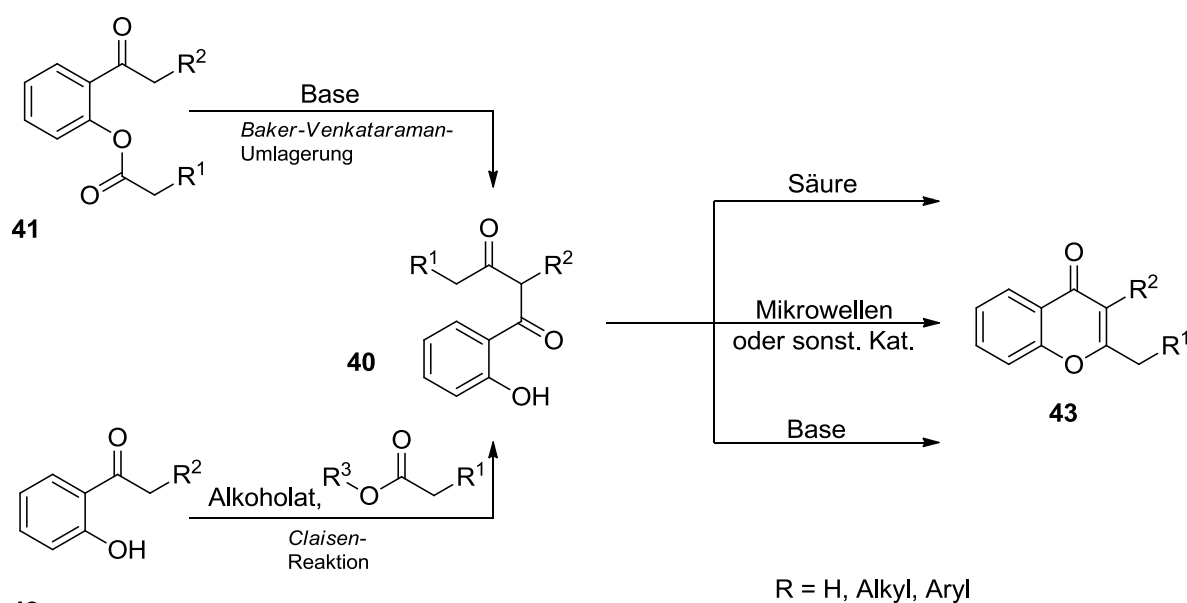
Abbildung 11: oben: Chromone mit schwefelhaltigem annelierten C-Ring; unten: Oxalicumon C und Coniochaeton B.

Neben den schwefelhaltigen Derivaten wurde ein weiteres neues Chromon, das Oxalicumon C (39), erstmals 2013 aus *Penicillium oxalicum* isoliert.<sup>[39]</sup> Diese offenkettige Verbindung wird als mögliche Vorstufe in der Biosynthese des ebenfalls isolierten Coniochaeton B betrachtet,<sup>[39]</sup> dessen Totalsynthese bereits literaturbekannt ist.<sup>[62]</sup> Bei den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Syntheserouten zur Darstellung von Monilicin (1) stellt die Struktur des nicht methylierten Oxalicumon C eine geplante Zwischenstufe dar. Somit gelang im Rahmen dieser Arbeit zum ersten Mal die Totalsynthese von (±)-Oxalicumone C (39) und die Auftrennung der Enantiomeren. In Zusammenarbeit mit Herrn L. A. aus dem Arbeitskreis von Herrn Professor O. (Universität Mainz) erfolgte die Aufklärung der absoluten Konfiguration der natürlich vorkommenden Verbindung. Die Ergebnisse wurden bereits vorab publiziert.<sup>[63]</sup>

## 1.2.2 Synthesemöglichkeiten von Chromonderivaten

Im Laufe der Jahre konnten sich neben den "klassischen" Chromonsynthesen auch eine Reihe ausgefallener Synthesen zur Darstellung von anellierten und substituierten Chromonen in der organischen Chemie etablieren.<sup>[57,64,65]</sup> Im Folgenden werden einige dieser Synthesemöglichkeiten vorgestellt.

In den meisten Fällen werden 2,3-disubstituierte Chromone durch einen intramolekularen Ringschluss verschiedener 1-(*ortho*-Hydroxyaryl)-1,3-diketone (**40**, Schema 2) dargestellt.<sup>[64,66]</sup>

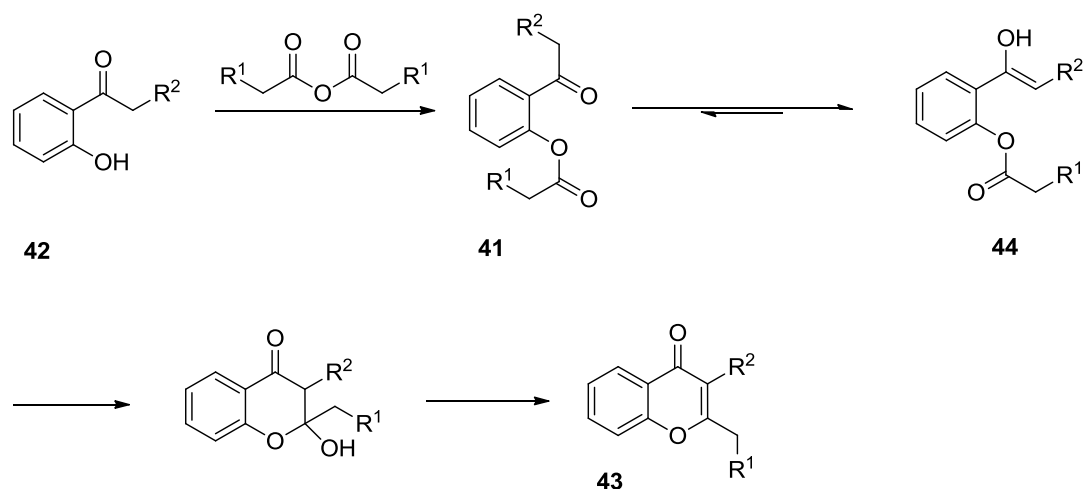


Schema 2: Darstellung 2,3-disubstituierter Chromone (**43**) aus 1-(*ortho*-Hydroxyaryl)-1,3-diketonen (**40**). Der Aufbau von **40** erfolgt über eine Claisen-Esterkondensation oder über eine Baker-Venkataraman-Umlagerung. Der finale Ringschluss kann basisch, sauer, mikrowelleninduziert oder durch andere Katalysatoren erfolgen.

Die benötigten 1-(*ortho*-Hydroxyaryl)-1,3-diketone (**40**) können aus aromatischen *ortho*-Acyloxyketonen (**41**, Schema 2) über eine Baker-Venkataraman-Umlagerung<sup>[67,68]</sup> oder aus (*ortho*-Hydroxyaryl)-alkylketonen (**42**, Schema 2) über eine gewöhnliche Claisen-Esterkondensation hergestellt werden.<sup>[32,64,66]</sup> Der finale Ringschluss zum Chromon (**43**) kann sauer, basisch, mikrowelleninduziert oder durch andere Katalysatoren erfolgen.<sup>[32,64,66]</sup>

Eine modifizierte Variante der Claisen-Esterkondensation stellt die Kostanecki-Robinson-Reaktion dar (Schema 3).<sup>[32,69]</sup> Das Edukt ist hier ebenfalls ein (*ortho*-Hydroxyaryl)-alkylketon (**42**), das mit einem Säureanhydrid zum entsprechenden Ester **41** umgesetzt wird. Über die Enolform wird der korrespondierende Enolester **44** gebildet. Daraus kann dann der

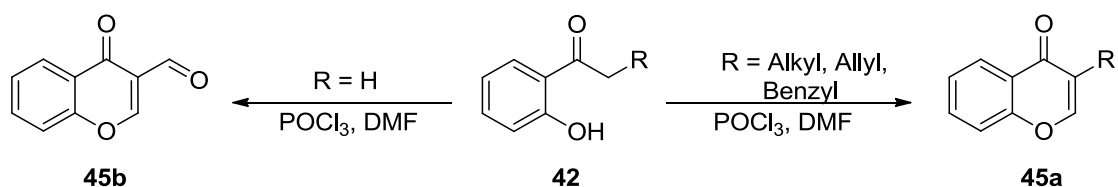
Heterocyclus und durch anschließende Wasserabspaltung das gewünschte  $\gamma$ -Pyron (**43**) erhalten werden (Schema 3).<sup>[32,69]</sup>



R = H, Alkyl, Aryl

Schema 3: Schematische Darstellung der *Kostanecki-Robinson* Reaktion zum Aufbau von Chromonen.<sup>[69]</sup>

Auch über eine *Vilsmeier-Haack*-Reaktion kann das Chromongerüst aufgebaut werden (Schema 4).<sup>[32,70]</sup>



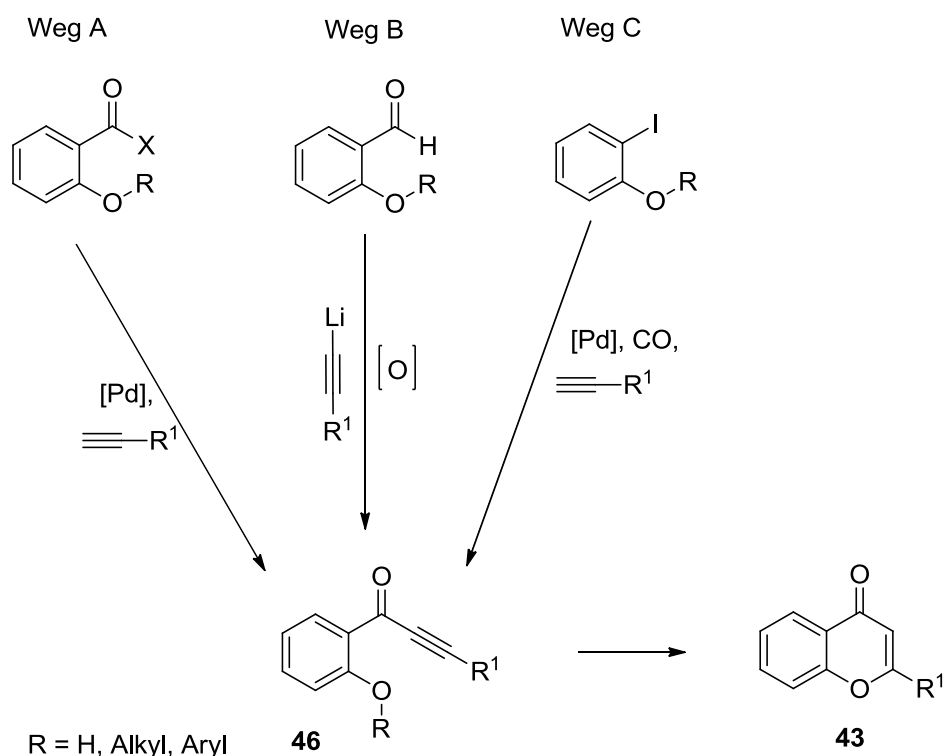
Schema 4: Schematische Darstellung der *Vilsmeier-Haack*-Synthese zum Aufbau von Chromonen.

Das Edukt ist auch hierbei ein (*ortho*-Hydroxyaryl)-alkylketon (**42**). Das durch  $\text{POCl}_3$  und DMF synthetisierte Chloriminium-Molekül greift dann an der enolisierten Form von **42** an. Verwendet man beispielsweise (*ortho*-Hydroxyaryl)-methylketon (**42**, R = H), so entsteht als Intermediat formal ein in 3-Position unsubstituiertes Chromon, welches durch einen weiteren Angriff des *Vilsmeier*-Reagenzes in dieser Position formyliert wird (**45b**).<sup>[32,70]</sup>

Aktuellere Synthesewege zum Aufbau des Chromongerüsts gehen von (*ortho*-Hydroxyaryl)-alkinylketonen (**46**) aus (Schema 5).<sup>[32]</sup> Die Verbindungen **46** werden meistens durch *Sonogashira*-Kupplungen (Weg A, Schema 5), durch die Umsetzung von *ortho*-Methoxybenzaldehyd mit Lithiumacetylen (Weg B, Schema 5)<sup>[71]</sup> oder durch eine *Sonogashira*-

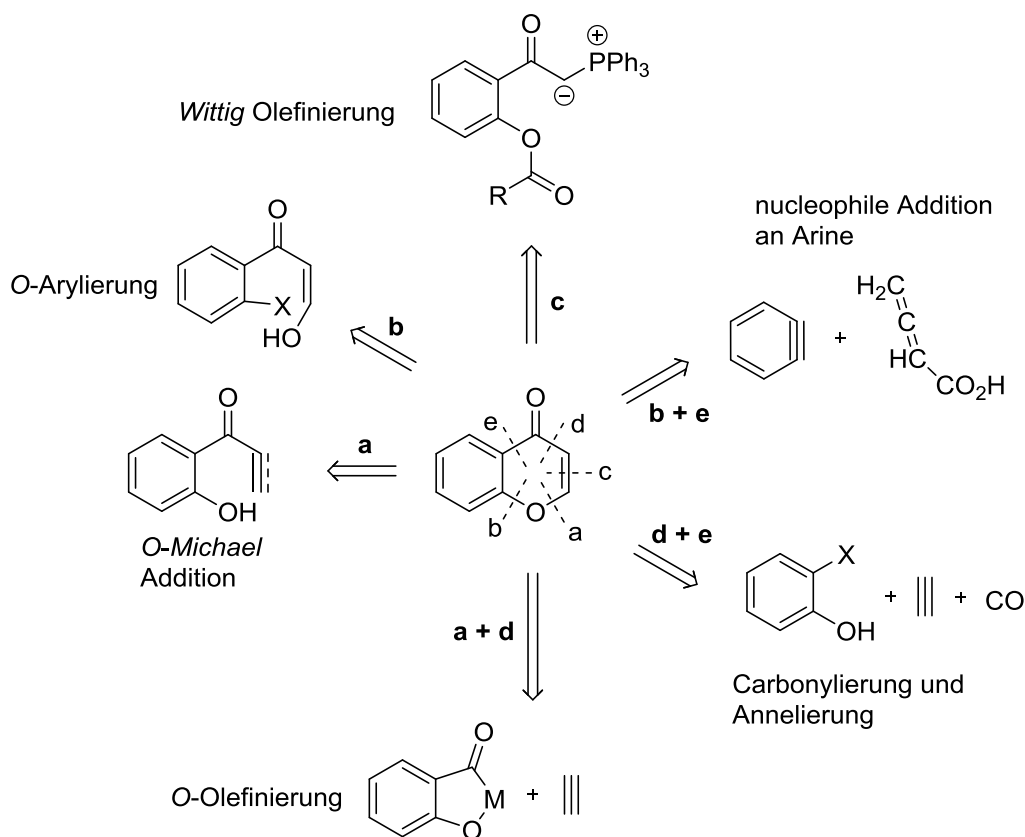


Carbonylierungs-Annelierungs-Reaktion, ausgehend von *ortho*-Iodphenolen, dargestellt (Weg C, Schema 5).<sup>[32,40,72,73,74,75]</sup>



**Schema 5:** Darstellung von **46** über metallkatalysierte Reaktionen oder aus den entsprechenden Lithiumacetylenen.<sup>[32]</sup>

2013 publizierten *Wang et al.* ein interessantes Übersichtsschema, welches mögliche retrosynthetische Schritte zum Aufbau des Chromon-Grundgerüsts aufzeigt (Schema 6).<sup>[65]</sup> Die Bindungsbrüche in Schema 6 sind durch kleine Buchstaben (**a-d**) gekennzeichnet. Wird beispielsweise ein Bindungsbruch an der Stelle **a** vollzogen, so kann das Chromongerüst über eine durch *Lewis*-Säuren induzierte *Michael*-Addition an Alkenen und Alkinen erhalten werden.<sup>[65,76,77,78,79]</sup> Bei einem Bruch der Bindung **b** lässt sich der Aufbau des Chromons auf eine intramolekulare Kupplung von Arylhalogeniden mit 1,3-Dicarbonylverbindungen zurückführen. Die Bindungsknüpfung kann zum Beispiel durch Kupfer katalysiert werden.<sup>[65,80]</sup> Neuere Forschungen ergaben, dass die *O*-Arylierung auch ohne die Verwendung von katalysierenden Übergangsmetallen zum Aufbau von Chromon-Strukturen geeignet ist.<sup>[65,81]</sup> Eine eher ungewöhnliche Methode zum Aufbau von Chromonen verläuft über eine *Wittig*-Reaktion (Bindungsbruch **c**, Schema 6), die aber in der Praxis selten Verwendung findet.<sup>[36,65]</sup>



Schema 6: Schema zur Retrosynthese des Chromon-Grundgerüsts nach Wang *et al.*<sup>[65]</sup>

Ein interessanter Weg basiert auf der nucleophilen Addition von allenischen Carbonsäuren an Aromaten (Bindungsbrüche **b + e**, Schema 6).<sup>[65,82]</sup> Durch das Substitutionsmuster (mono-, di-, oder tri-substituiert) an der Allen-Carbonsäure können eine Vielzahl von 2,3-disubstituierten Chromonen dargestellt werden.<sup>[65,82]</sup> Bei Bindungsbrüchen an den Stellen **d + e** lässt sich das Chromon durch eine Carbonylierungs- und Annelierungs-Reaktion aufbauen (Schema 5, Schema 6).<sup>[40,65,72,74]</sup> Die letzte in Schema 6 dargestellte Retrosynthese führt die Bindungsbrüche an **a + d** durch. Hierbei handelt es sich formal um eine *O*-Olefinierungsreaktion unter Verwendung von Alkinen, die durch Übergangsmetalle (z.B. Nickel) katalysiert wird.<sup>[65,83]</sup>

Die bereits erwähnten Flavone (**14**) werden in den meisten Fällen über die *Baker-Venkataraman*-Umlagerung, die *Allan-Robinson*-Reaktion<sup>1 [84]</sup> oder über *Algar-Flynn-Oyamada*-Methoden<sup>[85,86]</sup> aufgebaut. Auch über eine *Suzuki-Miyaura*-Reaktion war dies erfolgreich möglich.<sup>[87]</sup> Allerdings stellt bei dieser Synthesemethode die Herstellung der

<sup>1</sup> Siehe *Kostanecki-Robinson*-Reaktion: Mechanistisch die gleiche Reaktion, nur werden bei dieser Reaktion ausschließlich Anhydride aromatischer Säuren und deren korrespondierende Salze verwendet.

benötigten 2-Halochromone die größte Herausforderung dar.<sup>[88]</sup> Die beschriebenen 2-Styrylchromone (**19**) lassen sich gut durch die Aldolkondensation eines (*ortho*-Hydroxyaryl)-acetophenons mit Zimtaldehyd und anschließender oxidativer Zyklisierung darstellen.<sup>[89,90]</sup> Sie sind aber auch über die *Baker-Venkataraman*-Umlagerung gut zugänglich.<sup>[89]</sup>

### 1.3 Ausgewählte Synthesemöglichkeiten zum Aufbau von Laktonen

Laktone sind ein weitverbreitetes Strukturmerkmal in vielen Naturstoffen. In Abbildung 12 sind drei weitere Naturstoffe dargestellt, die, ebenso wie das Monilicin (**1**), eine  $\epsilon$ -Lakton-Struktur enthalten.<sup>[91,92,93,94,95]</sup>

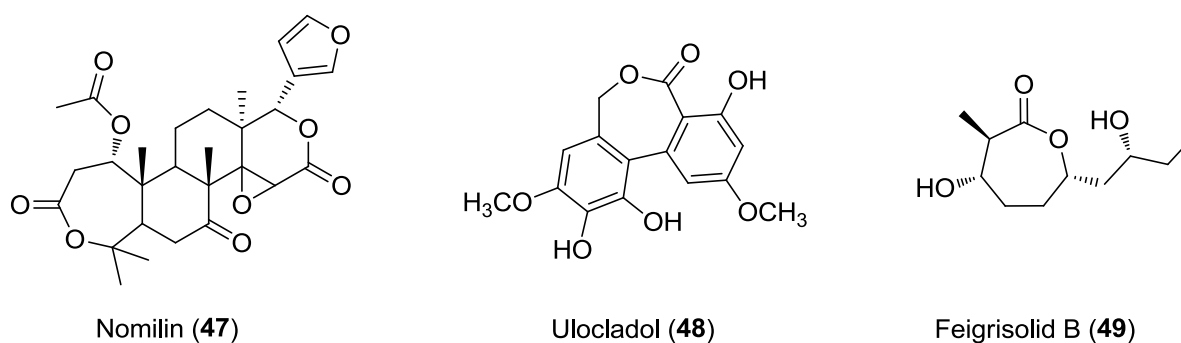
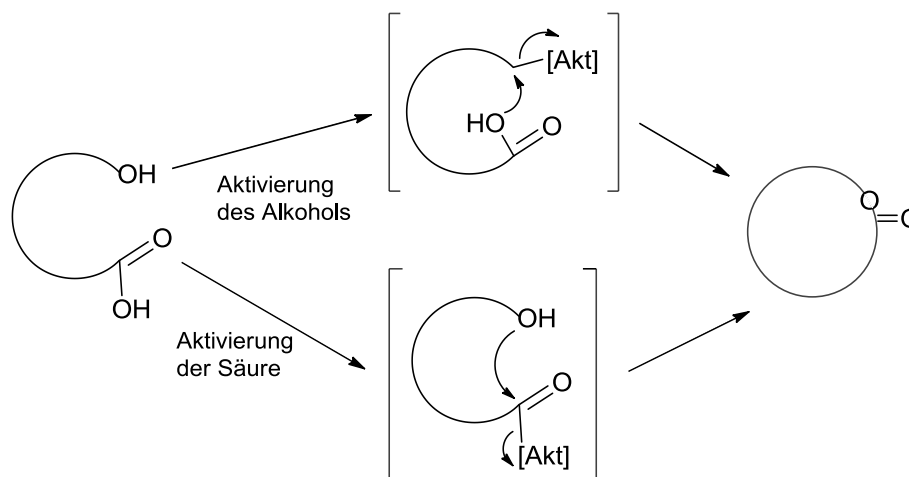


Abbildung 12: Naturstoffe die als Strukturmerkmal ein  $\epsilon$ -Lakton aufweisen.

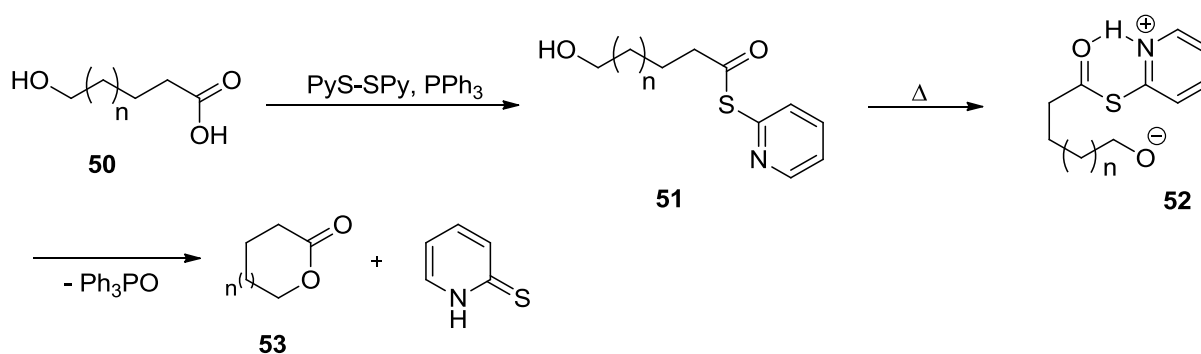
An dieser Stelle soll deshalb ein kurzer Überblick über einige in Frage kommende Synthesemöglichkeiten zum Aufbau von Laktonen gegeben werden.

Man kann grundsätzlich zwischen zwei Synthesevarianten unterscheiden. Bei der einen Variante führt der Weg über eine klassische Laktonisierungsreaktion, und die zweite Variante kann als eine Zyklisierung von linearen Estern angesehen werden.<sup>[96,97]</sup> Die Zyklisierung kann beispielsweise durch Metathese, radikalische Zyklisierung oder durch eine intramolekulare Olefinierung erreicht werden.<sup>[96]</sup> Auf die zuletzt genannten Verfahren wird hier aber nicht näher eingegangen. Im Mittelpunkt dieses Abschnittes stehen vielmehr die Laktonisierungs- bzw. Makrolaktonisierungsreaktionen, da sie die Grundlage für die in dieser Arbeit entwickelten Synthesewege bilden. Neben den gängigen Methoden sollen hier auch einige neuere und nicht so oft verwendete Laktonisierungsreaktionen Erwähnung finden. Wie in dem allgemeinen Schema 7 skizziert, kann die intramolekulare Zyklisierung zum Lakton durch eine vorherige Aktivierung der Säurefunktion oder durch eine Aktivierung der Alkoholfunktion erfolgen.<sup>[96,97]</sup>



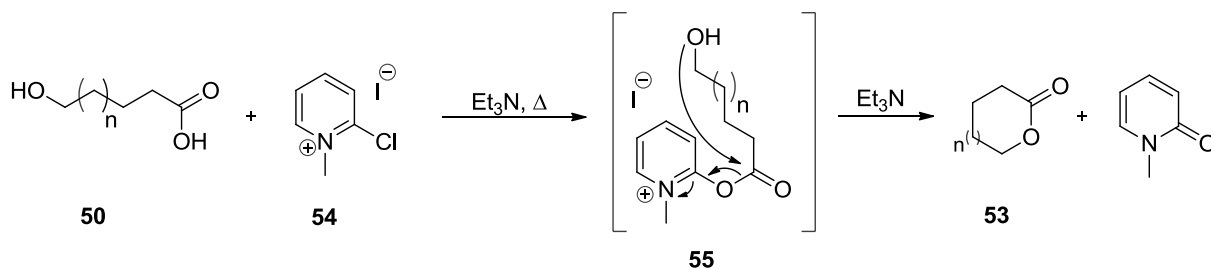
Schema 7: Laktonisierung durch Aktivierung der Säure- bzw. der Alkoholfunktion.<sup>[96,97]</sup>

Eine weit verbreitete Laktonisierungsmethode ist die *Corey-Nicolaou*-Reaktion, die aufgrund ihrer milden Reaktionsbedingungen<sup>[98]</sup> sehr erfolgreich in der Synthese einer Vielzahl von Naturstoffen eingesetzt wurde (Schema 8).<sup>[97,98,99]</sup> Bei dieser Methode wird eine Zwischenstufe (**52**) gebildet, bei der nicht nur die Carbonsäure sondern auch die Alkoholgruppe aktiviert ist (Schema 8). Die Laktonisierung zu **53** wird hierbei durch die elektrostatische Wechselwirkung begünstigt.



Schema 8: Makrolaktonisierung unter *Corey-Nicolaou*-Bedingungen.<sup>[97,99]</sup>

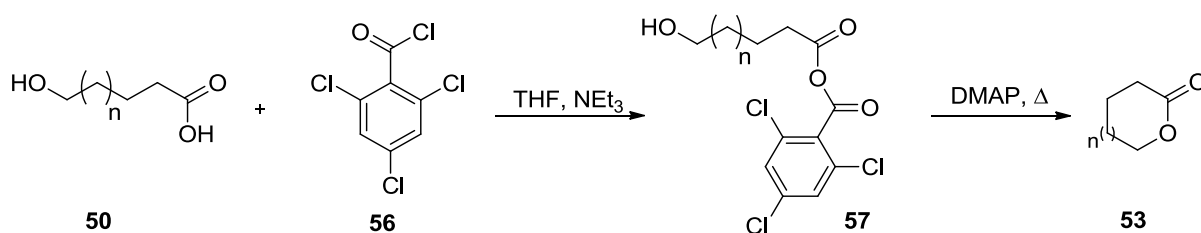
Eine ebenfalls oft verwendete Methode ist die Laktonisierung unter *Mukaiyama*-Bedingungen. Hier erfolgt eine Säureaktivierung durch die Verwendung von 1-Methyl-2-chlorpyridinium Salzen (**54**, Schema 9).<sup>[97,100]</sup>



Schema 9: Makrolaktonisierung unter Verwendung des Mukaiyama-Reagenzes (54).<sup>[97,100]</sup>

Eine unerwünschte Nebenreaktion ist die Zersetzung des *Mukaiyama*-Reagenzes während der Synthese.<sup>[97]</sup> Durch die Verwendung anderer Pyridiniumsalze kann dies aber weitestgehend unterdrückt werden.<sup>[97,100]</sup> Nachteilig wirkt sich auch die mögliche Zersetzung des gebildeten Intermediates **55** zu den entsprechenden Ketenen aus.<sup>[97,101]</sup> Die gebildeten Ketene können eine Reihe unerwünschter Nebenreaktionen, wie zum Beispiel eine [2+2]-Cycloaddition, eingehen.<sup>[97,101]</sup>

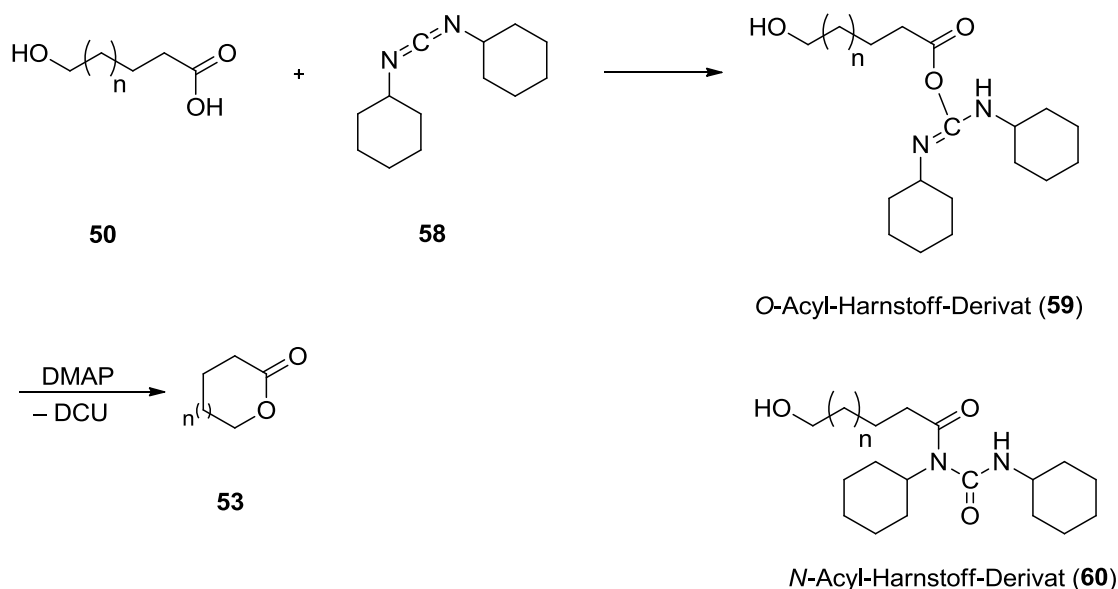
Eine weitere sehr häufig verwendete Methode zur Synthese von Laktone ist die *Yamaguchi*-Laktonisierung (Schema 10).<sup>[97]</sup> Im ersten Reaktionsschritt wird aus der Säure **50** mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (**56**) unter Zusatz von Triethylamin ein gemischtes Anhydrid **57** gebildet und vom ausgefallenen Triethylammoniumhydrochlorid abgetrennt. Danach wird **57** mit Toluol verdünnt und zur Bildung des Laktone langsam zu einer hochverdünnten, siedenden Lösung von DMAP hinzudosiert.<sup>[97,102]</sup>



Schema 10: Makrolaktonisierung unter Verwendung der *Yamaguchi*-Bedingungen.

Von *Yonemitsu et al.* wurden die Reaktionsbedingungen weiter optimiert.<sup>[97]</sup> So ist es nicht unbedingt erforderlich, die Zwischenstufe **57** aufzureinigen, und auch mit verdünnter DMAP-Lösung fand bereits bei 22 °C eine Laktonisierung statt.<sup>[97,103]</sup> Selbst wenn DMAP von Beginn an in der Reaktionslösung enthalten ist, kann bei 22 °C das gewünschte Produkt erhalten werden.<sup>[104]</sup>

Ein sehr bekanntes Verfahren zur Synthese von Estern/Laktonen ist die Methode nach *Steglich*.<sup>[105,106]</sup> Der Mechanismus wurde in der Literatur ausführlich beschrieben.<sup>[107]</sup> An dieser Stelle soll deshalb nur kurz die Funktion der eingesetzten Chemikalien zur Aktivierung der Säuregruppe erläutert werden. Im ersten Schritt wird aus der Säure **50** und dem DCC (**58**) ein reaktives *O*-Acyl-Harnstoff-Derivat **59** gebildet (Schema 11). Nach Zugabe von DMAP, das eine höhere Nucleophilie als der Alkohol aufweist, wird aus **59** im zweiten Schritt, unter Abspaltung von Dicyclohexylharnstoff (DCU), ein „Aktivester“ gebildet. Die so aktivierte Carbonylgruppe kann im letzten Schritt von der Alkoholgruppe angegriffen werden. Unter Regeneration von DMAP bildet sich nun leicht der Ester bzw. das Lakton.<sup>[97,107]</sup> Durch die Zugabe von DMAP wird auch die Bildung des unreaktiven *N*-Acyl-Harnstoffes (**60**, Schema 11) unterdrückt, was somit die Ausbeute der Reaktion erhöht.<sup>[97,108]</sup>



Schema 11: Schematische Darstellung der Veresterung nach *Steglich*.

Die Verwendung von DCC hat sich oft als nachteilig erwiesen. So lässt sich der entstandene Dicyclohexylharnstoff, selbst durch säulenchromatographische Reinigung, nur schwer aus dem Reaktionsgemisch entfernen.<sup>[97]</sup> Aus diesem Grund wurde bei einer Vielzahl von Veresterungen der Einsatz des wasserlöslichen Kupplungsreagenzes *N*-(3-Dimethylaminpropyl)-*N*'-ethylcarbodiimid (EDC, **61**, Abbildung 13) in der Literatur beschrieben, das leicht aus dem Reaktionsgemisch durch saure Extraktion abgetrennt werden kann.<sup>[109,110,111]</sup>

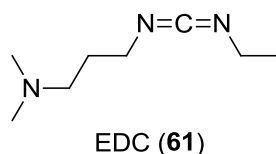
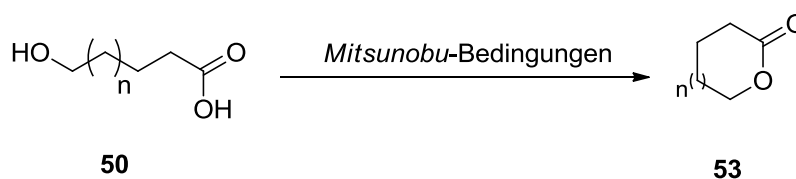


Abbildung 13: Struktur von EDC. Sehr häufig wird anstelle von EDC auch das entsprechende Hydrochlorid eingesetzt, da dieses eine bessere Löslichkeit in Wasser besitzt.

Die bisher vorgestellten Laktonisierungsverfahren beruhen alle auf einer Aktivierung der Säurefunktion oder der gleichzeitigen Aktivierung von Säure- oder Alkoholfunktion. Eine Methode, die über die ausschließliche Aktivierung der Alkoholfunktion verläuft, ist die *Mitsunobu*-Reaktion (Schema 12).<sup>[97]</sup> Details zum Mechanismus können der Literatur<sup>[97]</sup> entnommen werden. Für die praktische Durchführung ist es wichtig zu erwähnen, dass man bei Laktonisierungen die Hydroxycarbonsäure langsam zu einer vorgelegten Mischung aus Diethylazodicarboxylat oder Diisopropylazodicarboxylat und Triphenylphosphin hinzugeben soll, um Nebenreaktionen zu vermeiden.<sup>[97]</sup>

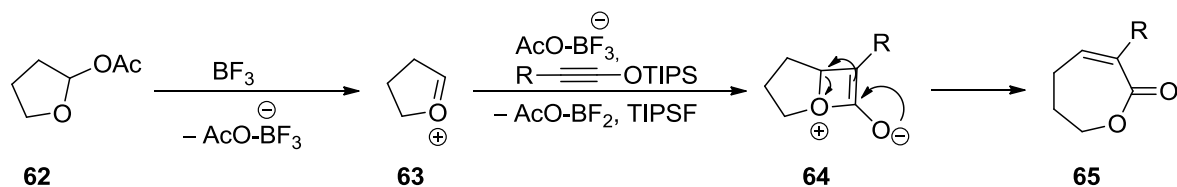


Schema 12: Schematische Darstellung der Laktonisierung über eine *Mitsunobu*-Reaktion.

Die bei dieser Reaktion auftretende Inversion ( $S_N2$ -Mechanismus) wird in der Naturstoffsynthese häufig dazu verwendet, um die Konfiguration eines Stereozentrums zu invertieren.<sup>[112]</sup> Trotz einer Reihe von Nachteilen, wie zum Beispiel der Bildung von Hydraziden oder die schwierige Entfernung von Triphenylphosphinoxid aus dem Reaktionsgemisch, wurde die *Mitsunobu*-Reaktion bei vielen Synthesen erfolgreich eingesetzt.<sup>[97,112,113]</sup>

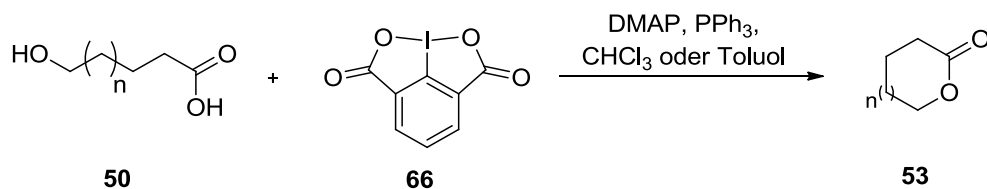
Neben den erwähnten klassischen Methoden können Laktone beispielsweise auch durch oxidative Ringerweiterung von zyklischen Ketonen über die *Baeyer-Villiger*-Oxidation erhalten werden.<sup>[114,115]</sup> In den Jahren 2013 und 2014 publizierten *Sun et al.* die Darstellung von Laktonen durch eine [2+2]-Cycloaddition zwischen einem Oxocarbenium (**63**) und einem Silyloxy-Alkin (Schema 13).<sup>[96,116]</sup> Der Reaktionsverlauf ist in Schema 13 exemplarisch dargestellt. Die Bildung von **63** gelang durch die Umsetzung von zyklischen Acetalen (**62**) mit einer starken Lewis-Säure, wie zum Beispiel  $BF_3$ . Verbindung **63** reagiert anschließend

mit dem eingesetzten Silyloxy-Alkin in einer [2+2]-Cycloaddition zu Verbindung **64**, die sich in das gewünschte Laktone (**65**) umlagert.<sup>[96,116]</sup> Durch die Wahl der Ringgröße ( $n$ ) des Acetals lassen sich die korrespondierenden Laktone mit einer Ringgröße von  $n + 2$  darstellen.<sup>[96,116]</sup>



Schema 13: Darstellung von Laktone durch Ringerweiterung nach Sun *et al.*<sup>[96,116]</sup>

Eine eher ungewöhnliche Methode zur Darstellung von Laktone oder zyklischen Amiden durch die Verwendung von hypervalenten Iodverbindungen wurde 2012 von Zhang *et al.* publiziert.<sup>[106,117]</sup> Unter Einsatz von Iodosolilaktone (**66**), DMAP und Triphenylphosphin erfolgt die Reaktion in siedendem Chloroform oder Toluol (Schema 14). Die Zielverbindungen konnten auf diesem Weg in z.T. ausgezeichneten Ausbeuten dargestellt werden. Ein Vorteil dieser Methode besteht in der Vermeidung von Racemisierung während des Reaktionsverlaufes. Vorteilhaft ist auch die Rückoxidation der während der Reaktion entstehenden 2-Iodisophthalsäure. Sie kann mit NaOCl-Lösung ohne Reaktionsverluste wieder in Verbindung **66** überführt werden.<sup>[106]</sup>



Schema 14: Laktonisierung mittels hypervalenter Iodverbindung nach Zhang *et al.*<sup>[106]</sup>



## 2 Aufgabenstellung

In Hinblick auf die angestrebte Totalsynthese von Monilicin war der Aufbau des  $\epsilon$ -Laktons am Chromon-Grundgerüst eines der wichtigsten Ziele dieser Arbeit.

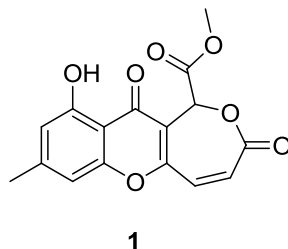


Abbildung 14: Monilicin.

Die Synthese von Siebenringen gilt im allgemeinen als schwierig und soweit bekannt, sind in der Literatur bisher keine Totalsynthesen von Chromonen beschrieben, die am Heterocyclus mit einem siebengliedrigen Laktone anneliert sind.

Die auszuarbeitenden Synthesewege sollten möglichst kurz und effektiv sein, um genügend Material für die Prüfung der biologischen Aktivität der Verbindungen zu erhalten. Hierbei stellen auch die Einführung der Doppelbindung im  $\epsilon$ -Laktone sowie der Aufbau des exozyklischen Methoxycarbonyl-Fragmentes am Laktone eine Herausforderung an die Totalsynthese dar. Von dem biosynthetisch gewonnenen Chlormonilicin ist bekannt, dass es als (*S*)-Enantiomer vorliegt.<sup>[18]</sup> Es war deshalb ein weiteres Ziel dieser Arbeit, die Syntheserouten so zu konzipieren, dass sie enantioselektive Syntheseschritte enthalten, um so den Zugang zu den reinen (*R*)- und (*S*)-Enantiomeren von Monilicin zu ermöglichen. Grundlegende Untersuchungen zur Synthese von Monilicin sind in der Dissertation von *P. K.* aus der Arbeitsgruppe *W.* beschrieben worden.<sup>[18]</sup> Die prinzipiell in Frage kommenden Reaktionstypen zum Aufbau des ungesättigten  $\epsilon$ -Laktone wurden dort bereits diskutiert. Es sind dies die Ringschlussmetathese, die vinyloge Aldolkondensation und die "klassische" Laktonisierung. In der zitierten Arbeit wurden für diese Wege potenzielle Vorläufermoleküle zum Aufbau des  $\epsilon$ -Laktone synthetisiert. Eine erfolgreiche Zyklisierung konnte aber damit nicht erreicht werden. Als am wenigsten aussichtsreich erwiesen sich die Ringschlussmetathese und die vinyloge Aldolkondensation. Aus diesem Grund sollten sich die im Rahmen dieser Arbeit einzuschlagenden Syntheserouten auf den Ringschluss über eine intramolekulare Veresterung (Laktonisierung) fokussieren.

## 3 Ergebnisse und Diskussion

---

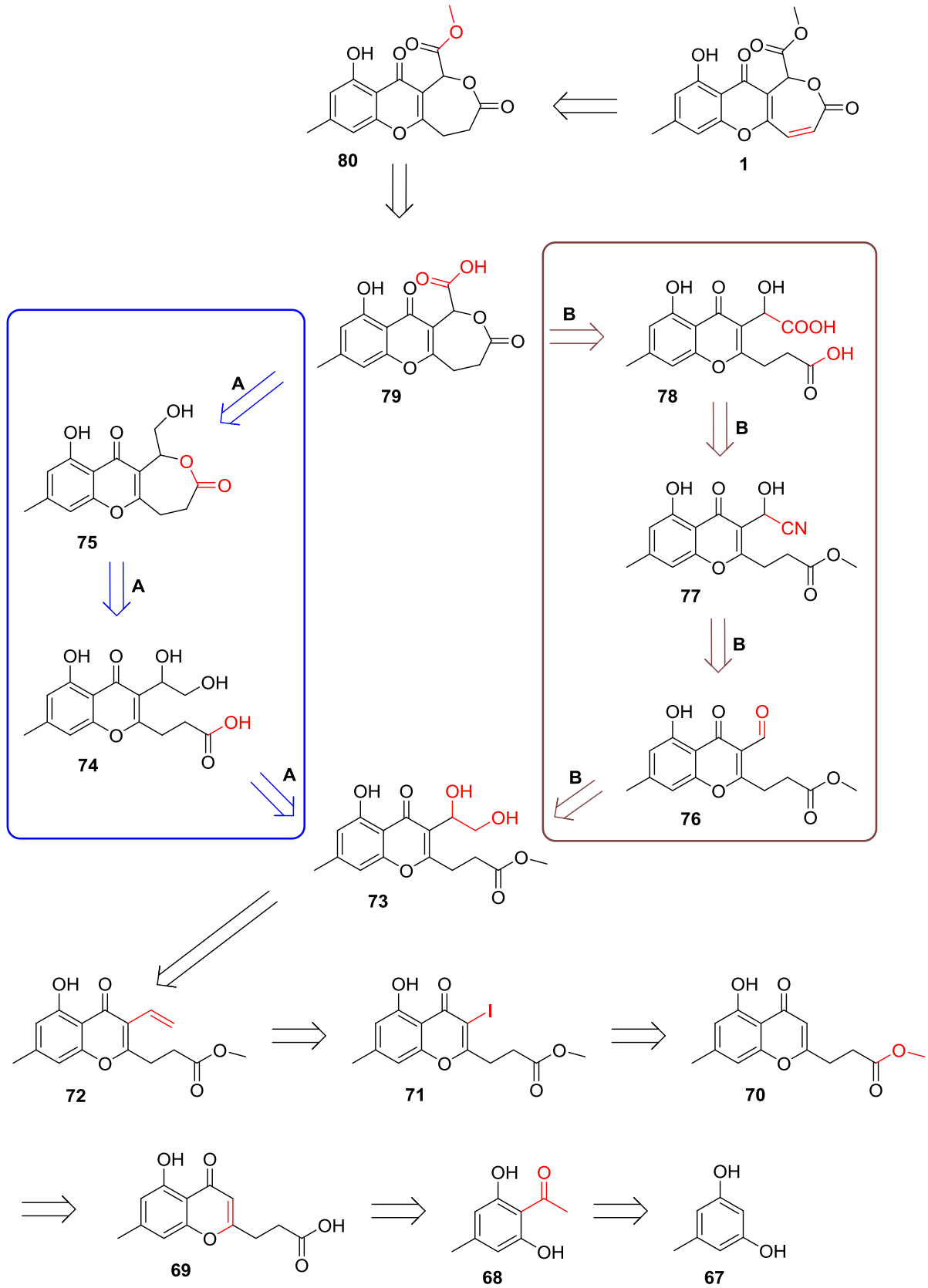
### 3.1 Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von Monilicin

Im Mittelpunkt der retrosynthetischen Überlegungen steht die Vorgabe, den Ringschluss zum Siebenring an dem 5-Hydroxy-7-methylchromon-Grundgerüst über einen Laktonisierungsschritt zu erreichen. Daraus ergeben sich zwangsläufig bestimmte Anforderungen an die Syntheseplanung der Vorstufen. Die Funktionalisierung am Chromon-Grundgerüst muss sich also darauf konzentrieren, in 2-Position ein Carboxyethyl- bzw. Carboxyethenyl-Fragment einzuführen und in 3-Position die C-2-Einheit aufzubauen. Im Hinblick auf die Einführung der Doppelbindung in das Lakton sind grundsätzlich zwei Syntheseansätze denkbar. Einerseits könnte die Doppelbindung bereits vor und andererseits erst nach dem Ringschluss installiert werden. Für beide Synthesestrategien werden nachfolgend retrosynthetische Wege entwickelt, die den in dieser Arbeit beschriebenen Synthesen zugrunde liegen. Auf den Retrosynthesewegen A und B, auf denen die Doppelbindung erst nach der Laktonisierung eingeführt wird, könnte Monilicin in einer 11- bzw. 12-stufigen Synthese erhalten werden. Der Retrosyntheseweg C sieht die Einführung der Doppelbindung bereits vor der Laktonisierung vor. Hierbei wäre die Zielstruktur über 11 Synthesestufen erreichbar. Alle Syntheserouten starten mit der kommerziell erhältlichen Substanz Orcinol (**67**).

#### 3.1.1 Einführung der Doppelbindung nach der Laktonisierung (Retrosynthesewege A und B)

##### 3.1.1.1 Retrosyntheseweg A

Der letzte Schritt der Synthese von Monilicin **1** bildet eine Eliminierung/Dehydrierung im Laktonring von Dihydromonilicin (**80**) zur Ausbildung der Doppelbindung (Schema 15). Verbindung **80** sollte sich durch selektive Methylierung der Dihydromonilicinsäure **79** leicht herstellen lassen. Durch Oxidation des primären Alkohols in Verbindung **75** sollte das Chromonderivat **79** erhalten werden. Den Schlüsselschritt der Synthese bildet die intramolekulare Veresterung von Verbindung **74**. Verbindung **74** wiederum sollte leicht durch saure oder alkalische Hydrolyse von Substanz **73** herstellbar sein.



**Schema 15: Retrosynthesewege A und B (Einführung der Doppelbindung nach der Laktionisierung) zur Darstellung von Monilicin. Die blauen Linien markieren den Retrosyntheseweg A, die braunen Linien den Retrosyntheseweg B.**

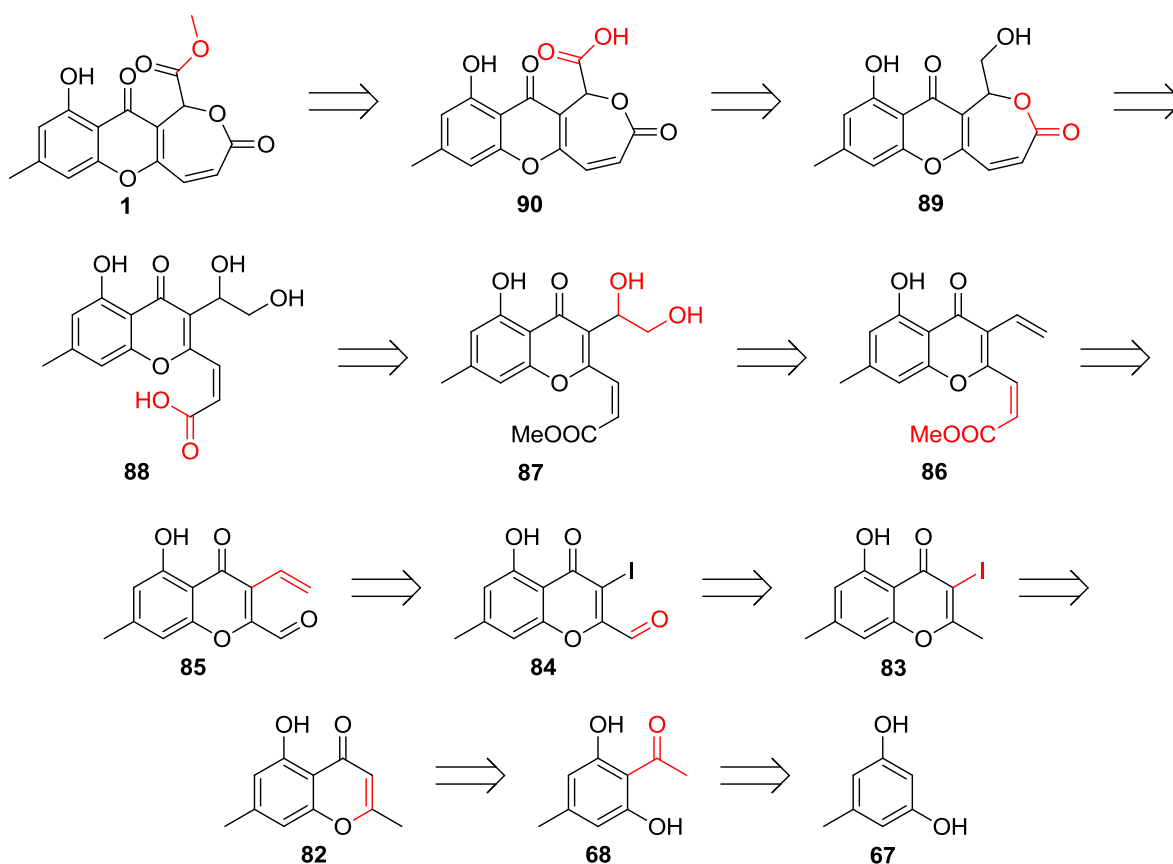
Ein entscheidender Schritt stellt auch die Synthese der 1,2-Diolverbindung **73** dar. Deren enantioselektive Synthese sollte anschließend die enantiomerenreine Darstellung der (*R*)- und (*S*)-Konfiguration des Laktone **75** ermöglichen. Durch die Synthese von Verbindung **72** mit einer Vinylgruppe in 3-Position, gefolgt von einer Dihydroxylierung der Doppelbindung sollte dies erreicht werden können. Verbindung **72** sollte sich durch eine regioselektive Iodierung von Chromonderivat **70** und anschließender Vinylierung mittels *Stille*-Kupplung herstellen lassen. Ausgehend vom substituierten Acetophenon **68** sollte die Funktionalisierung in 2-Position durch die Einführung des Carboxyethyl-Fragmentes über eine *Baker-Venkataraman*-Umlagerung zur Verbindung **69** möglich sein. Daraus könnte leicht der Methylester **70** erhalten werden. Das Acetophenon **68** sollte aus der Startverbindung Orcinol (**67**) synthetisiert werden.

### 3.1.1.2 Retrosyntheseweg B

Im Retrosyntheseweg B (Schema 15) sind die beiden letzten Syntheseschritte zum Monilicin identisch mit denen im Weg A. Aus der Dihydromonilicinsäure **79** sollte durch Methylierung der Carbonsäuregruppe das Dihydromonilicin **80** erhalten werden. Daraus wird durch eine Eliminierungsreaktion das Monilicin **1** hergestellt. Der Unterschied zum Retrosyntheseweg A besteht darin, dass die exozyklische Carboxylgruppe in **79** bereits vor dem Ringschluss eingeführt werden soll. Dies sollte durch Laktonisierung der Dicarbonsäure **78** ohne Verwendung weiterer Schutzgruppen möglich sein. Durch die gleichzeitige Hydrolyse der Estergruppe und der Nitrilgruppe in Verbindung **77** sollte sich Verbindung **78** leicht herstellen lassen. Die Einführung der Cyanhydrinfunktion in 3-Position von **77** sollte durch die Umsetzung des Aldehyds **76** mit Cyaniden möglich sein. Aus der Dihydroxyverbindung **73** sollte durch Glykospaltung der Aldehyd **76** darstellbar sein. Verbindung **73** ist wiederum eine gemeinsame Zwischenstufe der Retrosynthesewege A und B und kann, wie bereits beschrieben, aus der Startverbindung Orcinol (**67**) synthetisiert werden. Bei dem Retrosyntheseweg B ist zu beachten, dass eine enantioselektive Dihydroxylierung der Vinylverbindung **72** nicht erforderlich ist, da die Stereoinformation bei der Überführung von **73** in den Aldehyd **76** wieder verloren geht. Der enantioselektive Schritt muss hier auf der Stufe des Cyanhydrins erfolgen.<sup>[118]</sup>

### 3.1.2 Einführung der Doppelbindung vor der Laktonisierung (Retrosyntheseweg C)

Im letzten Schritt der Synthese wird das Monilicin **1** (Schema 16) durch Methylierung der Carbonsäure aus der Monilicinsäure **90** dargestellt. Diese sollte durch Oxidation des primären Alkohols im Lakton **89** erhalten werden. Ein entscheidender Syntheseschritt ist bei dieser Route wieder die Laktonisierung von Verbindung **88**. Sie ist aus sterischen Gründen nur dann möglich, wenn das Methoxycarbonyl-ethenyl-Fragment in 2-Position des Grundgerüsts in der (*Z*)-Form vorliegt.



Schema 16: Retrosyntheseweg C (Einführung der Doppelbindung vor der Laktonisierung).

Ausgehend vom Aldehyd **85** sollte das (*Z*)-Olefin (**86**) über eine *Still-Gennari*-Reaktion gut zugänglich sein. Aus **86** sollte durch Dihydroxylierung der Vinylgruppe die Diolverbindung **87** erhalten werden. Da die Dihydroxylierung enantioselektiv durchgeführt werden kann, wird bei diesem Schritt die Möglichkeit zur Herstellung der reinen (*R*)- und (*S*)-Enantiomere von Monilicin geschaffen. Der Erfolg des vorgeschlagenen Syntheseweges wird entscheidend davon abhängen, ob während der Dihydroxylierung bzw. der nachfolgenden Hydrolyse des Methylesters in Verbindung **87** das (*Z*)-Olefin erhalten bleibt. Die Verbindung **85** sollte durch

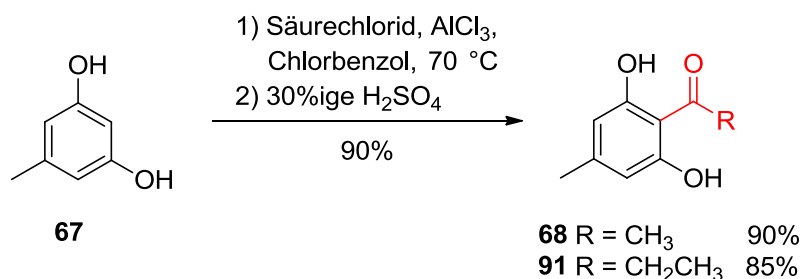
eine *Riley*-Oxidation der Iodverbindung **83** zum Aldehyd **84**, gefolgt von einer *Stille*-Kupplung, dargestellt werden. Über eine *Baker-Venkataraman*-Umlagerung oder eine *Claisen*-Esterkondensation kann aus dem Acetophenon-Derivat **68** das Chromon **82** aufgebaut werden. Daraus könnte durch Iodierung die Verbindung **83** hergestellt werden. Das Ausgangsedukt des beschriebenen Syntheseweges ist ebenfalls das kommerziell erhältliche Orcinol **67**.

## 3.2 Aufbau des Chromon-Grundgerüsts

### 3.2.1 Synthese der Basisverbindung 2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon

Die Basisverbindung für alle verfolgten Synthesestrategien zum Aufbau des funktionalisierten Chromongerüsts bildet das 2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon **68**. Zur dessen Synthese wurde Orcinol **67** in einer *Friedel-Crafts*-Reaktion unter Verwendung von Aluminiumchlorid und Acetylchlorid in Chlorbenzol acyliert (Schema 17).<sup>[18,119,120,121]</sup> Die Reaktion verläuft über eine Phenylesterbildung und anschließende *Fries*-Verschiebung, was die hohe Regioselektivität erklärt.<sup>[18]</sup> Begünstigt wird das *ortho*-Umlagerungsprodukt z.B. noch durch die Umsetzung bei hohen Reaktionstemperaturen.<sup>[122]</sup> Nach Umkristallisation aus Toluol wurde Verbindung **68** in einer Ausbeute von 90% erhalten.

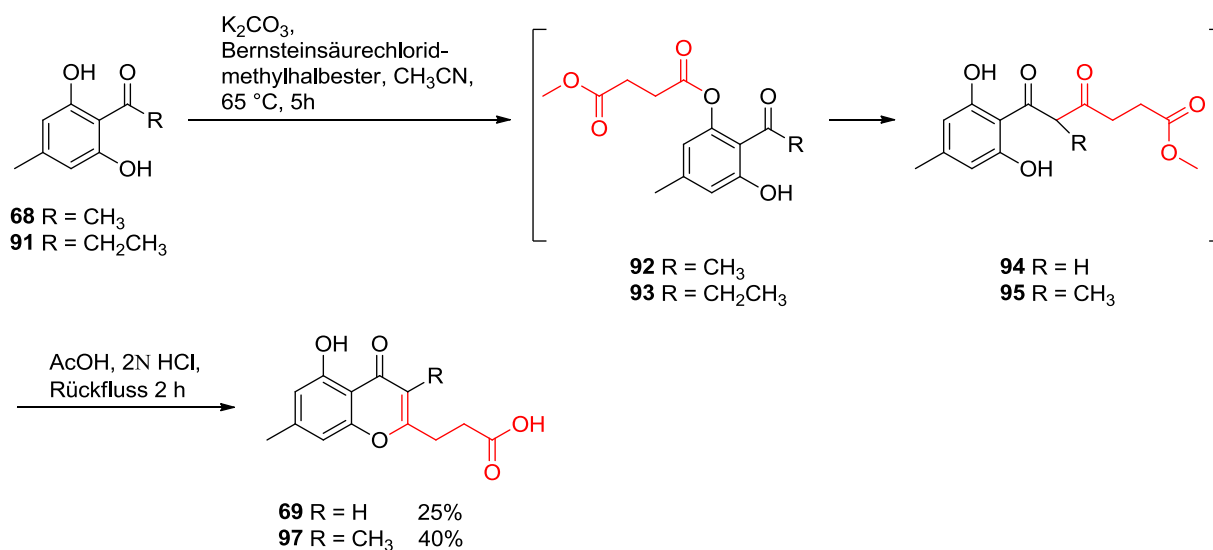
Unter Verwendung von Propionylchlorid wurde unter den gleichen Bedingungen auch die analoge Verbindung 2,6-Dihydroxy-4-methylpropiophenon **91** in einer Ausbeute von 85% hergestellt (Schema 17). Auf die Verwendung dieses Derivates für Untersuchungen des Reaktionsverlaufes der *Baker-Venkataraman*-Umlagerung wird später im Text eingegangen.



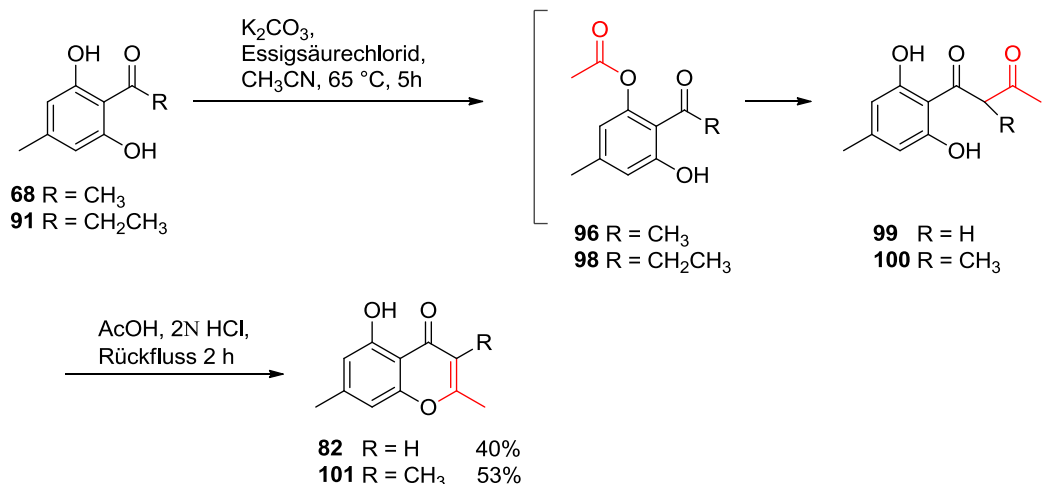
Schema 17: Darstellung des Basis-Acetophenons **68** und des analogen Derivates 2,6-Dihydroxy-4-methylpropiophenon **91** aus Orcinol.

### 3.2.2 Synthese der funktionalisierten Chromongerüste mittels *Baker-Venkataraman*-Umlagerung

Wie bereits erwähnt, stellt die *Baker-Venkataraman*-Umlagerung und der darauf folgende Ringschluss verschiedener 1-(*ortho*-Hydroxyaryl)-1,3-diketone (**40**, Schema 2) eine der am häufigsten verwendeten Methoden zur Chromon-Synthese dar.<sup>[64]</sup> Dieses Verfahren erlaubt außerdem eine gezielte Funktionalisierung in der 2-Position des Chromongerüsts und wurde deshalb verwendet, um das gewünschte Carboxyethyl-Fragment bzw. die Methylgruppe (Verbindung **82**, Schema 19) einzuführen. Schema 18 zeigt die Synthese der Zwischenstufe **69**, die für die Weiterverfolgung der Retrosynthesewege A und B erforderlich ist. Zusätzlich ist die Synthese des Derivates **97** aus dem entsprechenden Propiophenon **91** gezeigt, das für mechanistische Untersuchungen verwendet wurde. In Schema 19 ist die bereits literaturbekannte Synthese des Chromons **82**,<sup>[18,120]</sup> das als Zwischenstufe im Syntheseweg C dient, sowie die des Derivates **101**, ausgehend vom Propiophenon **91**, skizziert.



Schema 18: Synthese von Verbindung **69** und **97** mittels *Baker-Venkataraman*-Umlagerung.<sup>[63]</sup>



Schema 19: Synthese von Verbindung **82**<sup>[18,120]</sup> und **101** mittels *Baker-Venkataraman-Umlagerung*.

Für die Synthese von 5-Hydroxy-2-(2-carboxyethyl)-7-methylchromon (**69**) wurde Verbindung **68** mit äquimolaren Mengen Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester und Kaliumcarbonat in getrocknetem Acetonitril erhitzt (Schema 18). Dabei wird eine Hydroxygruppe zur Verbindung **92** verestert. *In situ* bildet sich daraus durch eine *Baker-Venkataraman-Umlagerung* das 1,3-Diketon **94**. Durch anschließendes Erhitzen in Essigsäure unter Zusatz von 2N HCl-Lösung erfolgte die Zyklisierung zum Chromon **69** (Schema 18).<sup>[63,123]</sup> Die Ausbeute an Verbindung **69** betrug 25%. Als Nebenprodukt der Reaktion wurde die Verbindung **102** (Abbildung 15) isoliert. Die Darstellung der Verbindung **97**, die neben dem Carboxyethyl-Fragment in 2-Position noch eine Methylgruppe in 3-Position enthält, gelang auf dem gleichen Weg mit 40%iger Ausbeute (Schema 18). Durch Verwendung von Acetylchlorid wurde unter identischen Reaktionsbedingungen das Vorläufermolekül **82** hergestellt (Schema 19).<sup>[63,123]</sup> Wie in der Literatur<sup>[18,124]</sup> beschrieben, konnte auch hier die Nebenkomponente **103** (Abbildung 15) isoliert werden. Die analoge Zielverbindung **101** konnte mit 53%iger Ausbeute dargestellt werden.

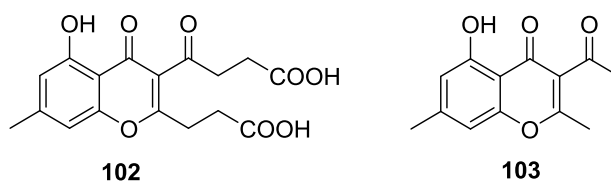


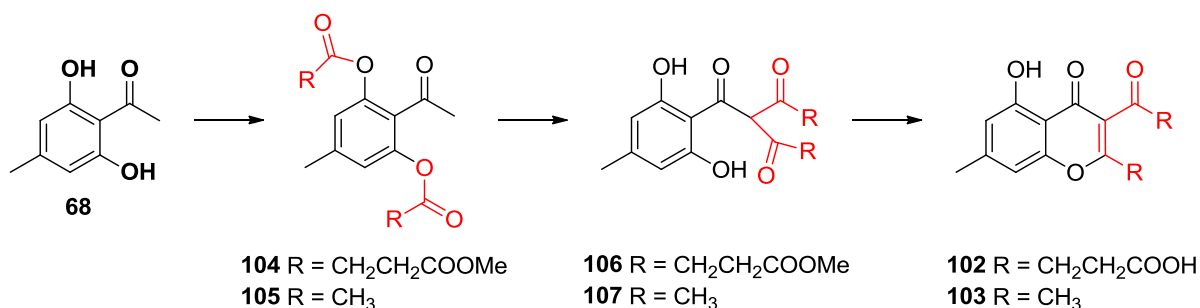
Abbildung 15: Nebenprodukte **102** und **103**, die bei der Synthese von Verbindung **69** und **82** über die *Baker-Venkataraman-Umlagerung* auftreten.



Die mäßigen Ausbeuten bei der Synthese der erforderlichen Vorstufen **69** und **82** und das Auftreten der Nebenprodukte **102** und **103** in größeren Mengen, waren der Anlass für weitergehende Untersuchungen des Reaktionsverlaufes. Die Ergebnisse sollten einen Beitrag zur Optimierung der Reaktionsbedingungen leisten. Für die Bildung der Zwischenstufen **106** und **107** (Schema 20 und Schema 21), aus denen durch Zyklisierung die Nebenkomponenten **102** und **103** entstehen können, kommen grundsätzlich zwei Möglichkeiten in Betracht.

### 1. Möglichkeit:

Schon mit der Zugabe des Säurechlorides werden in einer Konkurrenzreaktion beide Hydroxygruppen im Acetophenon **68** verestert (Schema 20).



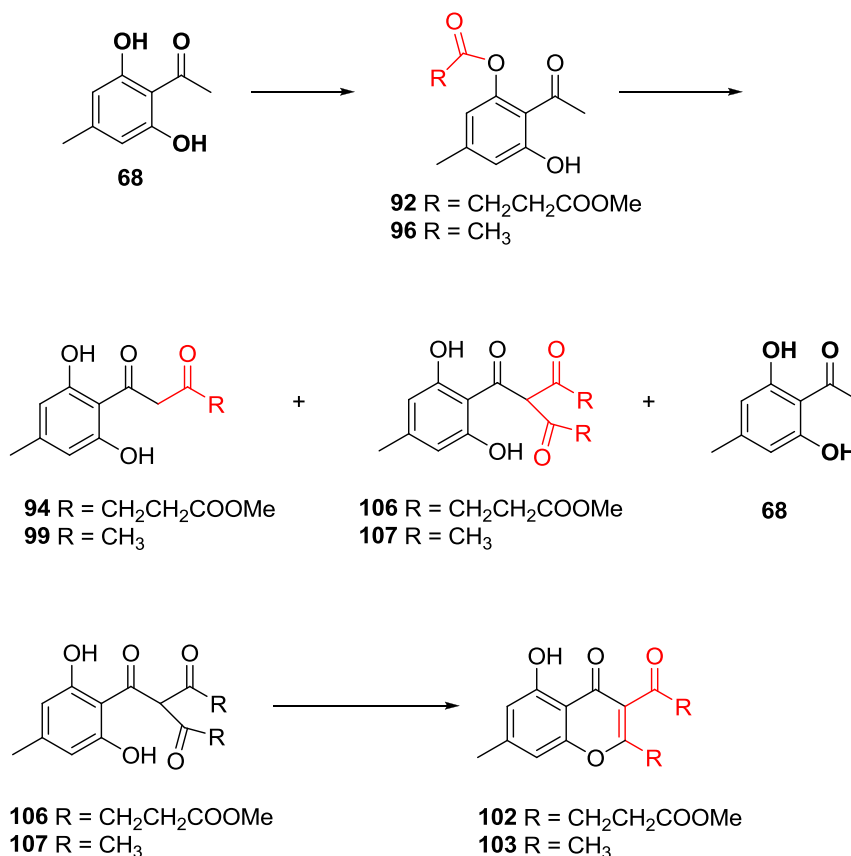
Schema 20: 1. Möglicher Entstehungsweg der Nebenprodukte **102** und **103**.

Wenn dies zutrifft, sollten sich nach dem Acylierungsschritt in den Reaktionsmischungen jeweils die diacylierten Verbindungen **104** und **105** sowie Edukte **68** nachweisen lassen. In der anschließenden *Baker-Venkataraman*-Umlagerung würde dann daraus ebenfalls die entsprechende 1,3-Dicarbonylverbindung gebildet. Diese könnte aber sehr schnell in einer intramolekularen Reaktion zu den Vorstufen **106** und **107** der genannten Nebenkomponenten (**102** und **103**) weiterreagieren. Bei diesem Reaktionsverlauf liegt das Augenmerk zur Vermeidung der Nebenprodukte auf den Reaktionsbedingungen für die Umsetzung mit den Säurechloriden (z.B. verdünnte Edukt-Lösung, Temperatur, Dosiergeschwindigkeit).

### 2. Möglichkeit:

Bei der Umsetzung des Eduktes **68** mit den Säurechloriden findet die beabsichtigte Veresterung nur einer Hydroxylgruppe statt (Schema 21). In der *Baker-Venkataraman*-Umlagerung bilden sich daraus die 1,3-Dicarbonylverbindungen **94** und **99**. Erst bei diesem Reaktionsschritt werden die Vorläufer **106** und **107** der Nebenprodukte gebildet. Die stark saure Methylengruppe der Dicarbonylverbindung reagiert dazu mit dem Ester eines noch nicht umgelagerten Moleküls (**92** und **96**) in Form einer Aldol-Reaktion zu **106** und **107**.

Diese Konkurrenzreaktion zwischen Umlagerung und Aldoladdition findet intermolekular statt und setzt ebenfalls wieder Edukt frei. Bei diesem Reaktionsverlauf müssen die Reaktionsbedingungen der *Baker-Venkataraman*-Umlagerung näher betrachtet werden, um die Ausbeute zu verbessern.



Schema 21: 2. Möglicher Entstehungsweg der Nebenprodukte 102 und 103.

Um einen tieferen Einblick in den Reaktionsverlauf zu gewinnen, wurde exemplarisch die Reaktion von **68** mit Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester mittels HPLC verfolgt und die entstandenen Verbindungen über HPLC-MS identifiziert. Es zeigte sich, dass die Umsetzung mit dem Säurechlorid praktisch ausschließlich den Monoester **92** liefert, der mit einer Ausbeute von 90% isoliert werden konnte. Im HPLC-Chromatogramm (Abbildung 16) sind am Ende der Reaktion weder Edukt **68** noch die Diester-Verbindung **104** nachweisbar.

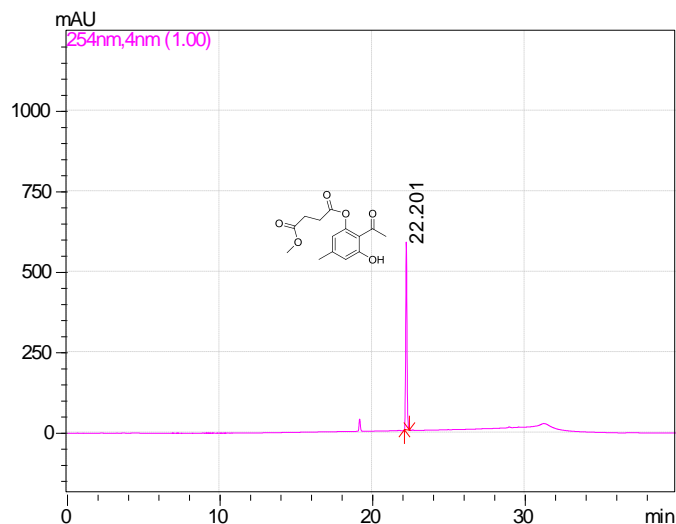


Abbildung 16: HPLC-Chromatogramm von Verbindung **92** nach Umsetzung von Verbindung **68** mit Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester.

Entscheidend für die Gesamtausbeute sind also die Bedingungen bei dem nachfolgenden Umlagerungsschritt. Die isolierte Verbindung **92** wurde dazu wieder in Acetonitril gelöst, mit Kaliumcarbonat versetzt und erhitzt. Schon nach ca. 15 Minuten konnte im HPLC-Chromatogramm (Abbildung 17) die gewünschte 1,3-Dicarbonylverbindung **94** (Retentionszeit 22,6 Minuten), das unerwünschte Aldolprodukt **106** (Retentionszeit 24,9 Minuten) und freigesetztes Edukt **68** (Retentionszeit 19,1 Minuten) nachgewiesen werden.

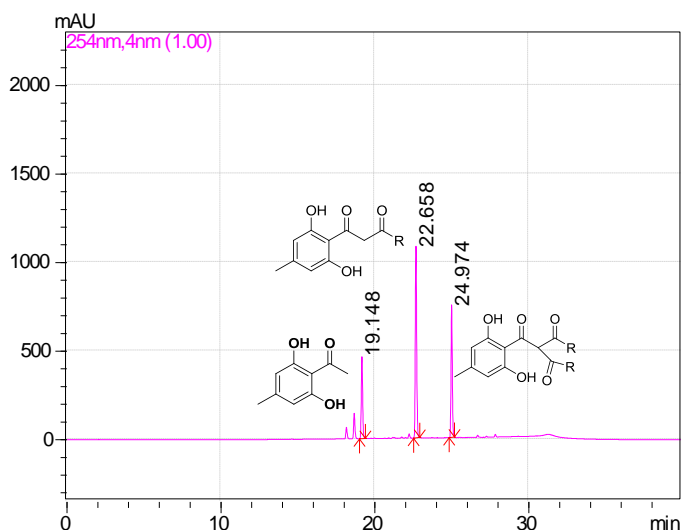
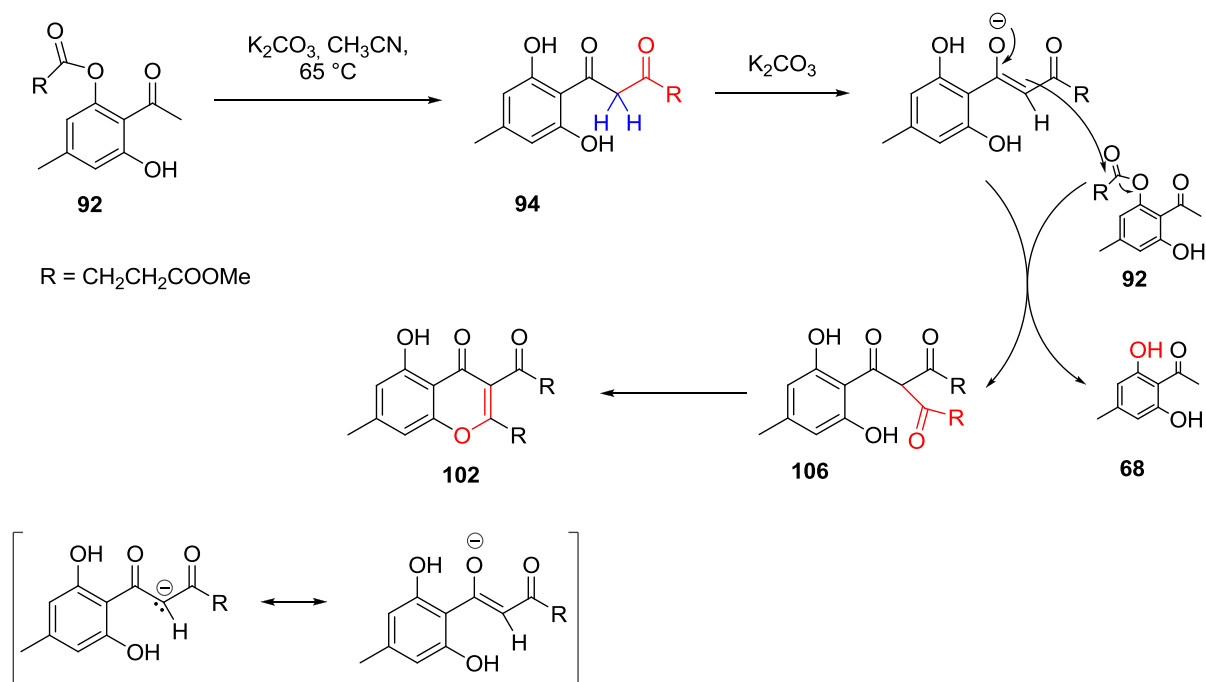


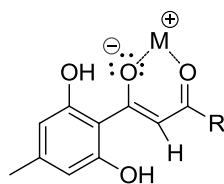
Abbildung 17: HPLC-Chromatogramm während der Umsetzung von Verbindung **92** ( $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ ) in einer Baker-Venkataraman-Umlagerung.

Diese Ergebnisse zeigen recht eindeutig, dass die Bildung der Nebenprodukte **102** und **103** sehr wahrscheinlich nach dem in Schema 22 skizzierten Mechanismus abläuft.



**Schema 22: Wahrscheinlicher Mechanismus zur Entstehung der Nebenprodukte am Beispiel von Nebenprodukt 102.**

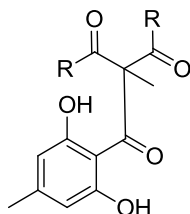
Dabei greift die deprotonierte Form (Enol-Form) der 1,3-Dicarbonylverbindung **94** an dem Estercarbonyl-Kohlenstoffatom eines noch nicht umgelagerten Moleküls **92** an. Bei dieser Aldol-Reaktion bildet sich dann die Verbindung **106** und ein Molekül Edukt **68** wird wieder freigesetzt. Somit kommt der Stabilität bzw. der Reaktivität der Enol-Form der 1,3-Dicarbonylverbindung eine entscheidende Bedeutung bei der Bildung der Nebenprodukte zu. Diese wiederum könnte u.a. durch die chelatisierende Wirkung von Metallkationen beeinflusst werden (Abbildung 18). Da üblicherweise Kaliumcarbonat bei der Reaktion verwendet wurde, sollte nun untersucht werden, ob durch den Einsatz von Lithium-, Natrium- und Cäsiumcarbonat die Nebenreaktionen unterdrückt und die Ausbeuten verbessert werden können. Die beschriebene Reaktion von Acetophenon **68** mit Bernsteinsäurechloridmethylhalbester wurde nun mit den erwähnten Carbonaten durchgeführt und die Produktbildung mittels HPLC verfolgt. Mit Natrium- und Cäsiumcarbonat wurden praktisch die gleichen Ergebnisse wie mit Kaliumcarbonat erhalten. Die Größe des Kations hat also keinen Einfluss auf das Ausmaß der Nebenproduktbildung. Eine überraschende Ausnahme bildete Lithiumcarbonat, bei dessen Verwendung sogar die *Baker-Venkataraman*-Umlagerung zur 1,3-Dicarbonylverbindung **94** weitgehend verhindert wurde.



M = Li, Na, K, Cs

Abbildung 18: Mögliche Chelatisierung der Metallkationen durch die Enol-Form.

Die in Schema 22 skizzierte Konkurrenzreaktion wird in erster Linie durch die Reaktivität der bereits gebildeten 1,3-Dicarbonylverbindung bestimmt. Wird deren C-Nucleophilie vermindert, z.B. durch die Einführung einer Methylgruppe an dem Methylenkohlenstoff, sollte die Bildung der Zwischenprodukte **108** und **109** zurückgedrängt oder eventuell ganz verhindert werden können.

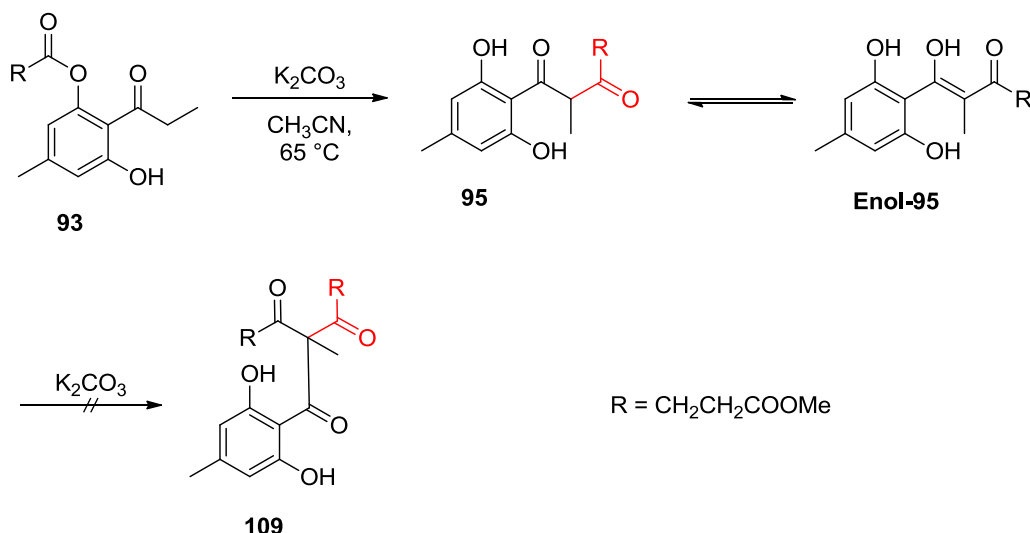


**108** R = CH<sub>3</sub>

**109** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe

Abbildung 19: Mögliche Vorstufen von potenziellen Nebenprodukten bei der Synthese von **97** und **101** über die *Baker-Venkataraman-Umlagerung*.

Um diese Annahme zu überprüfen, wurde das Propiophenon **91** hergestellt und mit Acetylchlorid und mit Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester umgesetzt. Im Anschluss an die *Baker-Venkataraman-Umlagerung* und Zyklisierung wurden die Ausbeuten der Zielprodukte bestimmt. Sie waren in beiden Fällen deutlich höher als bei dem Acetophenon-Edukt **68** und betragen für die Verbindung **97** 40% und für **101** 53% (Schema 18 und Schema 19). Die ebenfalls zu erwartenden Vorstufen wurden nicht gefunden. Anhand der isolierten Verbindung **93** (Ausbeute 83%) wurde die Umlagerungsreaktion mittels HPLC-MS etwas näher untersucht. Schon nach ca. 20 Minuten war nur die 1,3-Dicarbonylverbindung **95** in der Reaktionsmischung nachweisbar (Schema 23).

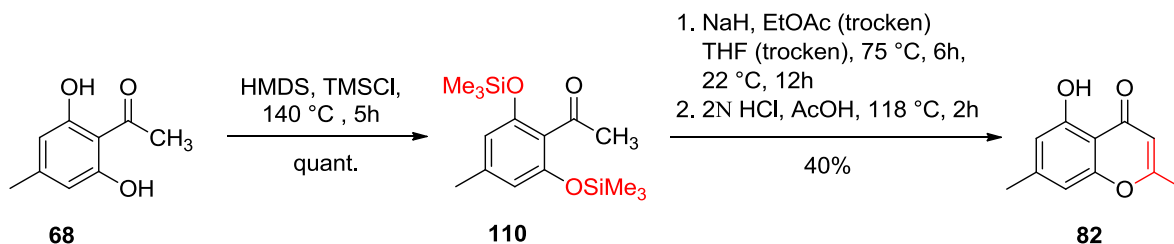


Schema 23: Synthese von Verbindung **95** mittels *Baker-Venkataraman-Umlagerung* ausgehend vom Propiophenon **93**.

Das Auftreten der Zwischenstufe **109** wurde zu keinem Zeitpunkt beobachtet, was die obige Annahme stützt (Schema 23). Weitere Versuchsreihen zur Verbesserung der Ausbeute bei der Synthese von Verbindung **69** wurden nicht durchgeführt. Es wurde stattdessen der Herstellungsweg über eine Aldolreaktion näher untersucht.

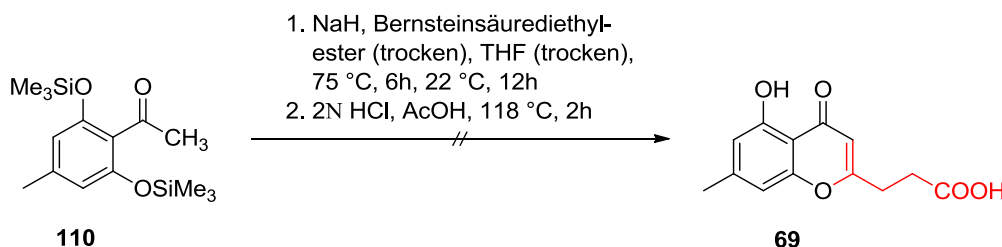
### 3.2.3 Synthese der funktionalisierten Chromone **69** und **82** mittels Aldolreaktion

In der Arbeit von P. K.<sup>[18,120]</sup> wurde berichtet, dass die Verbindung **82** in einer zweistufigen Reaktion mit über 60%iger Ausbeute dargestellt werden kann (Schema 24). In der ersten Stufe werden beide Hydroxygruppen in **68** mit katalytischen Mengen an Trimethylsilylchlorid in HMDS bei 140 °C geschützt. Nach Entfernung der Reste von HMDS im Hochvakuum wurde der Bis(trimethylsilylether) **110** in quantitativer Ausbeute erhalten. Gemäß der Literaturvorschrift wurde die anschließende Aldolkondensation mit getrocknetem Ethylacetat in trockenem THF unter Verwendung von Natriumhydrid als Base durchgeführt.<sup>[120]</sup> Während der sauren Aufarbeitung wird durch Eliminierung von Wasser das Chromon **82** gebildet. Bei mehrfacher Wiederholung der Synthese wurde festgestellt, dass die Ausbeuten stark schwankten und offensichtlich sehr von der Qualität des Natriumhydrids abhängen. Verschiedene Chargen Natriumhydrid lieferten entweder keine oder nur geringe Ausbeuten und so konnte **82** auch nur mit 40%iger Ausbeute erhalten werden.



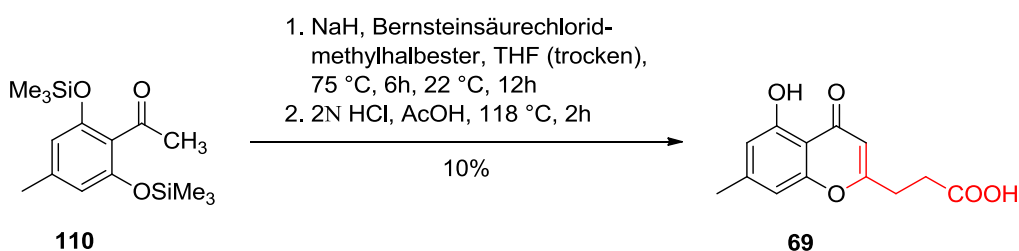
Schema 24: Synthese von **82** aus **68** in zwei Stufen über eine Aldolreaktion.<sup>[120]</sup>

Zur Synthese von Verbindung **69** wurde analog vorgegangen. Für die Aldolkondensation wurde hierbei anstelle von Ethylacetat getrockneter Bernsteinsäurediethylester verwendet (Schema 25). Nach saurer Aufarbeitung konnte lediglich das entschützte Edukt **68** und kein Produkt **69** isoliert werden (Schema 25).



Schema 25: Syntheserversuch zur Darstellung von Verbindung **69** über Aldolreaktion ausgehend von **110** unter Verwendung von Bernsteinsäurediethylester.

Offenbar reicht die Nucleophilie des aus **110** gebildeten Enolats nicht aus, um mit dem Bernsteinsäurediethylester das 1,3-Diketon zu bilden. Deshalb wurde die Reaktion mit Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester unter sonst identischen Bedingungen wiederholt (Schema 26). Bei dieser Umsetzung konnte das gewünschte Produkt mit 10% Ausbeute erhalten werden. Die restlichen 90% bestanden wieder aus dem entschützten Edukt **68**. Inwieweit die Qualität des Natriumhydrids für die schlechte Ausbeute verantwortlich war, wurde nicht weiter untersucht. Für die Synthese der Zielverbindung **69** bietet der Weg über die Aldolreaktion also keine Vorteile gegenüber der *Baker-Venkataraman*-Umlagerung.



Schema 26: Synthese von Verbindung **69** über Aldolreaktion unter Verwendung von Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester.

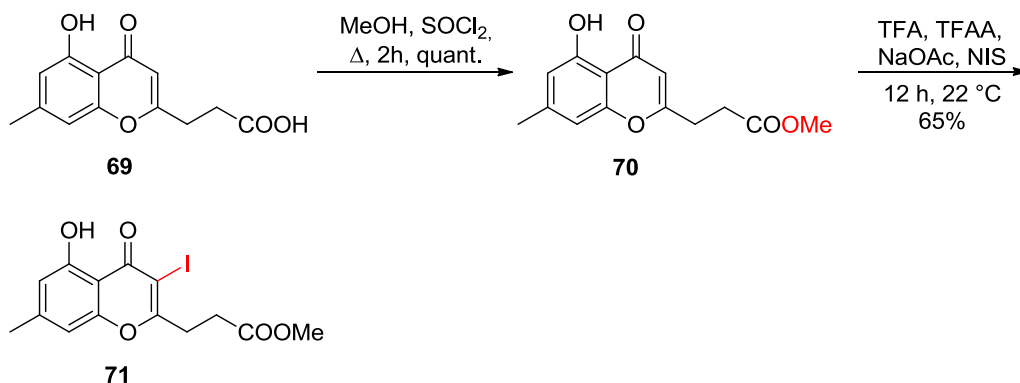
### 3.3 Beschreibung und Diskussion des Syntheseweges A

#### 3.3.1 Regioselektive Iodierung von Verbindung **69** in 3-Position

Nachdem das Carboxyethyl-Fragment in 2-Position des Chromongerüsts über eine *Baker-Venkataraman*-Umlagerung erfolgreich eingeführt werden konnte, musste nun die Funktionalisierung in 3-Position erfolgen.

Die ideale Ausgangsverbindung für eine sich direkt anschließende Laktonisierung wäre durch die Einführung einer Glyoxalsäuremethylester-Gruppe in 3-Position erhalten worden. Vorausgegangene Versuche von *P. K.*, den Glyoxalsäureethylester über eine Lithiierung und anschließende Aldoladdition in 2-substituierte Chromone einzuführen, waren allerdings nicht erfolgreich.<sup>[18]</sup> Deshalb wurde der Weg über eine vorherige Aktivierung der 3-Position durch Iodierung gewählt. Vorher wurde die freie Säure **69** mittels Thionylchlorid und Methanol quantitativ in den Methylester **70** überführt (Schema 27). Der unpolare Ester ist besser löslich, leichter aufzureinigen und verursacht weniger Nebenreaktionen bei der Iodierung. Für die regioselektive Iodierung wurde auf eine von *W. et al.* veröffentlichte Vorschrift zurückgegriffen.<sup>[125]</sup> Hierzu wurde Verbindung **70** in einer Mischung aus TFA, TFAA und NaOAc gelöst. Nach 30 Minuten wurde das Iodierungsreagenz (NIS) bei 22 °C hinzugegeben (Schema 27).<sup>[125,126,127]</sup> Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte Verbindung **71** mit einer Ausbeute von 65% isoliert werden. Dieses Verfahren bietet den großen Vorteil, dass *in situ* eine Schützung der phenolischen OH-Gruppe zum entsprechenden Trifluoressigsäureester erfolgt, was wiederum eine Verringerung der Elektronendichte im aromatischen Ring zur Folge hat. Infolgedessen wird bei der Iodierung die konkurrierende elektrophile Substitution am Aromaten weitestgehend unterbunden.<sup>[125]</sup> Außerdem erfolgt sehr leicht die Entschützung durch Abspaltung von Trifluoressigsäure während der wässrigen Aufarbeitung.<sup>[125]</sup>

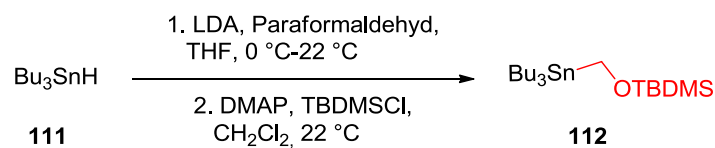




Schema 27: Überführung von **69** in den entsprechenden Methylester **70** und regioselektive Iodierung mittels TFA, TFAA, NaOAc und NIS zu Verbindung **71**.<sup>[125]</sup>

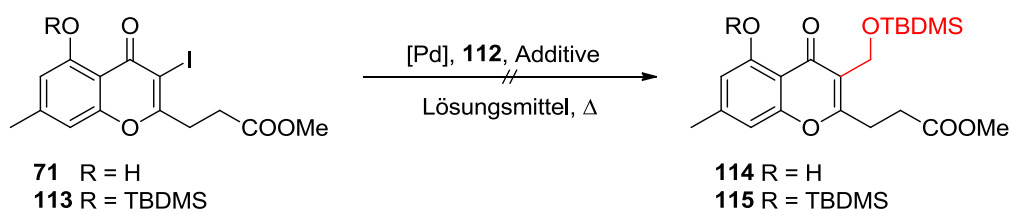
### 3.3.2 Funktionalisierung des Iodchromons **71** über *Stille*-Kupplung

Um die für die Laktonisierung erforderliche -CHR-OH-Gruppierung (R = H, CH<sub>2</sub>OH) in 3-Position einzuführen, wurde der Weg über eine *Stille*-Kupplung gewählt. Bei der *Stille*-Kupplung handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kupplung mit Organozinnverbindungen. Die erste Reaktion dieser Art wurde 1976 von *Eaborn et al.* publiziert.<sup>[128]</sup> Es ist eine sehr effiziente Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen bei milden Reaktionsbedingungen. Sie erlaubt den Einsatz von Organozinnverbindungen mit einer Vielzahl an funktionellen Gruppen.<sup>[129, 130, 131]</sup> Allerdings hängt der Erfolg der Reaktion sehr stark von der Wahl des Katalysators, der Additive (z.B. CuI, CsF), des Lösungsmittels und der Temperatur ab.<sup>[132]</sup> Bei der Einführung einer -CH<sub>2</sub>OH-Gruppe in die 3-Position würde die Voraussetzung für die Laktonisierung zum ε-Lakton geschaffen. Zusätzlich bestünde die Möglichkeit zum Aufbau der -COOCH<sub>3</sub>-Funktion nach Substitution an der -CH<sub>2</sub>-Gruppe. Zur Einführung der Hydroxymethylgruppe wurde das Stannan **112** aus Tributylzinnhydrid (**111**) und Paraformaldehyd dargestellt (Schema 28).<sup>[133, 134]</sup> In der Literatur wurde diese Verbindung (**112**) schon erfolgreich für die Kupplung an Phenylbromid und Pyrimidinen eingesetzt.<sup>[134, 135, 136]</sup>



Schema 28: Synthese des TBDMS geschützten Stannans **112** ausgehend von Tributylzinnhydrid (**111**) und Paraformaldehyd.<sup>[133, 134]</sup>

Für die anschließende Umsetzung mit dem Iodchromon **71** wurde dieses direkt bzw. nach vorheriger Schützung der Phenolgruppe mit TBDMS (**113**) verwendet (Schema 29).



Schema 29: Darstellungsversuch zur Synthese von Chromon **114** bzw. **115** unter Einsatz von Stannan **112**.

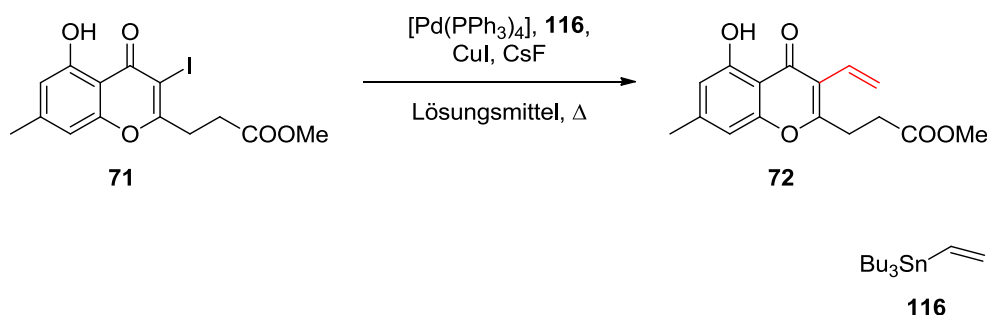
Die gewählten Versuchsbedingungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Leider waren unter keiner Versuchsvariante die gewünschten Produkte **114** und **115** darstellbar.

Tabelle 2: Versuchsparameter für die Umsetzung von **71** bzw. **113** zu Verbindung **114** bzw. **115**.

Eintrag	Edukt	Lösungsmittel	Temperatur /°C	Äquiv. Additive CuI/LiCl	Katalysator 10 mol%	Reaktionszeit /h	Isolierte Substanz (%)
1	<b>71</b>	Dioxan	50	2/0	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	48	<b>71</b> (95)
2	<b>71</b>	Dioxan	100	2/0	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	24	<b>71</b> (89)
3	<b>71</b>	Dioxan	50	2/0	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	48	<b>71</b> (96)
4	<b>71</b>	Dioxan	100	2/0	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	24	<b>71</b> (91)
5	<b>113</b>	Dioxan	100	2/0	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	24	<b>113</b> (89)
6	<b>113</b>	Dioxan	100	2/0	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	24	<b>113</b> (90)
7	<b>71</b>	DMF	50	2/0	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	12	-----
8	<b>71</b>	DMF	50	2/1	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]	12	-----

Die weiteren Arbeiten konzentrierten sich deshalb auf die Einführung einer Vinylgruppe in 3-Position. Daraus kann durch Dihydroxylierung die nach Syntheseweg A erforderliche Verbindung **73** erhalten werden. Außerdem könnte mit der Vinylverbindung auch eine direkte Laktonisierung durchgeführt und danach die exozyklische Carboxymethyl-Gruppe installiert werden. Für die Syntheseveruche wurde das kommerziell erhältliche Tributylvinylstannan (**116**, Schema 30) verwendet. Das Iodchromon **71** wurde ohne vorherige Schützung der Phenolgruppe eingesetzt. Als Katalysator wurde wieder auf [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] zurückgegriffen. Die Additive CuI und CsF wurden in unterschiedlichen stöchiometrischen Verhältnissen

zugegeben. Über die Funktion der Additive wurde ausführlich in der Literatur berichtet.<sup>[130,132,136,137,138,139]</sup>



**Schema 30: Einführung eines Vinylrestes in 3-Position über eine Stille-Kupplung.**

Die gewählten Versuchsparemeter sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die besten Ergebnisse wurden in Toluol bei 100 °C und 5 Stunden Reaktionszeit erzielt (Eintrag 7, Tabelle 3). Unter diesen Bedingungen konnte das gewünschte Produkt **72** mit einer guten Ausbeute von 85% erhalten werden.

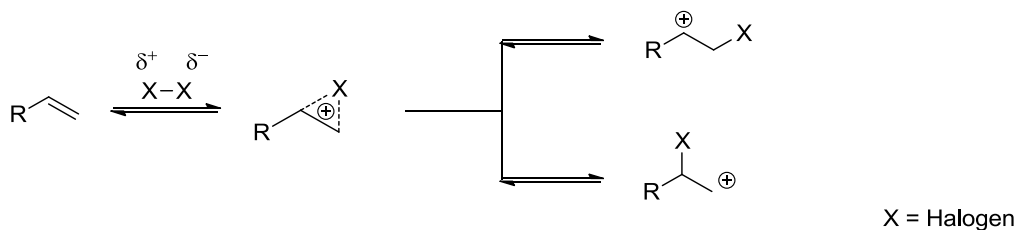
**Tabelle 3: Versuchsparemeter für die Umsetzung von 71 zu Verbindung 72 über eine Stille-Kupplung.**

Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur /°C	Äquiv. CuI/CsF	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] /mol%	Reaktionszeit /h	Isolierte Substanz (%)
1	DMF	80	2/0	10	12	-----
2	DMF	90	0,1/2	10	12	-----
3	Dioxan	60	2/0	10	24	<b>71</b> (96)
4	Toluol	100	2/0	10	16	<b>72</b> (20)
5	Toluol	100	0,2/2	10	12	<b>72</b> (52)
6	Toluol	100	0,2/2	10	2	<b>72</b> (60)
7	Toluol	100	0,2/2	7	5	<b>72</b> (85)

### 3.3.3 Versuche zum 7-Ring-Aufbau über Halo- bzw. Phenylseleno-laktonisierung

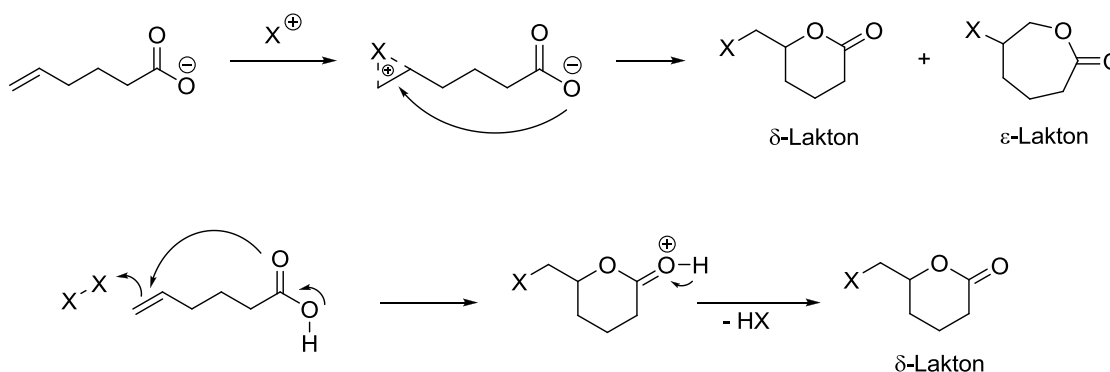
Die Halolaktonisierung ist eine sehr gut untersuchte intramolekulare Zyklisierungsreaktion und spielt in der Naturstoffsynthese eine wichtige Rolle. So konnte z.B. Corey eine Reihe von Naturstoffen über diesen Weg aufbauen.<sup>[140,141,142,143,144]</sup> Die anfänglich von Fittig, Stobbe und

*Bougault* angestellte Vermutung, dass über eine Halolaktonisierung nur 5- und 6-Ringe synthetisiert werden könnten, wurde durch spätere Arbeiten schnell widerlegt. Somit stellt auch die hergestellte Verbindung **72** einen geeigneten Baustein für den Aufbau des  $\epsilon$ -Laktons dar. Der von *van Tamelen* vorgeschlagene Mechanismus ist im Grundsatz bis heute allgemein anerkannt und soll nachfolgend nur kurz schematisch dargestellt werden (Schema 31, Schema 32).<sup>[145]</sup>



**Schema 31: Elektrophiler Angriff eines Halogenelektrophils an eine C-C-Doppelbindung unter Ausbildung eines zyklischen Halonium-Moleküls.**

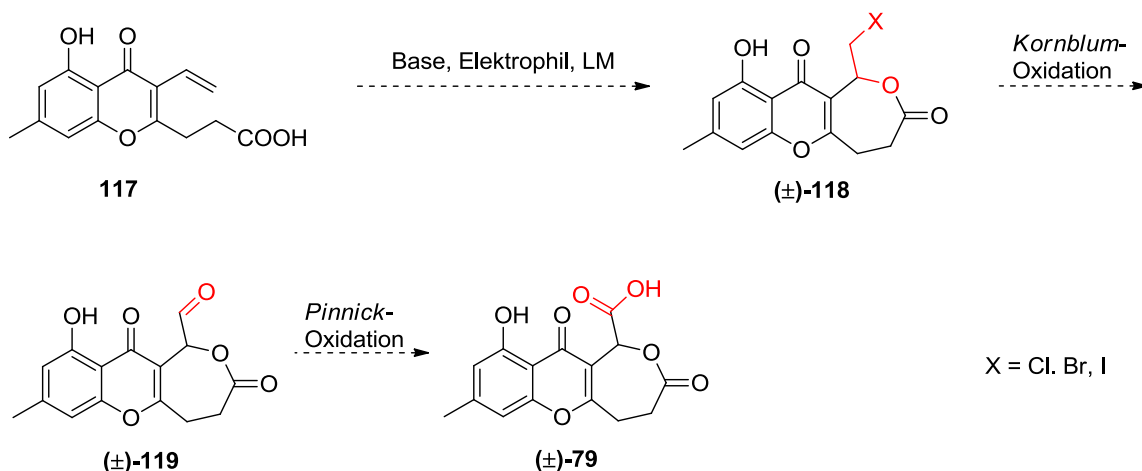
Im ersten Schritt erfolgt die Addition eines Halogenelektrophils an die Doppelbindung unter Ausbildung eines zyklischen Halonium-Moleküls (Schema 31). Dieses wird durch ein internes Nucleophil, wie z.B. das Carboxylat, abgefangen und es kommt zum Ringschluss (Schema 32 oben). Dieser Ablauf wird für die Reaktion in wässrig basischem Medium angenommen.<sup>[145]</sup> Für die Reaktion in aprotischen basenfreien Lösungsmitteln wird ein konzertierter Mechanismus beschrieben (Schema 32 unten).<sup>[146,147]</sup>



**Schema 32: oben: Mechanismus der Halolaktonisierung im basisch wässrigen Medium; unten: Mechanismus im aprotischen nicht basischen Medium.**<sup>[145,146,147]</sup>

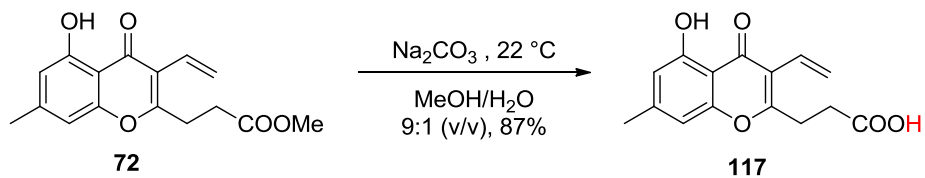
Die Regioselektivität des Ringschlusses kann durch elektronische und sterische Faktoren im Substratmolekül beeinflusst werden. Die bevorzugte Ringgröße der z.B. hier beschriebenen Zyklisierungsreaktionen kann durch die von *Baldwin* empirisch aufgestellten Regeln gut vorhergesagt werden.<sup>[148]</sup> Im Hinblick auf die im Syntheseweg A erforderlichen

Zwischenstufen wäre die Halolaktonisierung demnach gut geeignet, um über nur zwei Folgestufen die Dihydromonilicinsäure ( $\pm$ )-**79** zu erhalten (Schema 33).



**Schema 33: Syntheseplanung zur Darstellung der Dihydromonilicinsäure ( $\pm$ )-**79** nach erfolgreichem Ringschluss mittels Halolaktonisierung.**

Aus dem Halolaktone ( $\pm$ )-**118** könnte im 1. Schritt z.B. über eine *Kornblum*-Oxidation der Aldehyd ( $\pm$ )-**119** gebildet werden.<sup>[149,150]</sup> Daraus wäre z.B. über eine *Pinnick*-Oxidation die gewünschte Säure ( $\pm$ )-**79** darstellbar. Außerdem bietet die Halolaktonisierung prinzipiell die Möglichkeit eine Enantiomerenanreicherung im gebildeten Halolaktone zu erreichen. In Literaturbeispielen konnte durch die Verwendung von chiralen Iod-Reagenzien oder durch den Zusatz von chiralen primären Aminen ein Enantiomerenüberschuss in dem jeweiligen Iodlaktone erzielt werden.<sup>[151]</sup> Für die weiteren Versuche wurde nun zunächst der Methylester **72** mit Natriumcarbonat im Lösungsmittelgemisch Methanol/Wasser 9:1 (v/v) verseift (Schema 34).



**Schema 34: Verseifung von Chromon **72** zur Säure **117**.**

In mehreren Testansätzen wurden dann die Halolaktonisierungsversuche durchgeführt, wobei der Weg über die Iodlaktonisierung im Vordergrund stand. Die Reaktionsbedingungen bezüglich Lösungsmittel, Temperatur und eingesetzter Base wurden dabei systematisch variiert. Als Haloniumquelle wurden elementares Iod und Brom sowie *N*-Halosuccinimide (NBS, NIS, NCS) verwendet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche zur Halolaktonisierung.

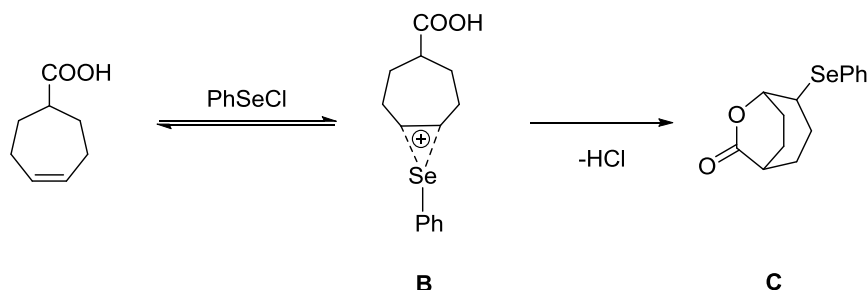
Eintrag	Edukt	Lösungsmittel	Temperatur /°C	Elektrophil	Base	Identifizierte Substanz
1	72	CH <sub>3</sub> CN	22	I <sub>2</sub> <sup>[152]</sup>	-----	72 + 2 NP*
2	72	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (2:1)	50	NIS <sup>[153]</sup>	-----	72 + 2 NP*
3	117	DCM/H <sub>2</sub> O (30:1)	22	KI, K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> <sup>[154]</sup>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	117
4	117	THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	22	I <sub>2</sub> <sup>[155]</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	NP*
5	117	CH <sub>3</sub> Cl	22	I <sub>2</sub> <sup>[155]</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	NP*
6	117	THF	22	I <sub>2</sub> , KI <sup>[156]</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	117
7	117	THF	35	I <sub>2</sub> , KI <sup>[156]</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	117
8	117	THF	50	I <sub>2</sub> , KI <sup>[156]</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	117
9	117	THF	66	I <sub>2</sub> , KI <sup>[156]</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	NP*
10	117	THF	22	NBS	NaOH	NP*
11	117	THF/H <sub>2</sub> O (10:1)	22	NBS	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	117
12	117	THF/H <sub>2</sub> O (10:1)	22	Br <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NP*
13	117	THF/H <sub>2</sub> O (10:1)	22	NCS	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	117
14	117	THF/H <sub>2</sub> O (10:1)	40	NCS	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NP*

\* nicht näher identifizierte Nebenprodukte

Bei keiner dieser Reaktionen konnte die Bildung des Halolaktons ( $\pm$ )-118 beobachtet werden. In den meisten Fällen wurde nur das nicht umgesetzte Edukt oder eine Reihe von Nebenprodukten erhalten, deren Zusammensetzung aber nicht näher untersucht wurde. Vermutlich fanden bei dieser Reaktion vorwiegend Halogenierungen am aromatischen Kern oder an der Vinyl Doppelbindung statt. So ist auch in der Literatur beschrieben, dass bei Verwendung von elementarem Brom oder Chlor 1,2-dihalogenierte Nebenprodukte auftreten.<sup>[157]</sup>

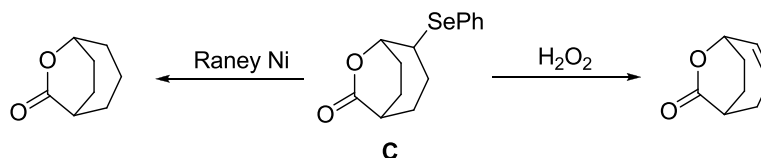
Da die Halolaktonisierung nicht den gewünschten Erfolg zeigte, wurde daraufhin die Synthese des  $\epsilon$ -Laktone über eine Phenylselenolaktonisierung untersucht.<sup>[158,159,160,161,162]</sup> Sie gehört, wie auch die zu erwähnende Phenylsulfozyklisierung, zu den Chalkogen vermittelten Laktoneisierungen und geht ebenfalls von ungesättigten Carbonsäuren aus.<sup>[158,163,164,165]</sup> Der Vorteil dieser Reaktionen besteht darin, dass sie unter oxidationsfreien Bedingungen und bei

niedrigen Temperaturen ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ablaufen, sowie eine große Toleranz gegenüber den gängigen Schutzgruppen aufweisen.<sup>[158,166]</sup> Der Mechanismus ist vergleichbar mit dem der Halolaktonisierung.<sup>[159]</sup> Der erste Schritt ist die reversible elektrophile Addition des Phenylseleniumions an die C-C-Doppelbindung unter Ausbildung des Zwischenproduktes **B** (Schema 35).<sup>[158,166]</sup>



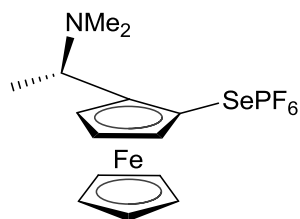
Schema 35: Mechanismus der Phenylselenolaktonisierung am Beispiel der Cycloheptencarbonsäure.

Im zweiten Schritt erfolgt intramolekular der nucleophile Angriff der Carboxylgruppe an das positivierte Zentrum. Unter Abspaltung von HCl bildet sich dann das Phenylselenolakton **C** (Schema 35). Die erhaltenen Selenide bzw. Sulfide lassen sich anschließend sehr gut zu gesättigten oder ungesättigten Produkten umsetzen. An dem in Schema 36 gezeigten Beispiel erhält man mit Oxidationsmitteln, wie z.B.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , das *syn*-Eliminierungsprodukt.

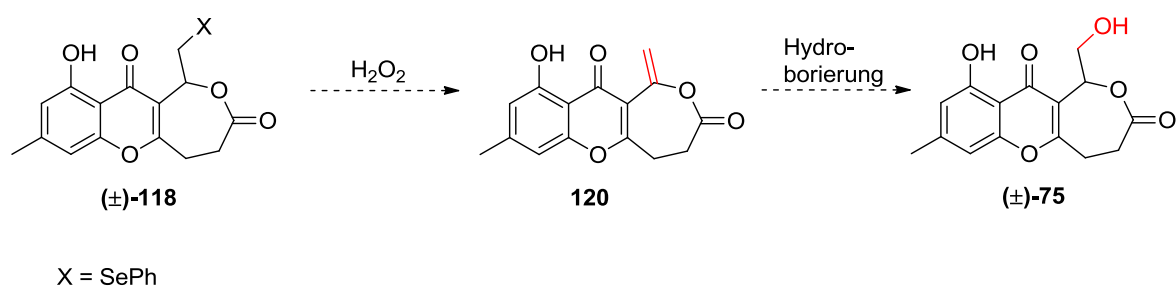


Schema 36: Mögliche Umsetzungswege der Phenylseleno-Verbindungen **C**.

Unter reduktiven Bedingungen, z.B. bei Verwendung von Raney-Nickel, kann die Phenylselenogruppe unter milden Bedingungen abgespalten werden.<sup>[158,166]</sup> Ein weiterer Vorteil der Phenylselenolaktonisierung besteht in der Möglichkeit, direkt Stereoinformationen in guten Ausbeuten in das Lakton einzuführen.<sup>[167,168,169]</sup> Man verwendet dazu chirale Selenreagenzien, wie zum Beispiel die in Abbildung 20 gezeigte Verbindung. Das Heteroatom am chiralen Zentrum des Reagenzes erzwingt eine konformative Stabilisierung des zyklischen Übergangszustandes (siehe Schema 35) und überträgt dadurch die Stereoinformation im anschließenden Laktonisierungsschritt.

Abbildung 20: Asymmetrisches Phenylselenoreagenzes.<sup>[169]</sup>

Bei einer erfolgreich verlaufenden Phenylselenolaktonisierung von Verbindung **117** zu ( $\pm$ )-**118** könnte zunächst die Phenylselenogruppe oxidativ unter Ausbildung einer Doppelbindung (Verbindung **120**) abgespalten werden (Schema 37).



Schema 37: Weiteres Vorgehen bei einer erfolgreichen Phenylselenolaktonisierung (1. oxidative Entfernung der Phenylselenogruppe, 2. Hydroborierung).

Anschließend könnte z.B. über eine Hydroborierung das nach dem Syntheseweg A erforderliche Lakton ( $\pm$ )-**75** dargestellt werden.

Mit Verbindung **117** wurde unter Variation der Reaktionstemperatur sowie mit und ohne Base die Phenylselenolaktonisierung durchgeführt. Die Versuchsparmeter und Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche zur Phenylselenolaktonisierung ausgehend von Verbindung **117**.

Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur /°C	Elektrophil	Base	Identifizierte Substanz
1	DCM	-78	PhSeCl	-----	<b>117</b>
2	DCM	25	PhSeCl	-----	<b>117</b>
3	DCM	40	PhSeCl	-----	<b>117</b>
4	DCM	25	PhSeCl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>117</b>
5	DCM	40	PhSeCl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>117</b> + 2 NP



Auch auf diesem Weg konnte keine Laktonisierung erreicht werden. In allen Fällen wurde nicht umgesetztes Edukt isoliert.

### 3.3.4 Einführung der 1,2-Diolfunktion in Verbindung **72** mittels Dihydroxylierung

Nachdem das  $\epsilon$ -Lakton nicht direkt aus der ungesättigten Carbonsäure dargestellt werden konnte, sollte nun eine Alkoholgruppe in Nachbarstellung zur 3-Position eingeführt werden. Für die Synthese der racemischen Diolverbindung ( $\pm$ )-**73** wurde die *Upjohn*-Dihydroxylierung mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid gewählt.<sup>[56,170,171]</sup> Das  $\text{OsO}_4$  greift von der sterisch ungehinderten Seite an der Doppelbindung an und es bildet sich der entsprechende Osmium(VI)-säurediester, der durch das Wasser in der Reaktionsmischung direkt zum Diol hydrolysiert wird. Durch ein Co-Oxidationsmittel, wie z.B.  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ,  $\text{NaOCl}$  oder *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO), wird das gebildete Os(VI) wieder zum Os(VIII) oxidiert (Abbildung 21).<sup>[56,170,171]</sup>

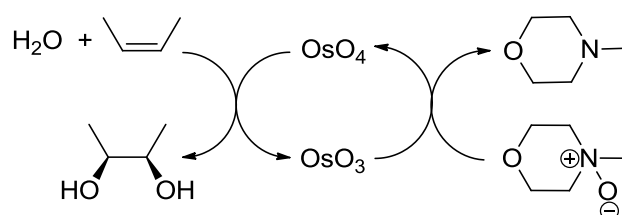


Abbildung 21: *Upjohn* Bedingungen der Dihydroxylierung unter Verwendung von NMO.<sup>[56,170,171]</sup>

Für die Synthese des (*S*)-Enantiomers von Verbindung **73** wurde die enantioselektive *cis*-Dihydroxylierung nach *Sharpless* angewendet.<sup>[172,173,174,175]</sup> Durch den Einsatz von chiralen Hilfsstoffen kann das Stereozentrum in der gewünschten Konfiguration eingeführt werden. Im Handel sind fertige Reagenzmischungen mit den chiralen Liganden unter den Namen AD-mix- $\alpha$  und AD-mix- $\beta$  erhältlich. Der Angriff an die Doppelbindung erfolgt mit AD-mix- $\beta$  (Ligand:  $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ ) von oben und mit AD-mix- $\alpha$  (Ligand:  $(\text{DHQ}_2)\text{PHAL}$ ) von unten (Abbildung 22).<sup>[173,175]</sup>

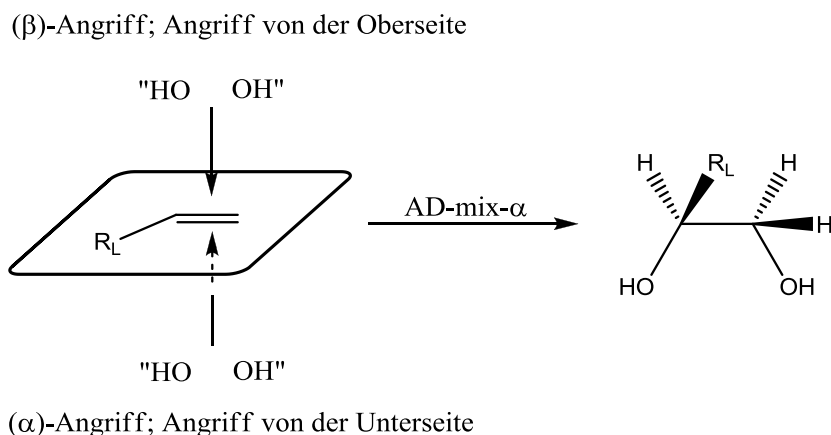
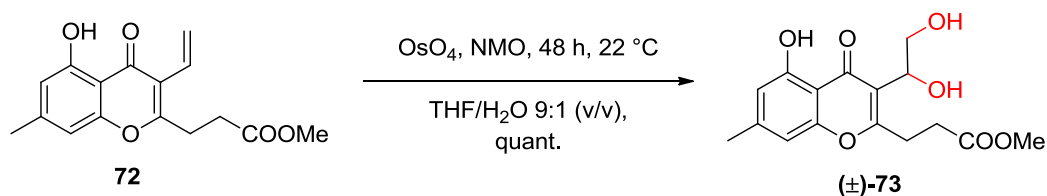


Abbildung 22: Enantioselective Dihydroxylierung einer Doppelbindung mittels AD-mix- $\alpha$  oder AD-mix- $\beta$ .<sup>[173, 175]</sup>

Für die Bildung des (*S*)-Enantiomers von Verbindung **73** ist AD-mix- $\alpha$  erforderlich.

### 3.3.4.1 Synthese von ( $\pm$ )-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxy-carbonylethyl)-7-methylchromon (( $\pm$ )-**73**)



Schema 38: Dihydroxylierung von Verbindung **72** mittels  $\text{OsO}_4$  und NMO als Co-Oxidationsmittel.<sup>[63,171]</sup>

Aus der Verbindung **72** war mit einer 2.5%igen  $\text{OsO}_4$ -Lösung (*tert*-Butanol) und NMO die racemische Diolverbindung ( $\pm$ )-**73** problemlos mit quantitativer Ausbeute darstellbar (Schema 38). Die Reaktion erfolgte in einem Gemisch THF/Wasser (9:1 v/v) bei einer Temperatur von 22 °C.<sup>[63,171]</sup> Die Struktur konnte mittels NMR und durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bewiesen werden (Abbildung 23). Das Racemat kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe  $P2_12_12_1$  als feine farblose Nadeln aus. Im Kristall bildet das (*S*)-Enantiomer intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sowohl zwischen der Phenol- und der Carbonylgruppe als auch zwischen der sekundären OH-Gruppe aus. Die primäre Alkoholgruppe bildet eine intermolekulare Wasserstoffbrücke zu einem Nachbarmolekül aus.

Vom (*R*)-Enantiomer wird nur eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der Phenol- und der Carbonylgruppe ausgebildet. Die beiden aliphatischen OH-Gruppen bilden hier ausschließlich intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zu Nachbarmolekülen aus.

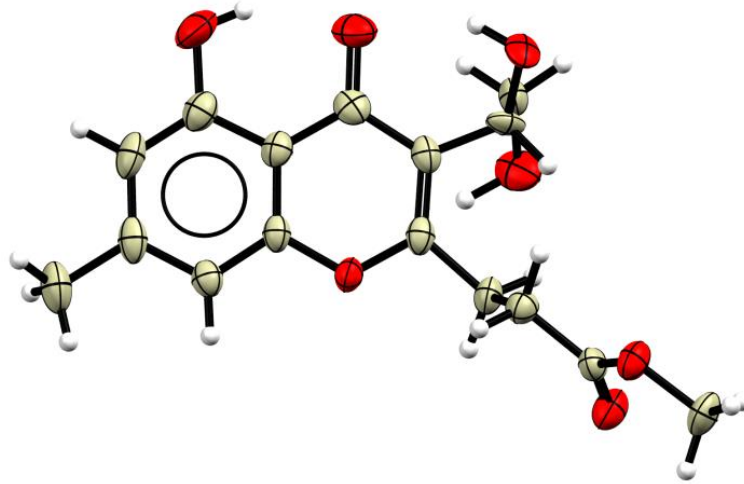


Abbildung 23: Aus der Röntgenstrukturanalyse abgeleitete Molekülstruktur der Diolverbindung ( $\pm$ )-73.

Beide Enantiomere können durch HPLC auf einer chiralen AD-H-Phase sehr gut voneinander getrennt werden (Abbildung 24).

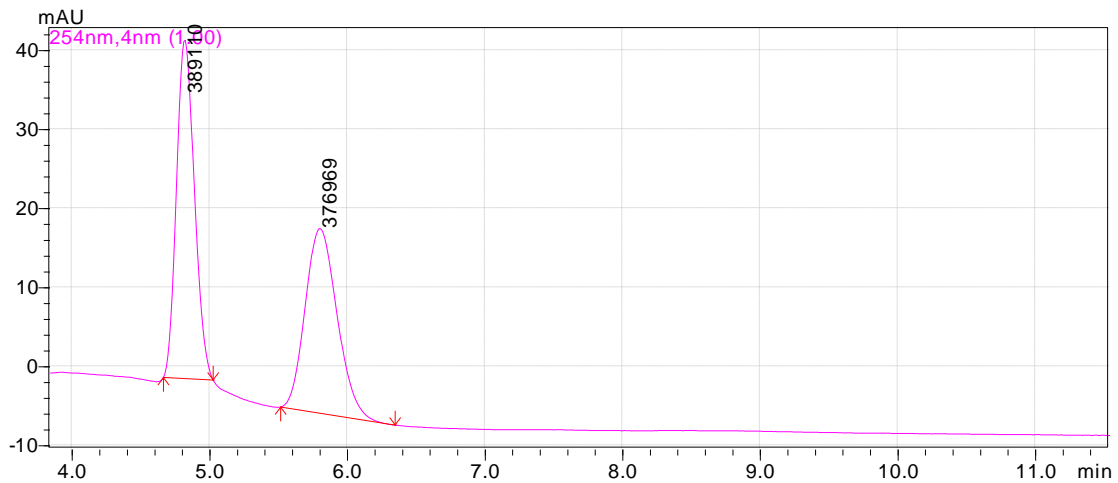
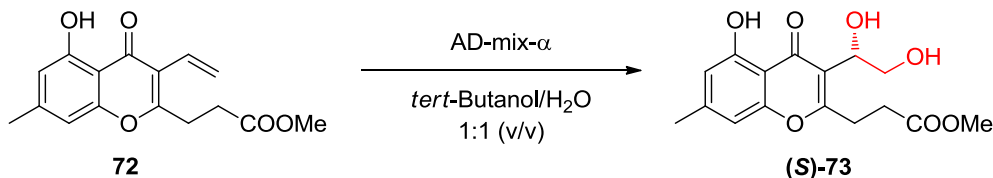


Abbildung 24: HPLC-Trennung des Racemats von ( $\pm$ )-73 auf der chiralen AD-H-Phase.

### 3.3.4.2 Enantioselective Synthese von (S)-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon ((S)-73)



Schema 39: *Sharpless*-Dihydroxylierung von Verbindung **72** unter Verwendung des AD-mix- $\alpha$ .

Die enantioselective Dihydroxylierung von **72** nach dem Verfahren von *Sharpless* zu dem (S)-Enantiomer von **73** erfolgte unter Verwendung des AD-mix- $\alpha$  (Schema 39).<sup>[172,173,174,175]</sup> Dieses Reagenz beinhaltet neben Kaliumcarbonat, Kaliumosmat, Kaliumhexacyanoferrat noch den chiralen Liganden (DHQ)<sub>2</sub>PHAL. Es galt nun geeignete Reaktionsbedingungen zu finden, die den höchsten Enantiomerenüberschuss liefern. Dies wurde mittels HPLC auf einer chiralen AD-H-Phase kontrolliert. Tabelle 6 gibt die Reaktionsbedingungen an, die zur Steigerung des Enantiomerenüberschusses verwendet wurden.

Tabelle 6: Variation der Reaktionsbedingungen für die enantioselective Synthese von Verbindung (S)-73.

Eintrag	Edukt	AD-mix- $\alpha$ /Äquiv.	Temperatur /°C	Enantiomerenüberschuss	
				(ee) in % an einer chiralen AD-H-Phase bestimmt	Produktausbeute (S)-73 in %
1	<b>72</b>	2.6	22	65	80
2	<b>72</b>	2.6	0	80	81
3	<b>72</b>	5	-5	85	84
4	<b>72</b>	8	-5	81	85
5	<b>72</b>	10	-5	81	84

Bei allen Reaktionsbedingungen waren die Produktausbeuten recht hoch und lagen zwischen 80% und 85%. Nicht umgesetztes Edukt konnte durch säulenchromatographische Aufreinigung problemlos zurückgewonnen werden. Hinsichtlich des Enantiomerenüberschusses lieferten die Umsetzungen bei tiefen Temperaturen durchweg die besten

Ergebnisse mit bis zu 85% ee (Tabelle 6, Eintrag 3). Das HPLC-Chromatogramm in Abbildung 25 zeigt exemplarisch die Enantiomerenverteilung im Produkt.

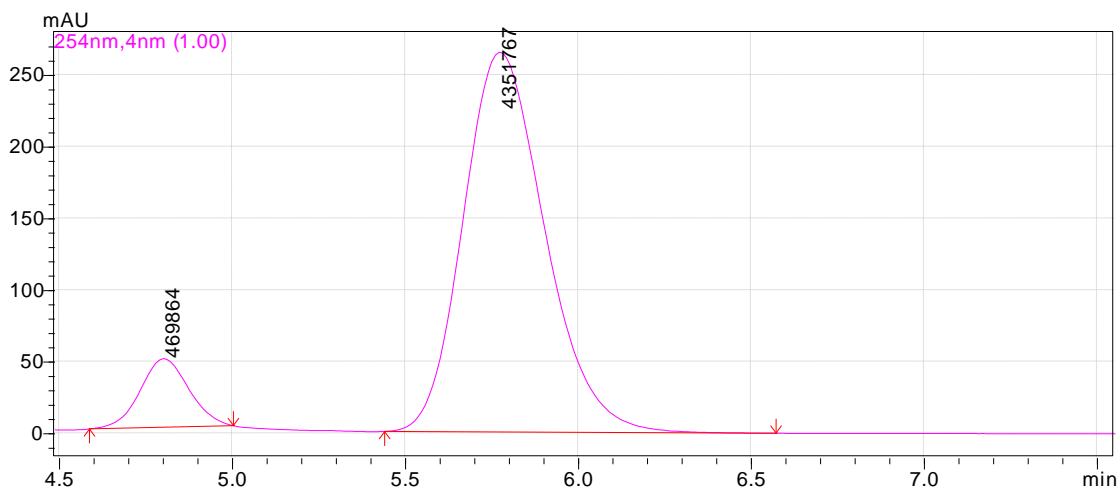
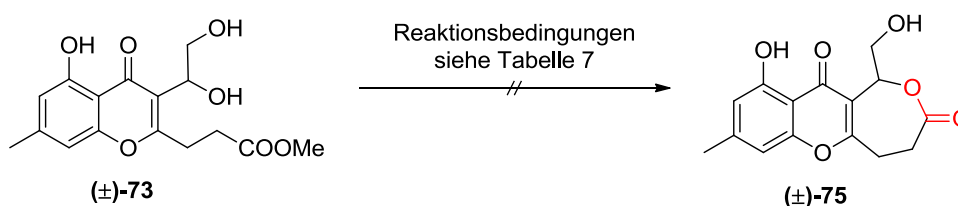


Abbildung 25: HPLC-Chromatogramm des Reaktionsproduktes nach *Sharpless*-Dihydroxylierung auf einer chiralen AD-H-Phase (Tabelle 6 unter Eintrag 3).

### 3.3.5 Synthese des $\epsilon$ -Laktons ( $\pm$ )-75

Mit der Synthese der Diolverbindung **73** waren die 2- und 3-Positionen des Chromongerüsts soweit funktionalisiert, dass nun der Ringschluss zum  $\epsilon$ -Lakton **75** erfolgen konnte. Auf die mechanistischen Grundlagen der in Frage kommenden Laktonisierungsverfahren für diesen Schlüsselschritt wurde bereits in Kapitel 1.3 eingegangen. In umfangreichen Versuchsreihen wurden diese Methoden nun systematisch auf ihre Anwendbarkeit für die Synthese von **75** untersucht.

#### 3.3.5.1 Versuche über intramolekulare Umesterung



Schema 40: Säure- bzw. basen-induzierte Laktonisierung von ( $\pm$ )-73 durch Umesterung; Die Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 7 aufgelistet.

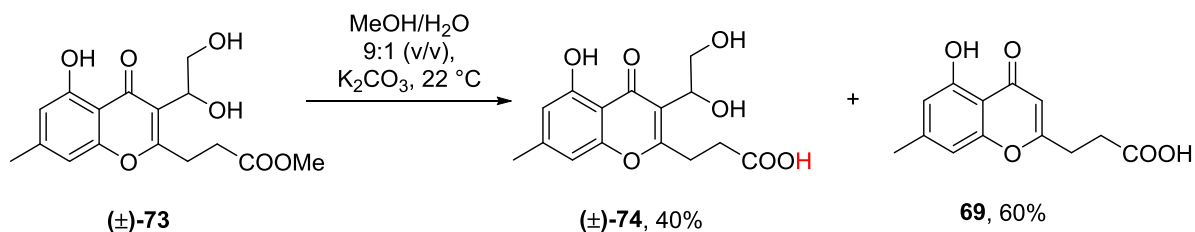
Die einfachste Methode ist die Säure-katalysierte bzw. Basen-induzierte intramolekulare Umesterung des Methylesters ( $\pm$ )-**73** unter Bildung des Laktons (Schema 40). Dazu wurden das Lösungsmittel, die Temperatur und die verwendeten Reagenzien bzw. Katalysatoren breit variiert. In allen Fällen wurde bei hoher Verdünnung des Eduktes gearbeitet. Die Einzelheiten sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Bei keiner dieser Reaktionen wurde eine Umsetzung zum Lakton ( $\pm$ )-**75** festgestellt. Es fand auch keine Hydrolyse des Methylesters statt, sondern das Edukt wurde in fast allen Fällen zurückgewonnen. Nur bei der Umsetzung mit DBU als Base (Tabelle 7, Eintrag 14) wurde als Hauptbestandteil das retro-*Baylis-Hillman*-Produkt **70** beobachtet.

Tabelle 7: Versuche zur Säure-katalysierten und Basen-induzierten Laktonisierung von ( $\pm$ )-**73** durch Umesterung.

Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur/°C	Reagenz/(Äquiv.)	Identifizierte Substanz
1	Toluol	25	HCl in Et <sub>2</sub> O	( $\pm$ )- <b>73</b>
2	Toluol	70	HCl in Et <sub>2</sub> O	( $\pm$ )- <b>73</b>
3	Dioxan	101	HCl in Et <sub>2</sub> O	( $\pm$ )- <b>73</b>
4	Toluol	130	-----	( $\pm$ )- <b>73</b>
5	Toluol	150	-----	( $\pm$ )- <b>73</b>
6	Toluol	55	TMSCl	( $\pm$ )- <b>73</b>
7	Toluol	130	DMAP (0.3)	( $\pm$ )- <b>73</b>
8	Toluol	130	DMAP (1.3)	( $\pm$ )- <b>73</b>
9	Toluol	130	DMAP (2.3)	( $\pm$ )- <b>73</b>
10	Toluol	130	DMAP (6.0)	( $\pm$ )- <b>73</b>
11	THF	56	<i>Hünig</i> -Base (2.5)	( $\pm$ )- <b>73</b>
12	THF	56	<i>Hünig</i> -Base (5.0)	( $\pm$ )- <b>73</b>
13	THF	56	NaH	-----
14	Toluol	115	DBU	<b>70</b>
15	THF	60	TFA	-----
16	MeCN	60	TFA	( $\pm$ )- <b>73</b> + 2 NP

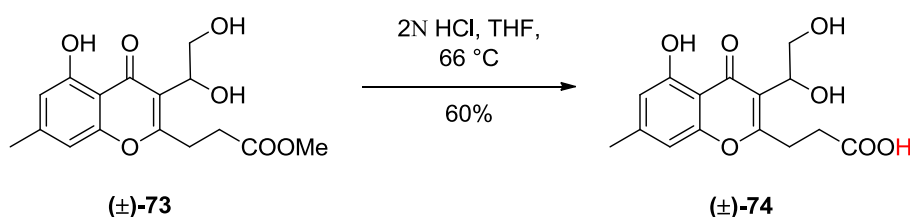
### 3.3.5.2 Hydrolyse des Methylesters zur freien Säure ( $\pm$ )-74

Für die nachfolgenden Laktonisierungsversuche wurde zuerst die freie Säure ( $\pm$ )-74 dargestellt. Die Verseifung des Methylesters ( $\pm$ )-73 unter basischen Bedingungen erwies sich als problematisch (Schema 41).



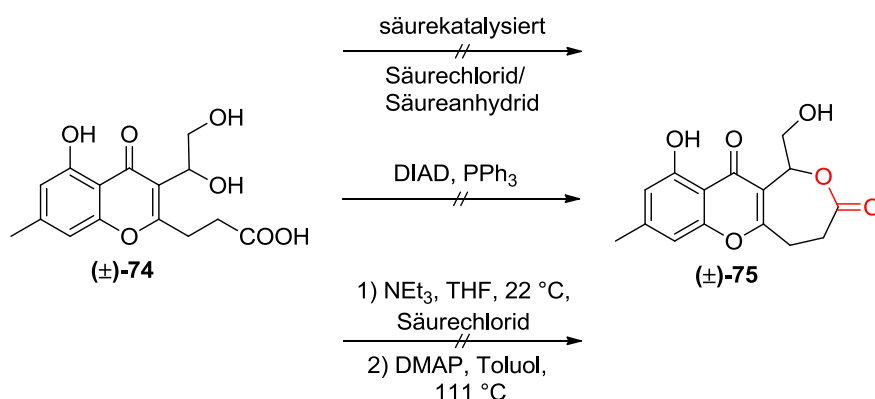
Schema 41: Basische Verseifung des Methylesters ( $\pm$ )-73.

Hierbei bildete sich überwiegend das retro-Baylis-Hillman-Produkt **69** zu 60%, während die freie Säure ( $\pm$ )-74 nur mit 40%iger Ausbeute isoliert werden konnte. Unter sauren Bedingungen und hoher Verdünnung des Eduktes verläuft die Hydrolyse glatt und mit hohem Umsatz (DC-Kontrolle) (Schema 42).



Schema 42: Saure Hydrolyse des Methylesters ( $\pm$ )-73.

Die Schwierigkeit besteht in der Isolierung der polaren freien Carbonsäure aus der wässrigen Phase. Nach Extraktion mit Ethylacetat muss die organische Phase komplett säurefrei gewaschen werden. Spuren von Salzsäure führen sonst beim Einengen unter Vakuum zur Polykondensation, was die Ausbeute stark vermindert. Dies erklärt, weshalb ( $\pm$ )-74 nur zu 60% in reiner Form erhalten wurde.

3.3.5.3 Weitere Laktonisierungsversuche ausgehend von ( $\pm$ )-74Schema 43: Weitere Laktonisierungsreaktionen ausgehend von ( $\pm$ )-74.

Mit der freien Säure ( $\pm$ )-74 wurde zuerst die Zyklisierung nach Aktivierung der Säurefunktion als Säurechlorid und gemischtes Anhydrid sowie durch Säurekatalyse versucht. Die Reaktionsbedingungen können Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Versuchsbedingungen für die Laktonisierung unter sauren Bedingungen sowie nach Aktivierung als Säurechlorid und Säureanhydrid.

Eintrag	Edukt	Lösungsmittel	Temperatur /°C	Reagenz/(Äquiv.)	Identifizierte Substanz
1	( $\pm$ )-74	Dioxan	55	TMSCl (5,0)	( $\pm$ )-74
2	( $\pm$ )-74	Dioxan	60	HCl in Et <sub>2</sub> O	( $\pm$ )-74
3	( $\pm$ )-74	Dioxan	100	Ac <sub>2</sub> O	Acylierungsprodukte
4	( $\pm$ )-74	THF	56	SOCl <sub>2</sub>	( $\pm$ )-74 + Polykondensationsprodukte
5	( $\pm$ )-74	THF	60	TFA	Polykondensationsprodukte

Bei keinem Eintrag wurde das Lakton ( $\pm$ )-75 gebildet. Es wurden teilweise nur schwerlösliche Rückstände erhalten, bei denen es sich wahrscheinlich um Polykondensationsprodukte handelt.

Weitere Versuche wurden nach der *Mitsunobu*-Reaktion unter Verwendung von DIAD und PPh<sub>3</sub> durchgeführt. Unter Argonatmosphäre wurden die Reagenzien in getrockneten Lösungsmitteln vorgelegt und Verbindung ( $\pm$ )-74, gelöst in getrocknetem THF oder Dioxan,



langsam hinzugegeben. Die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Versuchsbedingungen für die Laktonisierung unter *Mitsunobu*-Bedingungen.

Eintrag	Edukt	Lösungsmittel	Temperatur /°C	Reagenzien	Identifizierte Substanz
1 <sup>1</sup>	(±)- <b>74</b>	THF	22	DIAD, PPh <sub>3</sub>	(±)- <b>74</b>
2	(±)- <b>74</b>	THF	22	DIAD, PPh <sub>3</sub>	(±)- <b>74</b>
3	(±)- <b>74</b>	THF	50	DIAD, PPh <sub>3</sub>	(±)- <b>74</b>
4	(±)- <b>74</b>	Dioxan	100	DIAD, PPh <sub>3</sub>	(±)- <b>74</b>

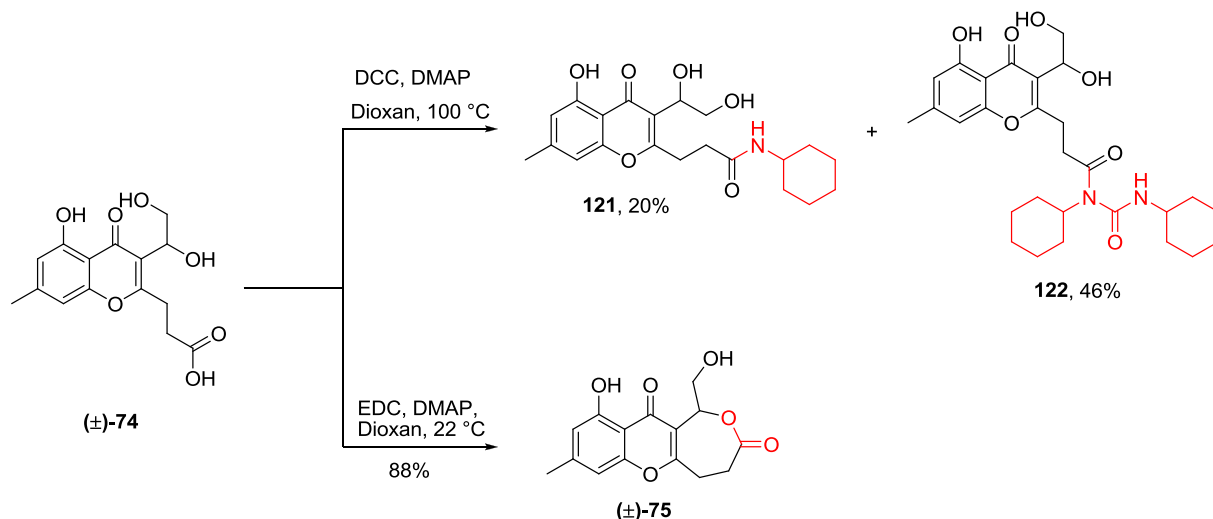
Auch unter den *Mitsunobu*-Bedingungen fand keine Laktonisierung zur Verbindung (±)-**75** statt.

Bei der ebenfalls untersuchten Veresterungsmethode nach *Yamaguchi* wurde die Säure in getrocknetem THF gelöst, mit getrocknetem TEA und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid versetzt und über 12 Stunden bei 22 °C gerührt. Hierbei soll sich das gemischte Anhydrid bilden. Die Anhydrid-Lösung wurde anschließend zu einer siedenden Lösung von DMAP in getrocknetem Toluol über 4 Stunden langsam mittels einer Spritzenpumpe hinzudosiert.<sup>[102]</sup> Nach Aufarbeitung des Ansatzes konnte als Hauptmenge nur das Edukt (±)-**74** aber kein Lakton (±)-**75** erhalten werden.

<sup>1</sup> Andere Reaktionsführung als in den Einträgen 2-4 in Tabelle 9. Hier wurde die Säure (±)-**74** vorgelegt und die Reagenzien langsam hinzugegeben. In den anderen Einträgen wurden die Reagenzien vorgelegt und die Säure (±)-**74** langsam hinzudosiert.

### 3.3.5.4 Synthese von Verbindung ( $\pm$ )-75 mittels *Steglich*-Laktonisierung

Als weitere Alternative wurde nun die *Steglich*-Veresterung angewendet, die sich auch gut für sterisch anspruchsvolle Verbindungen eignet.



Schema 44: Umsetzung von ( $\pm$ )-74 unter *Steglich*-Bedingungen.

Zunächst wurde die Reaktion unter Verwendung von DCC als Kupplungsreagenz durchgeführt (Tabelle 10, Eintrag 1).

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen für die *Steglich*-Veresterung von Verbindung ( $\pm$ )-74.

Eintrag	Edukt	Lösungsmittel	Temperatur /°C	Reagenzien	Isolierte Substanz/(%)
1	( $\pm$ )-74	Dioxan	100	DCC (1.4 Äquiv), DMAP (1.5 Äquiv.)	<b>121</b> (20) + <b>122</b> (46) + ( $\pm$ )-74 (34)
2	( $\pm$ )-74	Dioxan	22	EDC (2.3 Äquiv.), DMAP (2.5 Äquiv.)	( $\pm$ )-75 (88)

Nach saurer Aufarbeitung des Ansatzes konnten neben dem Edukt zwei weitere Chromonverbindungen isoliert werden. Aufgrund der massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Untersuchungen handelte es sich dabei um das Cyclohexylamidderivat **121** und das *N*-Acyl-Harnstoffderivat **122** (Schema 44). Die Produktverteilung betrug 46% Verbindung **122**, 34% Edukt ( $\pm$ )-74 und 20% Verbindung **121**.

Im zweiten Versuchsansatz wurde EDC als Kupplungsreagenz verwendet. Die freie Säure ( $\pm$ )-**74** wurde in einer Konzentration von 0.005 mol/L (entspricht einer Massenkonzentration von 1.5 mg/mL) in getrocknetem Dioxan gelöst. Die hohe Verdünnung ist wichtig für die Begünstigung der intramolekularen Veresterung. Nach vollständiger Auflösung von ( $\pm$ )-**74** in Dioxan wurde EDC zugesetzt und die Reaktionsmischung für 12 Stunden bei 22 °C gerührt. Nach Aufarbeitung des Ansatzes wurde mit einer guten Ausbeute von 88% nur ein Produkt isoliert, bei dem es sich um das gewünschte Lakton ( $\pm$ )-**75** handelte (Schema 44, unten). Der Strukturbeweis erfolgte durch massenspektrometrische und NMR-spektroskopische Untersuchungen. Die Verbindung zeigt bei der ESI-MS-Analyse (Positiv-Modus) ein  $[M+H]^+$ -Signal bei  $m/z = 291$  Da. Bei der HR-ESI-MS Molmassenbestimmung wurde die Masse des Natriumadduktes  $[M+Na]^+$  zu 313.0693 Da bestimmt (berechnet: 313.0688 Da).

Den endgültigen Beweis, dass es sich bei der Verbindung tatsächlich um das  $\epsilon$ -Lakton ( $\pm$ )-**75** handelte, lieferten die Ergebnisse der 2D-NMR-Experimente. In Abbildung 26 ist der relevante Ausschnitt aus dem HMBC-NMR-Spektrum dargestellt. Folgende Kopplungen bestätigen die Siebenringstruktur im HMBC (100 MHz/400 MHz, DMSO):  $\delta$  ( $^{13}C/^1H$ ) = 166.76 (C-5a), 172.19 (C-3) / 5.51 (H-1).

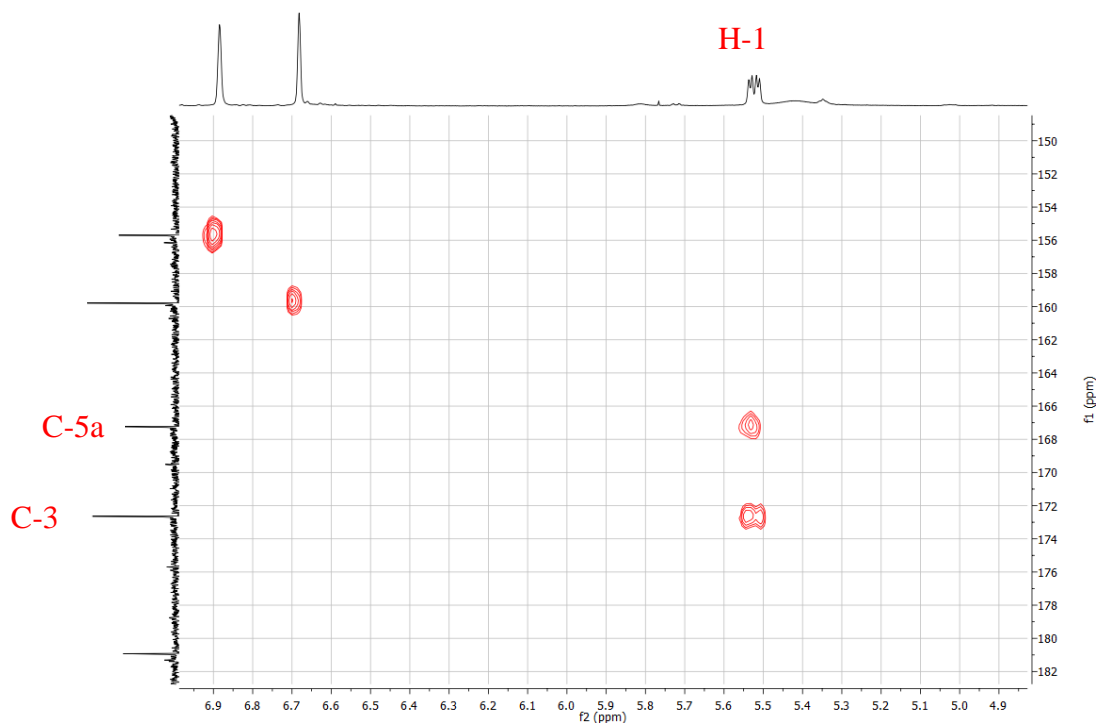


Abbildung 26: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum von Verbindung ( $\pm$ )-**75**.

In Abbildung 27 sind die Kopplungspfeile in die Strukturformel eingezeichnet. Kopplungen von den blau gezeichneten Wasserstoffatomen (H-13) mit dem C-3 konnten nicht beobachtet

werden. Durch Röntgenstrukturanalyse an einem Einkristall konnte die Siebenringstruktur ebenfalls eindeutig bewiesen werden (Abbildung 28).

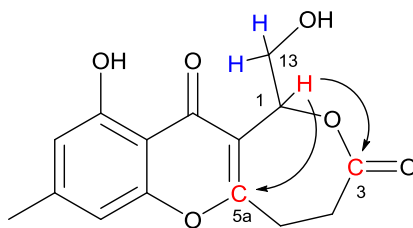


Abbildung 27: Relevante HMBC-Kopplungen von Verbindung (±)-75.

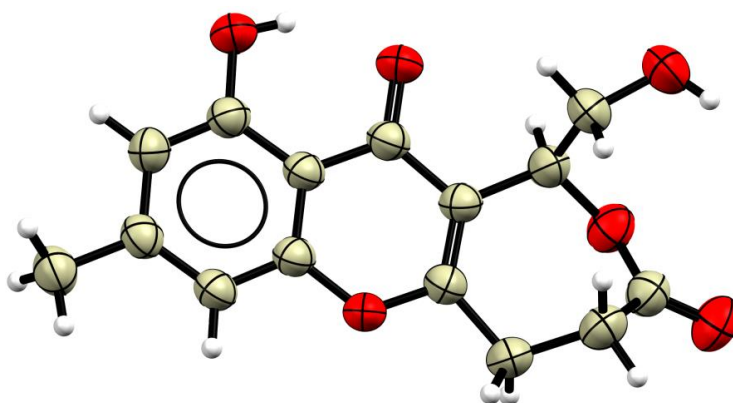


Abbildung 28: Aus der Röntgenstrukturanalyse abgeleitete Molekülstruktur von Verbindung (±)-75 (nur (S)-Enantiomer dargestellt).

Verbindung (±)-75 kristallisiert als Racemat in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/c$  als farblose Blöcke. Im Kristall bildet das Racemat eine Schichtstruktur aus, wobei beide Enantiomere durch Wasserstoffbrückenbindungen in einer Art ‘‘Doppelstrang‘‘ miteinander ‘‘verbunden‘‘ sind (Abbildung 29).

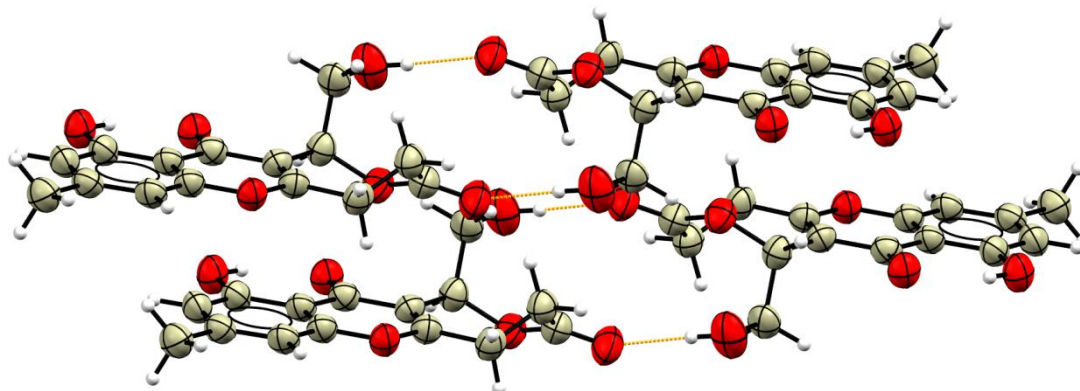
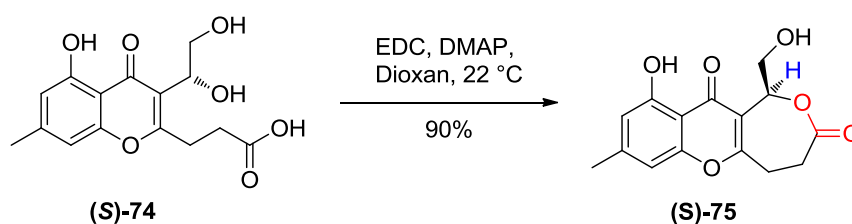


Abbildung 29: Darstellung der Doppelstrangstruktur im Kristall von Verbindung (±)-75 durch Ausbildung intermolekularer Wasserstoffbrücken (orange dargestellt).

Die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindungen erklärt auch die schlechte Löslichkeit von Verbindung ( $\pm$ )-**75** in unpolaren Lösungsmitteln. In polaren Lösungsmitteln wie THF, DMSO, Dioxan oder Acetonitril ist die Substanz relativ gut löslich.

### 3.3.5.5 Stereospezifische Synthese von Verbindung (*S*)-**75**

Nachdem das Protokoll für eine erfolgreiche Synthese des  $\epsilon$ -Laktons vorlag, wurde auch mit der enantiomerenangereicherten Diol-Verbindung (*S*)-**74** die Zyklisierung durchgeführt (Schema 45).



Schema 45: Stereospezifische Synthese von Verbindung (*S*)-**75** unter Verwendung von DMAP und EDC.

Die Laktonisierung zu (*S*)-**75** gelang auch in diesem Fall mit einer sehr guten Ausbeute von 90% (Tabelle 11, Eintrag 1). Mittels HPLC an einer chiralen AD-H-Phase wurde die Enantiomerenverteilung im Produkt bestimmt (Abbildung 30).

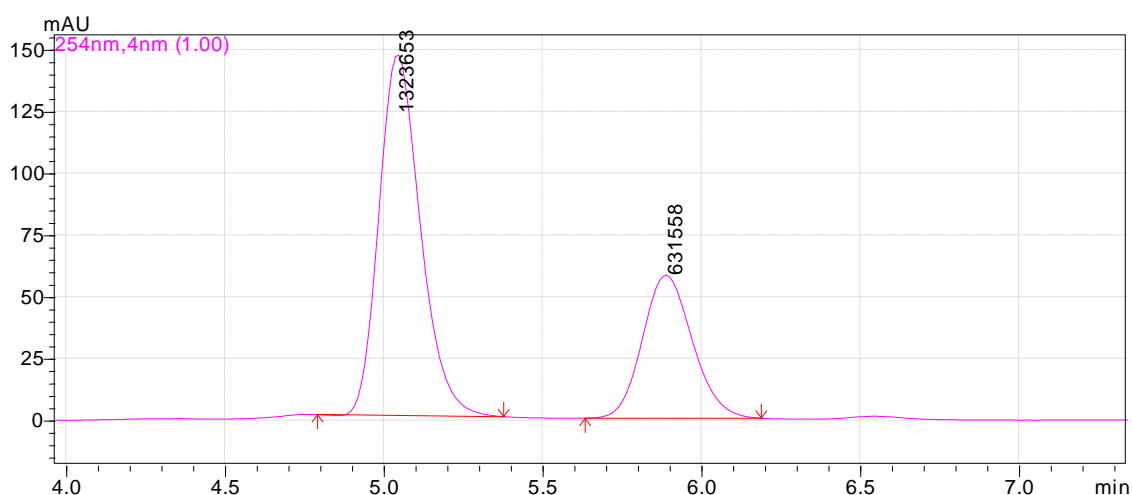


Abbildung 30: HPLC-Chromatogramm der Enantiomerenverteilung von **75** an einer AD-H-Phase. ee-Wert (*S*)-**75** = 35%.

Hierbei wurde festgestellt, dass der ursprüngliche Enantiomerenüberschuss von 85% ee im Edukt, auf nur noch 35% ee im Produkt zurückgegangen war. Ergänzende Untersuchungen zeigten, dass die teilweise Racemisierung nicht bei der sauren Spaltung des Methylesters (*S*)-**73** erfolgte, sondern während des Laktonisierungsschrittes. Mit großer Wahrscheinlichkeit spielt die Basizität des verwendeten *Steglich*-Katalysators dabei eine entscheidende Rolle. Das Wasserstoffatom am sekundären Kohlenstoff in 1-Position des Laktons **75** (in Schema 45 blau gezeichnet) kann durch DMAP ( $pK_s \sim 9.2$ ) abstrahiert werden, wodurch intermediär ein  $sp^2$ -hybridisiertes Kohlenstoffatom auftritt. Die anschließende Protonierung kann nun von beiden Seiten erfolgen, was mit dem Verlust der ursprünglichen Stereoinformation verbunden ist. Um diese Annahme zu überprüfen, wurde in weiteren Versuchen der *Steglich*-Katalysator DMAP gegen die weniger basischen Katalysatoren Pyridin ( $pK_s \sim 5.2$ ) und *N*-Methylimidazol ( $pK_s \sim 6.9$ ) ausgetauscht. Die Versuchsbedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

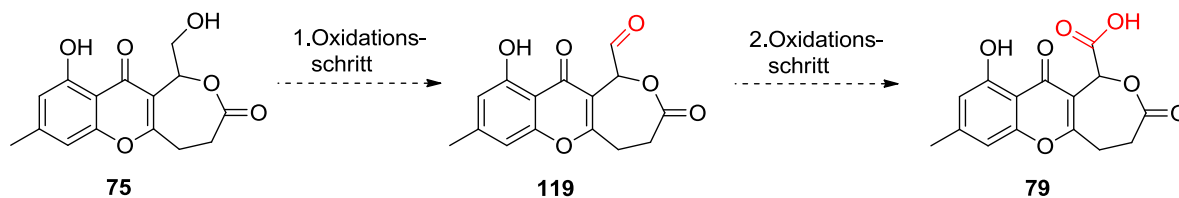
**Tabelle 11: Ergebnisse der Laktonisierung der enantiomerenangereicherten Verbindung (*S*)-**74** in Abhängigkeit vom *Steglich*-Katalysator.**

Eintrag	<i>Steglich</i> -Katalysator ( $pK_s$ -Wert)	Enantiomerenüberschuss	Produktausbeute
		von ( <i>S</i> )- <b>75</b>	an ( <i>S</i> )- <b>75</b>
1	DMAP (9.2)	35%	90%
2	<i>N</i> -Methylimidazol (6.9)	68%	85%
3	Pyridin (5.2)	77%	43%

Die Reaktionszeit für die Laktonisierung betrug in allen Fällen 12 Stunden. In den isolierten Produkten wurde die Enantiomerenverteilung mittels HPLC bestimmt und daraus der Enantiomerenüberschuss berechnet. Die Versuchsergebnisse bestätigten die getroffene Annahme. Je geringer die Basizität des Katalysators desto höher der Enantiomerenüberschuss. Der große Nachteil dabei ist, dass im Gegenzug die Produktausbeute dramatisch zurückgeht. Für die Herstellung größerer Mengen des enantiomerenangereicherten Produktes muss deshalb ein Kompromiss zwischen hoher Produktausbeute und hohem Enantiomerenüberschuss gefunden werden.

### 3.3.6 Oxidation der primären Alkoholgruppe im Laktone ( $\pm$ )-**75**

Nach der erfolgreichen Synthese des  $\epsilon$ -Laktone **75** mit der exozyklischen Hydroxymethyl-Gruppe, sollte diese nun durch Oxidation in die korrespondierende Säure **79** überführt werden (Schema 46).



Schema 46: Oxidation des Alkohols **75** zur Säure **79** entweder über die Isolierung des Aldehyds **119** oder durch direkte Weiteroxidation.

Wie bereits im Retrosyntheseweg A beschrieben wurde, könnte aus **79** in nur zwei Folgestufen das Monilicin dargestellt werden.

Die Oxidation von primären Alkoholen ist mit einer Vielzahl von Oxidationsmitteln möglich, und ist eine weit verbreitete und relativ gut untersuchte Reaktion.<sup>[176]</sup> Es wurde deshalb davon ausgegangen, dass die Oxidation auch bei Verbindung **75** leicht gelingen sollte. Allerdings stellte sich dieser vermeintlich einfache Schlüsselschritt auf dem Weg zum Monilicin als extrem schwierig heraus. In umfangreichen Versuchsreihen mit fast allen gängigen Oxidationsmitteln wurde die Anwendbarkeit auf Verbindung ( $\pm$ )-**75** systematisch untersucht. Es wurden Methoden angewendet, die im ersten Schritt nur zur Bildung des Aldehyds führen, wie z.B. die *Swern*- und *Parikh-Doering*-Oxidation oder die Oxidation mit hypervalenten Iodverbindungen unter bekannten Bedingungen. Auch die Verfahren bei denen der Aldehyd *in situ* direkt zur Carbonsäure weiter oxidiert wird, kamen zu Anwendung. Hierzu zählen z.B. die *Jones*-Oxidation sowie die durch Übergangsmetalle vermittelten und die TEMPO-unterstützten Oxidationen. Aufgrund der Hydrolyseinstabilität des Laktone **75** mussten bei der Wahl der Oxidationsbedingungen allerdings Einschränkungen beachtet werden. Im leicht alkalischen Bereich (pH >7.5) findet bereits sehr schnell eine Öffnung des Laktone statt. Die Hydrolysestabilität im leicht sauren Bereich ist etwas besser. Hier wurde die Spaltung des Laktone erst bei pH-Werten <3 beobachtet. Bereits nach den ersten Umsetzungen des Laktone ( $\pm$ )-**75** musste festgestellt werden, dass die Oxidation des primären Alkohols in dieser Verbindung nicht so leicht möglich ist, wie ursprünglich angenommen wurde.

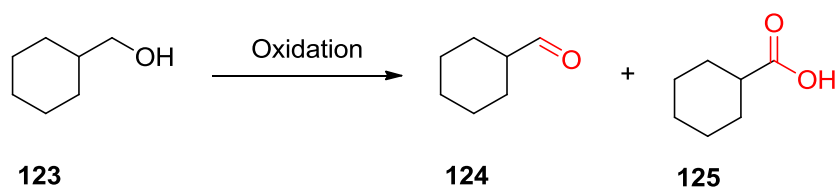
Um zu belegen, dass die jeweils gewählten Versuchsbedingungen (eingesetzte Reagenzien, Reaktionsführung usw.) aber für eine erfolgreiche Oxidation geeignet sind, wurden diese an

Modellsubstanzen überprüft. Außerdem sollte durch die Testreaktionen auch der Substanzverbrauch vom Lakton ( $\pm$ )-**75** so gering wie möglich gehalten werden. Der Reaktionsverlauf und die Zusammensetzung der Produktmischung bei der Oxidation von ( $\pm$ )-**75** wurde in allen Fällen mittels HPLC bzw. HPLC-MS an einer C18-Phase untersucht. Auf den nachfolgenden Seiten sind die Einzelheiten der Versuchsvarianten und die Ergebnisse dazu überwiegend in Tabellenform zusammengefasst. In den Tabellen sind auch die jeweils zugrundeliegenden Literaturstellen aufgeführt.

Als Fazit soll an dieser Stelle bereits festgehalten werden, dass die Oxidation des primären Alkohols in Verbindung ( $\pm$ )-**75** mit keiner der gängigen Oxidationsmethoden mit dem gewünschten Erfolg durchgeführt werden konnte. Nur mit dem System TEMPO/DAIB ist mit schlechten Ausbeuten die Oxidation zur Dihydromonilicinsäure ( $\pm$ )-**79** gelungen. Für die Praxis ist dieser Weg zur Herstellung größerer Substanzmengen aber kaum geeignet.

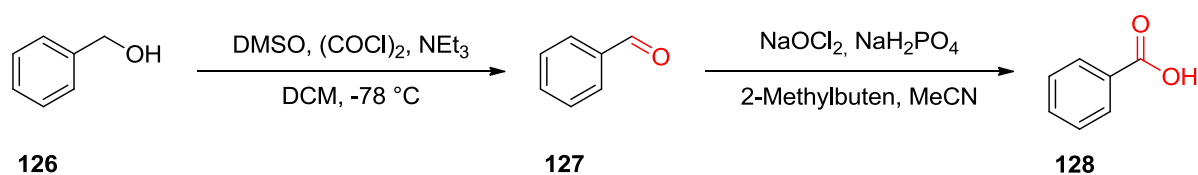
### 3.3.6.1 Oxidationsversuche mit Modellsubstanzen

Anhand von käuflichen Modellsubstanzen sollte untersucht werden, ob die verwendeten Reagenzien und Versuchsbedingungen bei den gewählten Oxidationsmethoden grundsätzlich dazu geeignet sind, primäre Alkoholgruppen zum Aldehyd bzw. zur Säure zu oxidieren. Als Testsubstanzen wurden Cyclohexylmethanol (**123**) und Benzylalkohol (**126**) ausgewählt. Ähnlich wie in Verbindung **75**, ist bei diesen Substanzen die Hydroxymethyl-Gruppe an ein Ringsystem gebunden. In Verbindung **75** ist die primäre Alkoholgruppe zwar an das aliphatische Lakton gebunden, wird aber wahrscheinlich auch durch das Chromongerüst stark beeinflusst. Ohne weitere Berücksichtigung der sterischen Verhältnisse in **75** wurde deshalb eine Testverbindung mit rein aliphatischem und eine mit rein aromatischem Rest an der Hydroxymethyl-Gruppe gewählt. In Abhängigkeit vom verwendeten Verfahren sind die erwarteten Oxidationsprodukte von Cyclohexylmethanol in Schema 47 dargestellt. Das Schema 48 zeigt die Oxidation von Benzylalkohol am Beispiel der Swern-Oxidation, gefolgt von einer Pinnick-Oxidation des gebildeten Benzaldehyds.



Schema 47: Oxidation von Cyclohexylmethanol und erwartete Produkte.





**Schema 48: Oxidation des Benzylalkohols am Beispiel der Swern-Oxidation mit einer sich direkt anschließenden Pinnick-Oxidation.**

Bei allen Umsetzungen mit den Modellsubstanzen wurden die Produktmischungen gaschromatographisch analysiert. Die Identifikation der Edukte **123** und **126** sowie der Oxidationsprodukte **124**, **125**, **127** und **128** erfolgte durch Vergleich der Retentionszeiten mit den gekauften Reinsubstanzen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Bei allen Versuchsvarianten wurden die erwarteten Oxidationsprodukte mit hohen Ausbeuten gebildet. Damit konnte nachgewiesen werden, dass die gewählten Bedingungen grundsätzlich für die Oxidation der primären Alkoholgruppe im Lakton **75** geeignet waren.

**Tabelle 12: Ergebnisse der Oxidationsversuche mit den Modellsubstanzen Cyclohexylmethanol 123 und Benzylalkohol 126.**

Eintrag	Edukt	Temperatur /°C	Oxidationssystem	Lösungsmittel	Identifizierte Substanz
1	<b>123</b>	22	Trichlorisocyanursäure, TEMPO <sup>[177]</sup>	Aceton/NaHCO <sub>3</sub> -Lösung	<b>125</b>
2	<b>123</b>	22	DMP-Lösung (15%ig)	DCM	<b>124</b>
3	<b>123</b>	22	IBX <sup>[178]</sup>	DMSO/THF	<b>124</b>
4	<b>123</b>	22	DAIB/TEMPO <sup>[179,180,181]</sup>	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 1:1 (v/v)	<b>124 + 125</b>
5	<b>123</b>	22	PDC <sup>[182]</sup>	THF	<b>125</b>
6	<b>126</b>	-78	DMSO, TEA, (COCl) <sub>2</sub>	THF	<b>127</b>
7	<b>127</b>	22	NaOCl <sub>2</sub> , NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , 2-Methylbuten	Acetonitril	<b>128</b>

### 3.3.6.2 Einsatz hypervalenter Iodverbindungen

Die Verwendung von hypervalenten Iodverbindungen führt in der Regel zur Bildung des Aldehyds. Aufgrund der milden und basenfreien *Dess-Martin*-Bedingungen ist dieser Reaktionstyp gut geeignet für die Oxidation von basenlabilen Substraten. Zur Herstellung des Aldehyds ( $\pm$ )-**119** (Schema 46) wurden IBX (2-Iodoxybenzoesäure) und DMP als Oxidationsmittel verwendet.<sup>[183]</sup> Die Versuche wurden in verschiedenen Lösungsmitteln und bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt. In Tabelle 13 sind die Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse zusammengefasst.

**Tabelle 13: Oxidationsversuche zur Darstellung des Aldehyds ( $\pm$ )-119 aus Verbindung ( $\pm$ )-75 mittels hypervalenter Iodverbindungen.**

Eintrag	Temperatur /°C	Oxidationssystem	Lösungsmittel	Identifizierte Substanz
1	22	DMP <sup>[183]</sup>	THF	( $\pm$ )-75
2	22	DMP-Lösung (15%ig in DCM)	THF/DCM	( $\pm$ )-75
3	60	DMP-Lösung (15%ig in DCM)	THF/DCM	( $\pm$ )-75 + Zersetzung
4	22	IBX/DMSO <sup>[178]</sup>	THF	( $\pm$ )-75
5	40	IBX/DMSO	THF	( $\pm$ )-75
6	60	IBX/DMSO	THF	( $\pm$ )-75 + Zersetzung
7	22	IBX	DMSO	( $\pm$ )-75

Bei keinem Eintrag wurde die Bildung des Aldehyds ( $\pm$ )-**119** beobachtet. Die Reaktionsmischungen enthielten am Ende nur das Edukt ( $\pm$ )-**75** sowie nicht näher identifizierte Zersetzungsprodukte bei höheren Temperaturen.

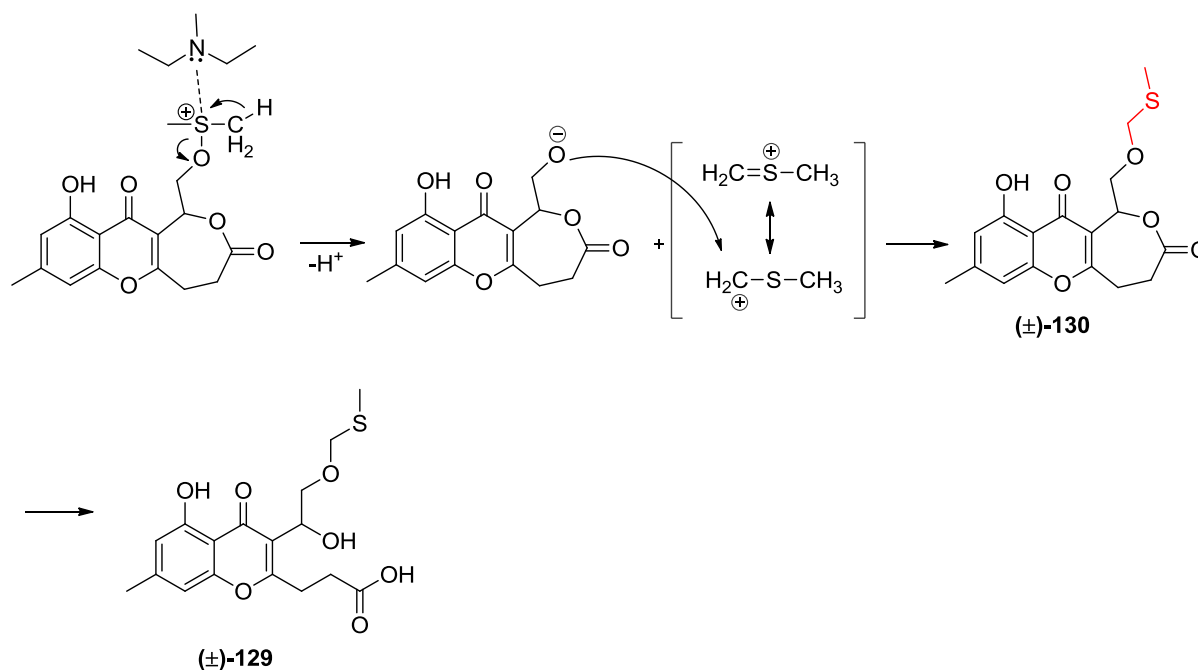
### 3.3.6.3 Swern- bzw. Parikh-Doering-Oxidation

Bei der Swern- bzw. Parikh-Doering-Reaktion bleibt die Oxidation eines primären Alkohols ebenfalls auf der Aldehyd-Stufe stehen. Die Ergebnisse der Umsetzung von Verbindung ( $\pm$ )-**75** nach den erwähnten Methoden sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

**Tabelle 14:** Oxidationsversuche zur Darstellung des Aldehyds ( $\pm$ )-**119** aus Verbindung ( $\pm$ )-**75** mittels Swern- bzw. Parikh-Doering-Oxidation.

Eintrag	Temperatur /°C	Oxidationssystem	Lösungsmittel	Identifizierte Substanz in der Produktmischung
1	-78	Oxalylchlorid, DMSO, TEA	DCM/THF	( $\pm$ )- <b>75</b>
2	1) -60 2) 22	1) Oxalylchlorid, DMSO, TEA <sup>[184]</sup> 2) NaOCl <sub>2</sub> , NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , 2- Methylbuten	1) DCM 2) Acetonitril	( $\pm$ )- <b>75</b> , <b>129</b> + Nebenprodukte
3	22	Py×SO <sub>3</sub> , TEA <sup>[185,186]</sup>	DMSO	( $\pm$ )- <b>75</b>

Eine Oxidation zum Aldehyd ( $\pm$ )-**119** konnte auch hierbei nicht festgestellt werden. Lediglich nach der Swern-Oxidation bei -60 °C enthielt die Produktmischung, neben wenig Edukt, eine an dieser Stelle nicht weiter identifizierte Verbindung. In der Annahme, dass es sich um den Aldehyd handeln könnte, wurde der Produktrückstand direkt in einer Pinnick-Reaktion weiter umgesetzt. (Tabelle 14, Eintrag 2, 2. Schritt). In der anschließenden HPLC-MS-Analyse konnte aber nicht die gewünschte Säure ( $\pm$ )-**79** nachgewiesen werden, sondern eine Verbindung mit einem [M+H]<sup>+</sup>-Ion bei m/z = 369 im ESI(+)-Massenspektrum. Es handelt sich hierbei sehr wahrscheinlich um die Methylenthioether-Verbindung ( $\pm$ )-**129** (Schema 49).



Schema 49: Schematische Darstellung der Bildung des postulierten Methylthiomethylethers (±)-129.<sup>[184]</sup>

Das Auftreten von Nebenprodukten mit diesem Strukturmerkmal bei der *Swern*-Oxidation ist auch in der Literatur beschrieben.<sup>[184]</sup> Die postulierte Bildung von (±)-129 ist in Schema 49 skizziert.<sup>[184]</sup> Ob die Ringöffnung schon während der *Swern*-Oxidation oder erst unter den leicht sauren Bedingungen der *Pinnick*-Oxidation erfolgte, wurde nicht weiter untersucht.

### 3.3.6.4 Übergangsmetall-induzierte Oxidationen

Bei einer Vielzahl der Übergangsmetall-induzierten Oxidationen erfolgt eine Weiteroxidation des *in situ* gebildeten Aldehyds zur entsprechenden Carbonsäure. Zu dieser Kategorie zählen auch die klassischen Umsetzungen mit den starken Oxidationsmitteln  $\text{KMnO}_4$  und Chromsäure (*Jones*-Reagenz). Einen guten Überblick über die Anwendungsbreite und die mechanistischen Vorstellungen bei Oxidationen mit Übergangsmetallen gibt die Monographie von *G. Tojo* und *M. Fernández*.<sup>[176]</sup>

In der folgenden Tabelle 15 sind die Bedingungen und Ergebnisse der insgesamt 16 untersuchten Reaktionsvarianten zusammengefasst.

Tabelle 15: Übergangsmetall-induzierte Oxidationsversuche zur Darstellung des Aldehyds ( $\pm$ )-119 bzw. der Säure ( $\pm$ )-79 ausgehend von Verbindung ( $\pm$ )-75.

Eintrag	Temperatur /°C	Oxidationssystem	Lösungsmittel	Identifizierte Substanzen in der Produktmischung
1	22	TPAP, NMO <sup>[187]</sup>	Acetonitril	( $\pm$ )-75
2	22	PDC <sup>[182]</sup>	THF	( $\pm$ )-75
3	40	PDC	THF	( $\pm$ )-75
4	60	PDC	THF	( $\pm$ )-75 + Zersetzung
5	22	PCC <sup>[188,189]</sup>	THF	( $\pm$ )-75
6	22	PDC <sup>[190]</sup>	DMSO	( $\pm$ )-75
7	22	PDC <sup>[190]</sup>	DMF	( $\pm$ )-75
8	22	RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> <sup>[191]</sup>	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 1:1.5 (v/v)	( $\pm$ )-75
9	50	RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> <sup>[192]</sup>	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 1:1.5 (v/v)	( $\pm$ )-75
10	22	RuO <sub>2</sub> , NaIO <sub>4</sub> <sup>[193]</sup>	CHCl <sub>3</sub> /Acetonitril /H <sub>2</sub> O	( $\pm$ )-75 + ( $\pm$ )-74 + NP
11	22	5% Ru/C, CH <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> H <sup>[194]</sup>	-----	( $\pm$ )-75 + ( $\pm$ )-74 + NP
12	22	<i>tert</i> -Butanol, CuCl <sup>[195]</sup>	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 1:1.5 (v/v)	( $\pm$ )-75
13	22	KMnO <sub>4</sub>	Acetonitril	( $\pm$ )-75
14	22	KMnO <sub>4</sub> <sup>[196]</sup>	Essigsäure	( $\pm$ )-75 + ( $\pm$ )-74
15	22	CrO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ( <i>Jones</i> -Reagenz) <sup>[197]</sup>	Aceton	( $\pm$ )-75 + ( $\pm$ )-74 + 131
16	0	CrO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ( <i>Jones</i> -Reagenz) <sup>[197]</sup>	Aceton	( $\pm$ )-75

Bei keinem der Einträge konnte eine Oxidation von Verbindung ( $\pm$ )-75 – weder zum Aldehyd ( $\pm$ )-119 noch zur Säure ( $\pm$ )-79 – festgestellt werden. In allen Fällen wurde nicht umgesetztes Edukt als Hauptbestandteil identifiziert. Unter sauren Bedingungen findet eine Öffnung des Laktons zu Verbindung ( $\pm$ )-74 statt (Abbildung 31).

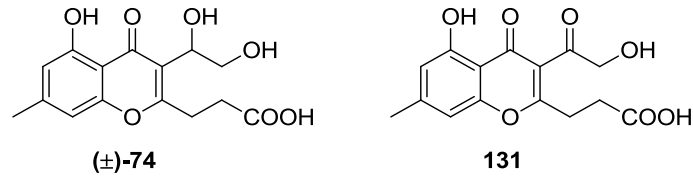


Abbildung 31: links: geöffnetes Lakton (±)-74; rechts: postulierte Struktur des bei der *Jones*-Reaktion gebildeten Nebenproduktes 131.

Bei höheren Temperaturen wurden zusätzlich einige nicht weiter identifizierte Nebenprodukte gebildet. Ausschließlich bei der *Jones*-Oxidation konnte auch schon bei 22 °C, neben dem Edukt und dem geöffneten Lakton (±)-74, ein Nebenprodukt nachgewiesen werden. Diese Verbindung zeigte bei der HPLC-MS-Untersuchung im ESI(+)-Modus ein  $[M+H]^+$ -Ion bei  $m/z = 307.2$  und im ESI(-)-Modus ein  $[M-H]^-$ -Ion bei  $m/z = 305.1$ . Aus der daraus abzuleitenden molaren Masse von 306 g/mol lässt sich für das Nebenprodukt die Struktur **131** (Abbildung 31) postulieren. Diese kann plausibel durch die Oxidation des sekundären Alkohols im geöffneten Lakton (±)-74 erklärt werden.

### 3.3.6.5 TEMPO-vermittelte Oxidationen

Bei den hier beschriebenen TEMPO-vermittelten Oxidationsversuchen wurden zur Reoxidation der entsprechenden TEMPO-Derivate hauptsächlich NaClO und NaClO<sub>2</sub> verwendet. Die Versuchsbedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Auch diese Reaktionsbedingungen waren nicht geeignet, um den primären Alkohol im  $\epsilon$ -Lakton ( $\pm$ )-**75** zu oxidieren. Die schwach basischen Verhältnisse in den Ansätzen führten dazu, dass vorwiegend eine Öffnung des Laktons zu Verbindung ( $\pm$ )-**74** stattfand.

**Tabelle 16:** TEMPO-vermittelte Oxidationsversuche zur Darstellung des Aldehyds ( $\pm$ )-**119** bzw. der Säure ( $\pm$ )-**79** ausgehend von Verbindung ( $\pm$ )-**75**.

Eintrag	Temperatur /°C	Oxidationssystem	Lösungsmittel	Identifizierte Substanzen in der Produktmischung
1	22	Trichlorisocyanursäure, TEMPO <sup>[177]</sup>	Aceton/NaHCO <sub>3</sub> - Lösung (15%ig), 40:1 (v/v)	( $\pm$ )- <b>75</b> + ( $\pm$ )- <b>74</b>
2	22	TEMPO, NaClO, NaClO <sub>2</sub> , NaHCO <sub>3</sub> <sup>[198]</sup>	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 1:1 (v/v)	( $\pm$ )- <b>74</b>
3	0	NaOCl, KBr, NaHCO <sub>3</sub> <sup>[199]</sup>	Aceton	( $\pm$ )- <b>74</b>
4	40-44	TEMPO, NaClO, NaClO <sub>2</sub> , Phosphatpuffer (pH = 6.7) <sup>[200]</sup>	Acetonitril/H <sub>2</sub> O	( $\pm$ )- <b>75</b> + ( $\pm$ )- <b>74</b>
5	22	TEMPO, NCS	DCM, Bu <sub>4</sub> NCl	( $\pm$ )- <b>75</b> + Chlorierungs- produkte

### 3.3.6.6 TEMPO/DAIB (PIFA)-Oxidationssystem

Für die nachfolgend beschriebenen Oxidationsversuche wurde ebenfalls das stabile Nitroxyl-Radikal TEMPO bzw. dessen Derivate als primäre Katalysatoren eingesetzt. Als Co-Oxidationsmittel zur Regeneration von TEMPO wurden in diesem Fall DAIB und PIFA verwendet. Die Strukturformeln der genannten Reagenzien sind in Abbildung 32 dargestellt.

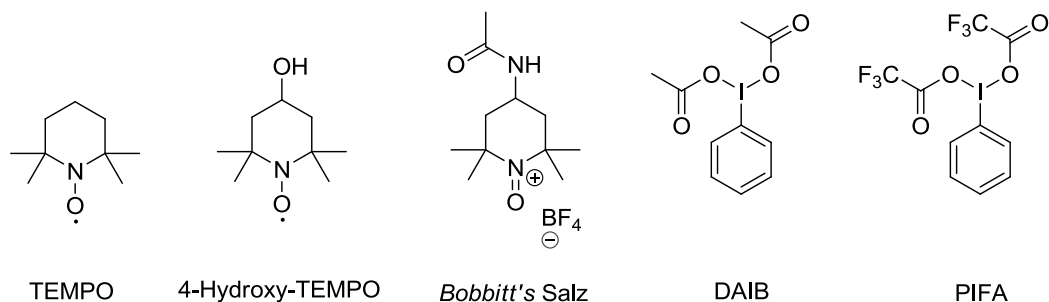
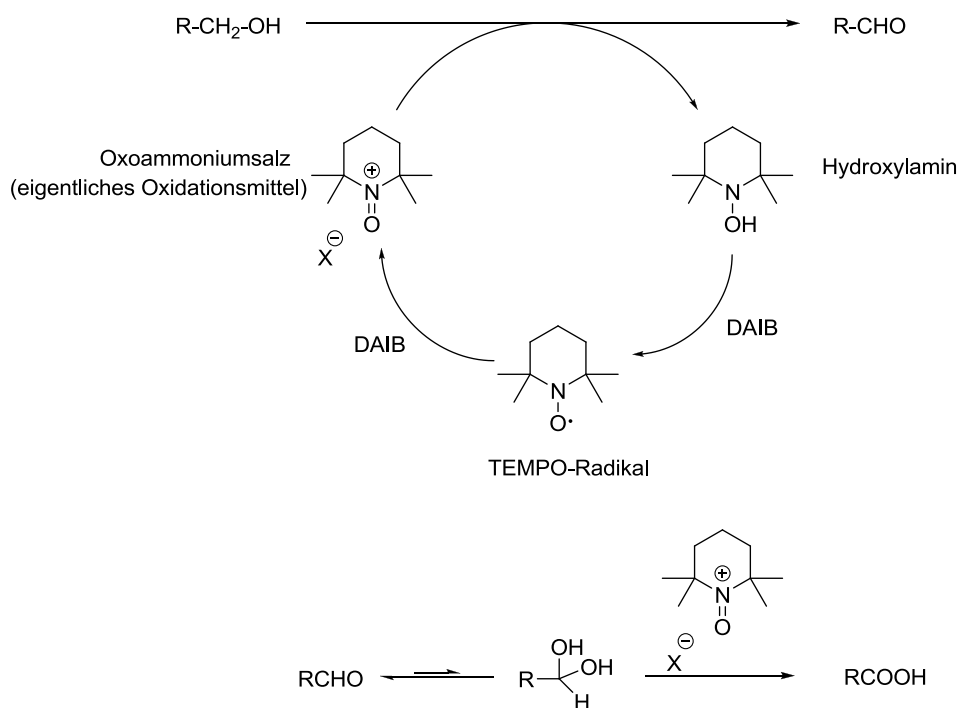


Abbildung 32: Strukturformeln der eingesetzten Oxidationsreagenzien.

Der in der Literatur beschriebene Mechanismus für die Oxidation mit dem TEMPO/DAIB-System ist in Schema 50 dargestellt.<sup>[176]</sup>

Schema 50: Mechanismus der TEMPO-unterstützten Oxidation.<sup>[176]</sup>

Als oxidierendes Agens wirkt das Oxammoniumsalz von TEMPO.<sup>[176]</sup> Dieses oxidiert im ersten Schritt den Alkohol zum Aldehyd. Das dabei entstehende Hydroxylamin wird durch das Co-Oxidationsmittel DAIB wieder zum TEMPO-Radikal regeneriert. Daraus entsteht ebenfalls durch DAIB wieder das Oxammoniumsalz. Aus DAIB bildet sich bei diesem Vorgang Iodbenzol und Essigsäure. Bei Anwesenheit von Wasser steht der gebildete Aldehyd im Gleichgewicht mit seinem Hydrat. Dieses wird nun durch den gleichen Katalysezyklus zur Carbonsäure weiter oxidiert (Schema 50, unten). In einer ersten Versuchsreihe wurde die Oxidation des Laktons ( $\pm$ )-**75** mit dem System TEMPO/DAIB untersucht. Es wurden das

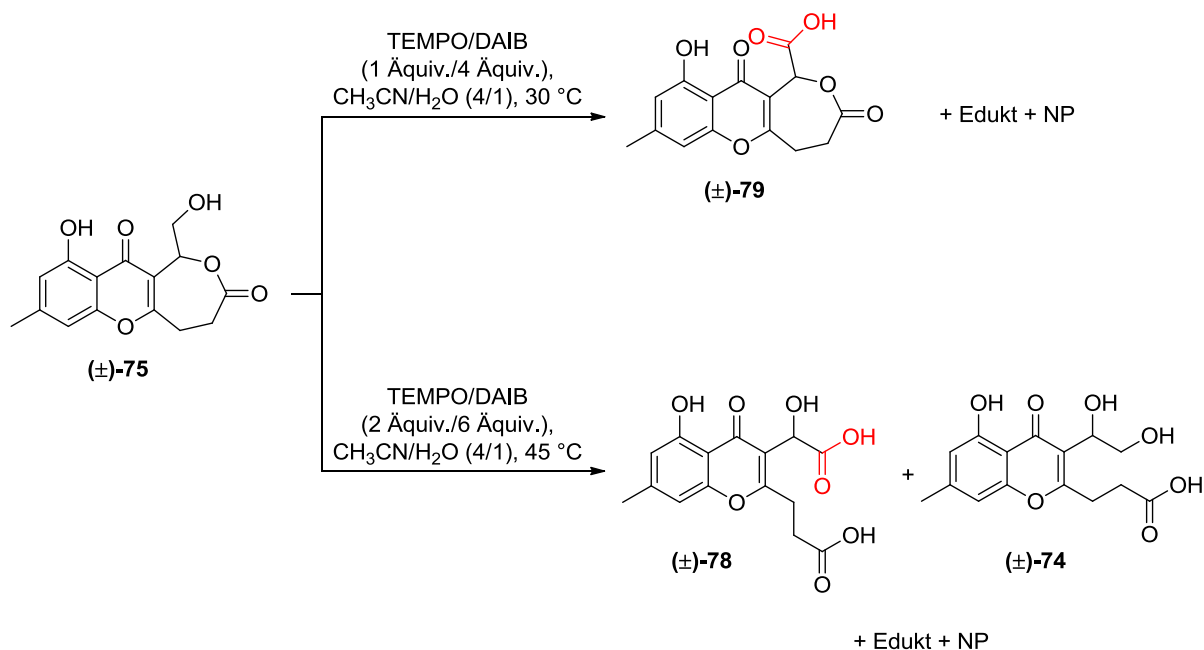


Lösungsmittel, die Äquivalenzverhältnisse von TMPO/DAIB und die Reaktionstemperatur variiert. Die genauen Bedingungen und Ergebnisse können Tabelle 17 entnommen werden. Bei Temperaturen von 0 °C bis 22 °C (Tabelle 17, Einträge 1 bis 10) wurde keine Umsetzung festgestellt. Erst ab 30 °C fand im Lösungsmittelgemisch Acetonitril/H<sub>2</sub>O (4:1 v/v) die Oxidation zu der gewünschten Dihydromonilicinsäure (±)-**79** statt (Tabelle 17, Einträge 11, 13 und 14).

Tabelle 17: Oxidationsversuche an Verbindung (±)-**75** unter Verwendung des Oxidationssystems TEMPO/DAIB.

Eintrag	Temperatur /°C	DAIB/TEMPO (Äquiv./Äquiv.)	Lösungsmittel	Identifizierte Substanzen in der Produktmischung
1	0	2/0.75	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
2	0	1.3/1	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
3	0	2.5/0.5	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
4	0	1.3/0.3	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
5	0	2/2.3	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
6	0	4/1	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
7	0	4/1	Acetonitril/Phosphat- puffer (pH = 6.7) 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
8	22	4/1	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 1:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
9	22	4/4	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
10	22	4/1	Acetonitril	(±)- <b>75</b>
11	40	4/2	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b> + (±)- <b>74</b> + (±)- <b>79</b> + NP
12	45	6/2	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b> + (±)- <b>74</b> + (±)- <b>78</b> + NP
13	30	4/2	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b> + (±)- <b>79</b> + NP
14	30	4/1	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b> + (±)- <b>79</b> + NP
15	30	4/1	THF/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
16	50	4/1	THF/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
17	30	4/1	Dioxan/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>
18	50	4/1	Dioxan/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	(±)- <b>75</b>

Bei einer Temperaturerhöhung auf 45 °C wurde keine Ausbeuteverbesserung festgestellt (Tabelle 17, Eintrag 12). Es fand zwar auch eine Oxidation der primären Alkoholgruppe statt, aber unter gleichzeitiger Öffnung des Laktons und Bildung von Verbindung ( $\pm$ )-78 (Schema 51). Die Reaktionsverläufe für die Einträge 12 und 14 sind beispielhaft in Schema 51 dargestellt.



**Schema 51:** oben: Reaktionsbedingungen für die erfolgreiche Oxidation von Verbindung ( $\pm$ )-75 zu Verbindung ( $\pm$ )-79; unten: Reaktionsbedingungen die ausschließlich zu offenkettigen Verbindungen führten.

Die Produktmischungen aller Einträge wurden mittels HPLC und HPLC-MS untersucht. Anhand dieser Ergebnisse wurde festgestellt, dass die Oxidation von ( $\pm$ )-75 zur Säure ( $\pm$ )-79 leider nur mit geringem Umsatz erfolgte. In allen Fällen waren größere Mengen Edukt sowie weitere unbekannte Nebenprodukte enthalten. Da es nicht gelang, die Verbindung ( $\pm$ )-79 von diesen Produkten sauber abzutrennen, kann keine quantitative Aussage über die Ausbeute von Säure ( $\pm$ )-79 gemacht werden. Es war deshalb auch nicht möglich, aussagekräftige NMR-Spektren aufzunehmen oder eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen. Der eindeutige Strukturbeweis gelang indirekt, nachdem das Produktgemisch mit Diazomethan methyliert wurde. Dabei wurde aus der Säure ( $\pm$ )-79 das unpolare Dihydromonilicin ( $\pm$ )-80 gebildet, das sauber isoliert und strukturanalytisch untersucht werden konnte. Die Ergebnisse dazu werden in Kapitel 3.3.7 beschrieben. An dieser Stelle stützte sich der Nachweis, dass die Dihydromonilicinsäure ( $\pm$ )-79 tatsächlich gebildet wurde, auf massenspektrometrische Daten. Im ESI(+)-HR-MS wurde die Masse des  $[M+H]^+$ -Ions mit 305.0665 Da bestimmt (Theorie:

305.0661 Da). Das HPLC-MS-Spektrum im ESI(+)-Modus ist in Abbildung 33 dargestellt. Hier ist neben dem  $[M+H]^+$ -Ion bei  $m/z = 305.0$  auch das  $[M+Na]^+$ -Ion bei  $m/z = 327.1$  zu erkennen.

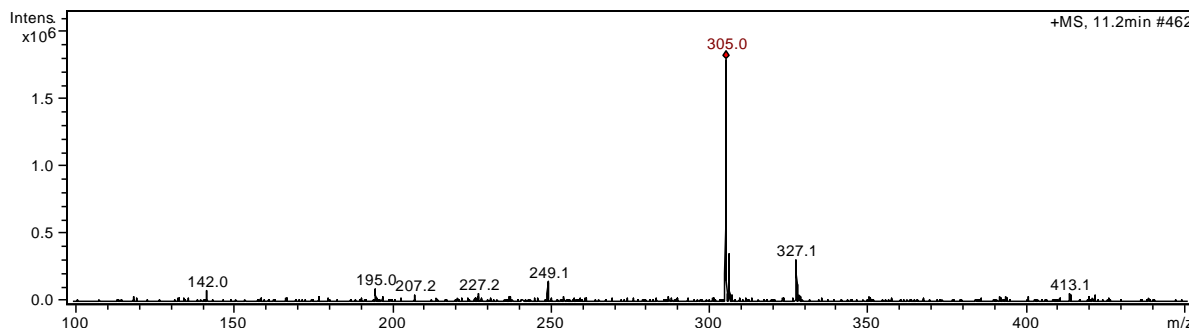


Abbildung 33: ESI-Massenspektrum von Verbindung (±)-79 im positiven Modus.

Im ESI(-)-MS<sup>2</sup>-Spektrum (Abbildung 34) sind Fragmentationen bei  $m/z = 258.9$   $[M-CO_2-H]^-$  und  $m/z = 214.9$   $[M-2CO_2-H]^-$  zu erkennen.

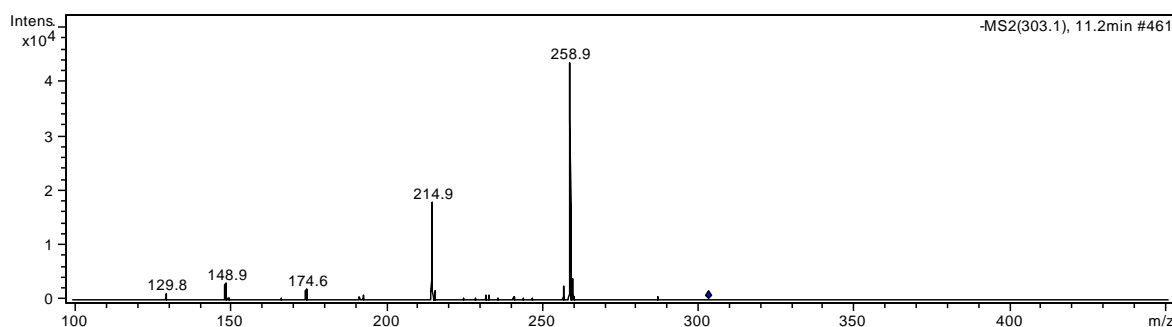


Abbildung 34: ESI-MS<sup>2</sup>-Spektrum von Verbindung (±)-79 im negativen Modus.

Deren Bildung lässt sich durch zweimalige Abspaltung von  $CO_2$  aus der Struktur der Dihydromonilicinsäure plausibel erklären. Die beschriebenen Massenspektren und die hohe Polarität von Verbindung (±)-79 (frühe Elution bei der RP-HPLC) waren ein sehr sicherer Beleg für die Anwesenheit der Dihydromonilicinsäure.

Aufgrund der geringen Ausbeuten und der Bildung mehrerer Nebenprodukte wurden nun weitere Versuche zur Ausbeuteverbesserung durchgeführt. Zunächst wurde deshalb DAIB durch PIFA als Co-Oxidationsmittel ersetzt. In Tabelle 18 sind die Versuchsbedingungen zusammengefasst.

Tabelle 18: Oxidationsversuche an Verbindung ( $\pm$ )-75 unter Verwendung von PIFA als Co-Oxidationsmittel .

Eintrag	Temperatur /°C	Äquiv. PIFA	Äquiv. TEMPO	Lösungsmittel	Identifizierte Substanzen in der Produktmischung
1	22	3.5	1	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	( $\pm$ )-74
2	22	2.2	1	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	( $\pm$ )-74
3	30	2.2	1	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	( $\pm$ )-74
4	22	2.2	-----	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	( $\pm$ )-74

Die Ergebnisse zeigen, dass PIFA für die Oxidation von Verbindung ( $\pm$ )-75 ungeeignet ist. In allen Fällen erfolgte ausschließlich eine Öffnung des Laktons zur Verbindung ( $\pm$ )-74, selbst mit PIFA allein und ohne Zusatz von TEMPO (Tabelle 18, Eintrag 4). Sehr wahrscheinlich ist dies auf die Anwesenheit der stark sauren Trifluoressigsäure zurückzuführen.

Nach den bisherigen Erkenntnissen ist das Lakton ( $\pm$ )-75 in der Lage, sowohl intramolekulare als auch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Ob diese Eigenschaft einen Einfluss auf die Oxidierbarkeit hat, sollte mit den folgenden Versuchen untersucht werden.

Den wässrigen Reaktionsmischungen wurden deshalb unterschiedliche Mengen an HFIP zugesetzt, um die Bildung von Wasserstoffbrücken zurückzudrängen. Die Versuchsbedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Oxidationsversuche an Verbindung ( $\pm$ )-75 unter Zusatz von HFIP.

Eintrag	Temperatur /°C	Äquiv. DAIB	Äquiv. TEMPO	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v) + HFIP (% v/v)	Identifizierte Substanzen in der Produktmischung
1	22	4	1	0.5	( $\pm$ )-75
2	22	4	1	1	( $\pm$ )-75
3	22	4	1	5	( $\pm$ )-75
4	30	4	1	0.5	( $\pm$ )-74 + ( $\pm$ )-75
5	30	4	1	1	( $\pm$ )-74 + ( $\pm$ )-75
6	30	4	1	5	( $\pm$ )-74 + ( $\pm$ )-75

Bei 22 °C konnte keine Oxidation festgestellt werden. Die Produktmischungen enthielten ausschließlich das Edukt. Auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 30 °C bewirkte keine Oxidation des Laktons ( $\pm$ )-75, sondern es fand verstärkt nur die Öffnung des Ringes zur Verbindung ( $\pm$ )-74 statt.

In der nächsten Versuchsreihe wurde Acetonitril im Lösungsmittelgemisch durch Trifluorethanol (TFE) ersetzt. In der Literatur wird TFE als ein gut geeignetes Lösungsmittel für manche Oxidationsreaktionen erwähnt.<sup>[201,202]</sup>

**Tabelle 20: Oxidationsversuche an Verbindung ( $\pm$ )-75 nach Ersatz von Acetonitril durch Trifluorethanol im Lösungsmittelgemisch.**

Eintrag	Temperatur/°C	TEMPO/DAIB (Äquiv./Äquiv.)	Lösungsmittel (TFE/H <sub>2</sub> O (v/v))	Identifizierte Substanzen in der Produktmischung
1	25	1/4	1/0	( $\pm$ )-75
2	25	1/4	4/1	( $\pm$ )-74 + ( $\pm$ )-75 + 131
3	35	1/4	4/1	( $\pm$ )-74 + ( $\pm$ )-75 + 131
4	45	1/4	4/1	( $\pm$ )-74 + ( $\pm$ )-75 + 131

Außerdem wurde erwartet, dass durch dieses Lösungsmittel auch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen im Substratmolekül zurückgedrängt wird. Leider fand auch in dem Lösungsmittelgemisch TFE/H<sub>2</sub>O mit dem System TEMPO/DAIB keine Oxidation zur Säure ( $\pm$ )-79 statt. Neben dem Edukt ( $\pm$ )-75 und dem geöffneten Laktone ( $\pm$ )-74 wurde allerdings bei allen Einträgen die Wasser enthielten (Tabelle 20, Einträge 2 bis 4) das Oxidationsprodukt 131 (Abbildung 31) nachgewiesen. Wie bereits bei der Umsetzung mit dem Jones-Reagenz beschrieben (Kapitel 3.3.6.4), kann die Verbindung durch Oxidation der sekundären Alkoholgruppe aus der offenen Struktur ( $\pm$ )-74 gebildet werden. Auch der zu erwartende Aldehyd ( $\pm$ )-119 in dem wasserfreien System (Tabelle 20, Eintrag 1) wurde nicht gefunden.

Eine erfolgreiche Oxidation von ( $\pm$ )-75 könnte auch dadurch verhindert werden, dass im beschriebenen Katalysezyklus (Schema 50) die Bildung des aktiven Oxammoniumsalzes von TEMPO nicht in der erforderlichen Weise stattfindet. In einer weiteren Versuchsreihe wurde deshalb das kommerziell erhältliche Oxammoniumsalz 4-(Acetylamino)-2,2,6,6-tetramethyl-1-oxo-piperidinium-tetrafluorborat (*Bobbitt's Salz*, Strukturformel siehe Abbildung 32) als

alleiniges Oxidationsmittel im molaren Überschuss eingesetzt. Die Versuchsbedingungen sind in Tabelle 21 aufgeführt.

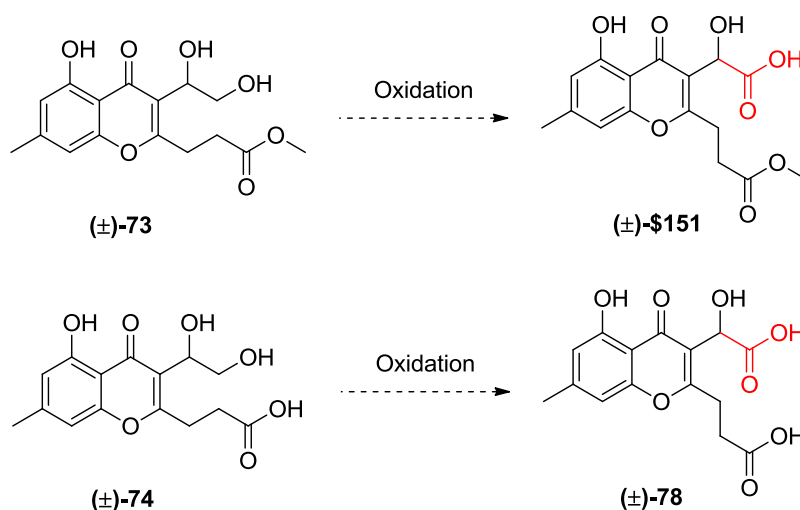
**Tabelle 21: Oxidationsversuche an Verbindung ( $\pm$ )-75 mittels 4-(Acetylamino)-2,2,6,6-tetramethyl-1-oxo-piperidinium-tetrafluorborat (*Bobbitt's Salz*) als alleiniges Oxidationsmittel.**

Eintrag	Temperatur/°C	Äquiv. <i>Bobbitt's Salz</i>	Lösungsmittel	Identifizierte Substanzen in der Produktmischung
1	22	1.5	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	( $\pm$ )-74 + ( $\pm$ )-75
2	22	2.0	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	( $\pm$ )-74 + ( $\pm$ )-75 + <b>131</b>
3	22	2.5	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 4:1 (v/v)	( $\pm$ )-74 + <b>131</b>

Bei keinem Eintrag wurde die Bildung der Säure ( $\pm$ )-79 festgestellt. Es fand lediglich eine Öffnung des Laktons zur Verbindung ( $\pm$ )-74 statt. Bei Erhöhung der Äquivalente des Oxidationsmittels wurde der sekundäre Alkohol in ( $\pm$ )-74 oxidiert und Verbindung **131** erhalten (Tabelle 21, Einträge 2 und 3).

### 3.3.6.7 Oxidationsversuche mit den offenkettigen Diolverbindungen ( $\pm$ )-73 und ( $\pm$ )-74

Die Ergebnisse der bisherigen Oxidationsversuche legten den Schluss nahe, dass eventuell die Laktonstrukturen – entweder aus sterischen oder elektronischen Gründen – für die schlechte Oxidierbarkeit des primären Alkohols verantwortlich sein könnte. Wenn dies der Fall wäre, sollten mit den offenkettigen Diolverbindungen ( $\pm$ )-73 und ( $\pm$ )-74 bessere Ergebnisse erzielt werden können.



Schema 52: Reaktionsschemata für die Oxidation der Diolverbindungen ( $\pm$ )-73 und ( $\pm$ )-74.

Um dies zu überprüfen, wurden folgende Oxidationsmethoden für die Versuche verwendet: *Swern*-Oxidation, *Parikh-Doering*-Oxidation, hypervalente Iodverbindungen (IBX, DMP), *Bobbitt's* Salz und das Oxidationssystem TEMPO/DAIB.

In Tabelle 22 sind die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse zusammengefasst. Es war sehr überraschend, dass bei keinem Eintrag das erwartete Oxidationsprodukt nachgewiesen werden konnte. Bei Verbindung ( $\pm$ )-73 wurden unter den Bedingungen der Einträge 1, 2 und 3 viele nicht weiter untersuchte Zersetzungsprodukte gebildet. Die Ansätze 4 bis 10 enthielten in der Produktmischung fast ausschließlich nur das Edukt. Nur bei der Oxidation von Verbindung 74 mit *Bobbitt's* Salz (Eintrag 11) wurde die erwartete Säure ( $\pm$ )-78 in geringen Mengen gebildet. Diese Verbindung entstand auch bei der Oxidation des Laktons ( $\pm$ )-75 mit dem System TEMPO/DAIB bei 45 °C (Tabelle 17, Eintrag 12). Das Auftreten der Verbindung 131 in der Produktmischung bestätigte erneut die Beobachtung, dass nach der Öffnung des Laktons bevorzugt der sekundäre Alkohol oxidiert wird.

Tabelle 22: Versuchsbedingungen zur Oxidation der offenkettigen Verbindung ( $\pm$ )-73 und ( $\pm$ )-74.

Eintrag	Edukt	Temperatur/°C	Reagenzien	Lösungsmittel	Identifizierte Substanzen in der Produktmischung
1	( $\pm$ )-73	-20	1) (COCl) <sub>2</sub> , DMSO, TEA 2) NaOCl <sub>2</sub> , NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , 2-Methylbuten	1) DCM 2) Acetonitril	Zersetzung
2	( $\pm$ )-73	-60	1) (COCl) <sub>2</sub> , DMSO, TEA 2) NaOCl <sub>2</sub> , NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , 2-Methylbuten	1) DCM 2) Acetonitril	Zersetzung
3	( $\pm$ )-73	-78	1) (COCl) <sub>2</sub> , DMSO, TEA 2) NaOCl <sub>2</sub> , NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , 2-Methylbuten	1) DCM 2) Acetonitril	( $\pm$ )-73 + Zersetzung
4	( $\pm$ )-73	22	Py x SO <sub>3</sub> , TEA	DMSO	( $\pm$ )-73
5	( $\pm$ )-73	50	Py x SO <sub>3</sub> , TEA	DMSO	( $\pm$ )-73
6	( $\pm$ )-73	70	Py x SO <sub>3</sub> , TEA	DMSO	( $\pm$ )-73
7	( $\pm$ )-73	22	IBX (1.5 Äquiv.)	DMSO	( $\pm$ )-73
8	( $\pm$ )-73	22	DMP (15%ig in DCM, 1.3 Äquiv.) DAIB (2 equiv.),	THF	( $\pm$ )-73
9	( $\pm$ )-73	22	TEMPO (0.3 equiv.) DAIB (2 equiv.),	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 1:1 (v/v)	( $\pm$ )-73
10	( $\pm$ )-73	40	TEMPO (0.3 equiv.)	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 1:1 (v/v)	( $\pm$ )-73
11	( $\pm$ )-74	22	<i>Bobbitt's</i> Salz	Acetonitril/H <sub>2</sub> O 1:1 (v/v)	( $\pm$ )-73 + ( $\pm$ )-78 + 131 + NP



### 3.3.6.8 Erklärungsversuche für das gefundene Oxidationsverhalten

Die berichteten Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die Schwierigkeiten bei der Oxidation des primären Alkohols auf Besonderheiten der chemischen Struktur des Substratmoleküls ( $\pm$ )-**75** zurückzuführen sind. Vorstellbar sind hier zwei Effekte, die eine Rolle bei der Desaktivierung der Oxidationsreaktion spielen könnten. Pauschal formuliert wären dies zum einen die "antioxidativen" Eigenschaften, wie sie von strukturverwandten Flavonen bekannt sind.<sup>[42,43,44,203]</sup> In der Literatur werden dafür folgende Strukturmerkmale verantwortlich gemacht (Abbildung 35).<sup>[43,204]</sup>

1. 2,3-Doppelbindung mit einer Ketofunktion in 4-Position im Heterocyclus
2. Hydroxygruppen in 3- und 5-Position mit einer Ketofunktion in 4-Position im Heterocyclus

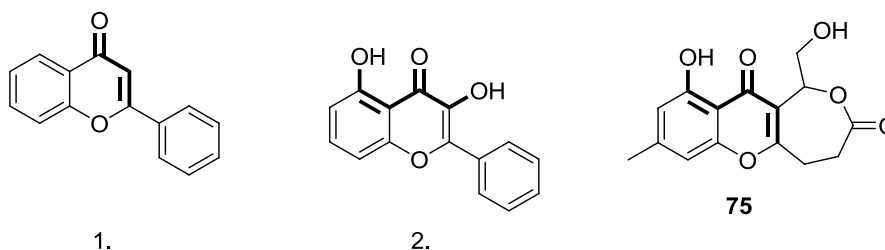
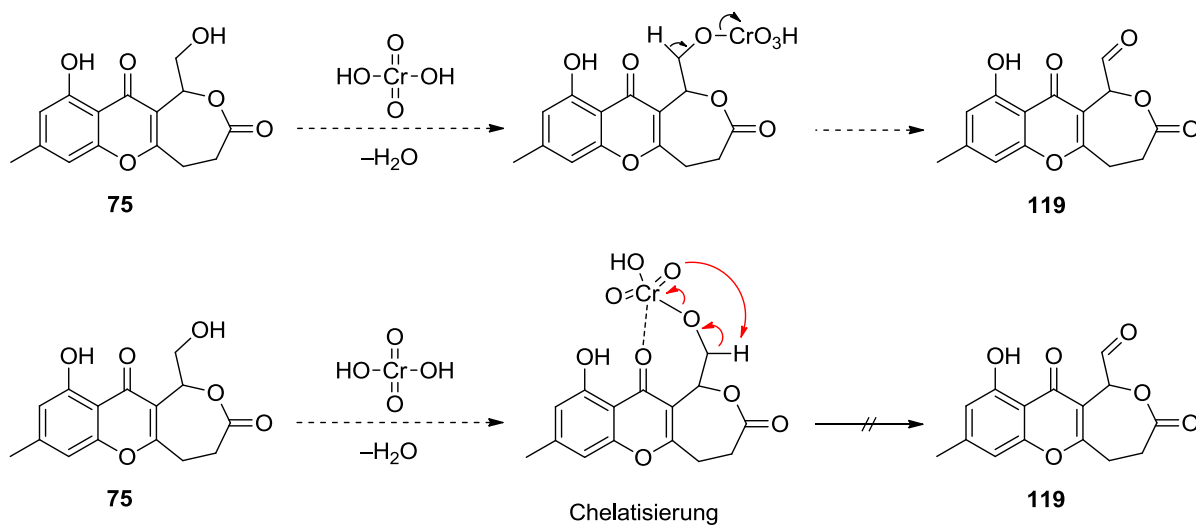


Abbildung 35: Für die antioxidativen Eigenschaften von Flavonen verantwortlichen Strukturmerkmale,<sup>[204]</sup> im Vergleich dazu Verbindung **75**.

Die Voraussetzungen 1. und 2. sind bei dem Chromon **75** ganz oder teilweise erfüllt. Die antioxidativen Aktivitäten sollen hauptsächlich darauf beruhen, dass die Verbindungen die Fähigkeit besitzen, durch Abgabe von Wasserstoffatomen, vorwiegend aus phenolischen OH-Gruppen, freie Radikale und andere oxidierende Spezies abzufangen. Danach erfolgt eine Stabilisierung über das konjugierte System. Es wäre denkbar, dass durch diesen "konkurrierenden" Vorgang die Oxidation des primären Alkohols stark in den Hintergrund gedrängt wird.

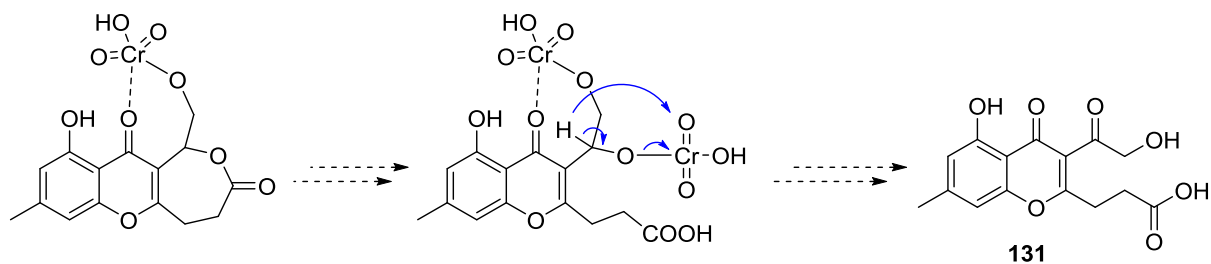
Die zweite Überlegung geht von der Annahme aus, dass anstelle der Übertragung von Wasserstoffatomen im Zuge der Oxidation, bevorzugt Chelatkomplexe zwischen den Oxidationsmitteln und dem Substratmolekül ausgebildet werden. Bei der Oxidation mit der Chromsäure bildet sich beispielsweise im ersten Schritt schnell der Chromsäureester. Der Zerfall des Esters ist eine langsame Reaktion und bestimmt die Gesamtgeschwindigkeit der Oxidation. Überträgt man diese Vorstellung auf die Wechselwirkung von Verbindung **75** mit

der Chromsäure, so wäre die in Schema 53 skizzierte Koordinierung des Oxidationsmittels denkbar.



**Schema 53:** oben: Mechanismus einer möglicherweise erfolgreichen *Jones*-Oxidation von Verbindung **75** unter Ausbildung des erwarteten Aldehyds **119**; unten: Postulierte Koordinierung des Chromsäureesters an das Chromengerüst und dadurch Verhinderung der Oxidation.

Nach der Bildung des Chromsäureesters könnte die Ketogruppe mit dem Chromatom koordinieren und Elektronendichte in Richtung des Chroms "schieben". In diesem stabilisierten Chelatkomplex könnte der erforderliche Elektronentransfer (bzw. Wasserstoffübertrag) derart inhibiert sein, dass der Aldehyd **119** nicht mehr gebildet wird (Schema 53, rote Pfeile). Auch die Oxidation des sekundären Alkohols aus der offenen Struktur heraus könnte damit eventuell erklärt werden (Schema 54).



**Schema 54:** Mögliche Erklärung für die Oxidation von **75** zu Verbindung **131** unter *Jones*-Bedingungen.

Es ist vorstellbar, dass der primäre Alkohol durch den koordinierenden Chromsäureester nicht mehr für eine Oxidation zur Verfügung steht, und ein zweites Molekül Chromsäure am sekundären Alkohol die Oxidation bewirkt (Schema 54, blaue Pfeile).

Auch bei der Oxidation von primären Alkoholen mit Oxammoniumsalzen (TEMPO-Oxidation) wird unter basischen Bedingungen ein fünfgliedriger und unter sauren Bedingungen ein linearer Übergangszustand diskutiert.<sup>[176]</sup>

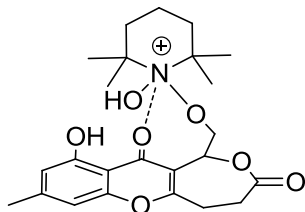


Abbildung 36: Denkbare Komplex bei der Oxidation von Verbindung 75 mit TEMPO.

Das positive Stickstoffatom könnte mit der Ketogruppe koordinieren, was eine Verringerung der positiven Ladung am Stickstoff bewirken würde. Dadurch tritt eine Stabilisierung dieses Zustandes ein, die gleichzeitig eine Desaktivierung hinsichtlich der beabsichtigten Oxidation zur Folge haben könnte.<sup>[205]</sup>

In der Literatur sind durchaus vergleichbare Komplexe von Oxammoniumsalzen mit  $\alpha$ ,  $\beta$ -sauerstoffhaltigen Verbindungen beschrieben.<sup>[205,206,207]</sup> In Abbildung 37 wird exemplarisch dieser Komplexierungszustand an einem Literaturbeispiel gezeigt.<sup>[205,206]</sup>

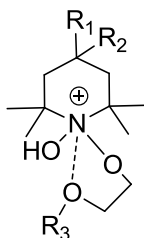


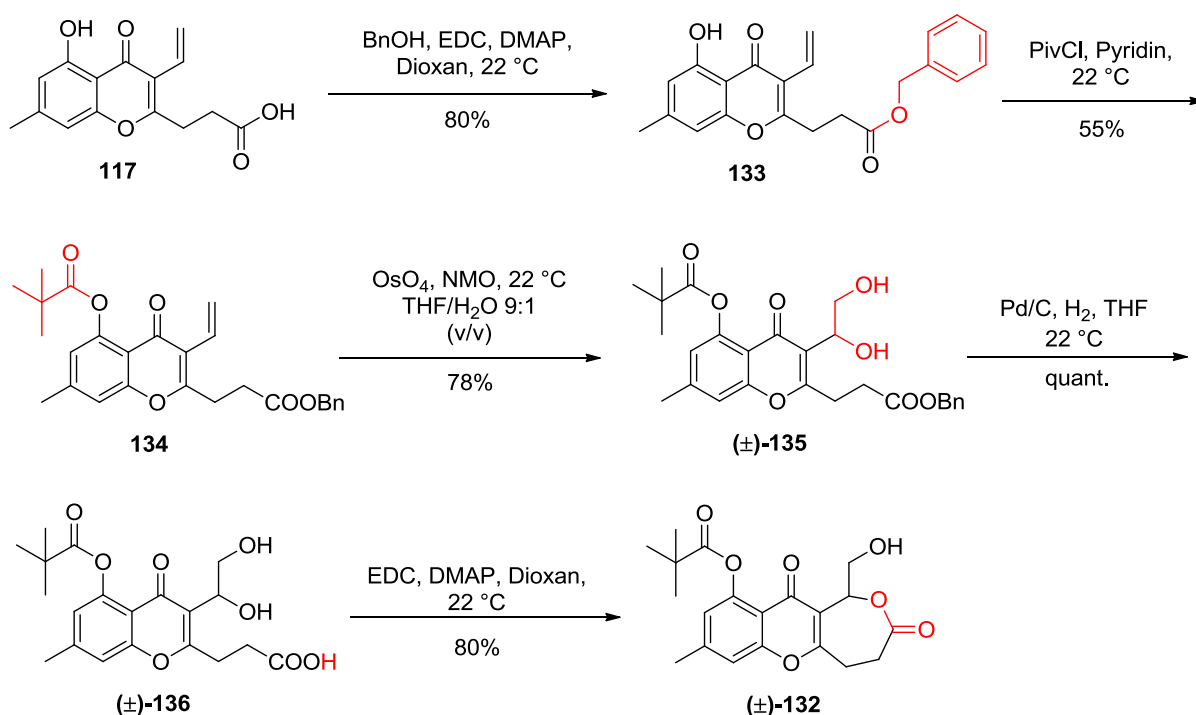
Abbildung 37: Aus der Literatur entnommener Vorschlag für die Komplexierung einer  $\alpha$ ,  $\beta$ -sauerstoffhaltigen Verbindung an ein Oxammoniumsalz.<sup>[205,206]</sup>

Auch bei Verbindung 75 wäre ein entsprechender Komplex mit TEMPO denkbar, dessen Stabilität sich ungünstig auf die Oxidation des primären Alkohols auswirken könnte (Abbildung 36).

### 3.3.6.9 Veränderungen im aromatischen Ring und deren Einfluss auf die Oxidierbarkeit

Zur Abrundung der Oxidationsversuche sollte die Elektronendichte im aromatischen Ring verändert und die Auswirkungen auf die Oxidierbarkeit des primären Alkohols untersucht werden. Dazu wurde das Lakton ( $\pm$ )-**132** synthetisiert, das an der Phenolgruppe einen Pivaloyl-Rest trägt. Dieser zieht einerseits Elektronendichte aus dem Aromaten ab und verhindert andererseits, dass die phenolische OH-Gruppe Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden kann. In einer zweiten Synthese wurde der aromatische Kern an den Positionen 6 und 8 bromiert, was ebenfalls eine Verringerung der Elektronendichte zur Folge hat.

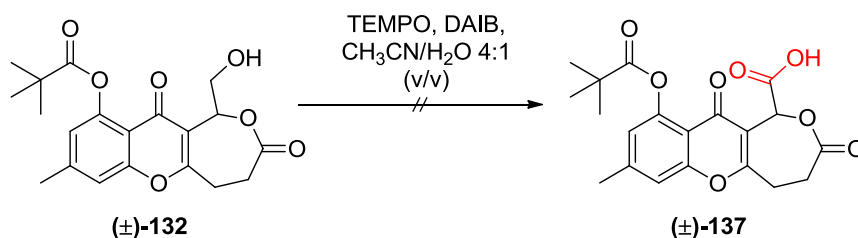
#### 3.3.6.9.1 Synthese des Pivaloyl-geschützten Laktons ( $\pm$ )-**132**



Schema 55: Syntheseweg zur Darstellung des Pivaloyl-geschützten Laktons ( $\pm$ )-**132**.

Bei diesem Syntheseweg war es erforderlich, zuerst die Carboxylgruppe in der Vinylverbindung **117** als Benzylester zu schützen. Die Benzylgruppe kann später wieder reaktiv entfernt werden, ohne dass der Pivalylester gespalten wird. Die Umsetzung von **117** mit Benzylalkohol in einer *Steglich*-Veresterung verlief problemlos und nach

säulenchromatographischer Aufreinigung wurde Verbindung **133** mit einer Ausbeute von 80% erhalten. Die Schützung der phenolischen Hydroxygruppe mit Pivaloylchlorid ergab Verbindung **134** mit 55%iger Ausbeute. Durch Dihydroxylierung der Vinylgruppe wurde Verbindung ( $\pm$ )-**135** mit 78% Ausbeute hergestellt. Die anschließende reduktive Abspaltung der Benzylgruppe mit Wasserstoff lieferte die freie Säure ( $\pm$ )-**136** in quantitativer Ausbeute. Unter den optimierten *Steglich*-Bedingungen wurde daraus das Lakton ( $\pm$ )-**132** mit einer Ausbeute von 80% dargestellt. Die Strukturbestätigung von Verbindung ( $\pm$ )-**132** erfolgte durch NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen. Für die Oxidation von ( $\pm$ )-**132** wurde das System TEMPO/DAIB verwendet (Schema 56).



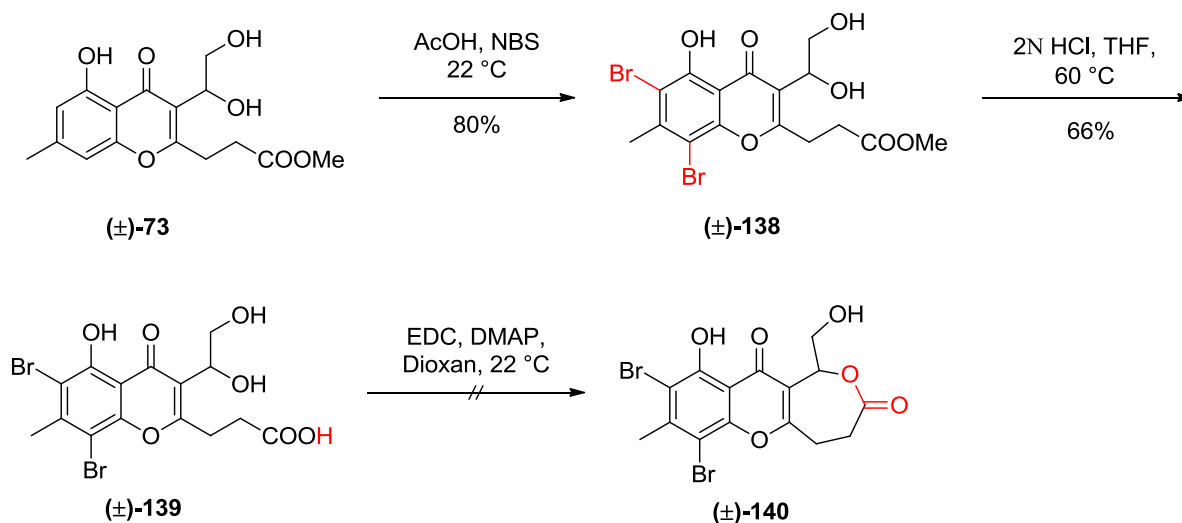
Schema 56: Oxidationsversuch zur Darstellung der Säure ( $\pm$ )-**137**.

Die gewünschte Säure ( $\pm$ )-**137** konnte allerdings nicht erhalten werden. Im Produktgemisch wurden nur Edukt neben wenigen Nebenkomponenten nachgewiesen. Somit führt die Schützung der Phenolgruppe zu keiner Verbesserung der Oxidierbarkeit des primären Alkohols.

### 3.3.6.9.2 Bromierung des aromatischen Kerns

Eine stärkere Verringerung der Elektronendichte im aromatischen Kern, und damit wahrscheinlich im gesamten Chromonsystem, wird durch eine Bromierung in den Positionen 6 und 8 erreicht. Außerdem blockieren die Bromatome potenzielle Oxidationsstellen im Aromaten (Schema 57). Durch die Bromierung von Verbindung ( $\pm$ )-**73** mit NBS in Essigsäure wurde die Dibromverbindung ( $\pm$ )-**138** mit einer Ausbeute von 80% erhalten. Daraus wurde die Säure ( $\pm$ )-**139** durch Hydrolyse mit 2N HCl mit einer Ausbeute von 66% dargestellt. Der anschließende Ringschluss zum Lakton ( $\pm$ )-**140** unter den beschriebenen *Steglich*-Bedingungen war überraschenderweise mit der Dibromverbindung ( $\pm$ )-**139** nicht

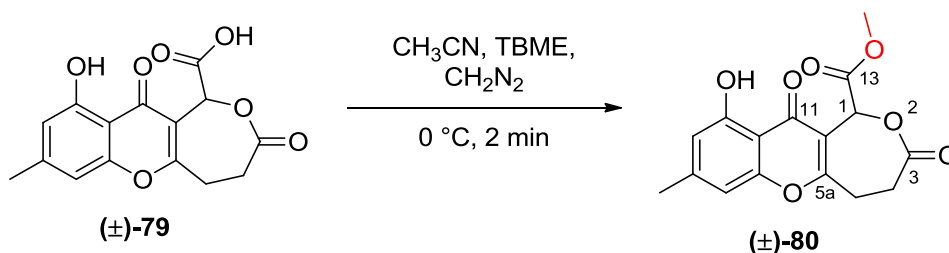
möglich. Aus Zeitgründen wurden allerdings keine weiteren Versuche zur Reaktionsoptimierung unternommen.



Schema 57: Synthesesequenz zur Darstellung des Laktons (±)-140.

### 3.3.7 Synthese von (±)-Dihydromonilicin ((±)-80)

Die Synthese von Dihydromonilicin (±)-80 erfolgte durch Methylierung der Dihydromonilicinsäure (±)-79 mit Diazomethan (Schema 58).



Schema 58: Synthese von (±)-Dihydromonilicin ((±)-80) durch Methylierung der Säure (±)-79 mit Diazomethan.

Als Ausgangsmaterial wurden die im Kapitel 3.3.6.6 beschriebenen Produktmischungen verwendet. Diese enthielten neben der Säure (±)-79 auch noch Laktone (±)-75 und weitere Nebenprodukte. Die nicht weiter gereinigten Produktgemische wurden in Acetonitril gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von Diazomethan in TBME hinzugegeben. Nach ca. 2 Minuten wurde überschüssiges Diazomethan durch Zugabe von Essigsäure abgefangen. Zur Herstellung von Diazomethan wurde *N*-Methyl-*N*-nitroso-

harnstoff mit TBME versetzt und mit 40%iger NaOH-Lösung unterschichtet. Die Isolierung der gebildeten Verbindung ( $\pm$ )-**80** erfolgte durch zweimalige säulenchromatographische Aufreinigung. Abbildung 38 zeigt das HPLC-Chromatogramm der gereinigten Verbindung ( $\pm$ )-**80**. Auf diese Weise konnten 10 mg von ( $\pm$ )-Dihydromonilicin erhalten werden.

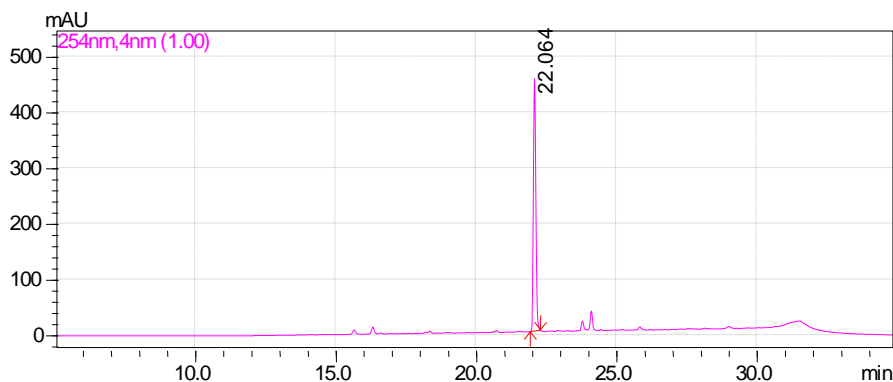


Abbildung 38: HPLC-Chromatogramm nach zweimaliger säulenchromatographischer Reinigung von ( $\pm$ )-Dihydromonilicin.

Das HPLC-MS-Spektrum des gereinigten Produktes im ESI(+)-Modus zeigte das erwartete  $[M+H]^+$ -Ion bei  $m/z = 318.9$  (Abbildung 39).

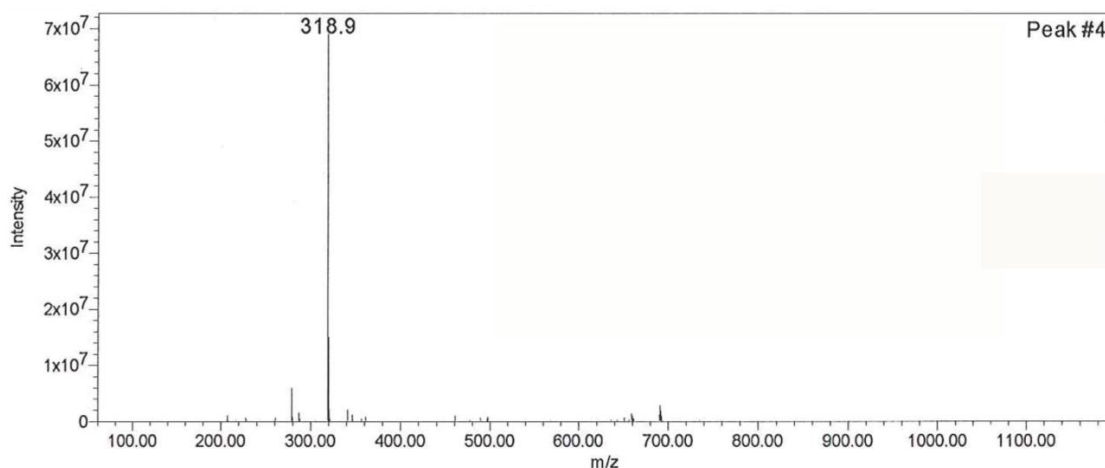


Abbildung 39: ESI(+)-Massenspektrum des HPLC-Peaks bei 22.1 Minuten.

Bei der HR-ESI-MS-Molmassenbestimmung wurde die Masse des Natriumadduktes  $[M+Na]^+$  zu 341.0643 Da bestimmt (berechnet: 341.0637 Da). Die Anwesenheit des Methylester-Fragmentes geht eindeutig aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch das Signal bei 3.85 ppm hervor (Abbildung 40).

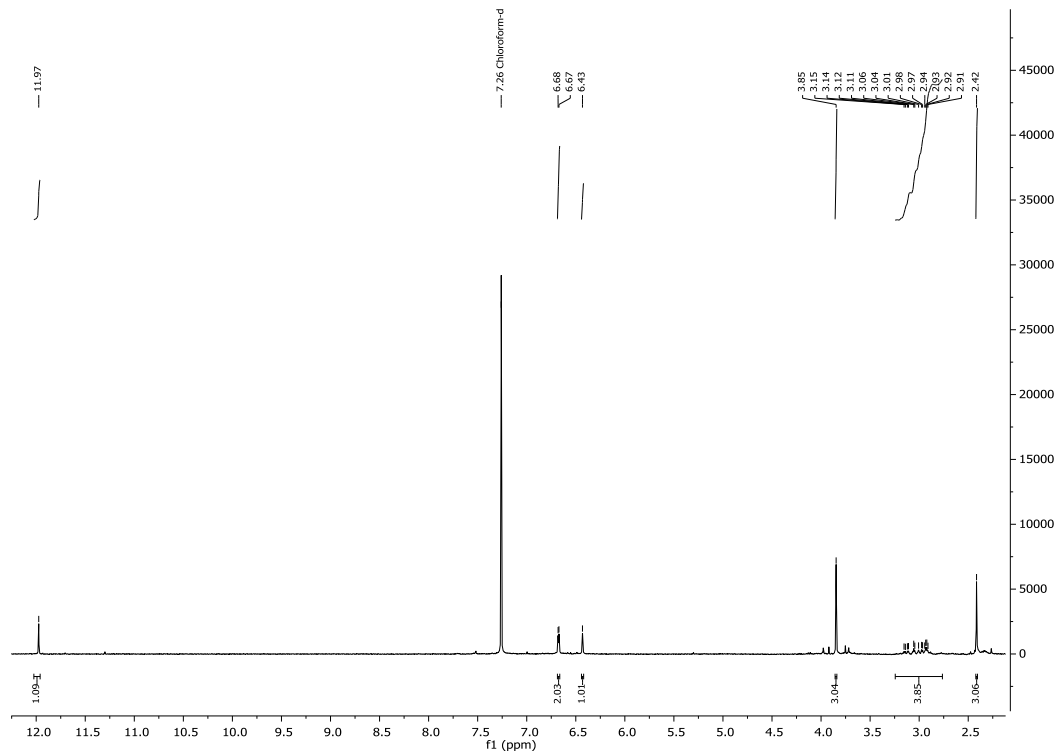


Abbildung 40:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von ( $\pm$ )-Dihydromonicin in  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz).

Mit Hilfe des HMBC-Spektrums (Abbildung 41) konnte die Anwesenheit der  $\epsilon$ -Laktonstruktur in Verbindung ( $\pm$ )-**80** eindeutig belegt werden. HMBC (150 HMz/600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ( $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ ) = 164.92 (C-5a), 169.59 (C-13), 171.06 (C-3), 180.08 (C-11) / 6.43 (H-1).

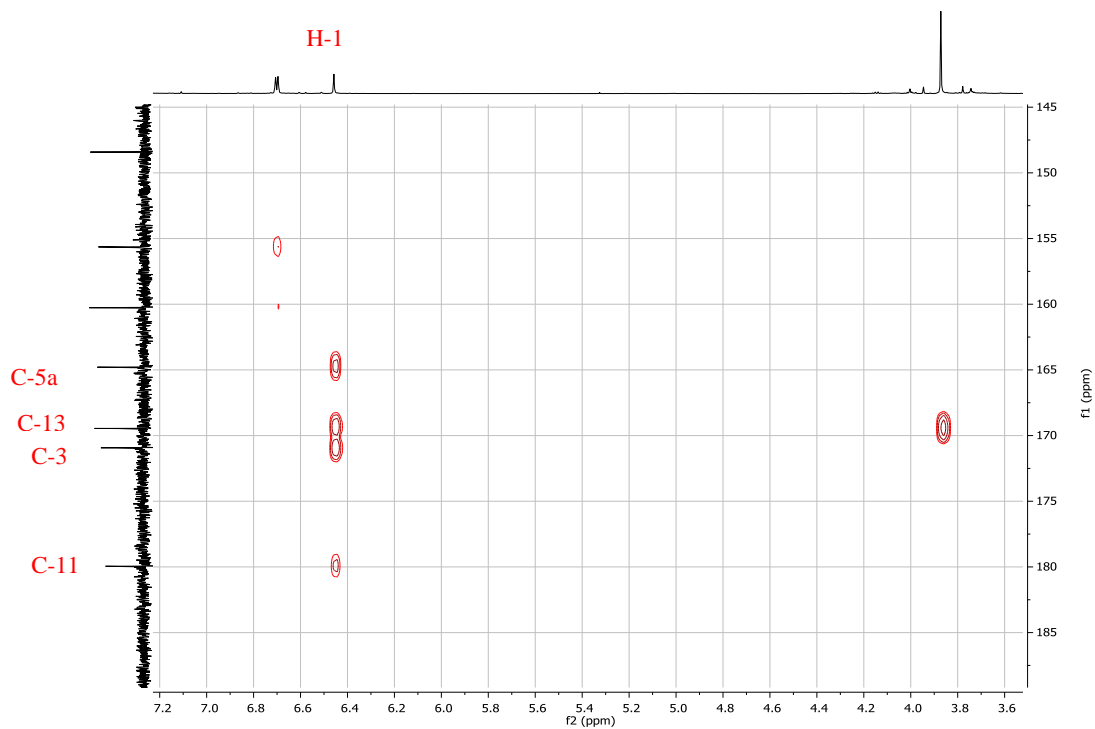


Abbildung 41: Relevanter Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum von Verbindung ( $\pm$ )-**80**.



Durch Röntgenstrukturanalyse an einem Einkristall von Verbindung ( $\pm$ )-**80** wurde die Struktur eindeutig abgesichert (Abbildung 42).

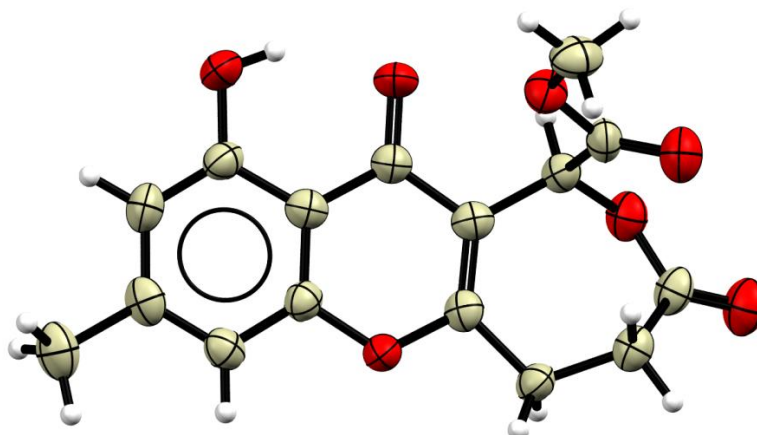


Abbildung 42: Durch Röntgenstrukturanalyse erhaltene Molekülstruktur von Verbindung ( $\pm$ )-**80**; dargestellt ist nur das (*S*)-Enantiomer.

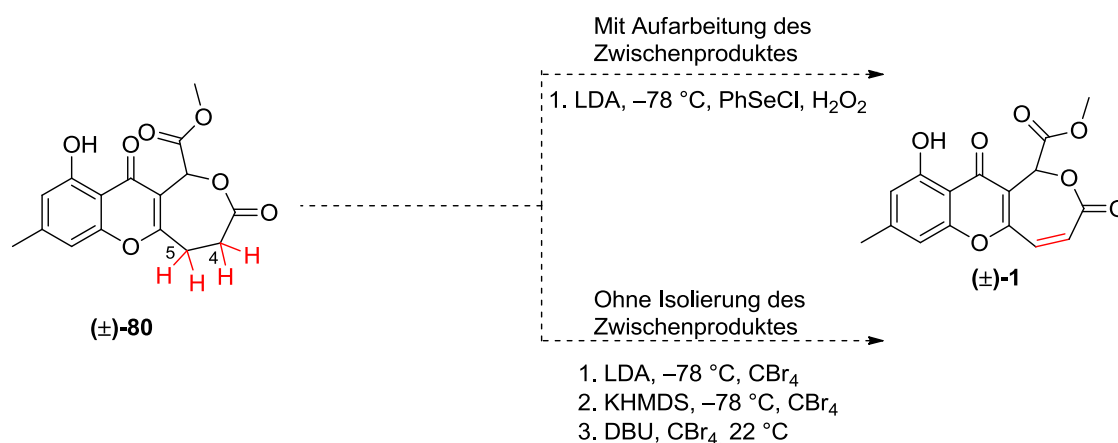
Aus den HPLC-MS-Spektren der Nebenprodukte nach der Behandlung mit Diazomethan und vor der säulenchromatographischen Aufreinigung ergaben sich keine Hinweise darauf, dass auch die Phenolgruppe unter diesen Bedingungen methyliert worden wäre. Das ist ein weiterer Beleg für die starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem H-Atom der Phenolgruppe und der benachbarten Carbonylgruppe.<sup>[208]</sup>

Die Berechnung der Ausbeute wurde auf die Menge des eingesetzten Laktos ( $\pm$ )-**75** bezogen. Unter der Annahme, dass die Methylierung quantitativ verlief und noch Verluste bei der säulenchromatographischen Aufreinigung auftraten, ergibt sich eine Gesamtausbeute für Verbindung ( $\pm$ )-**80** von schlechten 2-3%. Damit ist der Weg über die Oxidation zum Hochskalieren für die Darstellung größerer Mengen von Dihydromonilicin **80** kaum geeignet. Von den erhaltenen 10 mg der Verbindung ( $\pm$ )-**80** wurde ein Teil zu biologischen Untersuchungen an das IBWF e.V. nach Kaiserslautern geschickt.

3.3.8 Versuche zur Einführung der Doppelbindung in das  $\epsilon$ -Lakton ( $\pm$ )-**80**

## 3.3.8.1 Eliminierung auf Basis der aciden Wasserstoffatome

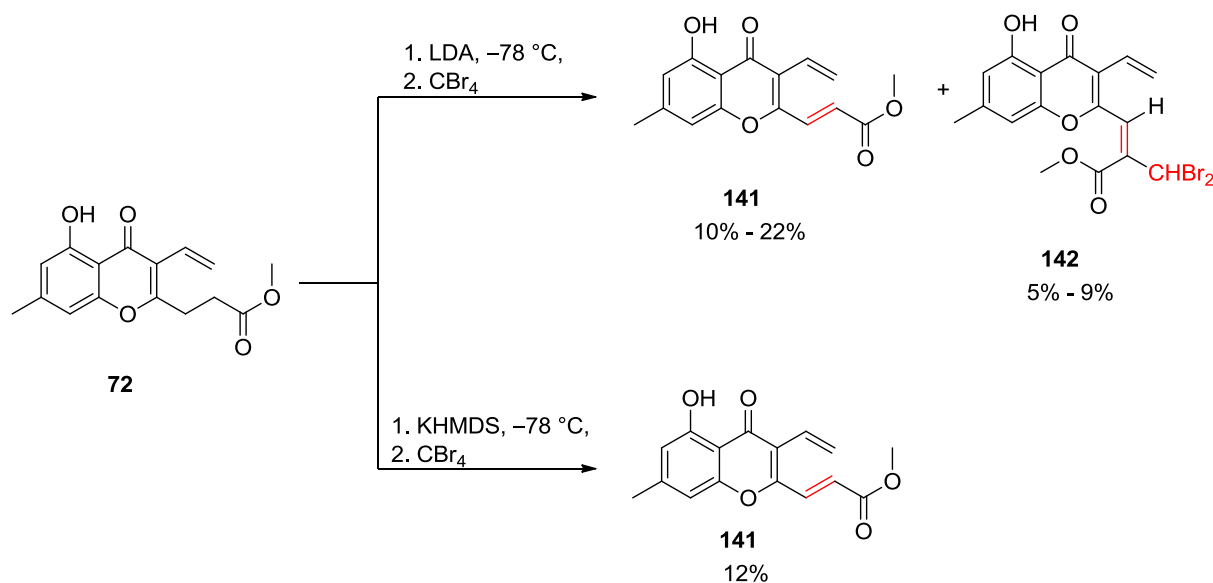
Die Überlegungen zur Einführung der Doppelbindung in das  $\epsilon$ -Lakton ( $\pm$ )-**80** beruhen auf der Voraussetzung, dass die aciden Wasserstoffatome in den Positionen 4 und 5 durch Basen leicht abstrahiert werden können (Schema 59, rot markiert). Das dabei gebildete Carbanion kann mit elektrophilen Verbindungen weiter reagieren. Auf diese Weise können für die nachfolgende Eliminierung günstige Abgangsgruppen eingeführt werden. Diese Umsetzungen können entweder über die Isolierung der Zwischenprodukte oder als "Ein-Topf-Verfahren" durchgeführt werden. Für die Einführung der Abgangsgruppe sind in der Literatur u.a.  $\text{CBr}_4$  und Phenylselenchlorid beschrieben worden.<sup>[209,210]</sup> Die Bildung des Olefins kann anschließend unter den bekannten Eliminierungsbedingungen oder, im Falle von Phenylselenchlorid, oxidativ erfolgen.



**Schema 59:** Geplante Reaktionsführungen zur Einführung der Doppelbindung in das  $\epsilon$ -Lakton und Darstellung von Monilicin ( $\pm$ )-**1**.

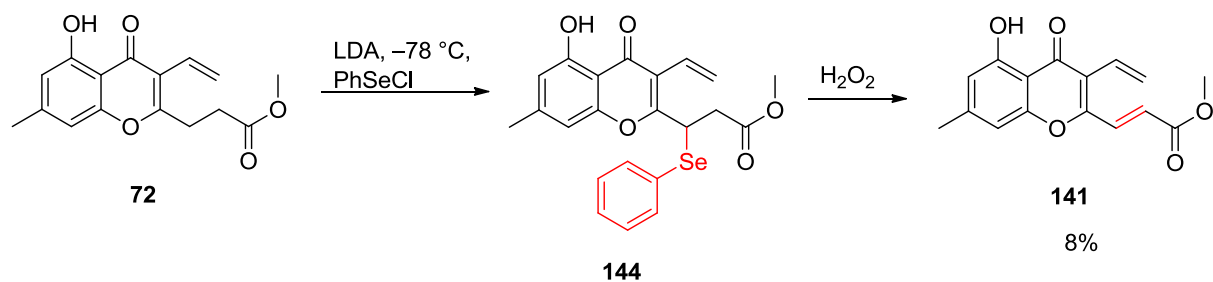
Bevor die nur in geringen Mengen vorhandene Verbindung ( $\pm$ )-**80** für die geplanten Reaktionen verwendet wird, sollte vorher an der offenkettigen Verbindung **72** als Modellsubstanz die Anwendbarkeit der Methoden untersucht werden.

In einer ersten Versuchsreihe wurden – ohne Isolierung des Zwischenproduktes – LDA bzw. KHMDS als Base und  $\text{CBr}_4$  als Reagenz eingesetzt. Als Lösungsmittel wurde in allen Fällen getrocknetes THF verwendet (Schema 60).



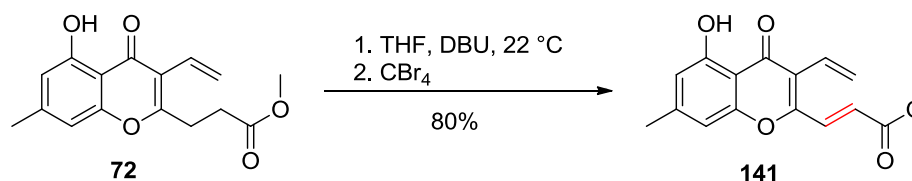
Schema 60: Einführung der Doppelbindung in die Modellsubstanz **72** mittels LDA und KHMDS als Base.

Die Zielverbindung **141** wurde bei mehreren Versuchen mit LDA in Ausbeuten zwischen 10% und 22% erhalten. Neben Edukt **72** und nicht weiter untersuchten Nebenprodukten, wurde hierbei auch die Chromonverbindung **142** (Ausbeuten zwischen 5% und 9%) isoliert. Ihre Struktur wurde mittels HR-ESI-MS und NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Bei Verwendung von KHMDS als Base konnte Verbindung **141** mit 12%iger Ausbeute erhalten werden. Die Nebenkompente **142** wurde hierbei nicht beobachtet. In einem weiteren Versuch mit LDA als Base und PhSeCl als Reagenz im Lösungsmittel THF (Schema 61) wurde die Mischung mit dem Zwischenprodukt **144** aufgearbeitet, um die wasserlöslichen Verbindungen zu entfernen. Der Rückstand der organischen Phase wurde anschließend bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 35%iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung versetzt. Aus dem Produktgemisch konnte Verbindung **141** mit einer Ausbeute von ca. 8% isoliert werden.



Schema 61: Einführung der Doppelbindung in die Modellsubstanz **72** mittels LDA, PhSeCl und  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

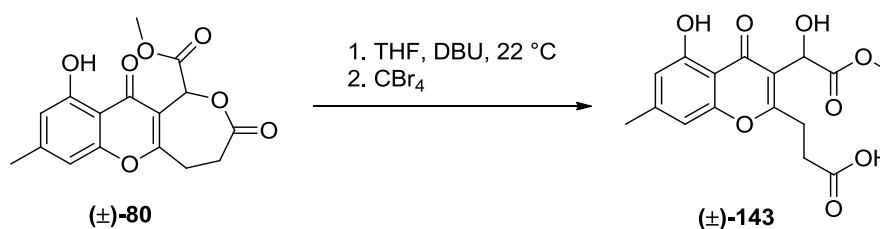
Der nächste Versuch wurde mit DBU als Base und  $\text{CBr}_4$  als Reagenz in THF bei 22 °C durchgeführt (Schema 62).



Schema 62: Einführung der Doppelbindung in die Modellsubstanz **72** mittels DBU als Base und  $\text{CBr}_4$ .

Damit konnte eine deutliche Umsatzverbesserung erzielt und die Verbindung **141** mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden.

Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde nun das ( $\pm$ )-Dihydromonilicin ( $\pm$ )-**80** umgesetzt (Schema 63).

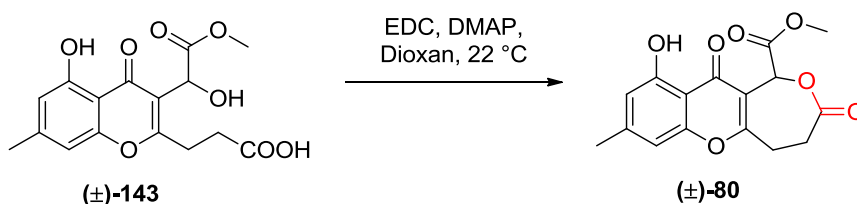


Schema 63: Umsetzung von ( $\pm$ )-**80** mit DBU und  $\text{CBr}_4$  zur Einführung der Doppelbindung.

Leider wurde nicht das gewünschte ( $\pm$ )-Monilicin gebildet, sondern es fand eine Öffnung des Laktons unter Bildung der Verbindung ( $\pm$ )-**143** statt. Da nicht auszuschließen war, dass die Anwesenheit geringer Mengen Wasser die Ursache dafür waren, wurde der Versuch mit getrockneten und gereinigten Reagenzien wiederholt. Aber auch das führte nicht zu dem erhofften Erfolg. Es konnte wieder nur die offenkettige Verbindung ( $\pm$ )-**143** nachgewiesen werden. HPLC-MS-Untersuchungen der Reaktionsmischung ergaben auch keinen Hinweis darauf, dass eventuell die Verbindung mit einer Doppelbindung in ( $\pm$ )-**143** in geringen Mengen gebildet wurde.

Die Verbindung ( $\pm$ )-**143** ist eine mögliche Vorstufe im Syntheseweg B, bei dem das spätere exozyklische Methoxycarbonyl-Fragment schon vor dem Ringschluss fertig aufgebaut ist. Wenn es also gelingt daraus wieder das Lakton zu bilden, wäre dies eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg dieser alternativen Syntheseroute. Die Produktmischung mit

Verbindung ( $\pm$ )-**143** wurde deshalb direkt unter den bereits beschriebenen Laktonisierungsbedingungen umgesetzt (Schema 64).

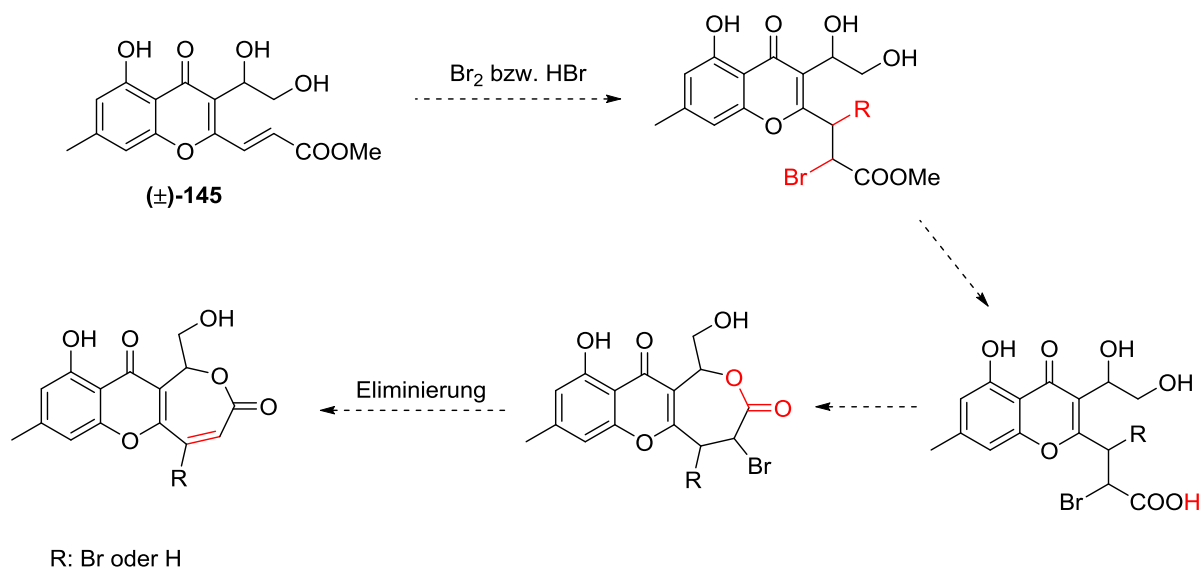


Schema 64: Zyklisierung von ( $\pm$ )-**143** zum Dihydromonilicin (( $\pm$ )-**80**) unter *Steglich*-Bedingungen.

Nach Aufarbeitung und HPLC-Analyse des Produktgemisches konnte sicher belegt werden, dass aus Verbindung ( $\pm$ )-**143** das ( $\pm$ )-Dihydromonilicin wieder mit einem guten Umsatz hergestellt werden kann.

### 3.3.8.2 Eliminierung unter Verwendung eines dibromhaltigen Vorläufermoleküls

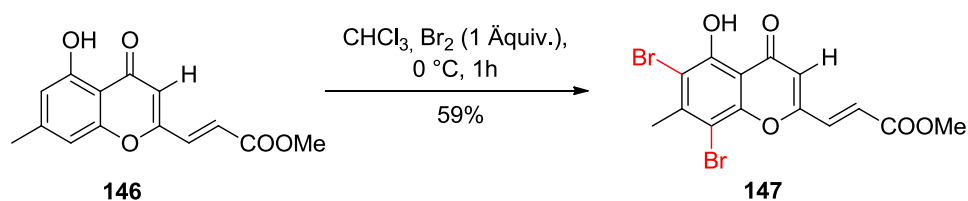
Im Rahmen der Ausarbeitung des Syntheseweges C (siehe Kapitel 3.5) wurde die Verbindung ( $\pm$ )-**145** (*E*-Doppelbindung) erhalten, die aufgrund der *E*-Form für eine Zyklisierung zum Laktone nicht geeignet ist. Davon ausgehend wurden Überlegungen angestellt, diese Substanz nach Bromierung der Doppelbindung als Vorläufermolekül für alternative Syntheseschritte zu verwenden. Durch die Einführung der Bromreste könnten die Voraussetzungen geschaffen werden, die Doppelbindung nach der Laktonisierung durch Eliminierung von HBr einzuführen. Gleichzeitig eröffnet sich damit auch die Möglichkeit zur Darstellung von Brommonilicin (Schema 65).



**Schema 65:** Möglicher Syntheseweg zur Einführung der Doppelbindung in das Laktone über Bromierung/ Hydrobromierung von (±)-145 und anschließende Eliminierung.

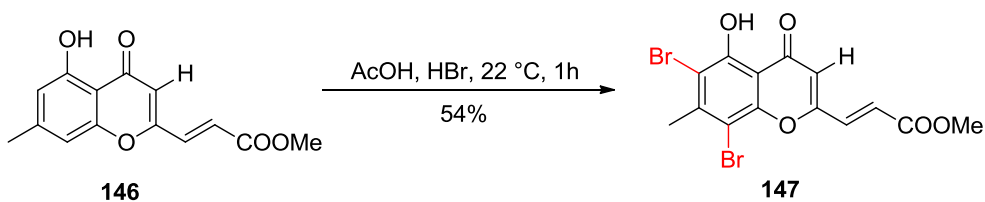
Da nur sehr geringe Substanzmengen an Verbindung (±)-145 vorhanden waren, wurde die Untersuchung zur Bromierung der Doppelbindung an der Modellsubstanz **146** durchgeführt. Von dieser Verbindung waren Restmengen aus der Arbeit von P. K. im Arbeitskreis W. vorhanden,<sup>[18]</sup> die für die Versuche verwendet wurden.

Im ersten Versuch wurde die Verbindung **146** mit elementarem Brom in  $\text{CHCl}_3$  bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  umgesetzt (Schema 66).



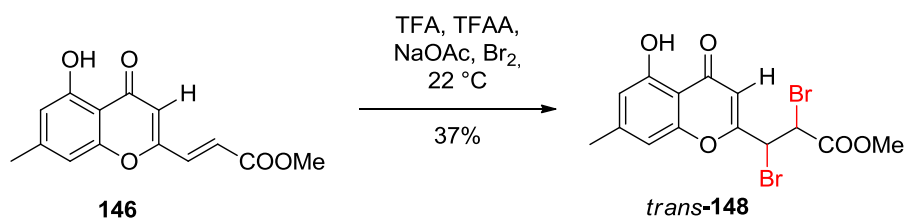
**Schema 66:** Versuch zur Bromierung der Doppelbindung in Verbindung **146** mit elementarem Brom.

Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde als Hauptprodukt die Verbindung **147** in einer Ausbeute von 59% erhalten. Es konnten keine Produkte nachgewiesen werden, die an der aliphatischen Doppelbindung bromiert waren. Bei dem nächsten Versuch wurde eine Hydrobromierung in Essigsäure bei  $22\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt (Schema 67).<sup>[211]</sup>



Schema 67: Versuch zur Hydrobromierung der Doppelbindung in Verbindung **146** mit HBr.

Auch bei dieser Reaktion wurde als Hauptprodukt nur die im aromatischen Kern dibromierte Verbindung **147** in einer Ausbeute von 54% erhalten. Dieser Befund deutet darauf hin, dass die Reaktionslösung möglicherweise freies Brom enthielt, denn eine nucleophile aromatische Substitution wäre nur bei stark desaktivierten Aromaten zu erwarten gewesen. Als nächstes wurde die Umsetzung mit elementarem Brom in einem Lösungsmittelsystem bestehend aus TFA, TFAA und NaOAc bei 22 °C durchgeführt (Schema 68).

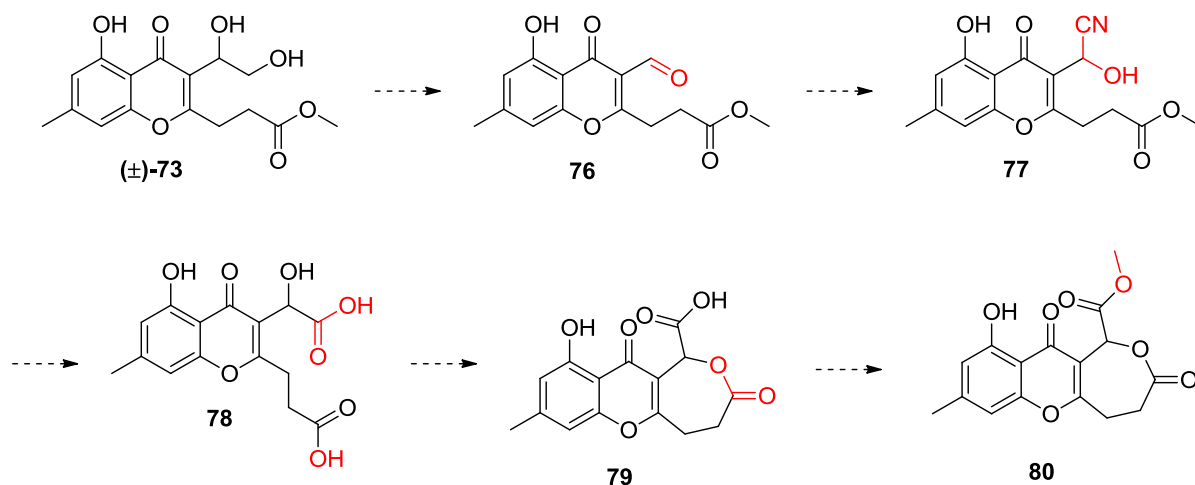


Schema 68: : Bromierung der Doppelbindung im Lösungsmittelgemisch TFA, TFAA und NaOAc mit elementarem Brom.

Durch die Verwendung von TFAA findet eine Veresterung der phenolischen OH-Gruppe statt, die eine Desaktivierung des aromatischen Ringes zur Folge hat. Dieser ist dann nicht mehr in der Lage, eine elektrophile aromatische Substitutionsreaktion einzugehen. Damit gelang es die exozyklische Doppelbindung zu bromieren und Verbindung *trans*-**148** mit einer Ausbeute von 37% zu isolieren. Eine Erhöhung der Reaktionszeit von 1 Stunde auf 24 Stunden konnte die Ausbeute allerdings nicht merklich verbessern. Bei den restlichen Mengen in der Produktmischung handelte es sich um Edukt **146**. Aus zeitlichen Gründen konnte die Optimierung der Reaktionsbedingungen und die Übertragung auf Verbindung ( $\pm$ )-**145** nicht weiter verfolgt werden.

### 3.4 Beschreibung und Diskussion des Syntheseweges B und Totalsynthese von Oxalicumon C

Der Syntheseweg B sieht die Einführung der späteren exozyklischen Carboxygruppe am  $\varepsilon$ -Lakton bereits vor dem Laktonisierungsschritt vor. Das ist ein großer Vorteil gegenüber dem Syntheseweg A, denn auf diese Weise kann die sehr schwierige Oxidation des primären Alkohols am  $\varepsilon$ -Lakton umgangen werden. In beiden Syntheserouten sind das Startmaterial und die ersten sechs Synthesestufen identisch. Mit der Umsetzung der Diol-Verbindung ( $\pm$ )-**73** beginnt die Verzweigung. In Schema 69 ist der Ausschnitt des Syntheseweges B ab Verbindung ( $\pm$ )-**73** bis zur Synthese von Dihydranonilicin **80** dargestellt.



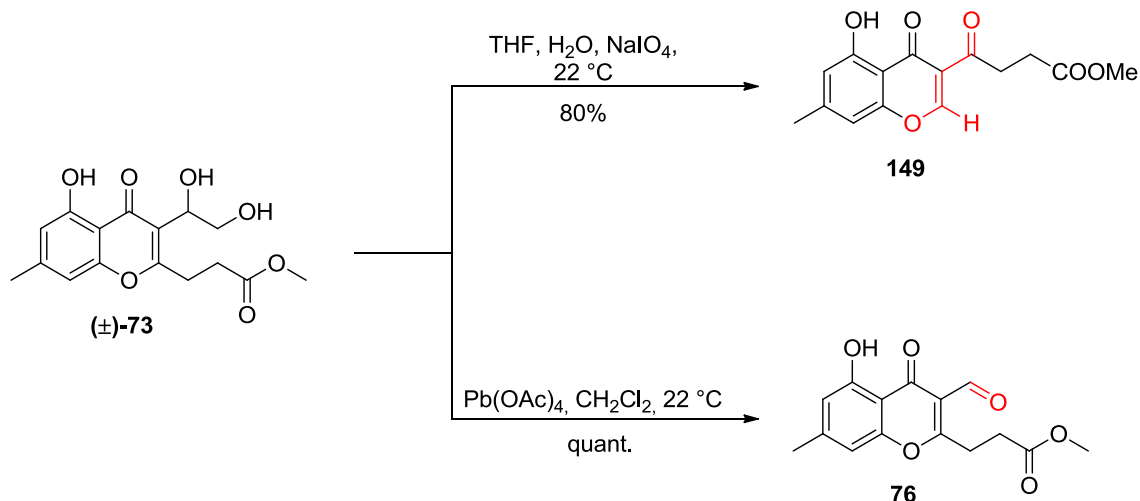
Schema 69: Ausschnitt des Syntheseweges B ab Verbindung ( $\pm$ )-**73** bis zur Darstellung von Dihydranonilicin **80**.

Aus Verbindung ( $\pm$ )-**73** sollte durch eine Glykolspaltung der Aldehyd **76** hergestellt werden. Der nächste Schritt sah dann die Bildung des Cyanhydrins **77** vor, aus dem durch Hydrolyse die Dicarbonsäure **78** entstehen sollte. Es musste anschließend geklärt werden, ob durch die Anwesenheit der freien Carboxylgruppe im Glykolsäure-Fragment überhaupt eine Laktonisierung unter den *Steglich*-Bedingungen möglich ist. Die Herstellung der Dicarbonsäure **78** war auch deshalb noch von großem Interesse, weil sie die direkte Vorstufe des natürlich vorkommenden Chromonderivates Oxalicumon C darstellt.<sup>[39]</sup>



3.4.1 Glykolspaltung von Verbindung ( $\pm$ )-73

Der Aldehyd **76** sollte durch eine Glykolspaltung aus der Diol-Verbindung ( $\pm$ )-**73** hergestellt werden (Schema 70).



Schema 70: Reaktionsverlauf bei der Glykolspaltung von Verbindung ( $\pm$ )-**73**; oben: mit  $\text{NaIO}_4$ ; unten: mit Blei(IV)-acetat.

Im ersten Versuch wurde Verbindung ( $\pm$ )-**73** in THF gelöst und mit einer wässrigen  $\text{NaIO}_4$ -Lösung versetzt.<sup>[212]</sup> Nach Aufarbeitung der Produktmischung wurde mit einer Ausbeute von 80% die Verbindung **149** isoliert. Die detaillierte Auswertung der NMR-spektroskopischen Daten ergab, dass es sich um eine strukturisomere Verbindung von **76** handelt, die durch eine ‐Umorientierung‐ des Methoxycarbonyl-ethyl-Fragments entstanden sein musste. Durch die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls konnte die Struktur der Verbindung **149** eindeutig bewiesen werden.

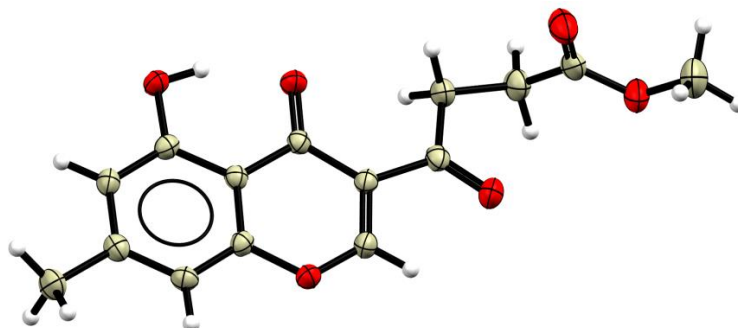
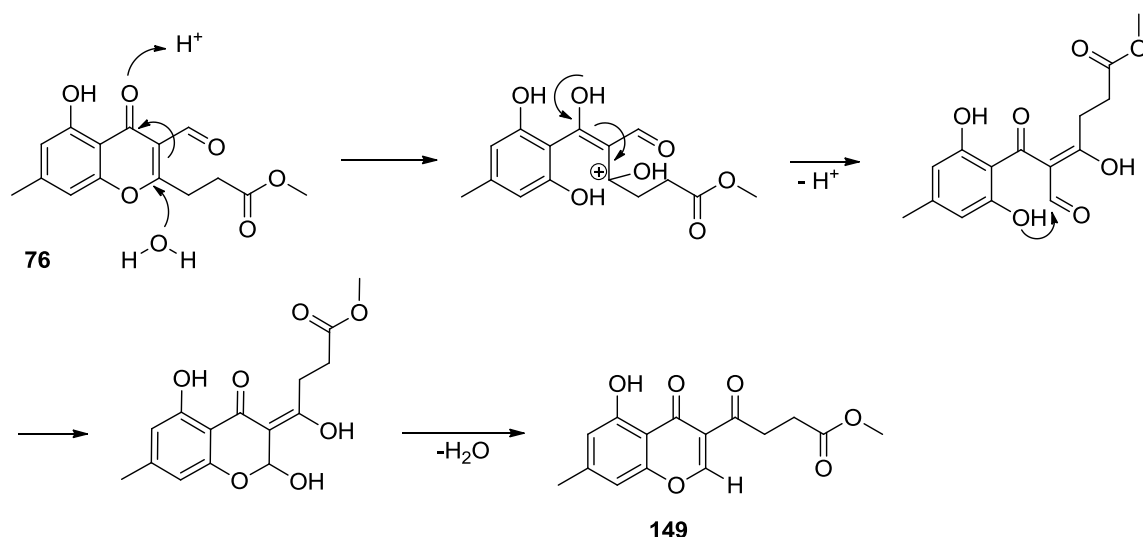


Abbildung 43: Aus der Röntgenstrukturanalyse abgeleitete Molekülstruktur von Verbindung **149**.

Für die Bildung von Verbindung **149** ist der folgende Mechanismus vorstellbar (Schema 71).



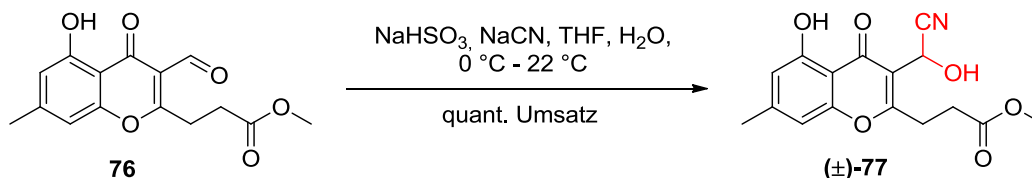
Schema 71: Postulierter Mechanismus zur Bildung von Verbindung 149.<sup>[213]</sup>

Zuerst wird der gewünschte Aldehyd **76** gebildet. Durch die Anwesenheit der Orthoperiodsäure kann aber auch schnell die Carbonylgruppe im Heterozyklus des Aldehyds **76** protoniert und in die Enol-Form überführt werden. Das begünstigt den nucleophilen Angriff von Wasser in der 2-Position unter Öffnung des heterozyklischen Ringes. Infolge der freien Drehbarkeit in der offenen Form, kann sich die Aldehydgruppe so orientieren, dass sie nun für den intramolekularen nucleophilen Angriff der phenolischen OH-Gruppe zur Verfügung steht. Unter Wasserabspaltung kann anschließend wieder das Chromongerüst ausgebildet werden.<sup>[213]</sup> Das Kohlenstoffatom der ehemaligen Aldehydgruppe bildet nun die 2-Position des Heterozyklus. Diese Umorientierung führt offensichtlich zu dem thermodynamisch stabileren Endprodukt **149**.

Im zweiten Versuch wurde nun anstelle von Natriumperodat Blei(IV)-acetat verwendet, und die Reaktion bei 22 °C in Dichlormethan durchgeführt (Schema 70, unten). Unter diesen Bedingungen wurde der Aldehyd **76** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Eine Umlagerung in Verbindung **149** fand nicht statt.

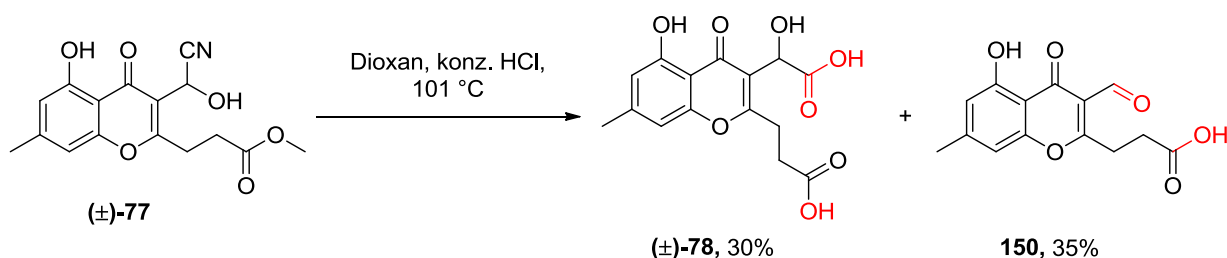
3.4.2 Cyanhydrinsynthese und Hydrolyse zur Dicarbonsäure ( $\pm$ )-78

Aus dem Aldehyd **76** sollte durch eine Cyanhydrinsynthese die Verbindung ( $\pm$ )-**77** hergestellt werden (Schema 72).<sup>[214,215]</sup>



Schema 72: Synthese des Cyanhydrins ( $\pm$ )-**77** mittels Natriumhydrogensulfit und Natriumcyanid.<sup>[214,215]</sup>

Der Aldehyd **76** wurde in THF gelöst und bei 0 °C mit einer wässrigen NaHSO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und 30 Minuten gerührt. Danach wurde eine wässrige NaCN-Lösung hinzugegeben und vier Tage bei 22 °C gerührt. Die DC-Kontrolle der Reaktion zeigte danach einen quantitativen Umsatz. Ohne weitere Reinigung wurde die aufgearbeitete Reaktionsmischung direkt für die folgende Hydrolyse eingesetzt (Schema 73). Diese erfolgte nach Lösen in Dioxan unter Zugabe von konz. HCl-Lösung bei einer Temperatur von 101 °C.

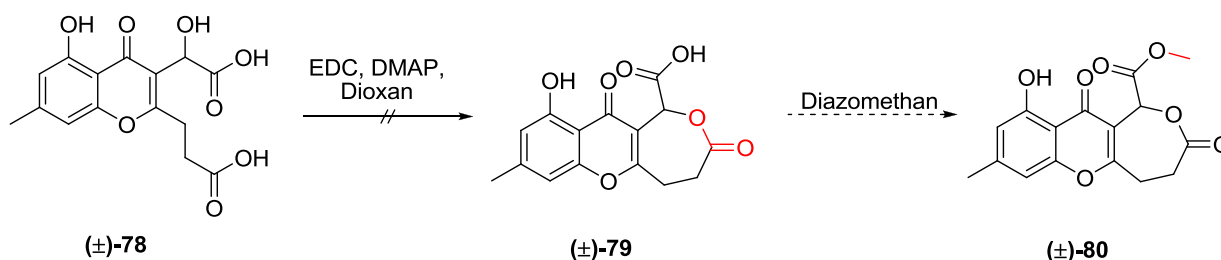


Schema 73: Darstellung der Dicarbonsäure ( $\pm$ )-**78** durch saure Hydrolyse.

Die gewünschte Dicarbonsäure ( $\pm$ )-**78** wurde mit einer Ausbeute von 30% isoliert. Außerdem konnte der Aldehyd **150** mit freier Carbonsäuregruppe zu 35% erhalten werden. Diese Verbindung kann aber wieder als Edukt für die Cyanhydrinsynthese eingesetzt werden. Durch diesen Syntheszyklus könnte die Ausbeute an der Dicarbonsäure ( $\pm$ )-**78** sicher noch deutlich verbessert werden.

### 3.4.3 Laktonisierung zum ( $\pm$ )-Dihydromonilicin (( $\pm$ )-**80**)

Aus der Dicarbonsäure ( $\pm$ )-**78** sollte nun das  $\varepsilon$ -Lakton gebildet werden. Die entstehende Dihydromonilicinsäure ( $\pm$ )-**79** kann anschließend mit Diazomethan nahezu quantitativ in das Dihydromonilicin ( $\pm$ )-**80** überführt werden (Schema 74).



Schema 74: Umsetzung der Dicarbonsäure ( $\pm$ )-**78** zum Lakton ( $\pm$ )-**79** und Weiterreaktion zum Dihydromonilicin ( $\pm$ )-**80**.

Der Erfolg dieses Syntheseschrittes war davon abhängig, dass die Nucleophilie der Alkoholgruppe noch für eine Esterbildung ausreicht. Es war davon auszugehen, dass die freie Carboxylgruppe in dem Glykolsäure-Fragment in 3-Position die Elektronendichte an der OH-Gruppe vermindern wird. Dieser Effekt kann noch verstärkt werden, wenn sich mit DMAP ein "Aktivester" an dieser Carboxylgruppe bildet, der zusätzlich Elektronendichte abzieht. Dadurch könnte die Nucleophilie an der Alkoholgruppe so stark vermindert werden, dass sich mit der aktivierten Carbonsäure in 2-Position kein Lakton mehr ausbilden kann.

Für die Laktonisierungsversuche wurde die Verbindung ( $\pm$ )-**78** in Dioxan gelöst und unter den bereits beschriebenen *Steglich*-Bedingungen umgesetzt. Da bei einer Temperatur von 22 °C keine Laktonbildung festgestellt werden konnte, wurden die Umsetzungen bei höheren Temperaturen wiederholt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

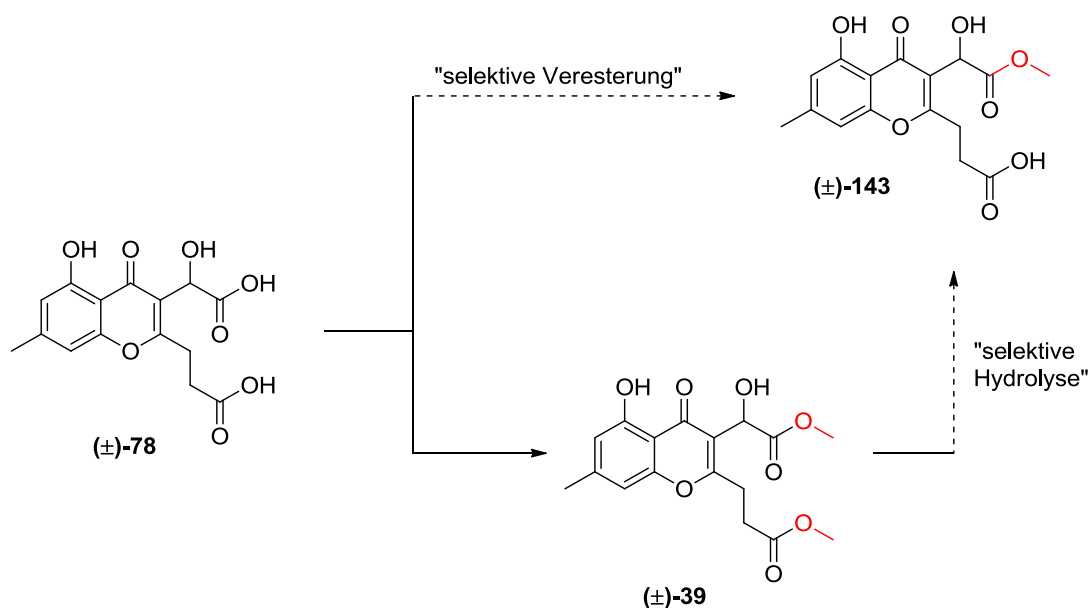
Tabelle 23: Versuche zur Laktonisierung von Verbindung ( $\pm$ )-**78** mittels EDC und DMAP in Dioxan.

Eintrag	Temperatur/°C	Erhaltene Substanz
1	22	<b>78</b>
2	40	<b>78</b>
3	60	Anhydrid
4	80	-----
5	100	-----

Bei keinem der Einträge wurde eine Laktonbildung beobachtet. Auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur brachte keine Vorteile. Bei 60 °C wurde die Bildung des Dicarbonsäureanhydrids festgestellt und bei höheren Temperaturen kam es zur Zersetzung des Eduktes. Diese Befunde stützen die Annahme von der Desaktivierung der Alkoholgruppe.

Es musste nun von dem ursprünglichen Syntheseweg B abgewichen werden und der Methylester an dem Glykolsäure-Fragment in 3-Position vor dem Ringschluss installiert werden. Mit dem Methylester in 3-Position und des Carboxyethyl-Fragmentes in 2-Position ((±)-**143**) ist die Laktonisierung zum Dihydromonilicin ((±)-**80**) problemlos und mit guten Umsätzen möglich. Dies konnte bereits in Kapitel 3.3.8.1 bei Versuchen zur Einführung der Doppelbindung in das ε-Lakton ((±)-**80**) erfolgreich gezeigt werden.

Die Herausforderung an dieser Stelle bestand nun darin, aus der Dicarbonsäure ((±)-**78**) selektiv nur den Monomethylester ((±)-**143**) herzustellen. Um dies zu erreichen, gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten, die weiter verfolgt wurden (Schema 75).

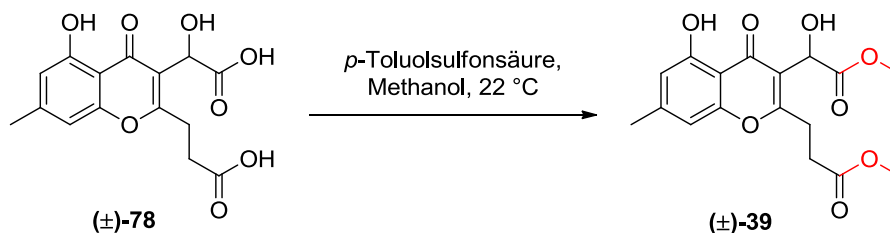


Schema 75: Syntheseplanung zur Darstellung von Verbindung (±)-**143** aus der Dicarbonsäure (±)-**78**.

Bei der einen Variante, im weiteren Text als "selektive Veresterung" bezeichnet (Schema 75), sollte untersucht werden, ob es unter bestimmten Bedingungen möglich ist, vorwiegend nur die Carbonsäure im Glykolsäure-Fragment zu methylieren (Verbindung (±)-**143**). In der zweiten Variante, "selektive Hydrolyse" genannt (Schema 75), sollte untersucht werden unter welchen Hydrolysebedingungen es gelingen kann, aus Verbindung (±)-**39** hauptsächlich nur den gewünschten "Monoester" (±)-**143** zu erhalten.

Variante 1 “Selektive Veresterung“

Da die Reaktivitätsunterschiede der beiden Carboxylgruppen in Verbindung ( $\pm$ )-**78** bezüglich einer Methylierung gering sein dürften, wurde unterstellt, dass die gängigen Methoden hier nicht zum Erfolg führen würden. Auf der Grundlage einer Publikation von *Devi et al.*<sup>[216]</sup> wurde die Umsetzung von Verbindung ( $\pm$ )-**78** trotzdem durchgeführt (Schema 76). *Devi et al.* berichteten von einer erfolgreichen regioselektiven Veresterung an Itaconsäure.<sup>[216]</sup>

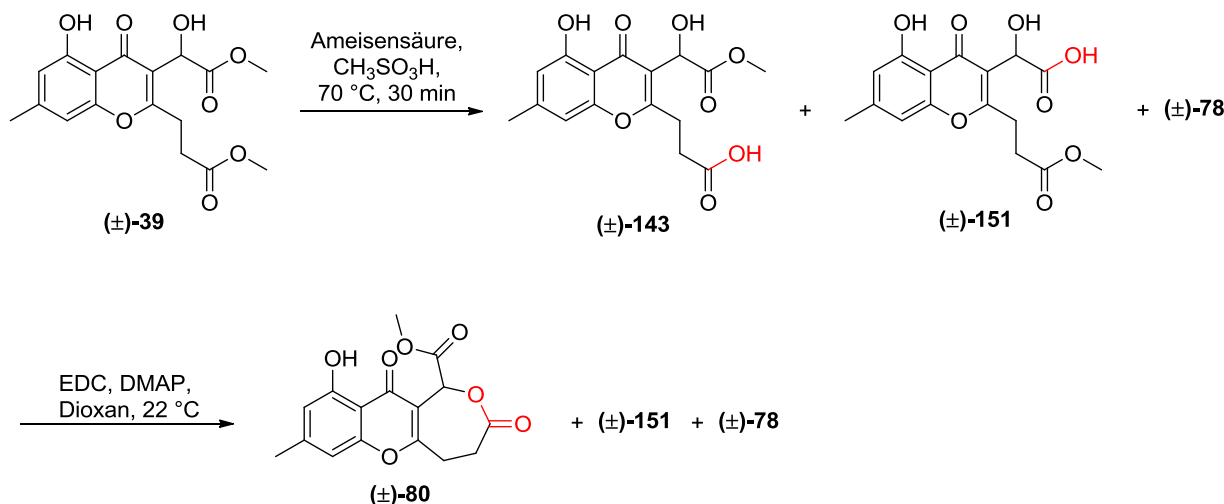


Schema 76: Versuch der “selektiven Veresterung“ von ( $\pm$ )-**78** nach einer Vorschrift von *Devi et al.*<sup>[216]</sup>

Bei der Umsetzung von Verbindung ( $\pm$ )-**78** mit Methanol und geringen Mengen des Katalysators *p*-Toluolsulfonsäure nach der Literaturvorschrift wurde aber nur der Dicarbonsäuremethylester ( $\pm$ )-**39** in der Produktmischung nachgewiesen. Auch keiner der denkbaren “Halbester“ wurde erhalten. Damit scheidet die Variante 1 zur Darstellung von Verbindung ( $\pm$ )-**143** aus.

Variante 2 “Selektive Hydrolyse“

Bei dieser Variante wird von dem Dicarbonsäuremethylester ( $\pm$ )-**39** (Oxalicumon C, siehe Kapitel 3.4.4) ausgegangen. Durch die Wahl geeigneter Hydrolysebedingungen sollte eine partielle Esterspaltung erreicht werden (Schema 77).



Schema 77: “Selektive Esterhydrolyse“ von Verbindung **(±)-39** nach einer Vorschrift von *Achiwa et al.*<sup>[217]</sup> und anschließender Laktonisierung zum Dihydromonilicin (**(±)-80**).

Die verwendeten Versuchsbedingungen basieren auf einer Publikation von *Achiwa et al.*<sup>[217]</sup> Sie berichten über eine erfolgreiche partielle Hydrolyse des Itaconsäuredimethylesters in Ameisensäure unter Zusatz von Methansulfonsäure.<sup>[217]</sup> Für die Umsetzung wurde Verbindung **(±)-39** in 98%iger Ameisensäure gelöst, mit geringen Mengen an Methansulfonsäure versetzt und für 30 Minuten bei  $70\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt. Die Produktmischung wurde anschließend mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Produktrückstand mittels HPLC und HPLC-MS analysiert. Das entsprechende HPLC-Chromatogramm ist in Abbildung 44 dargestellt.

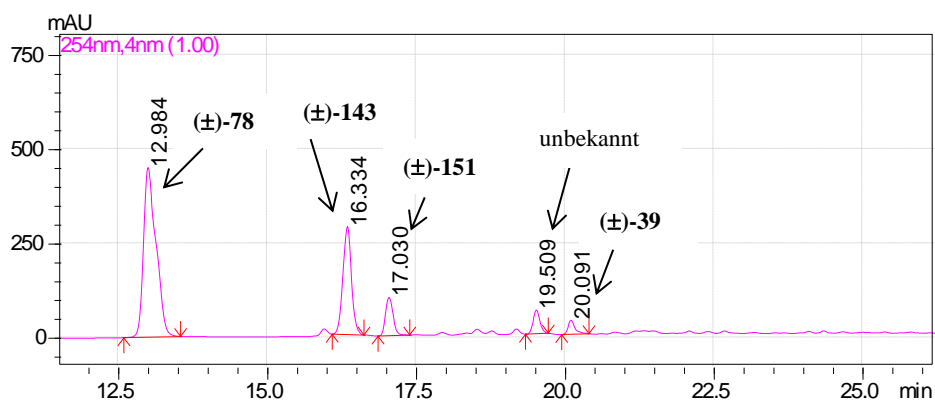


Abbildung 44: HPLC-Chromatogramm nach der partiellen Esterhydrolyse von Verbindung **(±)-39**.

Die einzelnen Komponenten konnten anhand ihrer Massenspektren im ESI(+)- und ESI(-)-Modus identifiziert werden. Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen fand tatsächlich eine partielle Hydrolyse zu dem gewünschten Monoester **(±)-143** statt. Die Verbindung

eluierte bei 16.33 Minuten und zeigte im ESI(+)-Massenspektrum das  $[M+H]^+$ -Ion bei  $m/z = 337.2$  Da und im ESI(-)-Spektrum das  $[M-H]^-$ -Ion bei  $m/z = 335.1$  Da. In Abbildung 45 ist das ESI(+)-Spektrum der Zielverbindung ( $\pm$ )-**143** dargestellt.

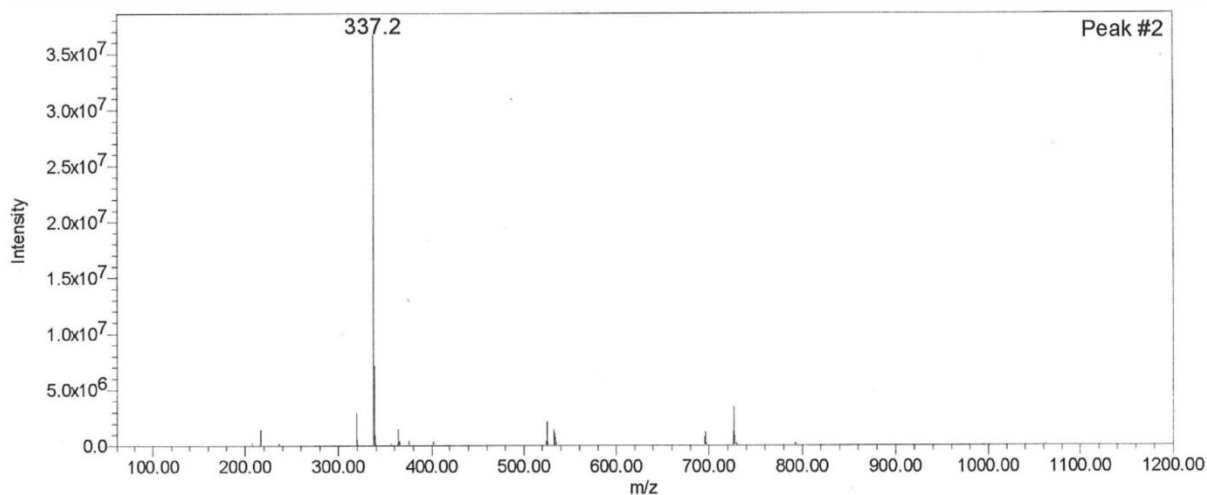


Abbildung 45: Massenspektrum von Verbindung ( $\pm$ )-**143** im ESI(+)-Modus.

Es wurde allerdings auch das nicht hydrolysierte Edukt ( $\pm$ )-**39**, der „unerwünschte“ Monoester ( $\pm$ )-**151**, die Dicarbonsäure ( $\pm$ )-**78** sowie ein weiteres unbekanntes Nebenprodukt nachgewiesen (Abbildung 44). Die eingeeengte organische Phase wurde ohne weitere Aufreinigung für den anschließenden Laktonisierungsversuch verwendet. Aus diesem Grund können keine quantitativen Angaben über die Ausbeute von Verbindung ( $\pm$ )-**143** gemacht werden. Eine grobe Abschätzung kann anhand der Flächenprozent-Verteilung der Signale im HPLC-Chromatogramm (Abbildung 44) vorgenommen werden. Danach hätte die Ausbeute von Verbindung ( $\pm$ )-**143** bei diesem Versuch bei ca. 20% gelegen. Die Tatsache, dass sowohl nicht hydrolysiertes Edukt ( $\pm$ )-**39**, als auch die Dicarbonsäure ( $\pm$ )-**78** nebeneinander vorlagen, eröffnet die Möglichkeit für weitere Optimierungsversuche zur Verbesserung der Ausbeute von Verbindung ( $\pm$ )-**143**.

Die Produktmischung mit dem Monomethylester ( $\pm$ )-**143** wurde nun unter den bereits erwähnten *Steglich*-Bedingungen mit EDC und DMAP in Dioxan bei 22 °C umgesetzt (Schema 77). Unter diesen Bedingungen wurde wie erwartet auch das gewünschte Dihydromonilicin ( $\pm$ )-**80** gebildet. Die Abbildung 46 zeigt das HPLC-Chromatogramm der Produktmischung am Ende der Laktonisierungsreaktion.



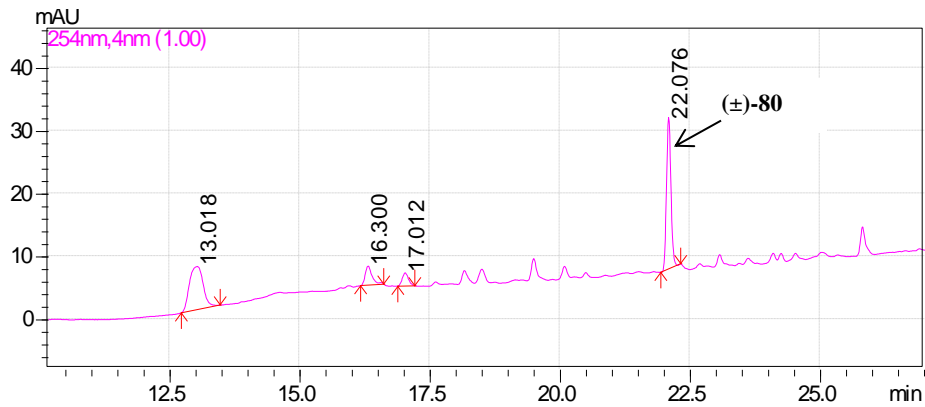


Abbildung 46: HPLC-Chromatogramm nach der Umsetzung der Mischung aus (±)-78, (±)-143 und (±)-151 mit EDC und DMAP in Dioxan zum Dihydromonilicin (±)-80.

Bei der Verbindung mit der Retentionszeit von 22.07 Minuten handelt es sich aufgrund der HPLC-MS-Ergebnisse eindeutig um das Dihydromonilicin (±)-80, dessen Retentionszeit bereits aus den früheren Versuchen bekannt war. Das Produkt (±)-80 zeigt im ESI(+)-Massenspektrum das  $[M+H]^+$ -Ion bei  $m/z = 319.2$  Da (Abbildung 47). Im ESI(-)-Modus findet praktisch keine Ionisierung statt.

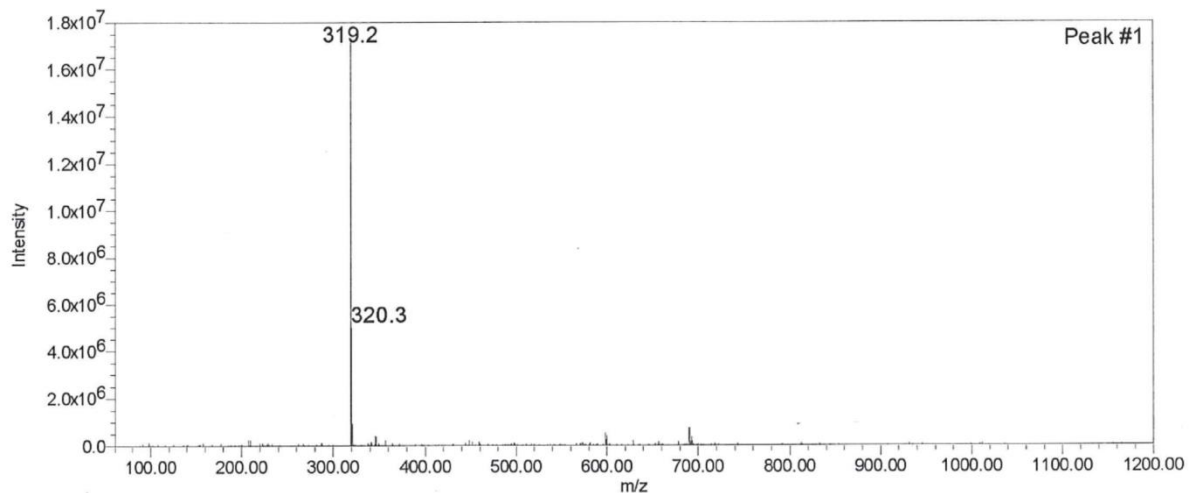


Abbildung 47: Massenspektrum von (±)-80 im ESI(+)-Modus.

Da von der Dicarbonsäure (±)-78 größere Substanzmengen für die Synthese von Oxalicumon C und dessen Charakterisierung verwendet wurden, stand für weitere Optimierungsversuche zur "selektiven Hydrolyse" nicht mehr genügend Material zur Verfügung. Auf der Basis der berichteten Ergebnisse kann aber die eindeutige Aussage getroffen werden, dass der Syntheseweg B über den Schritt der "selektiven Hydrolyse" gut für die Synthese von Dihydromonilicin **80** geeignet ist. Nach weiteren Optimierungsversuchen sollte auf dieser

Route eine Hochskalierung zur Herstellung größerer Substanzmengen von Dihydromonilicin möglich sein.

#### 3.4.4 Totalsynthese von (±)-Oxalicumon C und Aufklärung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes

Während der hier beschriebenen Arbeiten zur Totalsynthese von Monilicin berichteten *Sun et al.* in 2013 über die Isolierung und Strukturaufklärung von neuartigen Chromon-Metaboliten aus dem marinen Pilz *Penicillium oxalicum*.<sup>[39]</sup> Dazu gehörten u.a. bisher nicht bekannte Dihydrothiophen-annelierte Chromone und außerdem das sogenannte Oxalicumon C, dessen chemische Struktur in Abbildung 48 dargestellt ist.

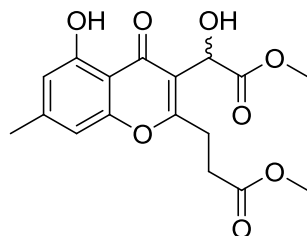
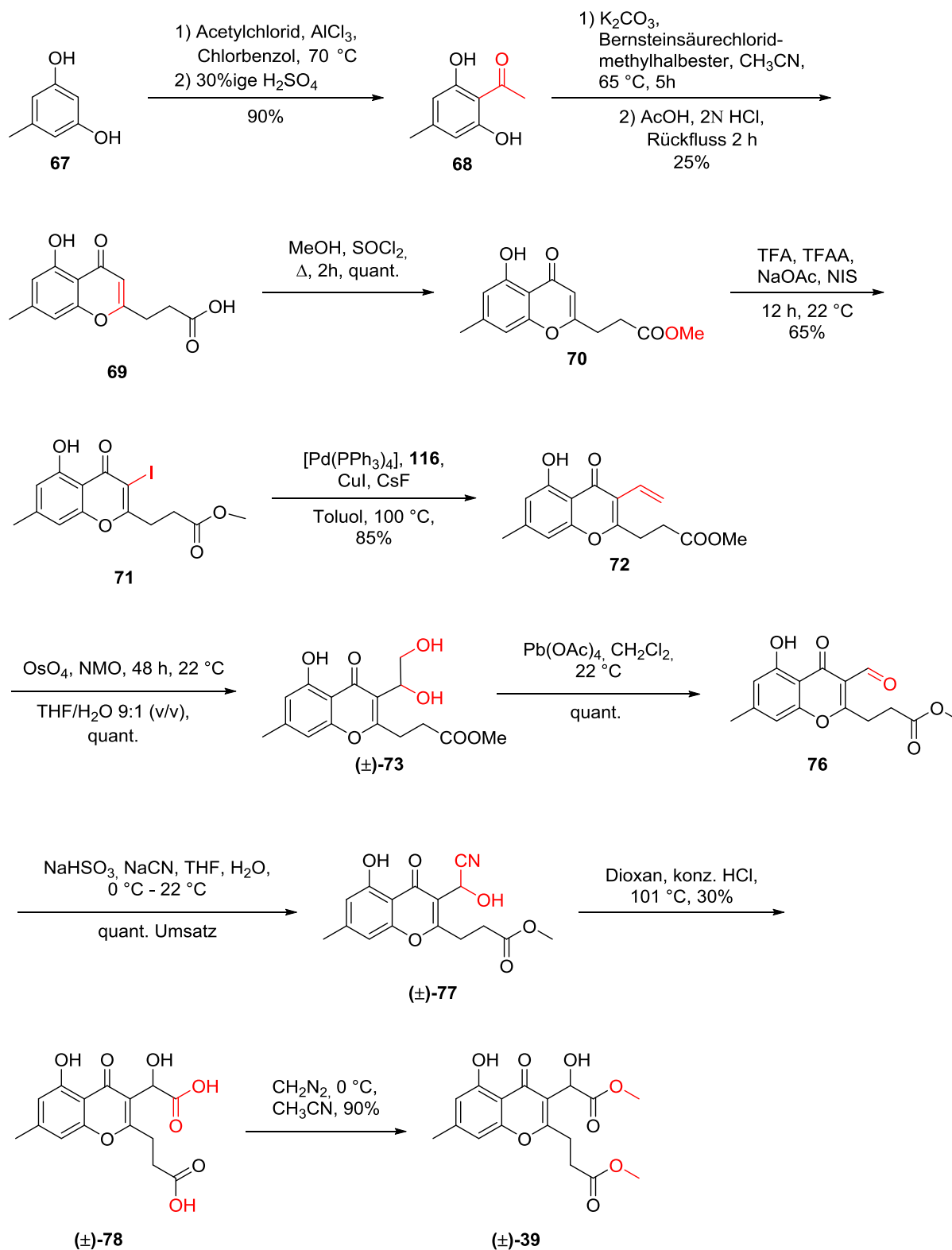


Abbildung 48: Struktur von (±)-Oxalicumon C.

*Sun et al.* machten aber keine Angaben über die absolute Konfiguration der isolierten Verbindung. Sie berichteten lediglich den Drehwert mit  $[\alpha]_D^{20} = +11.25$  ( $c = 0.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>[39]</sup>

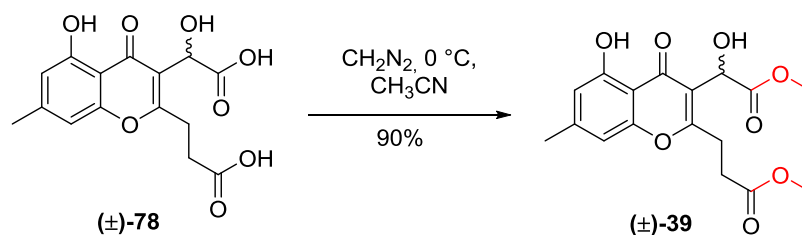
Es war sofort offensichtlich, dass die im Syntheseweg B synthetisierte Dicarbonsäure (±)-**78** eine direkte Vorstufe für das Oxalicumon C darstellt. Durch die Methylierung von Verbindung (±)-**78** sollte die Totalsynthese von Oxalicumon C abgeschlossen und anschließend die absolute Konfiguration der natürlich vorkommenden Verbindung aufgeklärt werden. In Schema 78 ist die Route zur Totalsynthese von (±)-Oxalicumon C im Überblick dargestellt.



Schema 78: Totalsynthese von (±)-Oxalicumon C.

Die Herstellung der Dicarbonsäure (±)-78 wurde bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben. Der letzte Schritt in der Totalsynthese von (±)-Oxalicumon C erfolgte durch die Umsetzung von Verbindung (±)-78 mit Diazomethan in Acetonitril bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$ .

Nach Aufreinigung der Produktlösung über Säulenchromatographie, konnte Verbindung ( $\pm$ )-**39** mit einer Ausbeute von 90% als gelbliches Öl erhalten werden (Schema 79).



Schema 79: Letzter Syntheseschritt der Darstellung von racemischem Oxalicumon C aus der Dicarbonsäure ( $\pm$ )-**78**.

Durch massenspektrometrische und NMR-spektroskopische Untersuchungen konnte die Struktur von Verbindung ( $\pm$ )-**39** sicher bewiesen werden. Die gemessenen NMR-Daten stimmen sehr gut mit den Literaturdaten überein.<sup>[39]</sup> Da die Verbindung **39** als Racemat erhalten wurde, war es für die Aufklärung der absoluten Konfiguration vom natürlichen Oxalicumon C erforderlich, die Enantiomere zu trennen und separat zu untersuchen. Es gelang mit isokratischer HPLC an einer chiralen Whelk-Phase (stationäre Phase: Whelko-01-SS, 10 $\mu$ m, Säule: 250  $\times$  20 mm) und der mobilen Phase Hexan/Ethanol (9:1 v/v), die beiden Enantiomere sehr gut voneinander zu trennen (Abbildung 49).

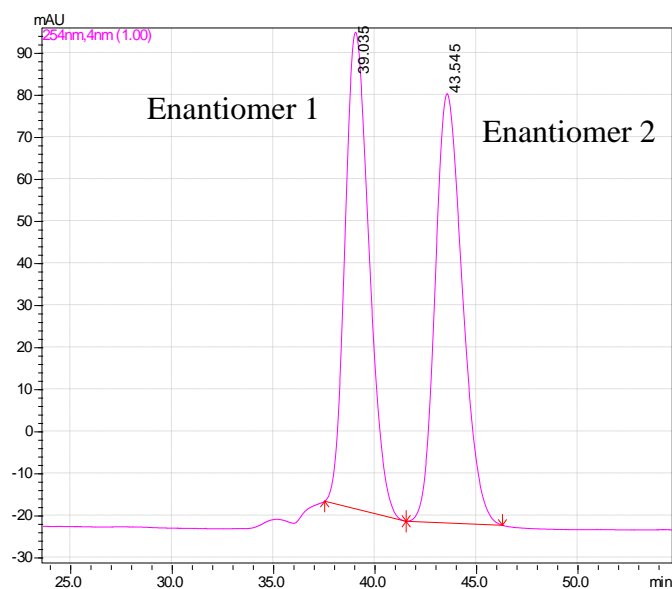


Abbildung 49: HPLC-Chromatogramm der Enantiomereaufreinigung in Verbindung **39** an einer chiralen Whelk-Phase.

Durch wiederholte Chromatographie der Lösung mit Verbindung ( $\pm$ )-**39** konnten einige Milligramm von jedem Enantiomer erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss der

isolierten Verbindungen war sehr gut. Er betrug für das Enantiomer 1 100% ee und für das Enantiomer 2 98.8% ee. In Abbildung 50 wird beispielhaft das HPLC-Chromatogramm des Enantiomers 2 gezeigt.

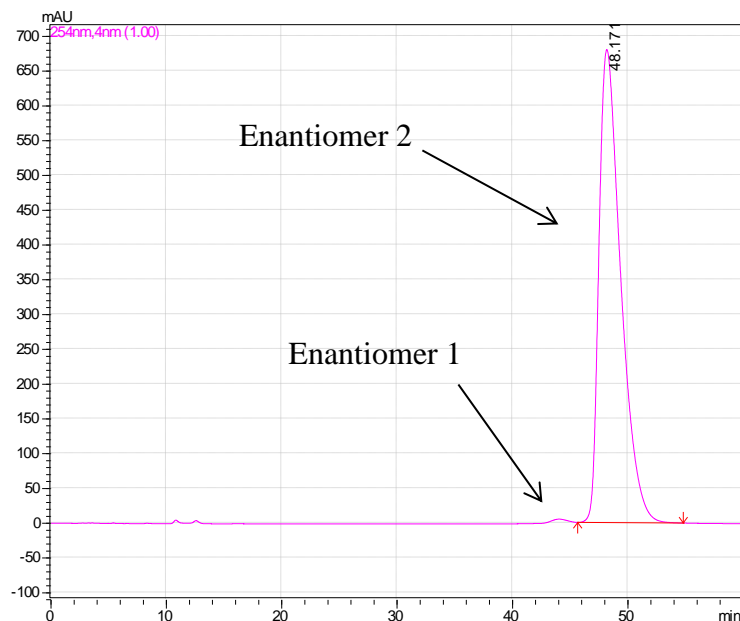


Abbildung 50: HPLC-Chromatogramm des isolierten Enantiomers 2 von Verbindung 39 an einer chiralen Whelk-Phase zur Bestimmung des ee%-Anteils.

Von beiden synthetisierten Enantiomeren wurde der Drehwert in Acetonitril gemessen.

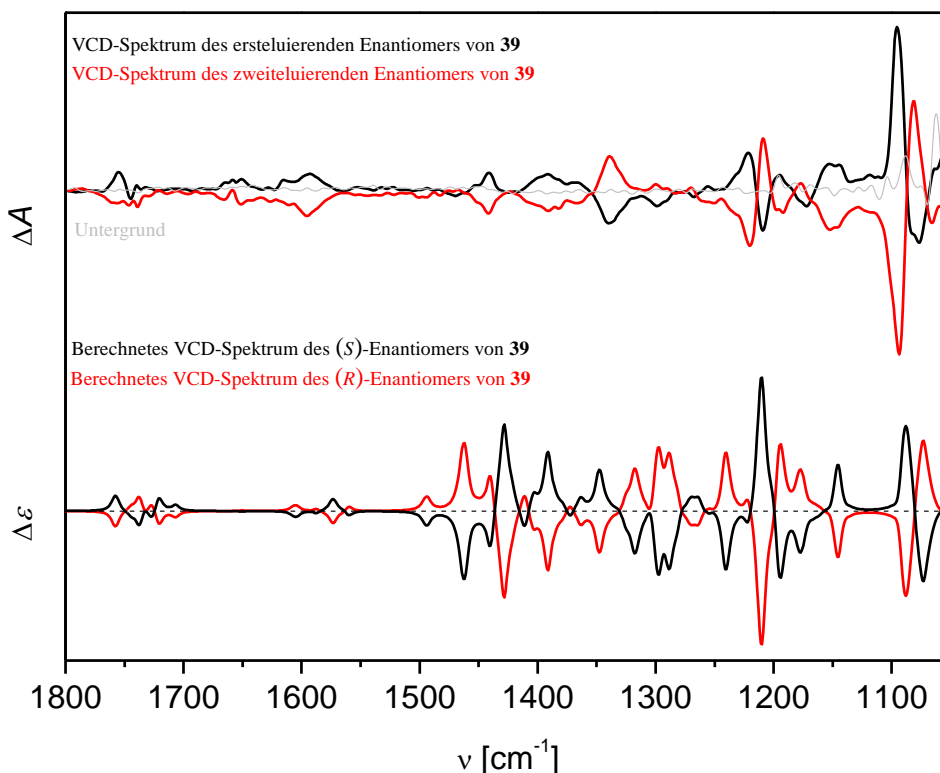
Ergebnis: Enantiomer 1:  $[\alpha]_D^{20} = +57.6$  ( $c = 0.12$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )

Enantiomer 2:  $[\alpha]_D^{20} = -69.7$  ( $c = 0.12$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ )

Die Messung des Drehwertes musste in Acetonitril erfolgen, da die Enantiomere darin die erforderliche Stabilität aufwiesen. Bei Messungen in Chloroform wurde eine spontane Chlorierung des aromatischen Kerns in Verbindung **39** festgestellt. Durch HR-ESI(+)-MS-Messungen konnte neben der einfach chlorierten Verbindung ( $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_8^{35}\text{ClNa} = 407.0510$ ; gefunden 407.0500), auch die zweifach chlorierte Verbindung ( $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_8^{35}\text{Cl}_2\text{Na} = 441.0120$ ; gefunden 441.0143) sicher nachgewiesen werden.

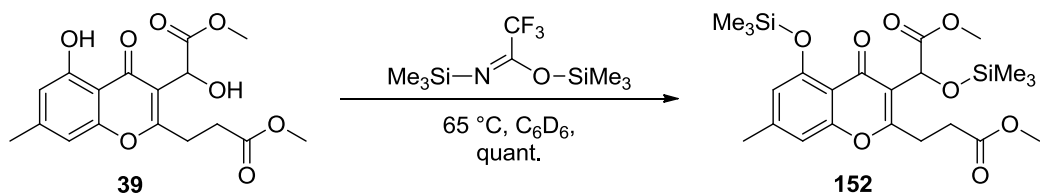
Der von *Sun et al.* publizierte Drehwert für das natürlich vorkommende Oxalicumon C wurde in Chloroform gemessen und mit  $[\alpha]_D^{20} = +11.25$  ( $c = 0.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) angegeben.<sup>[39]</sup> Die Instabilität in Chloroform könnte eine Erklärung für die höheren Drehwerte in Acetonitril im Vergleich zu dem von *Sun et al.* berichteten Wert sein. Aus dem Vergleich der Drehwerte kann der Schluss gezogen werden, dass es sich bei dem natürlich vorkommenden Oxalicumon

C um das Enantiomer 1 handelt (Abbildung 49). Die sich anschließende Aufklärung der absoluten Konfiguration der beiden synthetisierten Enantiomere erfolgte maßgeblich durch Dipl.-Chem. L. A. aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. T. O., Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Dazu wurden von jedem Enantiomer von Verbindung **39** VCD-Spektren in Acetonitril aufgenommen und mit den berechneten VCD-Spektren verglichen (Abbildung 51).



**Abbildung 51:** VCD-Spektren der beiden Enantiomere von Verbindung **39** in Acetonitril; oben: gemessene Spektren; unten: berechnete Spektren.

Die Übereinstimmung war nicht sehr gut, was auf der Ausbildung von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen der beiden Hydroxygruppen beruht, die schwer zu berechnen sind. Um die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu verhindern, wurden beide Hydroxygruppen in Verbindung **39** (in beiden Enantiomeren) in die Trimethylsilylether überführt (Schema 80).



Schema 80: Einführung von TMS-Schutzgruppen in die getrennten Enantiomere von Verbindung 39.<sup>1</sup>

Die Umsetzung der Enantiomere von **39** in deuteriertem Benzol bei 65 °C zu Verbindung **152** verlief quantitativ.<sup>1</sup> Von den Bis(trimethylsilyl)-ethern der Enantiomere 1 und 2 wurden erneut VCD-Spektren gemessen und mit den berechneten Spektren verglichen (Abbildung 52).

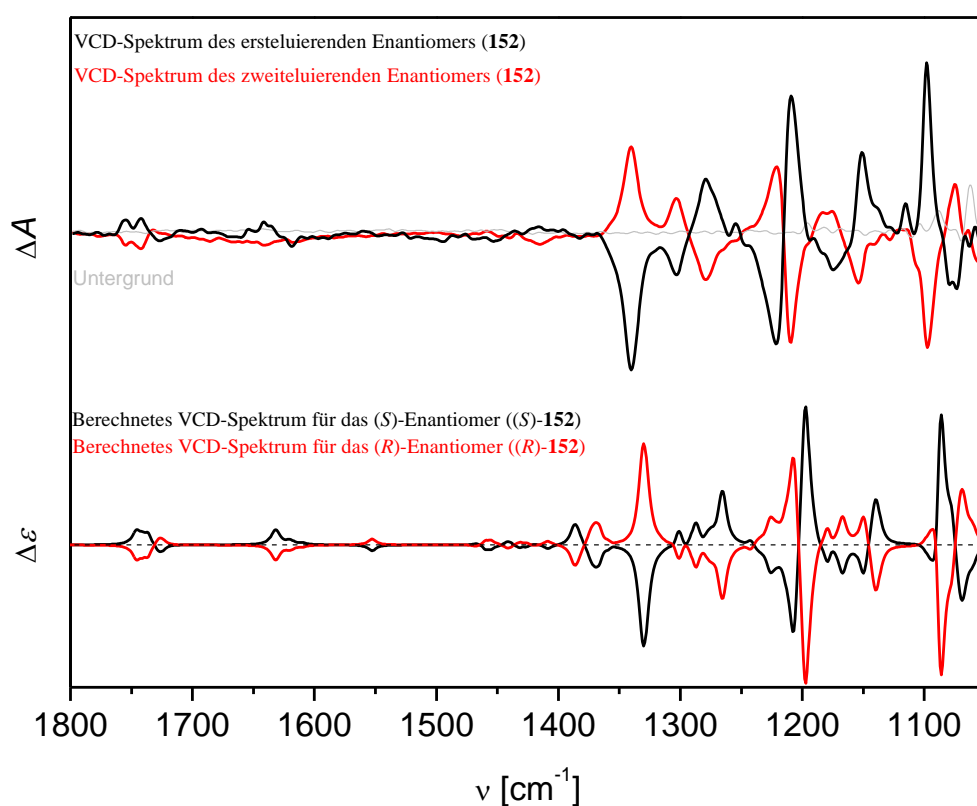


Abbildung 52: VCD-Spektren der beiden Enantiomere von Verbindung 152 in Acetonitril; oben: gemessene Spektren; unten: berechnete Spektren.

Durch die Vermeidung der Wasserstoffbrückenbindungen stimmten die VCD-Spektren nun besser überein. Auf der Basis der beschriebenen VCD-Spektren sowie der berichteten Drehwerte kann der Schluss gezogen werden, dass es sich bei dem natürlich vorkommenden Oxalicum C um das (*S*)-Enantiomer handelt (Abbildung 53).

<sup>1</sup> Synthese wurde von L. A. aus dem Arbeitskreis Prof. Dr. T. O. (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) durchgeführt.

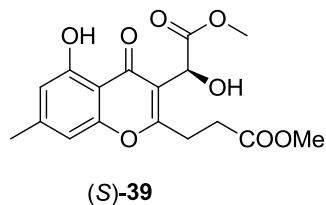


Abbildung 53: Strukturformel des natürlich vorkommenden Oxalicumon C ((S)-39).

In Abbildung 54 sind das gemessene und berechnete VCD-Spektrum von (S)-152 nochmals im direkten Vergleich dargestellt.

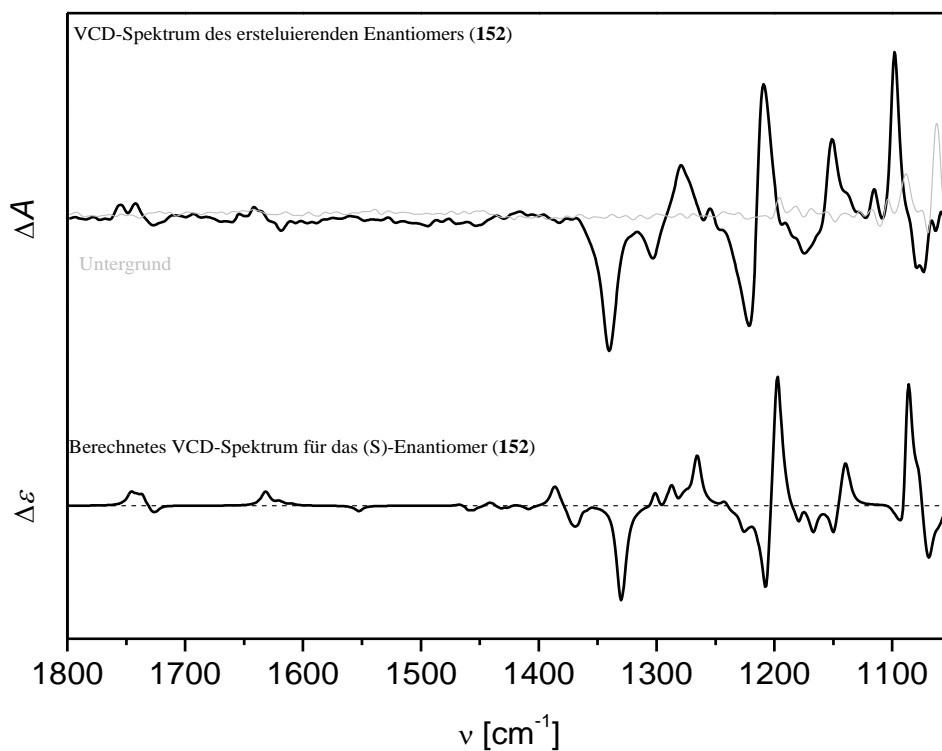


Abbildung 54: Direkter Vergleich zwischen dem gemessenen und berechneten VCD-Spektrum von (S)-152.

Wie erwähnt, wurden die in diesem Kapitel berichteten Ergebnisse bereits vorab publiziert.<sup>[63]</sup>



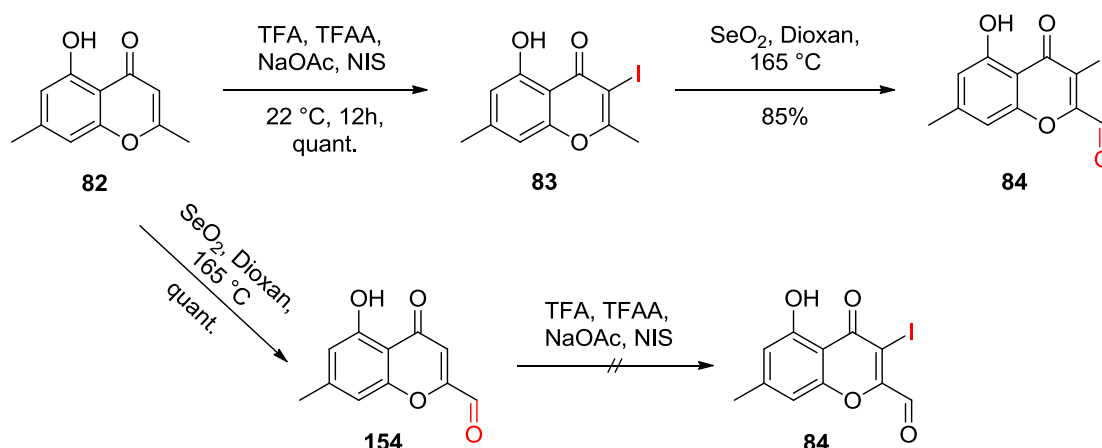
### 3.5 Beschreibung und Diskussion des Syntheseweges C

In den vorhergehenden Kapiteln wurde berichtet, dass auf den Synthesewegen A und B der Ringschluss zum  $\epsilon$ -Lakton und die Einführung des exozyklischen Methoxycarbonyl-Fragments erfolgreich durchgeführt werden konnte. Allerdings ist es nicht gelungen, die für die Totalsynthese des Monilicins (**1**) erforderliche Doppelbindung nachträglich in das  $\epsilon$ -Lakton einzuführen.

Aus diesem Grund wurde nun die Syntheseroute C verfolgt, welche die Einführung der Doppelbindung vor dem Laktonisierungsschritt vorsieht.

#### 3.5.1 Synthese von 2-Formyl-5-hydroxy-3-iod-7-methylchromon (**84**)

Im Kapitel 3.2.2 wurde bereits die Darstellung von Verbindung **82** beschrieben. Diese sollte durch Iodierung in 3-Position und Einführung einer Aldehydgruppe in 2-Position des Chromongerüsts weiter zur Verbindung **84** funktionalisiert werden (Schema 81).



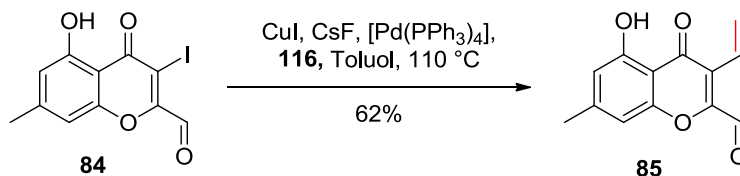
Schema 81: Darstellung von Verbindung **84** über regioselektive Iodierung und Oxidation mittels SeO<sub>2</sub>.

Die Abfolge der Reaktionsschritte kann dabei in 2 Varianten erfolgen (Schema 81). Für die erste Variante (Schema 81, oben) wurde nach einer Vorschrift von *P. K.* die Verbindung **82** mit NIS unter Verwendung von TFA und TFAA regioselektiv in 3-Position des Chromongerüsts iodiert.<sup>[125]</sup> Das Produkt **83** wurde dabei in quantitativer Ausbeute erhalten. Anschließend wurde Verbindung **83** in Dioxan gelöst und mit Selendioxid im Druckrohr oxidiert.<sup>[125]</sup> Die Verbindung **84** wurde mit einer Ausbeute von 85% erhalten. Bei der zweiten Variante (Schema 81, unten) wurde Verbindung **82** nach Literaturvorschrift zuerst im Druckrohr mit Selendioxid in Dioxan quantitativ an der Methylgruppe in 2-Position des

Chromons zur Verbindung **154** oxidiert.<sup>[125]</sup> Die anschließende Iodierung unter den erwähnten Bedingungen führte allerdings nicht zu der Zielverbindung **84**. Offensichtlich setzt der Elektronenzug der beiden Carbonylgruppen im Molekül die Elektronendichte am Kohlenstoffatom in 3-Position soweit herab, dass ein elektrophiler Angriff des Iods nicht mehr möglich ist.

### 3.5.2 Synthese von 2-Formyl-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon (**85**)

Der nächste Syntheseschritt sah die Einführung der Vinylgruppe in 3-Position vor (Schema 82).

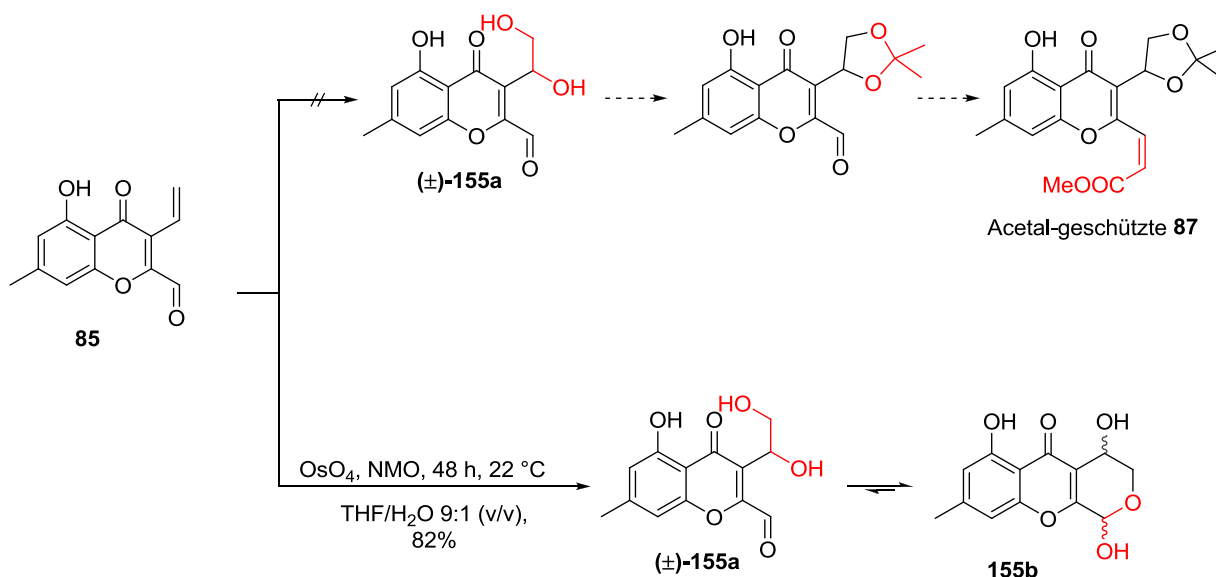


Schema 82: Einführung einer Vinylgruppe in Chromonderivat **84** über eine *Stille*-Kupplung.

Die Umsetzung von Verbindung **84** erfolgte mit Tributylvinylstannan (**116**) unter den bereits optimierten Bedingungen in Toluol bei 110 °C (siehe Kapitel 3.3.3) über eine *Stille*-Kupplung. Das gewünschte Produkt **85** konnte mit einer Ausbeute von 62% erhalten werden.

### 3.5.3 Funktionalisierung von Verbindung **85** durch Dihydroxylierung

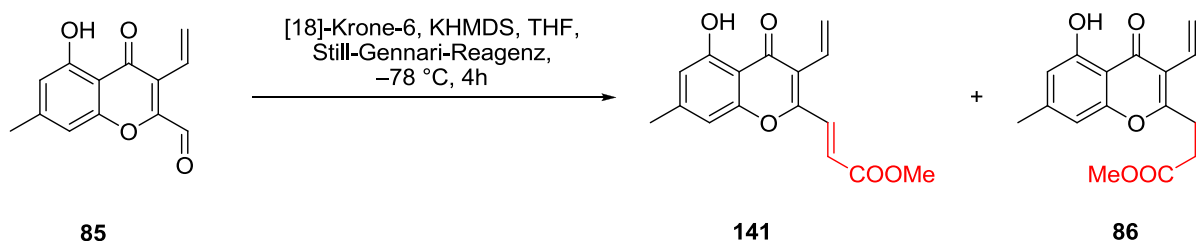
In Abweichung von der Syntheseroute C sollte in der folgenden Synthesestufe zuerst die 1,2-Diolfunktion durch Dihydroxylierung in Verbindung **85** eingeführt werden. Anschließend war die Schützung des Diols als Acetal und die Einführung des (*Z*)-Carboxyethenyl-Fragments in 2-Position des Chromons vorgesehen (Schema 83, oben). Die Dihydroxylierung von **85** erfolgte mit OsO<sub>4</sub> und NMO in einem THF/Wasser-Gemisch bei 22 °C. Bei dem mit 82%iger Ausbeute isolierten Produkt handelte es sich aber nicht um die Diolverbindung ( $\pm$ )-**155a**, sondern um dessen zyklisches Halbacetal **155b**. Die chemische Struktur des Laktols **155b** konnte durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie eindeutig bewiesen werden.



Schema 83: Geplante Synthesesequenz nach Einführung der Diolfunktion in **85** (oben); tatsächlich ablaufende Reaktion (unten).

### 3.5.4 Funktionalisierung von Verbindung **85** durch *Still-Gennari*-Olefinierung

Die Ergebnisse der vorherigen Umsetzung erforderten zwangsläufig zuerst die Einführung des (*Z*)-Carboxyethenyl-Fragments in 2-Position und danach erst die Dihydroxylierung der Vinylgruppe in 3-Position. Deshalb sollte nun Verbindung **85** über eine *Still-Gennari*-Olefinierung in 2-Position (*Z*)-olefiniert werden. Bei dieser Umsetzung kommt es darauf an, das (*Z*)-Olefin **86** in möglichst hoher Ausbeute zu erhalten (Schema 84). Die Ausbeuten an Verbindung **141** und **86** sind in Tabelle 24 wiedergegeben.

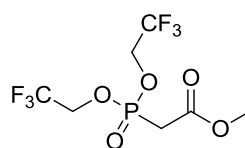


Schema 84: *Still-Gennari*-Olefinierung von Verbindung **85**. Die Ausbeuten von den (*E*)- und (*Z*)-Isomeren mit und ohne Lichtausschluss sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Ausbeuten von Verbindung 141 und 86 bei der *Still-Gennari*-Olefinierung mit und ohne Lichtausschluss.

Bedingungen	( <i>E</i> )-Isomer (141);	( <i>Z</i> )-Isomer (86);	Z/E-Verhältnis
	Ausbeute in %	Ausbeute in %	
Umsetzung bei Tageslicht	40	8	0.2
Umsetzung unter Lichtausschluss	14	46	3.3

Die *Still-Gennari*-Reaktion erfolgte analog einer bewährten Literaturvorschrift unter Verwendung des Reagenzes **156**,<sup>[125]</sup> dessen Strukturformel aus Abbildung 55 ersichtlich ist.



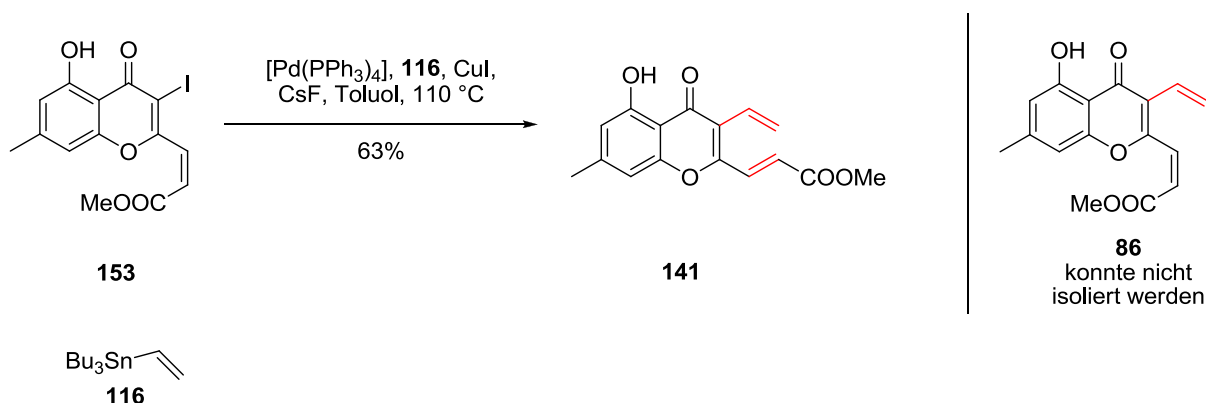
156

Abbildung 55: Struktur des verwendeten *Still-Gennari*-Reagenzes, *O,O'*-Bis(2,2,2-trifluorethyl)-phosphonessigsäuremethylester.

Bei einer Temperatur von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde Verbindung **85** zu einer Lösung von [18]-Krone-6, KHMDS und dem Reagenz **156** in getrocknetem THF hinzugegeben.<sup>[125]</sup> Nach der Aufarbeitung der Produktmischung wurden die Ausbeuten der (*E*)- und (*Z*)-Isomere bestimmt und festgestellt, dass als Hauptprodukt die unerwünschte (*E*)-Verbindung **141** mit 40% gebildet wurde. Das (*Z*)-Isomer **86** konnte nur zu 8% erhalten werden. Es lag die Vermutung nahe, dass während der *Still-Gennari*-Reaktion eine lichtinduzierte Isomerisierung stattgefunden hat. Aus diesem Grund wurde der Ansatz unter Lichtausschluss aber sonst identischen Bedingungen nochmals durchgeführt. Die Ausbeute an dem gewünschten (*Z*)-Isomer **86** lag diesmal bei 46% und damit deutlich höher als bei Lichteinwirkung. Das (*E*)-Isomer **141** wurde mit einer Ausbeute von 14% isoliert. Zirka 40% des Produktgemisches bestanden aus nicht umgesetztem Edukt **85**. Dieses Resultat bestätigt die Annahme der photochemischen Isomerisierung.

### 3.5.5 Versuche zur Darstellung des Chromonderivates **86** über die *Stille*-Kupplung

Eine Alternative zu der im vorausgegangenen Kapitel beschriebenen Synthese des (*Z*)-Isomers **86** besteht darin, über eine *Stille*-Kupplung die Vinylgruppe in das in der (*Z*)-Form vorliegende 3-Iodchromon-Derivat **153** einzuführen. Die Verbindung **153** wurde bereits von *P. K.* im Rahmen ihrer Dissertation mit einer Ausbeute von 59% synthetisiert.<sup>[18,125]</sup> Im Arbeitskreis *W.* waren noch Restmengen dieser Substanz vorhanden, mit denen die nachfolgend beschriebenen Umsetzungen durchgeführt wurden (Schema 85).



Schema 85: Umsetzung von Verbindung **153** in einer *Stille*-Kupplung zur Einführung der Vinylgruppe in 3-Position.

Um eine lichtinduzierte Isomerisierung zu vermeiden, wurde auch bei der *Stille*-Kupplung von **153** unter Lichtausschluss gearbeitet. Leider konnte nur die unerwünschte (*E*)-Verbindung **141** in einer Ausbeute von 63% erhalten werden. Die Zielverbindung **86** wurde in der Produktmischung nicht gefunden. Diese Beobachtung wurde zum Anlass genommen, um den Einfluss der Reagenzien mit und ohne Lichteinwirkung näher zu untersuchen. Dazu wurde jeweils eine Probe aus dem Reaktionsgemisch entnommen, die anorganischen Bestandteile durch eine kurze Kieselgur-Säule abfiltriert und das Filtrat mittels Gaschromatographie untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

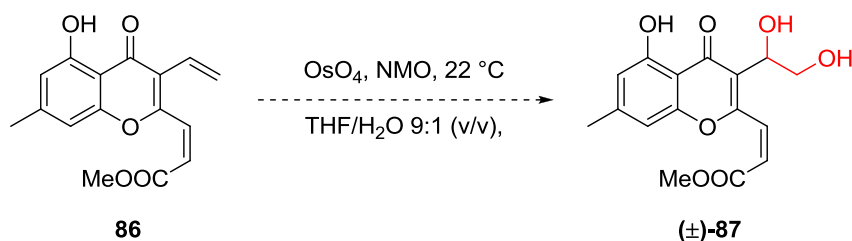
Tabelle 25: Einfluss von Reagenzien und Lichteinwirkung auf die Isomerisierung bei der *Stille*-Kupplung von Verbindung 153.

Eintrag	Testbedingungen	Ergebnis
1	Erhitzen von <b>153</b> in Toluol unter Lichteinwirkung	Isomerisierung
2	Erhitzen von <b>153</b> in Toluol unter Lichtausschluss	keine Isomerisierung
3	Lösung von <b>153</b> in Toluol und Zugabe von Katalysator ([Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] bei 22 °C unter Lichtausschluss	Isomerisierung
4	Erhitzen von <b>153</b> in Toluol in Gegenwart der Additive (CuI, CsF) und von Verbindung <b>116</b> a) unter Lichtausschluss b) unter Lichteinwirkung	a) keine Isomerisierung b) Isomerisierung

Auf Basis dieser Resultate kann der Schluss gezogen werden, dass bei der *Stille*-Kupplung unter Lichtausschluss die Anwesenheit des Katalysators maßgeblich für die Isomerisierung zu der thermodynamisch stabileren (*E*)-Form verantwortlich war.

### 3.5.6 Dihydroxylierung der Chromone **86** und **141** an der Vinylgruppe

Nach der Synthese und Isolierung der (*E*)- und (*Z*)-Chromone **141** und **86**, sollte nun planmäßig die Dihydroxylierung der Vinylgruppe in dem (*Z*)-Olefin **86** durchgeführt werden (Schema 86).

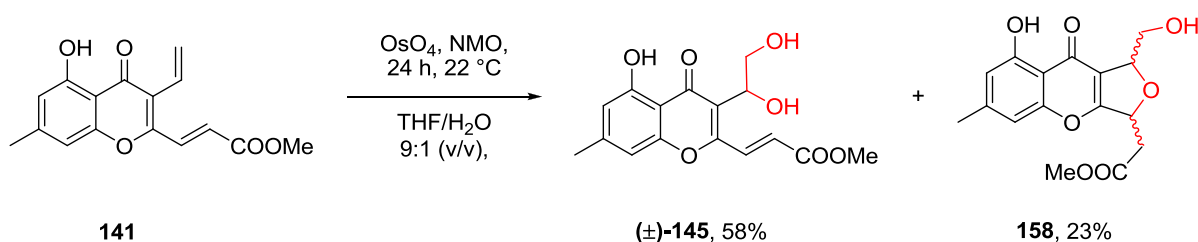


Schema 86: Geplante Dihydroxylierung von Verbindung **86** unter Erhalt der (*Z*)-Form.

Die Schwierigkeit bei diesem Syntheseschritt besteht darin, dass es einerseits zu einer *Z/E*-Isomerisierung kommen kann, und andererseits zusätzlich auch die Doppelbindung im Methoxycarbonyl-ethenyl-Fragment mit OsO<sub>4</sub> dihydroxyliert werden könnte. Vergleicht man allerdings die beiden exozyklischen Doppelbindungen miteinander, so unterscheiden sie sich

in ihrer Elektronendichte und auch in ihrer räumlichen Abschirmung. Durch das benachbarte Methoxycarbonyl-Fragment und die Einbindung in das konjugierte vinyloge System, sollte die Doppelbindung in 2-Position elektronenärmer als die Vinylgruppe in der 3-Position sein. Daher war zu erwarten, dass die Dihydroxylierung bevorzugt an der Vinylgruppe stattfindet.

Bevor die (*Z*)-Verbindung **86** dihydroxyliert werden sollte, wurde die Umsetzung zuerst mit der für die weiteren Syntheseschritte nicht mehr verwendbaren (*E*)-Verbindung **141** getestet (Schema 87).



Schema 87: Selektive Dihydroxylierung der Vinylgruppe in Verbindung **141**.

Die Dihydroxylierung erfolgte wieder mit katalytischen Mengen  $\text{OsO}_4$  und NMO zur Regeneration von  $\text{OsO}_4$ . Vorsorglich wurde die Menge an NMO von den üblichen 2-3 auf 1 Äquivalent reduziert, um die mögliche Oxidation der Doppelbindung im Methoxycarbonyl-ethenyl-Fragment weitestgehend zu verhindern. Aus der Produktmischung konnte die erwartete Diolverbindung  $(\pm)$ -**145** mit einer Ausbeute von 58% und das Produkt **158** mit einer Ausbeute von 23% erhalten werden. Zirka 19% des Eduktes **141** wurden zurückgewonnen. Bei Verbindung **158** handelt es sich um ein *Michael*-Reaktionsprodukt, dessen Entstehung unter diesen Bedingungen sehr plausibel ist (siehe Schema 89).

Die Beobachtung, dass die Dihydroxylierung von **141** unter den gewählten Bedingungen tatsächlich nur an der Vinylgruppe stattfindet, kann sehr gut NMR-spektroskopisch bewiesen werden. Beispielhaft sind in Abbildung 56 die relevanten Bereiche der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von den Verbindungen **85**, **141** und  $(\pm)$ -**145** überlagert dargestellt. Die Signale der Protonen an der Vinylgruppe sind blau, die der Protonen an der Acrylsäure-Doppelbindung sind rot umrahmt. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung  $(\pm)$ -**145** sind die Signale der Vinylprotonen nicht mehr zu erkennen, die von dem Methoxycarbonyl-ethenyl-Fragment sind aber unverändert vorhanden.

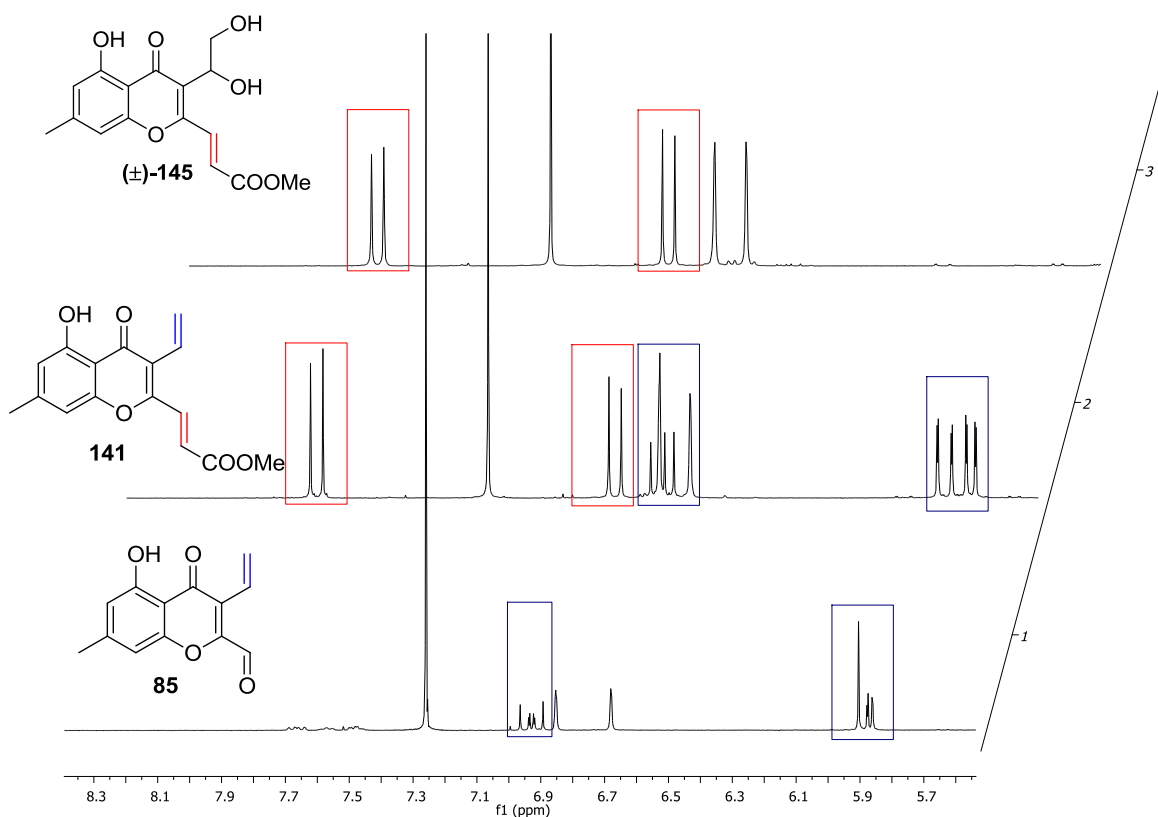
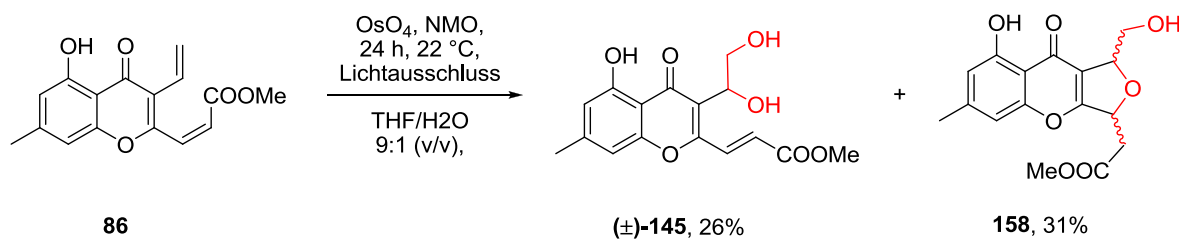


Abbildung 56: Relevanter Ausschnitt aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **85**, **141** und **145** mit Kennzeichnung der Protonen der Vinylgruppe (blau umrandet) und denen im Methoxycarbonyl-ethenyl-Fragment (rot umrandet).

Nachdem an Verbindung **141** gezeigt wurde, dass die Vinylgruppe regioselektiv dihydroxyliert werden kann, wurde anschließend die Umsetzung mit der (*Z*)-Verbindung **86** wiederholt (Schema 88). Allerdings wurde auch hierbei vorsorglich unter Lichtausschluss gearbeitet.

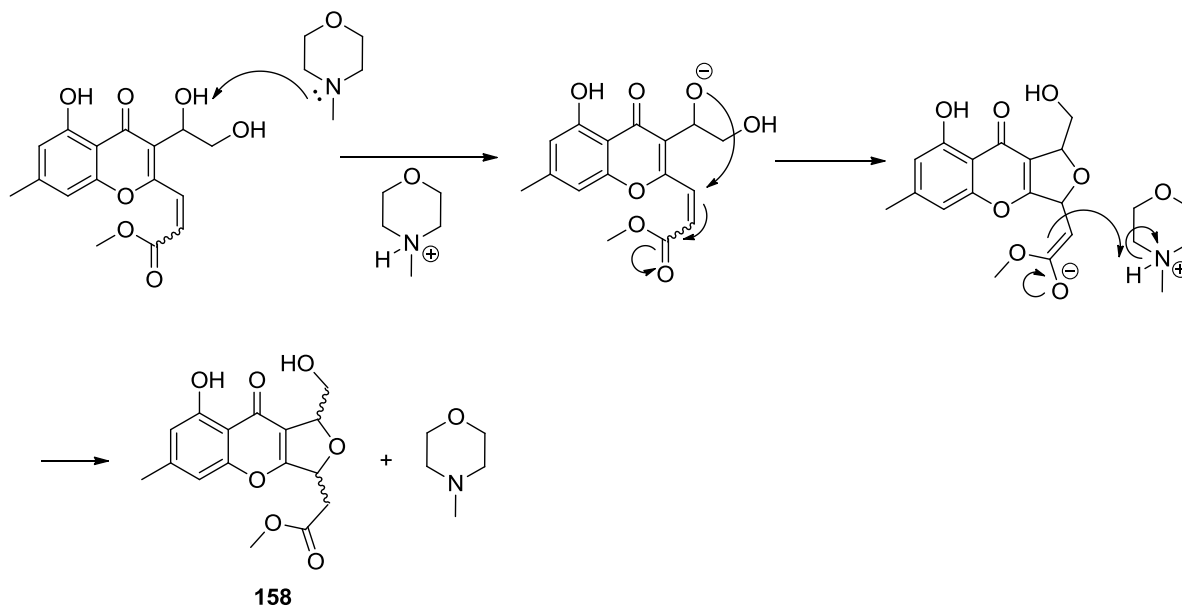


Schema 88: Dihydroxylierung von Verbindung **86** mittels  $\text{OsO}_4$  und  $\text{NMO}$  unter Lichtausschluss.

In der Produktmischung konnte allerdings das dihydroxylierte (*Z*)-Isomer ( $\pm$ )-**87** leider nicht nachgewiesen werden. Es wurde lediglich die isomerisierte Verbindung ( $\pm$ )-**145** mit einer Ausbeute von 26% und das bekannte *Michael*-Produkt **158** mit einer Ausbeute von 31% erhalten. Der Rest bestand aus Edukt **86**. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration von

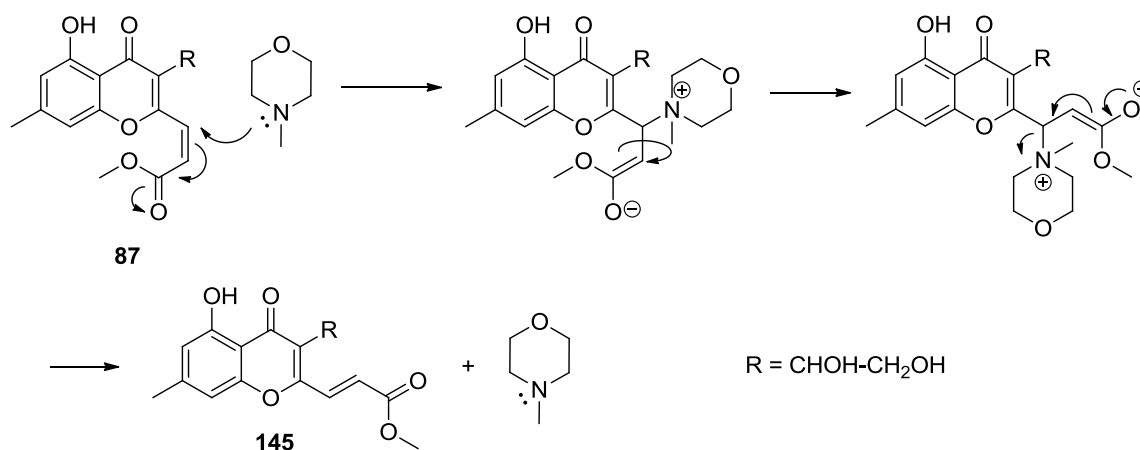


Verbindung **158** wurde nicht weiter verfolgt. Für die Bildung des *Michael*-Produktes kann ein baseninduzierter Mechanismus postuliert werden, der in Schema 89 dargestellt ist. Als Base dient hier das *N*-Methylmorpholin, das im Laufe der Dihydroxylierung aus dem NMO gebildet wird.



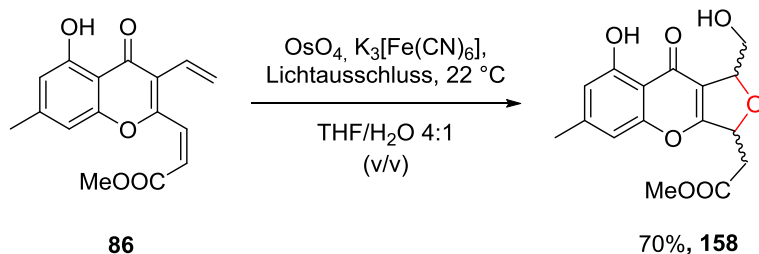
Schema 89: Postulierter Mechanismus der *Michael*-Reaktion.

Da bei der Dihydroxylierung von Verbindung **86** unter Lichtausschluss gearbeitet wurde, ist auch eine baseninduzierte Isomerisierung von der gebildeten (*Z*)-Verbindung ( $\pm$ )-**87** zur (*E*)-Verbindung ( $\pm$ )-**145** denkbar. Der postulierte Mechanismus ist in Schema 90 dargestellt.



Schema 90: Postulierter Mechanismus der baseninduzierten Isomerisierung der Doppelbindung von der (*Z*)- in die (*E*)-Form.

Um die Bildung der Base *N*-Methylmorpholin zu vermeiden, wurde die Dihydroxylierung von Verbindung **86** nun mit Kaliumhexacyanoferrat als Oxidationsmittel durchgeführt. Auch bei dieser Umsetzung wurde unter Lichtausschluss gearbeitet (Schema 91).



**Schema 91:** Versuch der Dihydroxylierung von **86** unter Verwendung von Kaliumhexacyanoferrat als Oxidationsmittel.

Unter diesen Bedingungen wurde ausschließlich die Bildung des *Michael*-Produktes **158** festgestellt (Ausbeute 70%). Eine dihydroxylierte Verbindung wurde nicht gebildet. Das Edukt **86** konnte auch hier zu ca. 23% zurückgewonnen werden.

Die berichteten Ergebnisse zeigen, dass es leider nicht gelang das erforderliche Chromon-Derivat ( $\pm$ )-**87** mit dem Methoxycarbonyl-ethenyl-Fragment in der (*Z*)-Form darzustellen. Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen erfolgte entweder eine Isomerisierung zur thermodynamisch stabileren Verbindung ( $\pm$ )-**145** oder es kam zur Bildung des *Michael*-Produktes **158**. Damit sind die geplanten Folgereaktionen des Syntheseweges C nicht mehr möglich, denn aus sterischen Gründen muss für die Laktonisierung zum  $\epsilon$ -Lakton die Doppelbindung in 2-Position des Chromongerüsts zwingend in der (*Z*)-Form vorliegen.

## 4 Biologische Aktivität einiger synthetisierter Chromonderivate

---

Im Rahmen der Zusammenarbeit mit dem Naturstoffzentrum Rheinland-Pfalz (NSZ) wurden einige der synthetisierten Chromonderivate an das Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung (IBWF e.V.) in Kaiserslautern weitergeleitet. Vom IBWF wurde die biologische Wirkung an verschiedenen Pilz- und Zellkulturen getestet, deren Ergebnisse in diesem Kapitel wiedergegeben werden.

Für die Untersuchungen der biologischen Aktivität der insgesamt 14 Substanzen wurden folgende Testsysteme verwendet:

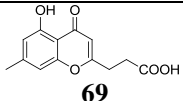
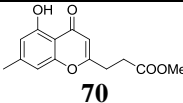
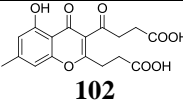
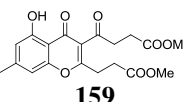
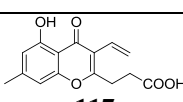
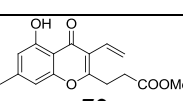
- *Magnaporthe grisea*; phytopathogener Pilz, verursacht gefährliche Erkrankungen bei Reispflanzen.<sup>[218]</sup>
- *Phytophthora infestans*; Erreger der Kraut- und Knollenfäule bei Kartoffelpflanzen.<sup>[219]</sup>
- *Botrytis cinerea*; verursacht Grauschimmel und Fäulnis bei vielen Kulturpflanzen.<sup>[220]</sup>
- *Paecilomyces variotii*; weit verbreiteter Schimmelpilz; bedeutender Erreger von Pilzinfektionen beim Menschen.<sup>[221]</sup>
- *Mucor mihei*; weit verbreiteter Schimmelpilz.
- *Candida albicans*; Hefepilz, der auf und im menschlichen Organismus vorkommt.<sup>[222]</sup>
- *Penicillium notatum*; Schimmelpilz, wächst verbreitet auf verdorbenen Nahrungsmitteln.<sup>[223]</sup>
- *Setaria italica*; Kolbenhirse, vorwiegend in Asien angebaute Kulturpflanze.
- *Lepidium sativum*; Gartenkresse, Kulturpflanze.
- *Bacillus brevis*; weit verbreitetes grampositives Bakterium.
- Hela S3; transformierte menschliche Krebszellen.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen (Tabelle 26, Tabelle 27 und Tabelle 28) zusammengefasst.

Zur Prüfung der Wirksamkeit wurden zwei Methoden verwendet. Bei der einen Testmethode wird die jeweilige Substanz in seriellen Verdünnungen mit dem Testsystem versetzt und der

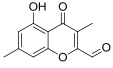
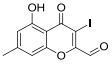
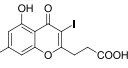
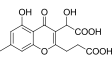
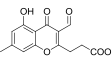

Grad der Inhibition des Zellwachstums in Prozent angegeben. Die zweite Methode war der sogenannte Agardiffusionstest. Je größer der Durchmesser des Hemmhofes ist, umso empfindlicher ist das Testsystem gegenüber der Testsubstanz.

**Tabelle 26: Ergebnisse der Untersuchungen zur biologischen Aktivität einiger Syntheseintermediate mit dem Carboxyethyl- bzw. Methoxycarbonylethyl-Fragment in 2-Position des Chromongerüsts.**

Eintrag	Verbindung	<i>Magnaporthe grisea</i> Inhibition in % (Konz. in µg/ml)	<i>Mucor miehei</i> Hemmhof in mm (Konz. in µg/R)	<i>Setaria italica</i> Inhibition in % (Konz. in µg/R)	Hela S3 Inhibition in % (Konz. in µg/ml)
1	 <b>69</b>	100-75 (50)	-----	-----	-----
2	 <b>70</b>	-----	< 10 (50)*	75-50 (50)	-----
3	 <b>102</b>	-----	-----	75-50 (20)	-----
4	 <b>159</b>	-----	-----	75-50 (10) 75-50 (20) 75-50 (50)	-----
5	 <b>117</b>	100-75 (25) 100-75 (50)	-----	75-50 (50)	-----
6	 <b>72</b>	-----	-----	-----	50 (50)

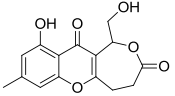
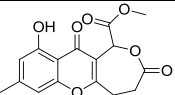
\*Agardiffusionstest mit einem Rondelldurchmesser von 6 mm; ----- keine Aktivität

Tabelle 27: Ergebnisse der Untersuchungen zur biologischen Aktivität weiterer Syntheseintermediate.

Testsystem	160 	84 	161 	(±)-78 	76 	86 
<i>Bacillus brevis</i> Hemmhof in mm (Konz. in µg/R)	-----	10 (50)*	-----	-----	10 (50)*	< 10 (10)* < 10 (50)*
<i>Candida albicans</i> Hemmhof in mm (Konz. in µg/R)	-----	< 10 (50)*	-----	-----	-----	-----
<i>Mucor miehei</i> Hemmhof in mm (Konz. in µg/R)	-----	-----	-----	-----	< 10 (10)*	-----
<i>Penicillium notatum</i> Hemmhof in mm (Konz. in µg/R)	-----	10 (50)*	-----	-----	-----	-----
<i>Paecilomyces variotii</i> Hemmhof in mm (Konz. in µg/R)	-----	10 (50)*	-----	-----	-----	-----
Hela S3 Inhibition in % (Konz. in µg/ml)	-----	100 (50)	-----	-----	100 (50)	100 (5) 100 (50)
<i>Magnaporthe grisea</i> Inhibition in % (Konz. in µg/ml)	50-25 (10) 75-50 (25) 100-75 (50)	50-25 (5) 100-75 (10) 100-75 (25) 100-75 (50)	100-75 (10) 100-75 (25) 100-75 (50)	-----	-----	75-50 (5) 100-75 (10) 100-75 (25) 100-75 (50)
<i>Botrytis cinerea</i> Inhibition in % (Konz. in µg/ml)	-----	50-25 (50)	-----	-----	-----	-----
<i>Phytophthora infestans</i> Inhibition in % (Konz. in µg/ml)	50-25 (10) 50-25 (25) 75-50 (50)	-----	50-25 (10) 50-25 (25) 75-50 (50)	-----	-----	-----
<i>Setaria italica</i> Inhibition in % (Konz. in µg/R)	-----	-----	75-50 (20)	75-50 (10) 75-50 (50)	-----	-----

\*Agardiffusionstest mit einem Rondelldurchmesser von 6 mm; ----- keine Aktivität

Tabelle 28: Ergebnisse der Untersuchungen zur biologischen Aktivität der Chromonderivate mit  $\epsilon$ -Laktonstruktur.

Eintrag	Verbindung	<i>Magnaporthe grisea</i> Inhibition in % (Konz. in $\mu\text{g/ml}$ )	Hela S3 Inhibition in % (Konz. in $\mu\text{g/ml}$ )	<i>Setaria italica</i> Inhibition in % (Konz. in $\mu\text{g/R}$ )	<i>Lepidium sativum</i> Inhibition in % (Konz. in $\mu\text{g/R}$ )
1	 ( $\pm$ )-75	100-75 (50)	100 (50)	**	**
2	 ( $\pm$ )-80	100-75 (50)	-----	**	**

\*\*Testergebnisse zur Toxizität gegenüber Nutzpflanzen lagen zum Zeitpunkt der Abgabe der Arbeit noch nicht vor; ----- keine Aktivität.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Wirkungsspektrum der Chromonderivate sehr unterschiedlich ist. Hervorzuheben sind die Verbindungen **69**, **84**, **117**, **160** und **161**, die eine deutliche fungizide Wirkung gegen den phytopathogenen Pilz *Magnaporthe grisea* aufweisen. Wobei die Verbindungen **160** und **161** auch eine starke Wirkung gegen den Pilz *Phytophthora infestans* zeigten. Viele der Verbindungen waren aber inaktiv gegen die meisten Pilzarten oder zeigten nur ein sehr begrenztes Wirkungsspektrum. Interessant ist auch der Befund, dass bei den Verbindungen **70**, ( $\pm$ )-**78**, **102**, **117**, **159** und **161** eine gewisse Toxizität gegenüber der Nutzpflanze *Setaria italica* festgestellt wurde. Im Hinblick auf eine mögliche medizinische Anwendung ist das Testergebnis für die Verbindungen **76**, **84** und **86** von Interesse. Diese Verbindungen sind in der Lage die Hela S3-Zellen in recht niedrigen Konzentrationen zu 100% zu inhibieren.

Die Untersuchungen an den beiden Verbindungen ( $\pm$ )-**75** und ( $\pm$ )-**80** mit  $\epsilon$ -Laktonstruktur waren bei Fertigstellung der Dissertation noch nicht komplett abgeschlossen. Beide Substanzen zeigten aber eine gute Wirksamkeit gegen den Pilz *Magnaporthe grisea* und bei Verbindung ( $\pm$ )-**75** wurde auch eine biologische Aktivität gegenüber den menschlichen Krebszellen Hela S3 festgestellt.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Totalsynthese von Monilicin (**1**). Seine Derivate Chlor- (**2**) und Brommonilicin (**3**) konnten aus einer Mutante des Pilzes *Monilinia fructicola* isoliert werden und zeigten beide fungizide Wirkungen. Sie stellen damit interessante Leitstrukturen für die Entwicklung biologisch aktiver Substanzen dar.

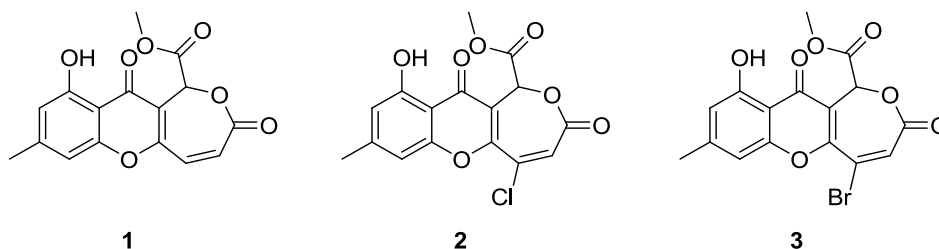
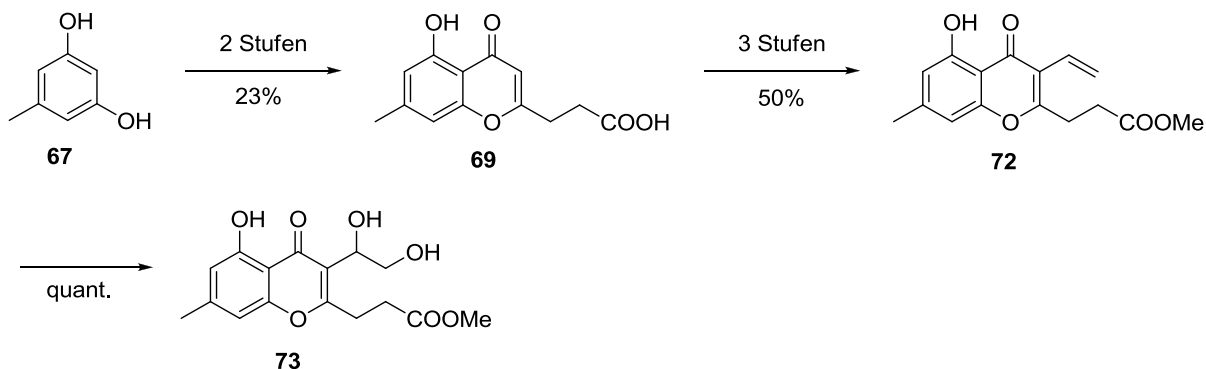


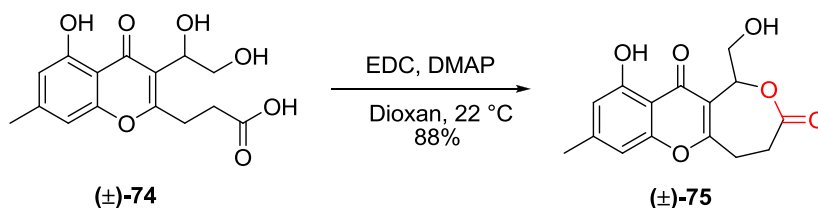
Abbildung 57: Strukturformeln von Monilicin, Chlormonilicin und Brommonilicin.

Im Mittelpunkt der Arbeit stand der Aufbau des  $\epsilon$ -Laktons ausschließlich über eine intramolekulare Veresterung. Es wurden drei verschiedene Syntheserouten entwickelt und auf ihre Durchführbarkeit untersucht. Um den Zugang zu den reinen (*R*)- und (*S*)-Enantiomeren zu ermöglichen, waren enantioselektive Reaktionsschritte vorgesehen. Die Synthesewege A und B erfordern das gemeinsame Vorläufermolekül **73**, welches über sechs Synthesestufen aus Orcinol **67** mit einer Gesamtausbeute von 12% synthetisiert wurde (Schema 92).



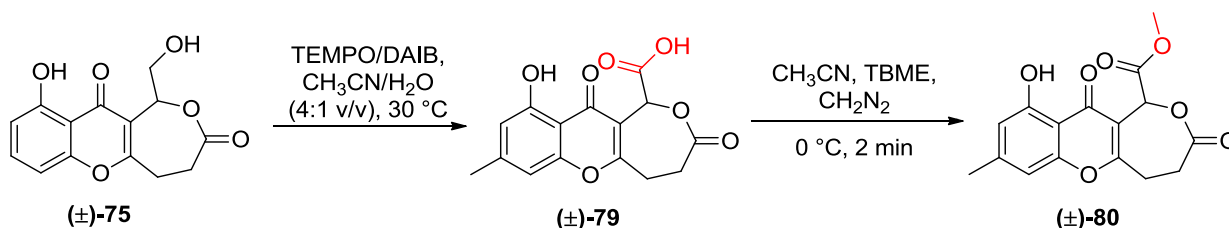
Schema 92: Synthese der für die Synthesewege A und B erforderlichen Vorstufe **73**.

Durch eine *Steglich*-Veresterung gelang es letztendlich aus Verbindung ( $\pm$ )-**74** das gewünschte  $\epsilon$ -Lakton ( $\pm$ )-**75** mit einer guten Ausbeute von 88% herzustellen (Schema 93).



Schema 93: Synthese des  $\epsilon$ -Laktons ( $\pm$ )-75 unter Verwendung von EDC und DMAP in Dioxan bei einer Temperatur von 22 °C.

Die auf dem Syntheseweg A vorgesehene Oxidation des primären Alkohols in Verbindung ( $\pm$ )-75 zur Carbonsäure ( $\pm$ )-79 erwies sich als außerordentlich schwierig. Ausschließlich mit dem Oxidationssystem TEMPO/DAIB in Acetonitril/Wasser (4:1 v/v) konnte – allerdings mit schlechten Ausbeuten – die Oxidation von ( $\pm$ )-75 zur Dihydromonicinsäure ( $\pm$ )-79 erreicht werden. Ohne weitere Aufreinigung wurde daraus mit Diazomethan der Methylester ( $\pm$ )-80 dargestellt (Schema 94, Abbildung 58).



Schema 94: Oxidation von ( $\pm$ )-75 zur Dihydromonicinsäure und anschließende Veresterung mit Diazomethan zum Dihydromonicin ( $\pm$ )-80.

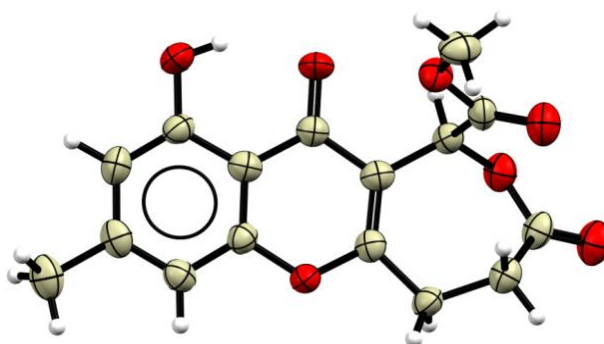
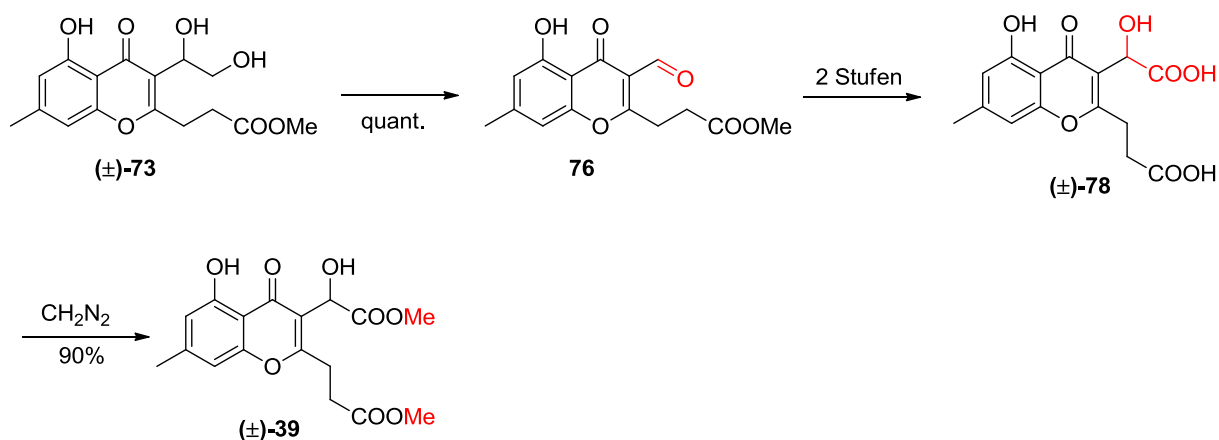


Abbildung 58: Durch Röntgenstrukturanalyse erhaltene Molekülstruktur von Verbindung ( $\pm$ )-80; dargestellt ist nur das (S)-Enantiomer.

Zur Vermeidung des Oxidationsschrittes wurde auf dem Syntheseweg B die spätere exozyklische Carboxylgruppe am Laktone bereits vor der Laktonisierung aufgebaut (Schema 95). Die Dicarbonsäure ( $\pm$ )-78 wurde aus Verbindung ( $\pm$ )-73 über drei Stufen mit einer



Gesamtausbeute von 30% dargestellt. Eine direkte Laktonisierung von Verbindung ( $\pm$ )-78 zur Dihydromonilicinsäure ( $\pm$ )-79 war nicht möglich.



Schema 95: Synthese der Dicarbonsäure ( $\pm$ )-78 und letzte Stufe der Synthese von ( $\pm$ )-Oxalicum C (( $\pm$ )-39).

Während der Durchführung der praktischen Arbeiten wurde die Isolierung von neuartigen Chromoderivaten aus dem marinen Pilz *Penicillium oxalicum* publiziert.<sup>[39]</sup> Bei einem dieser neuen Naturstoffe handelte es sich um das sogenannte Oxalicum C (Abbildung 59). Es war sofort offensichtlich, dass die synthetisierte Dicarbonsäure ( $\pm$ )-78 eine direkte Vorstufe für diese Verbindung darstellt. Ausgehend von ( $\pm$ )-78 war es möglich, das ( $\pm$ )-Oxalicum C erstmals totalsynthetisch mit einer Gesamtausbeute von 3.4% herzustellen.

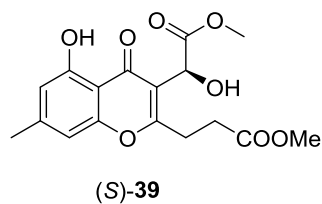
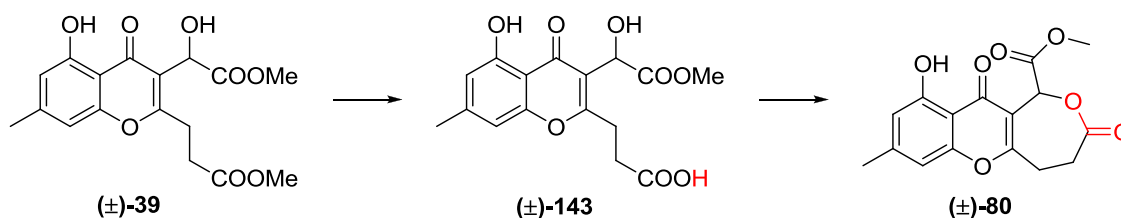


Abbildung 59: Natürlich vorkommendes Enantiomer von Oxalicum C.

Aus dem racemischen Gemisch ( $\pm$ )-39 wurden die Enantiomere mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase aufgetrennt. Die Aufklärung ihrer absoluten Konfiguration<sup>1</sup> ergab, dass es sich bei dem natürlich vorkommenden Oxalicum C um das (S)-Enantiomer handelt (Abbildung 59). Das ( $\pm$ )-Oxalicum C bildete nun auch die Ausgangsverbindung für die nächsten Schritte auf dem Syntheseweg B. Durch Erwärmen von Verbindung ( $\pm$ )-39 in 98%iger Ameisensäure unter Zugabe katalytischer Mengen Methansulfonsäure, wurde

<sup>1</sup> VCD-Spektren wurden von L. A. aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. T. O. (Johannes Gutenberg-Universität Mainz) gemessen und berechnet.

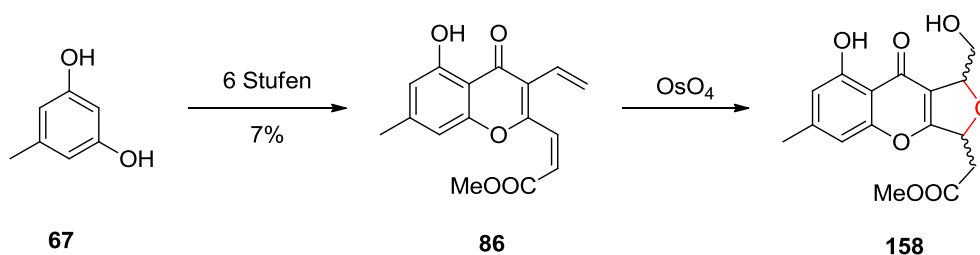
Verbindung ( $\pm$ )-**143** erhalten. Über die *Steglich*-Veresterung wurde daraus das ( $\pm$ )-Dihydromonilicin ( $\pm$ )-**80** gebildet.



Schema 96: Synthese von Dihydromonilicin (( $\pm$ )-**80**) durch vorangegangene partielle Esterhydrolyse von ( $\pm$ )-Oxalicumon C (( $\pm$ )-**39**) und anschließende *Steglich*-Laktonisierung.

Auf den beiden Synthesewegen A und B ist also die Totalsynthese von Monilicin (**1**) bis zur letzten Vorstufe, dem Dihydromonilicin ( $\pm$ )-**80**, möglich. Der letzte Schritt, die Einführung der Doppelbindung in das  $\epsilon$ -Lakton, war nicht erfolgreich. Es fand hierbei ausschließlich die Öffnung des Laktons statt.

Deshalb wurde der Syntheseweg C weiter verfolgt, dessen Schlüsselschritt die Einführung des (*Z*)-Methoxycarbonyl-ethenyl-Fragmentes in 2-Position ist. In sechs Stufen konnte das erforderliche (*Z*)-Olefin **86** mit einer Gesamtausbeute von 7% dargestellt werden (Schema 97). Allerdings führte die anschließende Dihydroxylierung ausschließlich zur Bildung des *Michael*-Produktes **158**. Damit war die geplante Laktonisierung nicht mehr möglich.



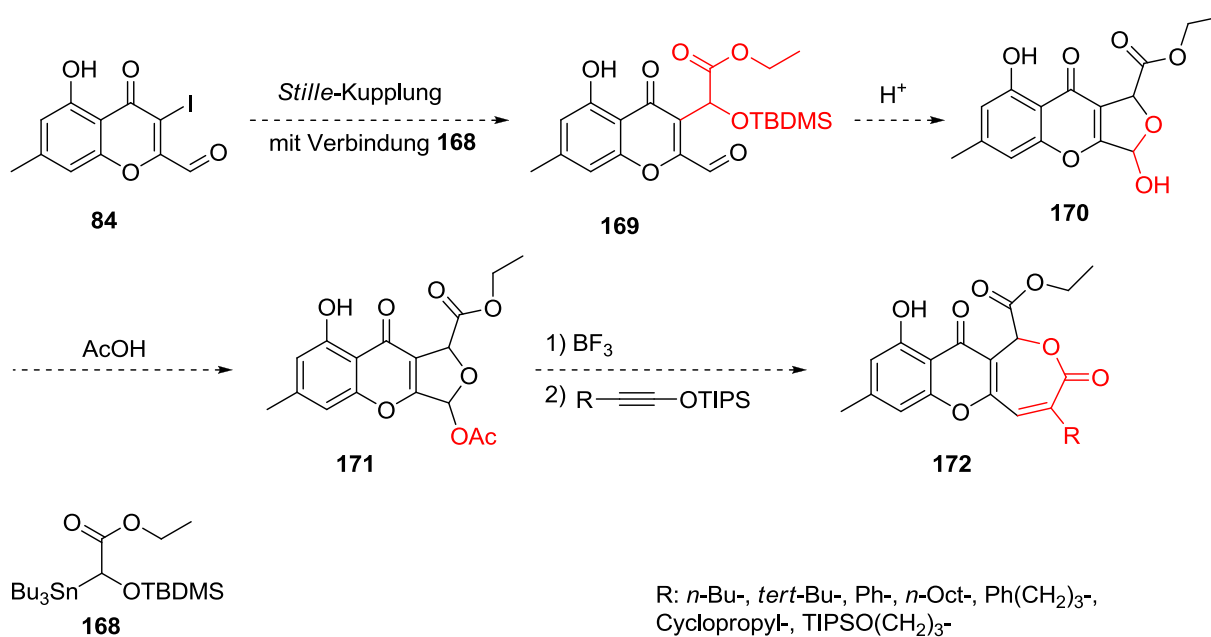
Schema 97: Synthese des (*Z*)-Olefins **86** aus Orcinol (**67**) in sechs Stufen und anschließende Dihydroxylierung unter Bildung des *Michael*-Produktes **158**.

Vom IBWF e.V. wurden 14 Syntheseprodukte auf ihr biologische Aktivität untersucht, wobei einige Verbindungen durchaus interessante fungizide und zytotoxische Eigenschaften zeigten.

## 6 Ausblick

Auf dem Weg zur Totalsynthese von Monilicin (**1**) stellt die Einführung der Doppelbindung im  $\epsilon$ -Lakton weiterhin die größte Herausforderung dar. Auf Grundlage der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse, könnte dies eventuell mit den nachfolgend vorgeschlagenen Synthesewegen erreicht werden.

Eine interessante Möglichkeit zum Aufbau des  $\epsilon$ -Laktons ist die von *Sun et al.* beschriebene Methode zur Darstellung von Laktonen durch eine [2+2]-Cycloaddition zwischen einem Oxocarbenium-Molekül und einem Silyloxy-Alkin (siehe Kapitel 1.3).<sup>[96,116]</sup> Unter Verwendung dieser Methode wird durch das eingesetzte Silyloxy-Alkin direkt eine Doppelbindung in das  $\epsilon$ -Lakton eingeführt (Schema 98).

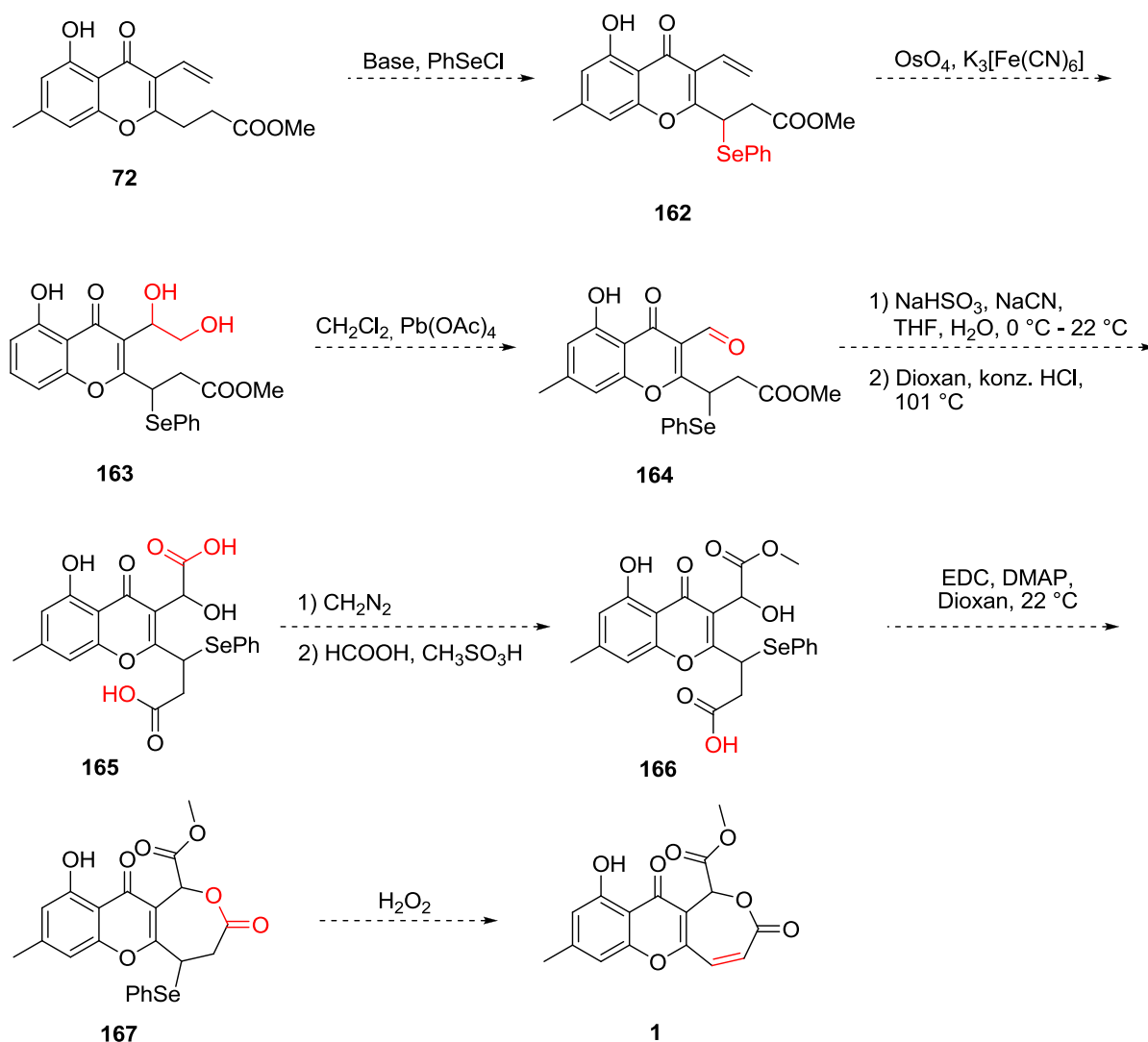


Schema 98: Möglicher Aufbau des ungesättigten  $\epsilon$ -Laktons durch die von *Sun et al.* beschriebene Methode unter Verwendung eines Oxocarbenium-Moleküls und eines Silyloxy-Alkins.

Als Ausgangsmolekül für diesen Syntheseweg könnte das Chromonderivat **84** in Frage kommen. Durch eine *Stille*-Kupplung könnte der für die Bildung des Laktols **170** benötigte Rest in das Molekül eingeführt werden. Hier kommt z.B. die aus Glyoxalsäureethylester, Tributylzinnhydrid und TBDMSCl zugängliche Verbindung **168** in Frage (Schema 98). So könnte auf dieser Synthesestufe bereits die erforderliche Carboxygruppe in das Molekül eingeführt werden. Die Aussicht auf einen erfolgreichen Verlauf dieser Reaktion gründet sich

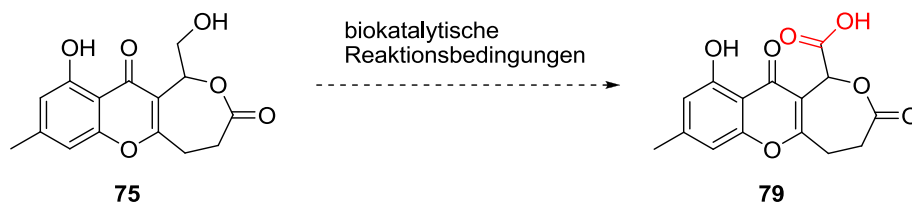
darauf, dass in der Literatur die *Stille*-Kupplung von z.B. Verbindung **112** (1,1-Dimethyl-ethyl)dimethylsilyloxymethyl)-tributylstannan) an Phenylbromid und an Pyrimidinen bereits beschrieben wurde.<sup>[134,135,136]</sup> Durch die Umsetzung von Verbindung **170** mit Essigsäure sollte das Acetoxyacetal **171** erhalten werden. Durch die Behandlung mit  $\text{BF}_3$  und die Umsetzung mit dem Silyloxy-Alkin sollte das  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -ungesättigte  $\epsilon$ -Lakton zugänglich sein.<sup>[96,116]</sup> Mit der Wahl der Reste (R) im Silyloxy-Alkin (siehe Schema 98) können verschiedene am Lakton in  $\alpha$ -Position substituierte Monilicin-Derivate erhalten werden. Zur Synthese von in  $\alpha$ -Position unsubstituierten Monilicin-Derivaten müsste das terminale Silyloxy-Alkin (R = H) eingesetzt werden. Soweit bekannt, ist dessen Herstellung in reiner Form bisher aber noch nicht gelungen.<sup>[116]</sup>

Ein weiterer Syntheseweg könnte von der bereits synthetisierten Verbindung **72** ausgehen. Nach vorheriger Optimierung der Reaktionsbedingungen sollte sich ein Phenylselenyl-Fragment gut in das Molekül einführen lassen (Verbindung **162**, Schema 99). Eine anschließende Dihydroxylierung der Vinylgruppe in 3-Position des Chromon-Derivates **162** sollte Verbindung **163** liefern. Durch eine Glykolspaltung, eine Cyanhydrinsynthese und eine darauffolgende saure Hydrolyse kann die Verbindung **165** hergestellt werden. Nach Veresterung mit Diazomethan und nachfolgende partielle Hydrolyse sollte der Methylhalbester **166** darstellbar sein. Aus der Verbindung **166** kann über die bewährte *Steglich*-Veresterung dann das  $\epsilon$ -Lakton **167** synthetisiert werden. Durch eine anschließende *syn*-Eliminierung mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  sollte es möglich sein, daraus das Monilicin (**1**) zu gewinnen.



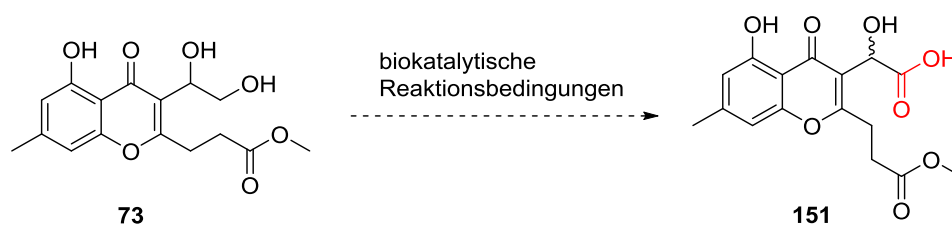
**Schema 99: Möglicher Syntheseweg zur Darstellung von Monilicin (1) nach Einführung eines Phenylselenenyl-Fragmentes als Abgangsgruppe zur Einführung der Doppelbindung.**

Sollte die Route über eine Oxidation des primären Alkohols im  $\epsilon$ -Lakton **75** weiter verfolgt werden, so bieten sich als Alternative zu den klassischen Oxidationen auch biokatalytische Oxidationsverfahren an. Als Biokatalysatoren kommen intakte Mikroorganismen oder isolierte Enzyme in Betracht. In der Literatur werden mehrere Beispiele beschrieben, bei denen die Oxidation von primären Alkoholen zu den entsprechenden Carbonsäuren durch Biokatalysatoren erfolgreich möglich war.<sup>[224,225,226]</sup> Natürlich muss im konkreten Fall untersucht werden, ob bei der Molekülgröße von Verbindung **75** überhaupt eine Bindung an dem jeweiligen aktiven Zentrum möglich ist.



Schema 100: Mögliche biokatalytische Oxidation der primären Alkoholgruppe in Verbindung **75** zur Dihydromonicinsäure **79**.

Auch der biokatalytische Zugang zu optisch reinen  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren, ausgehend von 1,2-Diolverbindungen, ist literaturbekannt.<sup>[225]</sup>



Schema 101: Mögliche biokatalytische Oxidation der 1,2-Diolverbindung **73** zur entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure **151**.<sup>[225]</sup>

Dieses Verfahren könnte dafür verwendet werden, um Verbindung **73** in die korrespondierende  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure **151** zu überführen (Schema 101). Damit ließe sich die im Syntheseweg B beschriebene Glykolspaltung und die Cyanhydrinsynthese umgehen.

## 7 Experimenteller Teil

---

### 7.1 Allgemeine Angaben

#### Arbeitstechniken

Alle Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in zuvor im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter *Schlenk*-Bedingungen durchgeführt. Für die Reaktionen unter Lichtausschluss wurden die Apparaturen mit Aluminiumfolie umwickelt. Bei Tieftemperaturreaktionen wurde mit folgenden Kältemischungen gekühlt:

- 0 °C: Eis/Wasser
- -20 °C: Isopropanol/Trockeneis
- -60 °C: Isopropanol/Trockeneis
- -78 °C: Aceton/Trockeneis

Für die Dosierung kleiner Volumina wurden Kunststoffspritzen mit V2A-Kanülen verwendet.

#### Chemikalien und Lösungsmittel

Sämtliche verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Merck und VWR bezogen. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Reagenzien ohne vorherige Reinigung verwendet. Die benötigten Lösungsmittel wurden in den meisten Fällen ebenfalls direkt eingesetzt. Bei Bedarf wurden sie vor Verwendung absolutiert oder der im Arbeitskreis zur Verfügung stehender Trocknungsanlage entnommen.

#### Laborjournalreferenz

Jeder Versuch wurde unter Angabe einer Referenznummer im Laborjournal protokolliert. Dabei steht hinter dem Mitarbeiterkürzel (CWI-) eine während der praktischen Arbeiten fortlaufend vergebene Zahl.

#### Dünnschichtchromatographie

Die zur Reaktionskontrolle verwendete Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgte auf PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 der Firma *Merck KGaA*, Darmstadt. Die  $R_f$ -Werte sind für

das jeweilige Laufmittelgemisch angegeben. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254 nm.

### Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Substanzen erfolgte nach dem Verfahren der Flash-Chromatographie an Kieselgel 60 M (0.040-0.063 mm) der Firma *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* bei einem Maximaldruck von 0.6 bar. Die als Eluenten verwendeten technischen Lösungsmittel wie Ethylacetat und Cyclohexan wurden zuvor destillativ im Vakuum gereinigt. Das verwendete Eluentenverhältnis ist bei den einzelnen Versuchsbeschreibungen angegeben.

### Gaschromatographie (GC, GC-MS)

Für die gaschromatographischen Untersuchungen (GC) wurde ein Gaschromatograph GC-2010 der Firma *Shimadzu* mit einem Flammenionisationsdetektor (FID) verwendet. Die chromatographischen Bedingungen waren wie folgt:

Trennsäule: Quarzkapillarsäule HP-5 der Firma *Agilent Technolgies*; Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0.25 mm; Filmdicke der stationären Phase: 0.25 µm.

Trärgas: Wasserstoff mit einem Gesamtfluss von 46.5 mL/min und einem Fluss auf der Säule von 1.6 mL/min.

Temperaturprogramm: Starttemperatur 50 °C für 1 min halten; Aufheizphase mit 15 °C/min auf 290 °C; Endtemperatur von 290 °C für 8 min halten (Methode "Hart").

Injektortemperatur: 250 °C; Detektortemperatur: 310 °C

Die GC-MS-Analysen wurden an der Gerätekombination GCMS-QP2010 der Firma *Shimadzu* mit einem Quadrupol-Massenspektrometer unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Trennsäule: Quarzkapillarsäule HP-1 der Firma *Agilent Technolgies*; Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0.25 mm; Filmdicke der stationären Phase: 0.25 µm.



Trärgas: Helium mit einem Gesamtfluss von 54.1 mL/min und einem Fluss auf der Säule von 1 mL/min.

Temperaturprogramm: identisch mit dem GC-Programm.

Injektortemperatur: 250 °C; Temperatur Ionenquelle: 200 °C; Ionisation: EI; 70 eV

### Reversed Phase- und chirale-HPLC

Die HPLC-Untersuchungen wurden an einem modularen System LC-20A Prominence der Firma *Shimadzu* unter Verwendung eines UV-Detektors SPD-20A/AV unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

#### **Reversed Phase (RP)-Trennungen:**

Trennsäule: RP-Inertsil ODS-3; Länge: 250 mm; Innendurchmesser: 4.6 mm; Partikelgröße: 3 µm der Firma *GL Science Inc.*, Japan.

Methode: "Analytisch 5"

Elutionsmittel:       A: Acetonitril mit 0.1% (v/v) Ameisensäure  
                          B: Wasser mit mit 0.1% (v/v) Ameisensäure

Gradientenprofil: Start: 70% B; 30% A für 5 min halten. Innerhalb von 25 min auf 100% A; danach zurück auf 70% B und für 10 min halten.

Flussrate: 0.8 mL/min; Detektorwellenlänge in allen Fällen 254 nm.

#### **Chirale Trennungen:**

1. Trennsäule: Whelk-01-SS; Länge 250 mm; Innendurchmesser: 4.6 mm; Partikelgröße: 10 µm bezogen von der Firma *Omnilab-Laborzentrum GmbH & Co. KG*, Deutschland.

Methoden:

- "Chiral 1": Laufmittelgemisch: 80% (v/v) *n*-Heptan, 20% (v/v) Isopropanol + 0.1% (v/v) Ameisensäure; isokratisch mit einer Flussrate von 1 mL/min.
- "Chiral 3": Laufmittelgemisch: 90% (v/v) *n*-Heptan, 10% (v/v) Ethanol; isokratisch mit einer Flussrate von 1.2 mL/min.

2. Trennsäule: Chiralpak AD-H; Länge: 250 mm; Innendurchmesser: 4.6 mm; Partikelgröße: 5 µm der Firma *Daicel*.

- Methode: “Chiral 2“; Laufmittelgemisch: Acetonitril mit 5% (v/v) Isopropanol + 0.1% (v/v) Triethylamin + 0.1% (v/v) Diethylamin; isokratisch mit einer Flussrate von 1 mL/min.

Detektorwellenlänge in allen Fällen 254 nm.

### HPLC-MS

Die HPLC-MS-Untersuchungen wurden im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität an einem modularen *Agilent* 1200-HPLC-System, bestehend aus binärer Pumpe, einem Autosampler, einem Säulenofen, einem Diodenarraydetektor DAD und dem Bruker XCT Ion Trap-Massenspektrometer durchgeführt. Als Trennsäule wurde eine Ascentis Express C18-Säule mit den Dimensionen 50 × 2.1 mm und einer Partikelgröße von 2.7 µm verwendet. Die mobile Phase bestand aus: 80% Acetonitril (v/v) und 20% Wasser (v/v). Die Trennung erfolgte unter isokratischen Bedingungen.

Es wurden Massenspektren sowohl im ESI(+)- als auch im ESI(-)-Modus aufgenommen.

### NMR-Spektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden in der Analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf folgenden Geräten der Firma *Bruker* aufgenommen:

Bruker AC300 ( $^1\text{H}$ : 300 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 75 MHz),

Bruker AV400 ( $^1\text{H}$ : 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz) und

Bruker AV600 ( $^1\text{H}$ : 600 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 150 MHz)

Messungen am AV600-Gerät wurden von Herrn Dr. Johannes Liermann durchgeführt. Bei den einzelnen Verbindungen sind jeweils die Messfrequenz und die verwendeten deuterierten Lösungsmittel vermerkt. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurden jeweils auf den Restgehalt an nicht deuteriertem Lösungsmittel gemäß der NMR Solvent Data Chart der Fa. *Cambridge Isotopes Laboratories* kalibriert. Die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben. Zur exakten Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale wurden teilweise 2D-

Experimente durchgeführt (COSY, NOESY, HSQC, HMBC), wobei Standardpulssequenzen zum Einsatz kamen. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit MestReNova 6.0.2.

### Massenspektrometrie

Die Direkteinlass-Massenspektren wurden in der Analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz an folgenden Geräten und Bedingungen aufgenommen:

FD-MS-Spektren: Finnigan MAT 95, Emitterheizrate 10 ma/min, Saugspannung 3 kV bzw. 4 kV, Beschleunigungsspannung 5 kV

(HR)-ESI-MS-Spektren: Micromass UK Q-TOF-ULTIMAT API

### Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden an einer Schmelzpunktapparatur SMP3 der Firma *Stuart Scientific*, UK, gemessen und sind nicht korrigiert.

### Drehwerte

Die spezifischen Drehwerte  $[\alpha]$  wurden mit einem Digital Polarimeter P-2000 der Firma *JASCO* in einer 10 cm-Küvette bei  $\lambda = 589$  nm (Na-D-Linie) gemessen. Lösungsmittel und Temperaturen sind bei den einzelnen Verbindungen vermerkt. Die Konzentration  $c$  ist in g pro 100 mL Lösungsmittel angegeben.

### Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden in der Analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit einem Gerät des Typs VarioMICRO cube der Fa. *Elementar Analysensysteme GmbH*, Hanau, durchgeführt.

### Röntgenstrukturanalyse

Die Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurden in der Analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz von Herrn Dr. Dieter Schollmeyer an den folgenden Geräten durchgeführt:

- Turbo Cad4 Diffraktometer: Cu-K<sub>α</sub> Graphitmonochromator.
- STOE IPDS 2T Diffraktometer: Mo- K<sub>α</sub> Graphitmonochromator.

Die Auswertung erfolgte jeweils mit dem Programm SIR-97 (direkte Methode) und Verfeinerung mit SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren).

### VCD-Spektroskopie

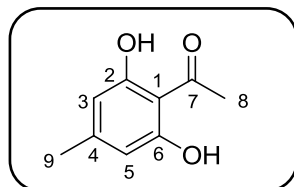
Die IR- und VCD-Spektren wurden von Herrn L. A. an einem Tensor 27IR Spektrometer, ausgestattet mit einem PMA 50 Modul, der Firma *Bruker* aufgenommen.

### Textverarbeitung

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Textverarbeitungsprogramm Word 2012 der Firma *Microsoft* geschrieben. Die Formelschemata wurden mit CS ChemDraw Ultra 11.0 der Firma *Cambridge Soft* erstellt. Literaturverwaltung und Archivierung erfolgte mit dem Programm Citavi 4 der Firma *Swiss Academic Software GmbH*. Für die Darstellung der Molekülstrukturen, basierend auf den Daten der Röntgenstrukturanalyse, wurde das Programm Mercury 3.3 von *CCDC* verwendet.

## 7.2 Synthesevorschriften der dargestellten Verbindungen

### 7.2.1 2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon (**68**)



Syntheseführung:<sup>[119,120]</sup>

30.1 g (0.242 mol, 1.0 Äquiv.) Orcinol und 96.7 g (0.725 mol, 3.0 Äquiv.) Aluminium(III)-chlorid wurden bei 22 °C in 300 mL Chlorbenzol suspendiert. Die Suspension wurde auf 40 °C erwärmt und tropfenweise mit 24 mL Acetylchlorid (0.336 mol, 1.4 Äquiv.) versetzt und das Reaktionsgemisch für 3 Stunden bei 70 °C gerührt. Anschließend wurden nochmals 4 mL Acetylchlorid (0.056 mol, 0.2 Äquiv.) zutropft und für weitere 20 Minuten bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 22 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 300 g Eis gegeben, mit 100 mL einer 30%igen Schwefelsäurelösung (w/w) versetzt und für 30 Minuten gerührt. Das Gemisch aus Chlorbenzol und der wässrigen Phase wurde viermal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus 250 mL Toluol bei einer Temperatur von 110 °C umkristallisiert.

Referenz im Laborjournal:	CWI-140
Ausbeute:	36.06 g (0.217 mol, 90%)
Habitus:	gelbe Kristalle
Summenformel:	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>
Molmasse:	166.18 g/mol
Schmelzpunkt:	146.7 °C (Toluol)
R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 5:1):	0.21

$R_t$  (GC, Methode "Hart"): 9.76 min

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):

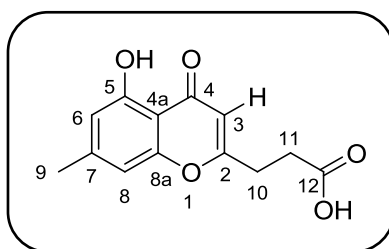
$\delta$  [ppm] = 2.17 (s, 3 H, H-9), 2.61 (s, 3 H, H-8), 6.20 (s,  $2 \times 1\text{H}$ , H-3, H-5), 11.88 (bs,  $2 \times 1\text{H}$ , Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $d_6$ -DMSO):

$\delta$  [ppm] = 21.5 (C-9), 32.9 (C-8), 107.7 (C-3, C-5), 108.0 (C-1), 147.3 (C-4), 161.8 (C-2, C-6), 204.3 (C-7).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[18,119,120]</sup>

### 7.2.2 2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon (**69**)



Syntheseführung:

15.30 g (92.07 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon wurden in 500 mL Acetonitril gelöst und mit 35.50 g (256.86 mmol, 2.8 Äquiv.) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend wurde das Gemisch auf 65 °C erhitzt. 10.1 mL (82.64 mmol, 0.90 Äquiv.) Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester wurden in 100 mL Acetonitril gelöst und über 7 Stunden dem Reaktionsgemisch hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe des Bernsteinsäurechlorid-methylhalbesters wurde die Temperatur der Reaktionslösung für 1 Stunde auf 80 °C erhöht. Nach Abkühlen auf 22 °C wurden die anorganischen Feststoffe abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in 200 mL Eisessig und 20 mL einer 2N HCl-Lösung aufgenommen und für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 200 mL dest. Wasser gegeben und viermal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wurde aus 300 mL Ethylacetat bei einer Temperatur von 80 °C umkristallisiert.

Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Chloroform/Methanol im Verhältnis 10:1 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als erste Fraktion.

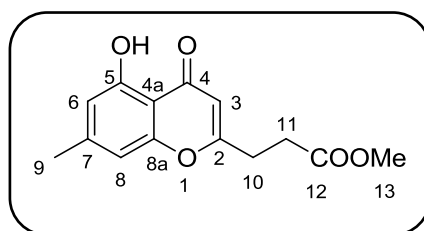
Referenz im Laborjournal:	CWI-047
Ausbeute:	5.70 g (23 mmol, 25%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>
Molmasse:	248.23 g/mol
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 188.0 °C
R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub> /MeOH 10:1):	0.35
MS (FD):	m/z = 248.1 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 271.0578 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 271.0582 ([M+Na] <sup>+</sup> )
Elementaranalyse:	gefunden: C 62.48 H 4.76 O 32.76 berechnet: C 62.90 H 4.87 O 32.23

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 2.36 (s, 3H, H-9), 2.69 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, H-10), 2.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, H-11), 6.28 (s, 1H, H-3), 6.64 (s, 1H, H-8), 6.87 (s, 1H, H-6), 12.37 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 21.78 (C-9), 28.84 (C-10), 30.20 (C-11), 107.44 (C-6), 107.76 (C-8), 107.80 (C-4a), 111.56 (C-3), 147.16 (C-7), 156.09 (C-8a), 159.54 (C-5), 170.24 (C-2), 172.96 (C-12), 182.58 (C-4).

7.2.3 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylchromon (**70**)

## Syntheseführung:

200 mg (0.80 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon wurden in 35 mL Methanol gelöst und bei 0 °C mit 1 mL (13.80 mmol, 17.25 Äquiv.) Thionylchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe des Thionylchlorids wurde die Reaktionslösung für 1.5 Stunden auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 50 mL dest. Wasser gegeben und dreimal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde an einer mit Kieselgel gefüllten Filtriersäule mit dem Laufmittelgemisch Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-036
Ausbeute:	207 mg (0.79 mmol, quant.)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>
Molmasse:	262.26 g/mol
Schmelzpunkt:	97.7 °C
R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 5:1) :	0.60
R <sub>t</sub> (GC, Methode "Hart"):	14.1 min
MS (FD):	m/z = 262.4 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 285.0747 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 285.0739 ([M+Na] <sup>+</sup> )



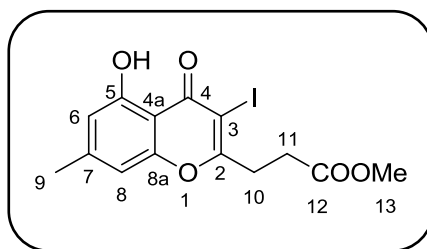
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

$\delta$  [ppm] = 2.38 (s, 3H, H-9), 2.75 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, H-11), 2.94 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, H-10), 3.72 (s, 3H, H-13), 6.09 (s, 1H, H-3), 6.60 (s, 1H, H-8), 6.66 (s, 1H, H-6), 12.33 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.51 (C-9), 29.52 (C-10), 30.82 (C-11), 52.24 (C-13), 107.40 (C-8), 108.68 (C-6, C-4a), 112.31 (C-3), 147.28 (C-7), 156.75 (C-8a), 160.53 (C-5), 168.41 (C-2), 172.01 (C-12), 183.20 (C-4).

#### 7.2.4 5-Hydroxy-3-iod-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon (**71**)



Syntheseführung:

133 mg (1.61 mmol, 4.2 Äquiv.) Natriumacetat wurden bei 0 °C in 0.4 mL Trifluoressigsäure und 0.4 mL Trifluoressigsäureanhydrid suspendiert und mit 100 mg (0.38 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon versetzt. Nach 30 Minuten bei 22 °C wurden 127 mg (0.56 mmol, 1.4 Äquiv.) *N*-Iodsuccinimid hinzugegeben und 15 Stunden bei 22 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegeben und mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf einen pH-Wert von 5 eingestellt. Anschließend wurde die wässrige Lösung viermal mit je 30 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 20 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 3:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal: CWI-037

Ausbeute: 87 mg (0.22 mmol, 60%)

Habitus:	farbloser bis leicht gelblicher Feststoff
Summenformel:	$C_{14}H_{13}IO_5$
Molmasse:	388.15 g/mol
Schmelzpunkt:	108.4 °C
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 3:1):	0.5
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	15.8 min
MS (FD):	$m/z = 388.4$ (100%, $[M]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 410.9712 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 410.9705 ( $[M+Na]^+$ )

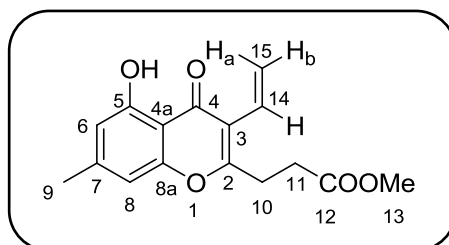
$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 2.40 (s, 3H, H-9), 2.81 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, H-11), 3.34 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, H-10), 3.74 (s, 3H, H-13), 6.69 (s, 1H, H-8), 6.69 (s, 1H, H-6), 12.05 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}C$ -NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 22.58 (C-9), 30.67 (C-11), 33.91 (C-10), 52.30 (C-13), 85.66 (C-3), 106.16 (C-4a), 107.00 (C-8), 112.75 (C-6), 147.84 (C-7), 155.81 (C-8a), 159.81 (C-5), 167.64 (C-2), 171.92 (C-12), 178.65 (C-4).

### 7.2.5 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methyl-3-vinylchromon (72)



#### Syntheseführung:

6 mL getrocknetes Toluol wurden unter Argon-Atmosphäre in ein ausgeheiztes Druckrohr gegeben. Anschließend wurden 200 mg (0.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-3-iod-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon, 0.14 mL (0.54 mmol, 1.1 Äquiv.) Tributylvinylstannan, 18.8 mg (0.1 mmol, 0.2 Äquiv.) Kupfer(I)-iodid, 152 mg (1 mmol, 2.0 Äquiv.) Cäsiumfluorid und 44 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (7.8 mol%) im Argon-gegenstrom hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 °C für 2 bis 4 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde die Reaktionslösung über eine kurze Kieselgur-Säule mit 75 mL Ethylacetat filtriert. Anschließend wurde noch dreimal mit je 30 mL Ethylacetat gespült. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 5:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-096
Ausbeute:	120.4 mg (0.43 mmol, 84%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>
Molmasse:	288.29 g/mol
Schmelzpunkt:	85.3 °C
R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 5:1):	0.27
R <sub>t</sub> (GC, Methode "Hart"):	14.6 min

MS (FD):  $m/z = 288.6$  (100% , $[M]^+$ )

MS (HRESI(+)): gefunden: 311.0905 ( $[M+Na]^+$ )  
 berechnet: 311.0895 ( $[M+Na]^+$ )

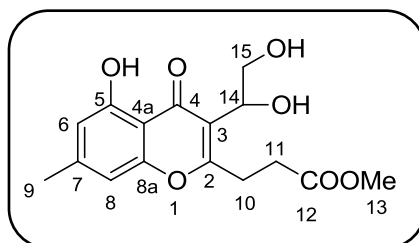
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

$\delta$  [ppm] = 2.38 (s, 3H, H-9), 2.77 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, H-11), 3.14 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, H-10), 3.72 (s, 3H, H-13), 5.60 (dd,  $^3J = 11.7$  Hz,  $^2J = 1.8$  Hz, 1H, H-15<sub>b</sub>), 6.00 (dd,  $^3J = 17.7$  Hz,  $^2J = 1.8$  Hz, 1H, H-15<sub>a</sub>), 6.52 (dd,  $^3J = 17.7$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H, H-14), 6.60 (s, 1H, H-8), 6.62 (s, 1H, H-6), 12.59 (bs, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.49 (C-9), 27.48 (C-11), 31.07 (C-10), 52.19 (C-13), 106.99 (C-8), 108.26 (C-4a), 112.15 (C-6), 118.02 (C-3), 121.93 (C-15), 126.34 (C-14), 147.17 (C-7), 155.76 (C-8a), 160.81 (C-5), 164.99 (C-2), 172.27 (C-12), 182.06 (C-4).

### 7.2.6 3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon (**73**)



#### Racemische Syntheseführung:

115 mg (0.39 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 20 mL des Lösungsmittelgemisches THF/Wasser im Verhältnis 9:1 (v/v) gelöst. Anschließend wurden 0.1 mL einer 2.5%igen  $\text{OsO}_4$ -Lösung (gelöst in *tert*-Butanol) und 128 mg *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) (1.12 mmol, 2.8 Äquiv.) hinzugegeben. Die Lösung wurde 48 Stunden bei 22 °C gerührt. Anschließend wurden 30 mL einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde die Lösung dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde durch eine Filtriersäule gefüllt mit Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-123
Ausbeute:	125 mg (0.39 mmol, quant.)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{15}H_{16}O_7$
Molmasse:	322.31 g/mol
Schmelzpunkt:	99.6 °C
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 1:1):	0.15
$R_t$ (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	15.6 min
$R_t$ (HPLC, Methode "Chiral 1"):	E1 = 17.6 min      E2 = 20.0 min
$R_t$ (HPLC, Methode "Chiral 2"):	E1 = 4.9 min      E2 = 5.8 min
MS (ESI(+)):	m/z = 345.10 (100%, [M+Na] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 345.0935 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 345.0950 ([M+Na] <sup>+</sup> )
Elementaranalyse:	gefunden: C 59.36 H 5.81 O 34.83 berechnet: C 59.62 H 5.63 O 34.75

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 2.39 (s, 3H, H-9), 2.81 (m, 2H, H-11), 3.11 (m, 2H, H-10), 3.71 (s, 3H, H-13), 3.77 (m, 1H, H-15), 3.94 (m, 1H, H-15), 4.84 (s, 1H, H-14), 6.61 (s, 1H, H-8), 6.66 (s, 1H, H-6), 12.05 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.56 (C-9), 26.80 (C-10), 30.95 (C-11), 52.35 (C-13), 65.56 (C-15), 70.51 (C-14), 107.18 (C-8), 108.17 (C-4a), 112.43 (C-6), 117.76 (C-3), 148.03 (C-7), 156.14 (C-8a), 160.36 (C-5), 166.09 (C-2), 172.39 (C-12), 183.79 (C-4).

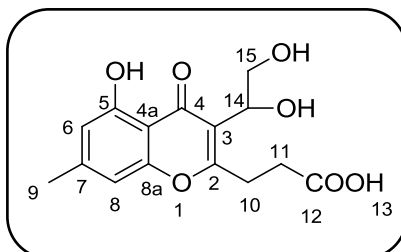
**Enantioselektive Syntheseführung** zu (*S*)-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon:

290 mg (1.0 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 40 mL *tert*-Butanol und 40 mL Wasser gelöst und auf  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurden 3.92 g (5.0 mmol, 5.0 Äquiv.) Sharpless AD-Mix- $\alpha$  der Reaktionslösung hinzugegeben. Es wurde so lange bei  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, bis im DC kein Edukt mehr zu erkennen war. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 mL einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung versetzt und für weitere 30 Minuten bei  $22\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde die Lösung dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einer Laufmittelzusammensetzung von Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-346
Ausbeute:	257 mg (0.8 mmol, 80%)
Enantiomerenüberschuss (ee):	85%; bestimmt über HPLC (Methode "Chiral 2")
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = +13.5$ (c = 0.09, $\text{CH}_3\text{CN}$ )
Elementaranalyse:	gefunden: C 59.08 H 6.13 O 34.79 berechnet: C 59.62 H 5.63 O 34.75

Gewisse Abweichungen in der Elementaranalyse sind wahrscheinlich auf Lösungsmittelrückstände im Produkt zurückzuführen. Der angegebene Drehwert hat deshalb in erster Linie orientierenden Charakter.

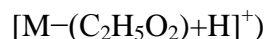
### 7.2.7 2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon (74)



#### Racemische Syntheseführung:

200 mg (0.62 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(1,2-Dihydroxyethyl)-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon wurden in 40 mL THF gelöst und mit 2 mL einer 2N HCl-Lösung versetzt. Anschließend wurde so lange bei 66 °C gerührt, bis kein Edukt mehr im DC zu beobachten war. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 80 mL dest. Wasser gegeben und viermal mit je 40 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Der erhaltene Feststoff wurde viermal mit je 5 mL gekühltem Chloroform gewaschen.

Referenz im Laborjournal:	CWI-235
Ausbeute:	120 mg (0.39 mmol, 63%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub>
Molmasse:	308.28 g/mol
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 193.6 °C
R <sub>t</sub> (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	8.0 min
MS (ESI(+)):	m/z = 331.10 (57.7%, [M+Na] <sup>+</sup> ), 248.25 (100%,



MS (HRESI(+)):

gefunden: 331.0787 ( $[M+Na]^+$ )berechnet: 331.0794 ( $[M+Na]^+$ ) $^1H$ -NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): $\delta$  [ppm] = 2.35 (s, 3H, H-9), 3.13 (m, 2H, H-11), 3.24 (m, 2H, H-10), 3.50 (m, 2H, H-15), 5.01 (t,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H, H-14), 6.62 (s, 1H, H-8), 6.82 (s, 1H, H-6), 12.64 (s, 1H, Ar-OH). $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $d_6$ -DMSO): $\delta$  [ppm] = 21.81 (C-9), 27.42 (C-11), 31.36 (C-10), 64.30 (C-15), 65.91 (C-14), 107.09 (C-8, C-4a), 111.27 (C-6), 119.64 (C-3), 147.17 (C-7), 155.68 (C-8a), 159.59 (C-5), 168.03 (C-2), 173.31 (C-12), 181.77 (C-4).

**Stereospezifische Syntheseführung** zu (*S*)-2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon (**(*S*)-74**):

Die Vorschrift zur Darstellung von (*S*)-**74** ist identisch mit der oben beschriebenen Syntheseführung mit dem Racemat. Als Edukt diente hier das (*S*)-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl)ethyl)-7-methylchromon (140 mg, 0.43 mmol).

Referenz im Laborjournal:

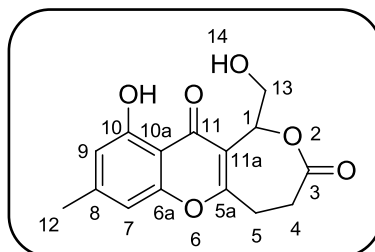
CWI-343

Ausbeute:

86 mg (0.28 mmol, 65%)



7.2.8 1*H*-4,5-Dihydro-10-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-8-methoxy-  
pino[4,3-*b*]chromo-3,11-dion (**75**)



**Racemische Syntheseführung:**

In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurden 390 mg (1.27 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-7-methylchromon in 200 mL Dioxan unter Argon-Atmosphäre gelöst. Nach vollständigem Lösen der Substanz wurden 557 mg (2.91 mmol, 2.3 Äquiv.) EDC und 386 mg (3.16 mmol, 2.5 Äquiv.) DMAP hinzugegeben. Anschließend wurde für 12 Stunden bei 22 °C gerührt. Die Lösung wurde mit 2*N* HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 4 eingestellt und dreimal mit je 60 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung der Verbindung war nicht notwendig.

Referenz im Laborjournal:	CWI-181	
Ausbeute:	324 mg (1.2 mmol, 88%)	
Habitus:	farbloser Feststoff	
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	
Molmasse:	290.26 g/mol	
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 170.0 °C	
R <sub>t</sub> (HPLC Methode "Analytisch 5"):	18.1 min	
R <sub>t</sub> (HPLC, Methode "Chiral 1"):	E1 = 13.5 min	E2 = 16.5 min
R <sub>t</sub> (HPLC, Methode "Chiral 2"):	E1 = 5.1 min	E2 = 5.9 min
MS (ESI(+)):	m/z = 291.00 (100%, [M+H] <sup>+</sup> )	

MS (HRESI(+)): gefunden: 313.0693 ([M+Na]<sup>+</sup>)  
berechnet: 313.0688 ([M+Na]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 2.35 (s, 3H, H-12), 2.76 (m, 1H, H-4), 2.98 (m, 1H, H-5), 3.25 (m, 1H, H-5), 3.49 (m, 1H, H-4), 3.75 (m, 1H, H-13), 4.01 (m, 1H, H-13), 5.41 (t, <sup>3</sup>*J* = 5,9 Hz, 1H, H-14), 5.51 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7,6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3,2 Hz, 1H, H-1), 6.67 (s, 1H, H-7), 6.87 (s, 1H, H-9), 12.25 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 21.85 (C-12), 27.37 (C-4), 30.98 (C-5), 62.98 (C-13), 74.34 (C-1), 106.69 (C-10a), 107.22 (C-7), 111.70 (C-9), 115.24 (C-11a), 147.92 (C-8), 155.23 (C-6a), 159.34 (C-10), 166.76 (C-5a), 172.19 (C-3), 180.45 (C-11).

**Stereospezifische Syntheseführung** zu ((*S*)-1*H*-4,5-Dihydro-10-hydroxy-1-(hydroxylmethyl)-8-methyl-oxepino[4,3-*b*]chromen-3,11-dion:

60 mg (0.19 mmol, 1.0 Äquiv.) (*S*)-2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-7-methylchromon wurden in 38 mL Dioxan unter Argon-Atmosphäre gelöst. Nach Lösen der Substanz wurden 86 mg (0.45 mmol, 2.3 Äquiv.) EDC und 38.5 mg (0.49 mmol, 2.5 Äquiv.) Pyridin hinzugegeben. Anschließend wurde für 12 Stunden bei 22 °C gerührt. Die Lösung wurde mit 2*N* HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 4 eingestellt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung der Verbindung war nicht notwendig.

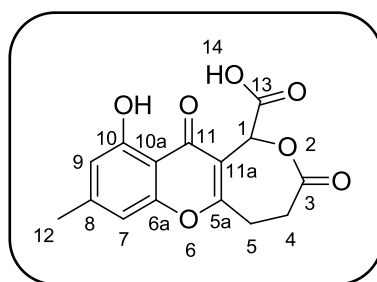
Referenz im Laborjournal: CWI-378

Ausbeute: 24 mg (0.08 mmol, 43%)

Enantiomerenüberschuss (ee): 77%; bestimmt über HPLC (Methode "Chiral 2")

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -29.7$  (*c* = 0.09, CH<sub>3</sub>CN)

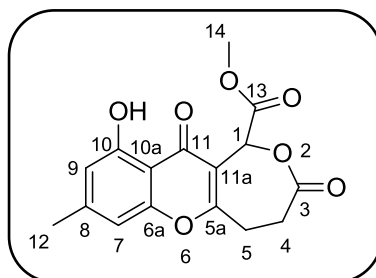
Elementaranalyse: gefunden: C 61.63 H 4.81 O 33.56  
berechnet: C 62.07 H 4.86 O 33.07

7.2.9 ( $\pm$ )-Dihydromonilicinsäure (**79**)

## Syntheseführung:

100 mg (0.344 mmol, 1.0 Äquiv.) des 1*H*-4,5-Dihydro-10-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-8-methyl-oxepino[4,3-*b*]chromen-3,11-dions wurden in 6 mL Acetonitril und 1.4 mL Wasser gelöst. Anschließend wurden 443.86 mg (1.38 mmol, 4.0 Äquiv.) Di(acetyl)iodbenzol (DAIB) und 53.83 mg (0.344 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) hinzugegeben und für 24 Stunden bei 35 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurden 10 mL dest. Wasser hinzugegeben und mit 2*N* HCl-Lösung sauer gestellt. Anschließend wurde viermal mit je 25 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 25 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit Cyclohexan überschichtet. Die Lösungsmittel wurden vom ausgefallenen Feststoff abdekantiert. Der ausgefallene Feststoff wurde ohne weitere Aufreinigung und ohne umfassende Analytik weiter umgesetzt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-339
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>
Molmasse:	304.25 g/mol
HPLC/MS (ESI(+), ESI(-)):	m/z = 305.1 (100%, [M+H] <sup>+</sup> ) m/z = 258.9 (100%, [M-H-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> ), 214.9 (45%, [M-H-2CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 305.0665 ([M+H] <sup>+</sup> ) berechnet: 305.0661 ([M+H] <sup>+</sup> )

7.2.10 (±)-Dihydromonilicin (**80**)

## Syntheseführung:

Die ausgefallene (±)-Dihydromonilicinsäure (siehe Kapitel 7.2.9) wurde in 10 mL Acetonitril gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. 67.76 mg (0.657 mmol, 2.0 Äquiv.) *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff wurden mit 3 mL TBME versetzt und mit 2 mL einer 40%igen NaOH-Lösung unterschichtet und für 30 Minuten bei 4 °C stehen gelassen. Anschließend wurde die durch Diazomethan gelb gefärbte TBME-Phase mit einer Pasteur-Pipette entnommen und zu der Acetonitril-Lösung hinzugegeben. Nach 2 Minuten wurde der Reaktionslösung Essigsäure hinzugegeben, um überschüssiges Diazomethan abzufangen. Anschließend wurden noch 25 mL dest. Wasser zugegeben. Die Lösung wurde viermal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 25 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde zweimal säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. 1. Laufmittelzusammensetzung: Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1.5 (v/v). Hierbei eluierte das gewünschte Produkt mit Verunreinigungen als erste Fraktion. Als zweite Fraktion konnte nicht umgesetztes 1*H*-4,5-Dihydro-10-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-8-methyloxepino[4,3-*b*]chromo-3,11-dion wiedergewonnen werden. 2. Laufmittelzusammensetzung: Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 2:1 (v/v). Unter diesen Bedingungen eluierte das Produkt als dritte Fraktion.

Referenz im Laborjournal:

CWI-342

Ausbeute:

3 mg (10 µmol, 3%) Die Berechnung der Ausbeute ist bezogen auf die eingesetzte Menge an Verbindung **75** vor der Oxidation und erfolgte

unter der Annahme, dass die Methylierung mit Diazomethan quantitativ verlief.

Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{16}H_{14}O_7$
Molmasse:	318.27 g/mol
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 2:1):	0.18
$R_t$ (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	22.07 min
MS (ESI(+)):	$m/z = 341.12$ (100%, [M+Na] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 341.0643 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 341.0637 ([M+Na] <sup>+</sup> )

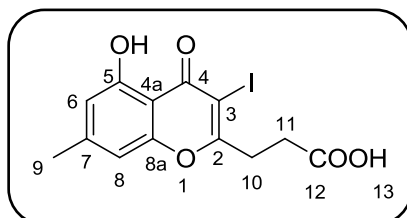
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 2.42 (s, 3H, H-12), 2.92-3.01 (m, 2H, H-4), 3.05-3.20 (m, 2H, H-5), 3.85 (s, 3H, H-14), 6.43 (s, 1H, H-1), 6.67(s, 2 × 1H, H-7, H-9), 11.97 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 22.67 (C-12), 28.02 (C-4), 29.78 (C-5), 53.91 (C-14), 68.51 (C-1), 107.35 (C-10a), 107.36 (C-7), 112.92 (C-9), 115.56 (C-11a), 148.55 (C-8), 155.77 (C-6a), 160.40 (C-10), 164.92 (C-5a), 169.59 (C-13), 171.06 (C-3), 180.08 (C-11).

### 7.2.11 2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-3-iod-7-methylchromon (**161**)



Syntheseführung:

243 mg (0.626 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-3-iod-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylchromon wurden in 34 mL THF gelöst und mit 0.7 mL einer 2N HCl-Lösung versetzt. Anschließend wurde so lange unter Rückfluss erhitzt, bis kein Edukt mehr im DC zu

erkennen war. Nach Abkühlen auf 22 °C wurden 60 mL dest. Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung der Substanz war nicht erforderlich.

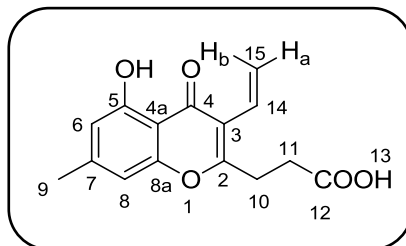
Referenz im Laborjournal:	CWI-262
Ausbeute:	143 mg (0.382 mmol, 61%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{13}H_{11}IO_5$
Molmasse:	374.12 g/mol
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 156.3 °C
MS (ESI(+)):	m/z = 396.95 (86%, $[M+Na]^+$ ), 770.92 (100%, $[2M+Na]^+$ ), 1144.89 (70%, $[3M+Na]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 396.9538 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 396.9549 ( $[M+Na]^+$ )

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):

$\delta$  [ppm] = 2.36 (s, 3H, H-9), 2.72 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, H-11), 3.21 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, H-10), 6.70 (s, 1H, H-8), 6.87 (s, 1H, H-6), 12.14 (s, 1H, Ar-OH), 12.45 (bs, 1H, -COOH).

$^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $d_6$ -DMSO):

$\delta$  [ppm] = 22.82 (C-9), 30.09 (C-11), 33.53 (C-10), 85.46 (C-3), 105.40 (C-4a), 107.15 (C-8), 111.90 (C-6), 147.56 (C-7), 155.19 (C-8a), 158.66 (C-5), 168.92 (C-2), 172.87 (C-12), 178.60 (C-4).

7.2.12 2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon (**117**)

## Syntheseführung:

157 mg (0.55 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 20 mL des Lösungsmittelgemisches Methanol/Wasser im Verhältnis 9:1 (v/v) gelöst. Anschließend wurden 5 mL einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung hinzugegeben und 12 Stunden bei 22 °C gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit einer 2N HCl-Lösung sauer gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt. Der erhaltene Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung des Produktes war nicht notwendig.

Referenz im Laborjournal:	CWI-104
Ausbeute:	130 mg (0.47 mmol, 87%)
Habitus:	beiger Feststoff
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>
Molmasse:	274.26 g/mol
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 168.5 °C
R <sub>t</sub> (GC, Methode "Hart"):	15.15 min
R <sub>t</sub> (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	21.4 min
MS (FD):	m/z = 274.3 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 297.0730 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 297.0739 ([M+Na] <sup>+</sup> )

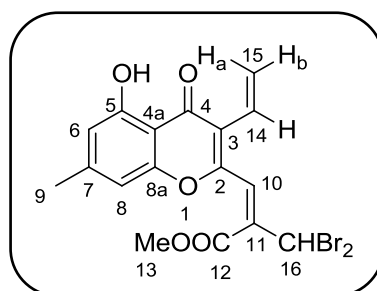
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):

$\delta$  [ppm] = 2.35 (s, 3H, H-9), 2.70 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, H-11), 3.09 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H, H-10), 5.53 (dd,  $^3J = 11.8$  Hz,  $^2J = 2.2$  Hz, 1H, H-15<sub>a</sub>), 6.08 (dd,  $^3J = 17.6$  Hz,  $^2J = 2.2$  Hz, 1H, H-15<sub>b</sub>), 6.56 (dd,  $^3J = 17.6$  Hz,  $^3J = 11.8$  Hz, 1H, H-14), 6.61 (s, 1H, H-8), 6.81 (s, 1H, H-6), 12.45 (bs, 1H, H-13), 12.66 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $d_6$ -DMSO):

$\delta$  [ppm] = 21.79 (C-9), 27.07 (C-11), 30.37 (C-10), 107.16 (C-8), 107.38 (C-4a), 111.56 (C-6), 116.39 (C-3), 120.97 (C-15), 126.68 (C-14), 147.20 (C-7), 155.02 (C-8a), 159.77 (C-5), 167.25 (C-2), 173.12 (C-12), 181.47 (C-4).

### 7.2.13 (*E*)-2-(2-Dibrommethyl-2-methoxycarbonylethenyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon (**142**)



Syntheseführung:

50 mg (0.173 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methyl-3-vinylchromon wurden bei  $-78$  °C in 3 mL getrocknetem THF gelöst. Anschließend wurden 0.19 mL (0.381 mmol, 2.2 Äquiv.) einer 2M LDA-Lösung (THF/Heptan/Ethylbenzol) hinzugegeben. Nach 15 Minuten wurden 69 mg (0.208 mmol, 1.2 Äquiv.) Tetrabrommethan, gelöst in 1 mL getrocknetem THF, der Reaktionslösung hinzu gegeben. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionslösung langsam auf  $22$  °C erwärmt und mit 3 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung und 5 mL Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 25 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel



mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 5:1 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als erste Fraktion.

Referenz im Laborjournal:	CWI-364
Ausbeute:	7 mg (0.015 mmol, 9%)
Habitus:	gelber Feststoff
Summenformel:	$C_{17}H_{14}Br_2O_5$
Molmasse:	458.1 g/mol
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 5:1):	0.40
MS (FD):	$m/z = 456.01$ (26%, $[C_{17}H_{14}^{79}Br_2O_5]^+$ ), $457.95$ (100%, $[C_{17}H_{14}^{79}Br^{81}BrO_5]^+$ ), $459.90$ (25%, $[C_{17}H_{14}^{81}Br_2O_5]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 478.9102 ( $[C_{17}H_{14}^{79}Br_2O_5Na]^+$ ) berechnet: 478.9106 ( $[C_{17}H_{14}^{79}Br_2O_5Na]^+$ )

In der HR-Masse (HRESI(+)) konnte, im Gegensatz zu der FD-Masse, das typische Isotopenmuster für zwei Brom-Atome im Molekül von 50:100:50 beobachtet werden.

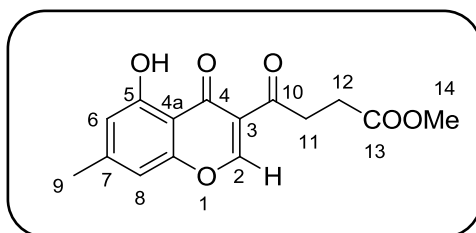
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 2.42 (s, 3H, H-9), 5.74-5.78 (dd, <sup>3</sup>*J* = 17,4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 1,5 Hz, 1H, H-15<sub>a</sub>), 5.77-5.80 (dd, <sup>3</sup>*J* = 11,6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 1,5 Hz, 1H, H-15<sub>b</sub>), 6.56 (d, <sup>4</sup>*J* = 1,2 Hz, 1H, H-16), 6.57 (s, 1H, H-8), 6,63 (s, 1H, H-6), 6.74 (dd, <sup>3</sup>*J* = 17.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.6 Hz, 1H, H-14), 7.36 (dd, <sup>4</sup>*J* = 1,2 Hz, 1H, H-10), 12.31 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 22.67 (C-9), 36.99 (C-16), 53.24 (C-13), 106.84 (C-8), 108.39 (C-4a), 112.61 (C-6), 121.73 (C-3), 124.68 (C-15), 126.39 (C-14), 127.89 (C-10), 139.71 (C-11), 148.38 (C-7), 155.44 (C-8a), 155.46 (C-2), 160.81 (C-5), 164.71 (C-13), 181.71 (C-4).

7.2.14 5-Hydroxy-3-(3-methoxycarbonyl-1-oxo-propyl)-7-methylchromon  
(149)



Syntheseführung:

16 mg (0.05 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl)ethyl)-7-methylchromon wurden in 1 mL THF gelöst und mit 12.2 mg (0.057 mmol, 1.15 Äquiv.) Natriumperodat, gelöst in 1 mL Wasser, versetzt. Anschließend wurde so lange bei 22 °C gerührt, bis kein Edukt mehr im DC zu erkennen war. Die Reaktionslösung wurde mit 2 mL Wasser versetzt und viermal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Verbindung wurde über eine Kieselgelsäule mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 3:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-315
Ausbeute:	9 mg (0.031 mmol, 62%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{15}H_{14}O_6$
Molmasse:	290.27 g/mol
Schmelzpunkt:	146.7 °C
$R_f$ (Cy/EE 3:1):	0.32
MS (FD):	290.1 (100%, $[M]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 313.0682 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 313.0688 ( $[M+Na]^+$ )

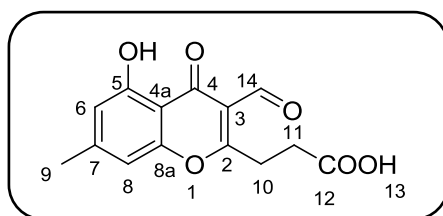
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.42 (s, 3H, H-9), 2.27 (t, 2H, H-12,  $^3J = 6.4$  Hz), 3.45 (t, 2H, H-11,  $^3J = 6.4$  Hz), 3.70 (s, 3H, H-14), 6.67 (s, 1H, H-8), 6.76 (s, 1H, H-6), 8.54 (s, 1H, H-2), 12.34 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.55 (C-9), 28.00 (C-12), 38.67 (C-11), 51.97 (C-14), 107.98 (C-8), 109.63 (C-4a), 113.87 (C-6), 121.08 (C-3), 148.45 (C-7), 156.08 (C-5), 161.67 (C-2), 173.41 (C-13), 180.75 (C-4), 196.21 (C-10).

### 7.2.15 2-(2-Carboxyethyl)-3-formyl-5-hydroxy-7-methylchromon (**150**)



Syntheseführung:

50 mg (0.162 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon wurden in 5 mL THF gelöst und mit 115 mg (0.259 mmol, 1.6 Äquiv.) Blei(IV)-acetat versetzt. Nach 1.5 Stunden wurden 8 mL Wasser hinzugegeben und viermal mit je 8 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung des Rückstandes war nicht erforderlich.

Referenz im Laborjournal:	CWI-345
Ausbeute:	30 mg (0.108 mmol, 66%)
Habitus:	gelber Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_6$
Molmasse:	276.24 g/mol

Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 160.8 °C
R <sub>t</sub> (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	19.4 min
MS (FD):	276.0 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 299.0526 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 299.0532 ([M+Na] <sup>+</sup> )

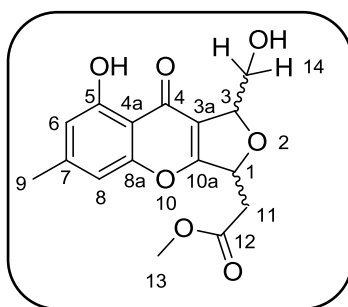
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 2.39 (s, 3H, H-9), 2.72 (t, 2H, H-12, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz), 3.36 (t, 2H, H-11, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz), 6.75 (s, 1H, H-8), 6.94 (s, 1H, H-6), 10.30 (s, 1H, H-14), 12.16 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 21.82 (C-9), 27.74 (C-11), 29.66 (C-10), 107.65 (C-4a), 108.02 (C-8), 112.97 (C-6), 115.27 (C-3), 148.67 (C-7), 155.15 (C-8a), 159.68 (C-5), 173.02 (C-12), 176.87 (C-2), 182.02 (C-4), 188.90 (C-14).

### 7.2.16 1,3-Di-*H*-1-((1-Carboxymethyl)-methyl)-3-(1-hydroxymethyl)-5-hydroxy-7-methyl-furano[3,4,*b*]chromon (**158**)



Syntheseführung:

37 mg (0.13 mmol, 1.0 Äquiv.) (*Z*)-5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-3-vinylchromon wurden in 1.6 mL THF und 0.4 mL Wasser gelöst. Anschließend wurden 16.65 mg (0.14 mmol, 1.1 Äquiv.) NMO und 0.01 mL einer 2.5%igen OsO<sub>4</sub>-Lösung (in *tert*-Butanol) hinzugegeben. Nach 24 Stunden Rühren bei 22 °C wurde Natriumthiosulfat hinzugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 20 mL Ethylacetat versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 1.5:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt. Die erhaltene Substanz eluierte als zweite Fraktion. Die absolute Konfiguration der Stereozentren wurde nicht weiter untersucht.

Referenz im Laborjournal:	CWI-302
Ausbeute:	12 mg (0.04 mmol, 31%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{16}H_{16}O_7$
Molmasse:	320.29 g/mol
Schmelzpunkt:	148.3 °C
$R_f$ (Cy/EE 1:1,5):	0.54
$R_t$ (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	18.9 min
$R_t$ (HPLC, Methode "Chiral 2"):	E1 = 6.4 min      E2 = 11.0 min
MS (FD):	320.1 (100%, $[M]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 343.0789 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 343.0794 ( $[M+Na]^+$ )

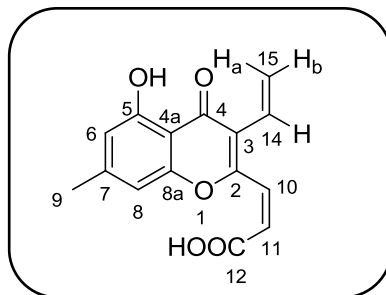
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.42 (s, 3H, H-9), 2.86 (m, 1H, H-11), 3.01 (m, 1H, H-11), 3.74 (s, 3H, H-13), 3.87 (m, 1H, H-14), 4.00 (m, 1H, H-14), 5.30 (m, 1H, H-3), 5.45 (m, 1H, H-1), 6.69 (s, 1H, H-8), 6.76 (s, 1H, H-6), 12.02 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.50 (C-9), 38.38 (C-11), 52.41 (C-13), 64.08 (C-14), 76.64 (C-1), 82.74 (C-3), 108.09 (C-8), 108.97 (C-4a), 113.53 (C-6), 116.57 (C-3a), 147.72 (C-7), 157.51 (C-8a), 161.04 (C-5), 166.94 (C-10a), 170.06 (C-12), 179.58 (C-4).

## 7.2.17 (Z)-2-(2-Carboxyethenyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon



## Syntheseführung:

24 mg (0.083 mmol, 1.0 Äquiv.) (Z)-5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethenyl)-7-methyl-3-vinylchromon wurden unter Lichtausschluss in 1.5 mL Methanol gelöst und mit 3 mL einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Nachdem mittels DC kein Edukt mehr festgestellt werden konnte, wurde die Lösung mit einer 2N HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Anschließend wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 7 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung der Substanz war nicht notwendig.

Referenz im Laborjournal:	CWI-361
Ausbeute:	20 mg (0.073 mmol, 95%)
Habitus:	farbloser bis leicht gelblicher Feststoff
Summenformel:	$C_{15}H_{12}O_5$
Molmasse:	272.25 g/mol
MS (FD):	272.1 (100%, $[M]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 273.0758 ( $[M+H]^+$ ) berechnet: 273.0763 ( $[M+H]^+$ )

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

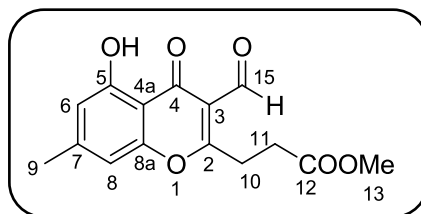
$\delta$  [ppm] = 2.33 (s, 3H, H-9), 5.67 (dd, 1H, H-15<sub>b</sub>,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz), 5.79 (dd, 1H, H-15<sub>a</sub>,  $^3J = 17.5$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz), 6.32 (d, 1H, H-11,  $^3J = 12.3$  Hz), 6.56 (s, 1H, H-8), 6.60 (s,

$^1\text{H}$ , H-6), 6.66 (dd, 1H, H-14,  $^3J = 17.5$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz), 6.96 (d, 1H, H-10,  $^3J = 12.3$  Hz) 12.34 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.57 (C-9), 107.06 (C-8), 108.51 (C-4a), 112.39 (C-6), 120.47 (C-3), 123.84 (C-15), 126.34 (C-14), 126.61 (C-11), 131.19 (C-10), 148.08 (C-7), 155.54 (C-8a), 156.38 (C-5), 160.69 (C-2), 169.48 (C-12), 182.07 (C-4).

### 7.2.18 3-Formyl-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon (76)



Syntheseführung:

60 mg (0.18 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 107.3 mg (0.242 mmol, 1.3 Äquiv.) Blei(IV)-acetat versetzt. Anschließend wurde so lange bei 22 °C gerührt, bis kein Edukt mehr im DC zu erkennen war. Die Reaktionslösung wurde mit 10 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung der Substanz war nicht notwendig.

Referenz im Laborjournal:	CWI-317
Ausbeute:	50 mg (0.17 mmol, 93%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6$

Molmasse:	290.27 g/mol
Schmelzpunkt:	86.7 °C
MS (FD):	290.1 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 313.0682 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 313.0688 ([M+Na] <sup>+</sup> )

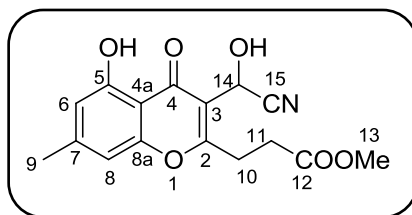
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 2.41(s, 3H, H-9), 2.79 (t, 2H, H-11, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 3.49 (t, 2H, H-10, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 3.71 (s, 3H, H-13), 6.68 (s, 1H, H-8), 6.70 (s, 1H, H-6), 10.47 (s, 1H, H-15), 12.10 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 22.63 (C-9), 28.33 (C-11), 30.45 (C-10), 52.25 (C-13), 107.82 (C-8), 108.43 (C-4a), 113.80 (C-6), 115.84 (C-3), 148.77 (C-7), 155.71 (C-8a), 160.89 (C-5), 172.11 (C-12), 175.85 (C-2), 182.51 (C-4), 189.51 (C-15).

### 7.2.19 (±)-3-(Cyano-hydroxymethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylchromon (**77**)



Syntheseführung:

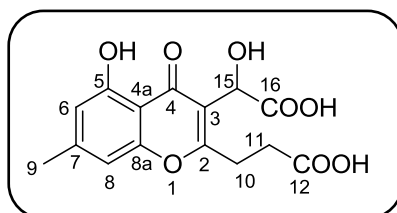
306 mg (1.05 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-Formyl-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylchromon wurden in 20 mL THF bei 0 °C gelöst. Anschließend wurden 186 mg (1.79 mmol, 1.7 Äquiv.) Natriumhydrogensulfid, gelöst in 1.2 mL Wasser, hinzugegeben. Nach 30 Minuten wurden 103.4 mg (2.11 mmol, 2.0 Äquiv.) Natriumcyanid, ebenfalls in 1.2 mL Wasser gelöst, hinzugegeben. Nach 4 Tagen bei einer Temperatur von 22 °C konnte kein Edukt mehr im DC festgestellt werden. Die Reaktionslösung wurde mit einer Eisen(II)-sulfat-Lösung versetzt, um nicht umgesetztes Natriumcyanid als Komplex zu binden. Anschließend wurde die Lösung viermal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten



organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Substanz wurde ohne umfassende Analytik und Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-321
Summenformel:	$C_{16}H_{15}NO_6$
Molmasse:	317.29 g/mol
MS (FD):	317.1 $[M]^+$ (27%), 290.1 $[M-CN]^+$ (100%)

### 7.2.20 ( $\pm$ )-2-(2-Carboxyethyl)-3-(carboxyhydroxymethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon (**78**)



#### Syntheseführung:

306 mg (1.05 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(Cyanohydroxymethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylchromon wurden in 12 mL Dioxan gelöst und mit 1.2 mL konz. HCl-Lösung versetzt. Anschließend wurde so lange unter Rückfluss erhitzt, bis kein Edukt mehr im DC beobachtet werden konnte. Danach wurden der Lösung 25 mL dest. Wasser hinzugegeben und viermal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 4 mL Dichlormethan gelöst und mit 4 mL Cyclohexan überschichtet. Der nach einiger Zeit ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und dreimal mit je 2 mL gekühltem Cyclohexan nachgewaschen.

Referenz im Laborjournal:	CWI-329
---------------------------	---------

Ausbeute:	73 mg (0.22 mmol, 22%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{15}H_{14}O_8$
Molmasse:	322.27 g/mol
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 139.5 °C (Dichlormethan/ Cyclohexan)
$R_t$ (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	12.9 min
MS (ESI (+)):	345.05 $[M+Na]^+$ (100%), 667.13 $[2M+Na]^+$ (23%)
MS (HRESI(+)):	gefunden: 345.0584 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 345.0586 ( $[M+Na]^+$ )

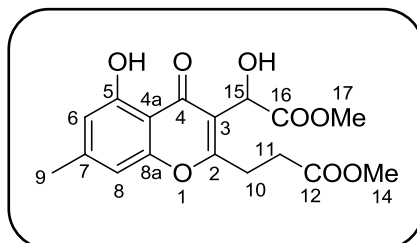
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):

$\delta$  [ppm] = 2.38(s, 3H, H-9), 2.65 (m, 2H, H-11 ), 3.07 (m, 2H, H-10), 5.36 (s, 1H, H-15), 6.67 (s, 1H, H-8), 6.86 (s, 1H, H-6), 12.39 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}C$ -NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):

$\delta$  [ppm] = 21.81 (C-9), 26.90 (C-11), 30.70 (C-10), 62.70 (C-15), 107.12 (C-4a), 107.37 (C-8), 111.64 (C-6), 119.43 (C-3), 147.57 (C-7), 155.51 (C-8a), 159.45 (C-5), 168.40 (C-2), 172.93 (C-12), 173.59 (C-16), 180.50 (C-4).

7.2.21 (±)-5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-((1-methoxycarbonyl-1-hydroxy)-methyl)-7-methylchromon ((±)-Oxalicumon C, **39**)



Syntheseführung:

14 mg (0.043 mmol, 1.0 Äquiv.) von 2-(2-Carboxyethyl)-3-((1-carboxy-1-hydroxy)-methyl)-5-hydroxy-7-methylchromon wurden in 1 mL Acetonitril gelöst und bei 0 °C mit einer etherischen Diazomethanlösung versetzt. Nach 2 Minuten wurde der Lösung Essigsäure zugesetzt, um überschüssiges Diazomethan abzufangen. Anschließend wurden zu der Reaktionslösung 5 mL Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 2 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan in einem Verhältnis 1:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-335
Ausbeute:	13 mg (0.038 mmol, 90%)
Habitus:	gelbes Öl
Summenformel:	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>
Molmasse:	350.32 g/mol
R <sub>f</sub> (Cy/EE 1:1):	0.40
R <sub>t</sub> (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	20.1 min
R <sub>t</sub> (HPLC, Methode "Chiral 3"):	(S)-Enantiomer = 39.0 min (R)-Enantiomer = 43.5 min

Drehwerte: (S)-Oxalicumon C  $[\alpha]_D^{20} = +57.6$  (c = 0.12, CH<sub>3</sub>CN), (R)-Oxalicumon C  $[\alpha]_D^{20} = -69.7$  (c = 0.12, CH<sub>3</sub>CN)

MS (FD): 350.10 (100%, [M]<sup>+</sup>)

MS (HRESI(+)): gefunden: 373.0904 ([M+Na]<sup>+</sup>)  
berechnet: 373.0899 ([M+Na]<sup>+</sup>)

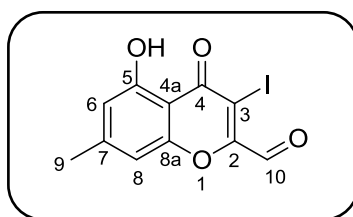
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 2.40(s, 3H, H-9), 2.83 (t, 2H, H-11, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz), 3.13 (td, 2H, H-10, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>5</sup>J = 2.3 Hz), 3.72 (s, 3H, H-14), 3.80 (s, 3H, H-17), 5.23 (s, 1H, H-15), 6.61 (s, 1H, H-8), 6.67 (s, 1H, H-6), 11.95 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 22.61 (C-9), 27.08 (C-11), 31.17 (C-10), 52.34 (C-14), 53.26 (C-17), 66.40 (C-15), 107.31 (C-8), 108.17 (C-4a), 112.52 (C-6), 118.32 (C-3), 147.99 (C-7), 156.16 (C-8a), 160.43 (C-5), 167.10 (C-2), 172.12 (C-12), 173.19 (C-16), 181.73 (C-4).

### 7.2.22 2-Formyl-5-hydroxy-3-iod-7-methylchromon (**84**)



Syntheseführung:

200 mg (0.63 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-3-iod-2,7-dimethylchromon wurden in 12 mL getrocknetem Dioxan gelöst und mit 176 mg (2.37 mmol, 2.5 Äquiv.) Selendioxid versetzt. Anschließend wurde im Druckrohr für 24 Stunden bei 165 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung durch Kieselgur mit 50 mL Ethylacetat filtriert und noch dreimal mit je 20 mL Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 3:1 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als zweite Fraktion.

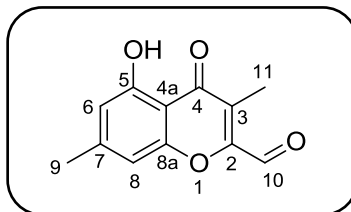
Referenz im Laborjournal:	CWI-290
Ausbeute:	173 mg (0.52 mmol, 85%)
Habitus:	gelber Feststoff
Summenformel:	$C_{11}H_7IO_4$
Molmasse:	330.08 g/mol
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 147.0 °C
$R_f$ (Cy/EE 3:1):	0.30
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	13.74 min
MS (ESI (+)):	330.95 $[M+H]^+$ (11.7%), 353.27 $[M+Na]^+$ (2.1%)
MS (HRESI(+)):	gefunden: 330.9467 ( $[M+H]^+$ ) berechnet: 330.9467 ( $[M+H]^+$ )

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.45 (s, 3H, H-9), 6.77 (s, 1H, H-8), 6.91 (s, 1H, H-6), 10.11 (s, 1H, H-10), 11.68 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.84 (C-9), 94.75 (C-3), 107.46 (C-8), 108.03 (C-4a), 113.55 (C-6), 150.18 (C-7), 151.74 (C-2), 155.08 (C-8a), 159.90 (C-5), 179.24 (C-4), 186.95 (C-10).

7.2.23 3,7-Dimethyl-2-formyl-5-hydroxychromon (**160**)

## Syntheseführung:

100 mg (0.49 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2,3,7-trimethylchromon wurden in 4 mL getrocknetem Dioxan gelöst und mit 163 mg (1.47 mmol, 3.0 Äquiv.) Selendioxid versetzt. Anschließend wurde im Druckrohr für 6 Stunden bei 165 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung durch Kieselgur mit 40 mL Ethylacetat filtriert und noch dreimal mit je 20 mL Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 3:1 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als erste Fraktion.

Referenz im Laborjournal:	CWI-246
Ausbeute:	100 mg (0.46 mmol, 94%)
Habitus:	orangener Feststoff
Summenformel:	$C_{12}H_{10}O_4$
Molmasse:	218.20 g/mol
Schmelzpunkt:	146.3 °C
$R_f$ (Cy/EE 3:1):	0.46
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	11.65 min
MS (FD):	218.1 (100%, $[M]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 219.0659 ( $[M+H]^+$ ) berechnet: 219.0657 ( $[M+H]^+$ )

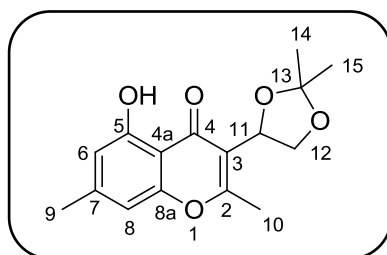
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.40 (s, 3H, H-11), 2.42 (s, 3H, H-9), 6.66 (s, 1H, H-8), 6.80 (s, 1H, H-6), 10.12 (s, 1H, H-10), 12.14 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.55 (C-11), 22.74 (C-9), 107.75 (C-8), 108.68 (C-4a), 112.53 (C-6), 124.64 (C-2), 149.21 (C-7), 151.03 (C-3), 155.51 (C-8a), 160.31 (C-5), 183.83 (C-4), 185.83 (C-10).

### 7.2.24 ( $\pm$ )-3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,7-dimethyl-5-hydroxychromon



Syntheseführung:

14 mg (0.056 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(1,2-Dihydroxyethyl)-2,7-dimethyl-5-hydroxychromon wurden in 0.5 mL Aceton und 0.5 mL 2,2-Dimethoxypropan gelöst. Anschließend wurde 1.0 mg (0.005 mmol, 0.08 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäure (Monohydrat) hinzugegeben. Nach 48 Stunden bei 22 °C wurde die Lösung mit 0.5 mL Triethylamin und 2 mL Wasser versetzt. Es wurde dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-286
Ausbeute:	13 mg (0.048 mmol, 80%)
Habitus:	ölige Flüssigkeit
Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$
Molmasse:	290.31 g/mol

R <sub>f</sub> (Cy/EE 5:1):	0.78
MS (ESI(+)):	313.11 (5.28%, [M+Na] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 313.1056 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 313.1052 ([M+Na] <sup>+</sup> )

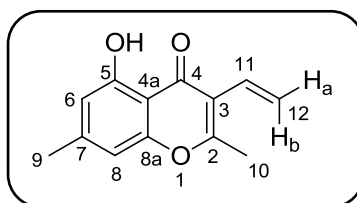
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 1.45 (s, 3H, H-15), 1.57 (s, 3H, H-14), 2.34 (s, 3H, H-9), 2.57 (s, 3H, H-10), 3.84 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, H-12), 4.34 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, H-12), 5.57 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, H-11), 6.59 (s, 1H, H-8), 6.64 (s, 1H, H-6), 12.44 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 19.14 (C-10), 22.54 (C-9), 24.82 (C-15), 26.26 (C-14), 68.91 (C-12), 69.23 (C-11), 107.14 (C-8), 107.84 (C-4a), 109.54 (C-13), 112.10 (C-6), 116.61 (C-3), 147.31 (C-7), 156.21 (C-8a), 160.46 (C-5), 166.70 (C-2), 181.95 (C-4).

### 7.2.25 2,7-Dimethyl-5-hydroxy-3-vinylchromon



Syntheseführung:

263 mg (0.83 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-3-iod-2,7-dimethylchromon wurden unter Argon-Atmosphäre in 20 mL getrocknetem Toluol gelöst, mit 0.26 mL (0.91 mmol, 1.1 Äquiv.) Tributylvinylstannan, 31.6 mg (0.16 mmol, 0.2 Äquiv.) Kupfer(I)-iodid, 252 mg (1.6 mmol, 2.0 Äquiv.) Cäsiumfluorid und 28 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (3 mol%) im Argon-Gegenstrom versetzt. Es wurde so lange unter Rückfluss erhitzt, bis kein Edukt mehr mittels GC nachgewiesen werden konnte. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde die Reaktionslösung über eine Kieselgur-Säule mit 100 mL Ethylacetat filtriert und noch dreimal mit je 50 mL Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 5:1 (v/v) gereinigt.



---

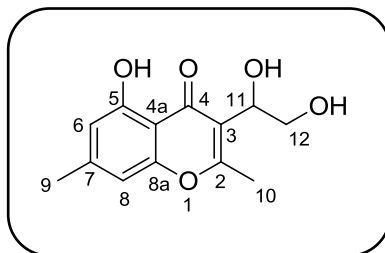
Referenz im Laborjournal:	CWI-277
Ausbeute:	102 mg (0.5 mmol, 60%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{13}H_{10}O_3$
Molmasse:	216.23 g/mol
Schmelzpunkt:	144.9 °C
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 5:1):	0.67
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	11.9 min
MS (ESI(+)):	$m/z = 217.08$ (2.33% , [M+H] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 217.0869 ([M+H] <sup>+</sup> ) berechnet: 217.0865 ([M+H] <sup>+</sup> )

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta$  [ppm] = 2.38 (s, 3H, H-9), 2.48 (s, 3H, H-10), 2.77 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, H-11), 5.57 (dd, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, <sup>2</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-12<sub>a</sub>), 5.98 (dd, <sup>3</sup>J = 17.7 Hz, <sup>2</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-12<sub>b</sub>), 6.52 (dd, <sup>3</sup>J = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H, H-14), 6.58 (s, 1H, H-8), 6.63 (s, 1H, H-6), 12.68 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 19.34 (C-10), 22.49 (C-9), 107.06 (C-8), 108.26 (C-4a), 111.96 (C-6), 117.72 (C-3), 121.12 (C-12), 126.93 (C-11), 146.93 (C-7), 155.82 (C-8a), 160.75 (C-5), 164.58 (C-2), 181.98 (C-4).

7.2.26 ( $\pm$ )-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-2,7-dimethyl-5-hydroxychromon

## Syntheseführung:

102 mg (0.47 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,7-Dimethyl-5-hydroxy-3-vinylchromon wurden in 5.5 mL des Lösungsmittelgemisches THF/Wasser im Verhältnis 9:1 (v/v) gelöst. Anschließend wurden 0.15 mL einer 2.5%igen OsO<sub>4</sub>-Lösung (gelöst in *tert*-Butanol) und 165 mg (1.42 mmol, 3.0 Äquiv.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid hinzugegeben. Die Lösung wurde 48 Stunden bei 22 °C gerührt. Danach wurden 15 mL einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung hinzugegeben. Nach 1 Stunde wurde die Lösung dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1.5 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als zweite Fraktion.

Referenz im Laborjournal:	CWI-283
Ausbeute:	55 mg (0.2 mmol, 47%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>
Molmasse:	250.24 g/mol
Schmelzpunkt:	114.8 °C
R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 1:1,5):	0.25
MS (ESI(+)):	m/z = 251.09 (32.51% , [M+H] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 273.0731 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 273.0739 ([M+Na] <sup>+</sup> )

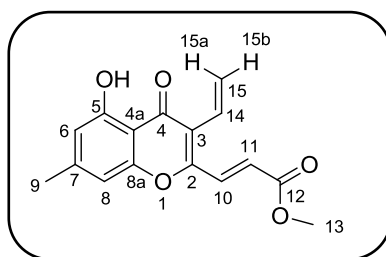
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

$\delta$  [ppm] = 2.39 (s, 3H, H-9), 2.46 (s, 3H, H-10), 3.70 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H, H-12), 3.92 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, H-12), 4.71 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H, H-11), 6.60 (s, 1H, H-8), 6.67 (s, 1H, H-6), 12.05 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 18.45 (C-10), 22.59 (C-9), 65.50 (C-12), 71.15 (C-11), 107.36 (C-8), 108.28 (C-4a), 112.39 (C-6), 117.10 (C-3), 147.95 (C-7), 156.25 (C-8a), 160.31 (C-5), 165.38 (C-2), 183.86 (C-4).

### 7.2.27 (*E*)-5-Hydroxy-2-(-2-methoxycarbonylethenyl)-7-methyl-3-vinylchromon (**141**)



#### Synthesevorschrift A:

287 mg (1.1 mmol, 5.0 Äquiv.) 18-Krone-6, 45.5 mg (0.23 mmol, 1.05 Äquiv.) KHMDs und 0.05 mL (0.24 mmol, 1.1 Äquiv.) *O,O'*-Bis-(2,2,2-trifluorethyl)-phosphonessigsäuremethylester wurden bei  $-78$  °C in 5 mL getrocknetem THF gelöst und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 50 mg (0.22 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Formyl-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon hinzugegeben und für weitere 4 Stunden bei  $-78$  °C gerührt. Danach wurden 2 mL Ethylacetat und 2 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 3:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt.

Referenz im Laborjournal:

CWI-292

**Synthesevorschrift B:**

50 mg (0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 5 mL getrocknetem THF gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperiert. Anschließend wurden 0.19 mL (0.38 mmol, 2.2 Äquiv.) einer 2M LDA-Lösung (THF/Heptan/Ethylbenzol) hinzugegeben und für 2 Stunden bei der oben genannten Temperatur gerührt. Danach wurden 69 mg (0.21 mmol, 1.2 Äquiv.) Tetrabrommethan hinzugegeben und für weitere 40 Minuten gerührt. Die Lösung wurde dann auf eine Temperatur von  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und für weitere 30 Minuten nachgerührt, bevor die Reaktion mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gestoppt wurde. Der Reaktionslösung wurden 10 mL Ethylacetat hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 3:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt.

Referenz im Laborjournal:

CWI-364

**Synthesevorschrift C:**

50 mg (0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 5 mL getrocknetem THF gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurden 0.19 mL (0.38 mmol, 2.2 Äquiv.) einer 2M LDA-Lösung (THF/Heptan/Ethylbenzol) hinzugegeben. Nach 25 Minuten wurden 40 mg (0.21 mmol, 1.2 Äquiv.) Phenylselenylchlorid, gelöst in 1 mL getrocknetem THF, hinzugegeben und für weitere 15 Minuten gerührt. Danach wurde die Lösung auf eine Temperatur von  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und für weitere 30 Minuten gerührt, bevor die Reaktion mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gestoppt wurde. Der Reaktionslösung wurden 10 mL Ethylacetat hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in 3 mL THF aufgenommen und bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 0.2 mL einer 35%igen Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt. Nach Erwärmung auf  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde für weitere 2 Stunden gerührt. Zu der Reaktionslösung wurden dann 5 mL Ethylacetat und 10 mL Wasser hinzugegeben. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden mit 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 3:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt.

Referenz im Laborjournal: CWI-366

**Synthesevorschrift D:**

20 mg (0.07 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 5 mL getrocknetem THF gelöst und mit 37 mg (0.24 mmol, 3.5 Äquiv.) DBU versetzt. Nach 30 Minuten bei 22 °C wurden 37 mg (0.11 mmol, 1.6 Äquiv.) Tetra-brommethan hinzugegeben. Nach einer weiteren Stunde bei 22 °C wurden zu der Reaktionsmischung 10 mL Wasser und 10 mL Ethylacetat hinzugegeben. Die Lösung wurde mit einer 2N HCl-Lösung angesäuert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 7 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 3:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt.

Referenz im Laborjournal: CWI-396

**Synthesevorschrift E:**

3 mL getrocknetes Toluol wurden in ein ausgeheiztes Druckrohr unter Argon-Atmosphäre gegeben. Anschließend wurden 30 mg (0.08 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-3-iod-2-(2-methoxycarbonylethenyl)-7-methylchromon, 0.02 mL (0.09 mmol, 1.1 Äquiv.) Tributylvinylstannan, 2.9 mg (0.02 mmol, 0.2 Äquiv.) Kupfer(I)-iodid, 26.6 mg (0.15 mmol, 2.0 Äquiv.) Cäsiumfluorid und 5.5 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (5 mol%) im Argon-Gegenstrom hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 °C für 3 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde die Reaktionslösung über eine kurze Kieselgur-Säule mit 20 mL Ethylacetat filtriert und noch dreimal mit je 10 mL Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch

an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 3:1 (v/v) gereinigt.

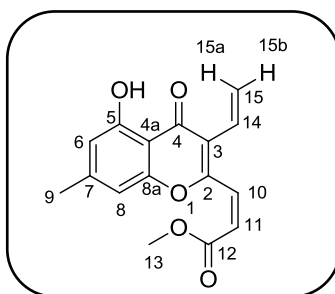
Referenz im Laborjournal:	CWI-295
Ausbeuten:	Synthesevorschrift <b>A</b> : 25 mg (0.08 mmol, 40%) Synthesevorschrift <b>B</b> : 8 mg (0.03 mmol, 16%) Synthesevorschrift <b>C</b> : 5 mg (0.01 mmol, 8%) Synthesevorschrift <b>D</b> : 16 mg (0.06 mmol, 80%) Synthesevorschrift <b>E</b> : 14 mg (0.05 mmol, 63%)
Habitus:	gelber Feststoff
Summenformel:	$C_{16}H_{14}O_5$
Molmasse:	286.28 g/mol
Schmelzpunkt:	142.2 °C
$R_f$ (Cy/EE 3:1):	0.55
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	15.68 min
MS (ESI (+)):	287.08 (100%, $[M+H]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 287.0929 ( $[M+H]^+$ ) berechnet: 287.0919 ( $[M+H]^+$ )

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.42 (s, 3H, H-9), 3.86 (s, 3H, H-13), 5.75 (dd, 1H, H-15b,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz), 5.83 (dd, 1H, H-15a,  $^3J = 17.5$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz), 6.63 (s, 1H, H-8), 6.71 (dd, 1H, H-14,  $^3J = 17.5$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz), 6.71 (s, 1H, H-6), 6.86 (d, 1H, H-11,  $^3J = 15.6$  Hz), 7.80 (d, 1H, H-10,  $^3J = 15.6$  Hz), 12.33 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.67 (C-9), 52.47 (C-13), 107.27 (C-8), 108.53 (C-4a), 112.39 (C-6), 122.37 (C-3), 124.77 (C-15), 125.97 (C-11), 126.02 (C-14), 133.68 (C-10), 148.40 (C-7), 155.35 (C-12), 155.66 (C-8a), 160.76 (C-5), 166.11 (C-2), 182.32 (C-4).

7.2.28 (Z)-5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-7-methyl-3-vinylchromon (**86**)

## Syntheseführung:

287 mg (1.1 mmol, 5.0 Äquiv.) 18-Krone-6, 45.5 mg (0.23 mmol, 1.05 Äquiv.) KHMDS und 0.05 mL (0.24 mmol, 1.1 Äquiv.) *O,O'*-Bis-(2,2,2-trifluorethyl)-phosphonessigsäuremethylester wurden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und unter Lichtausschluss in 5 mL getrocknetem THF gelöst und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 50 mg (0.22 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Formyl-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon hinzugegeben und für weitere 4 Stunden unter Lichtausschluss bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach wurden 2 mL Ethylacetat und 2 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 3:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-301
Ausbeute:	29 mg (0.09 mmol, 46%)
Habitus:	gelber Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$
Molmasse:	286.28 g/mol
Schmelzpunkt:	$78.1\text{ }^{\circ}\text{C}$
$R_f$ (Cy/EE 3:1):	0.42

R <sub>t</sub> (GC, Methode "Hart"):	15.53 min
MS (ESI (+)):	287.08 (100%, [M+H] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 287.0923 ([M+H] <sup>+</sup> ) berechnet: 287.0919 ([M+H] <sup>+</sup> )

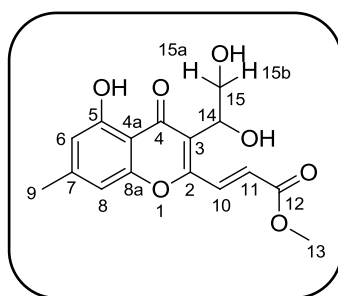
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 2.37 (s, 3H, H-9), 3.80 (s, 3H, H-13), 5.64 (dd, 1H, H-15<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 11,5 Hz, <sup>2</sup>J = 1,7 Hz), 5.79 (dd, 1H, H-15<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 17.6 Hz, <sup>2</sup>J = 1.7 Hz), 6.29 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1H, H-11), 6.56 (s, 1H, H-8), 6.59 (s, 1H, H-6), 6.64 (dd, 1H, H-14, <sup>3</sup>J = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz), 6.86 (d, 1H, H-11, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz), 12.39 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 22.58 (C-9), 52.30 (C-13), 106.98 (C-8), 108.43 (C-4a), 112.25 (C-6), 120.01 (C-3), 123.53 (C-15), 126.31 (C-11), 127.73 (C-14), 129.25 (C-10), 147.96 (C-7), 155.45 (C-12), 156.87 (C-8a), 160.68 (C-5), 166.10 (C-2), 182.07 (C-4).

### 7.2.29 (*E*)-3-(1,2-Dihydroxyethyl)-2-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-5-hydroxy-7-methylchromon (**145**)



Syntheseführung:

20 mg (0.07 mmol, 1.0 Äquiv.) (*E*)-5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 1.6 mL THF und 0.4 mL dest. Wasser gelöst. Anschließend wurden 9 mg (0.075 mmol, 1.1 Äquiv.) NMO und 0.01 ml einer 2.5%igen OsO<sub>4</sub>-Lösung (gelöst in *tert*-Butanol) hinzugegeben. Nach 24-stündigem Rühren bei 22 °C wurde Natriumthiosulfat hinzugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Ethylacetat versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten



Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 1.5:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt. Als Erstes eluierte nicht umgesetztes Edukt und als dritte Fraktion das gewünschte Produkt. Als zweite Fraktion eluierte Verbindung **158** (23% Ausbeute).<sup>1</sup>

Referenz im Laborjournal:	CWI-293
Ausbeute:	13 mg (0.04 mmol, 58%)
Habitus:	gelber Feststoff
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub>
Molmasse:	320.29 g/mol
R <sub>f</sub> (Cy/EE 1:1,5):	0.43
MS (ESI(+)):	321.11 [M+H] <sup>+</sup> (96%), 343.08 [M+Na] <sup>+</sup> (100%), 663.19 [2M+Na] <sup>+</sup> (98%), 983.30 [3M+Na] <sup>+</sup> (57%)
MS (HRESI(+)):	gefunden: 321.0984 ([M+H] <sup>+</sup> ) berechnet: 321.0974 ([M+H] <sup>+</sup> )

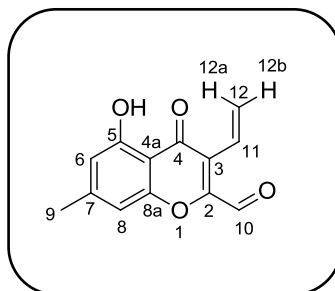
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 2.42 (s, 3H, H-9), 3.76 (dd, 1H, H-15<sub>b</sub>, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz), 3.86 (s, 3H, H-13), 3.93 (dd, 1H, H-15<sub>a</sub>, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz), 5.04 (dd, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H, H-14), 6.65 (s, 1H, H-8), 6.75 (s, 1H, H-6), 6.89 (d, 1H, H-11, <sup>3</sup>J = 15.5 Hz), 7.80 (d, 1H, H-10, <sup>3</sup>J = 15.5 Hz), 11.92 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 22.74 (C-9), 52.61 (C-13), 65.88 (C-15), 69.84 (C-14), 107.41 (C-8), 108.58 (C-4a), 112.76 (C-6), 120.71 (C-3), 127.44 (C-11), 131.98 (C-10), 149.22 (C-7), 155.58 (C-12), 156.84 (C-8a), 160.45 (C-5), 165.74 (C-2), 183.94 (C-4).

<sup>1</sup> Die spektroskopischen Daten unterscheiden sich nicht von der bereits beschriebenen Verbindung aus Kapitel 7.2.16.

7.2.30 2-Formyl-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon (**85**)

## Syntheseführung:

127 mg (0.38 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Formyl-5-hydroxy-3-iod-7-methylchromon wurden in 12 mL getrocknetem Toluol gelöst. Anschließend wurden 116.9 mg (0.77 mmol, 2.0 Äquiv.) Cäsiumfluorid, 14.66 mg (0.07 mmol, 0.2 Äquiv.) Kupfer(I)-iodid, 22 mg (0.0119 mmol, 0.05 Äquiv.) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 0.134 mL (0.4 mmol, 1.1 Äquiv.) Tributylvinylstannan hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren auf eine Temperatur von 120 °C erhitzt. Nachdem kein Edukt mittels DC mehr festgestellt werden konnte, wurde die abgekühlte Lösung durch Kieselgur mit 10 mL Ethylacetat filtriert, dreimal mit je 7 mL Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis von 3:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-291
Ausbeute:	50 mg (0.22 mmol, 57%)
Habitus:	roter Feststoff
Summenformel:	$C_{13}H_{10}O_4$
Molmasse:	230.22 g/mol
Schmelzpunkt:	94.8 °C
$R_f$ (Cy/EE 3:1):	0.40
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	12.47 min
MS (ESI (+)):	231.06 (10.5%, $[M+H]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 231.0664 ( $[M+H]^+$ ) berechnet: 231.0657 ( $[M+H]^+$ )

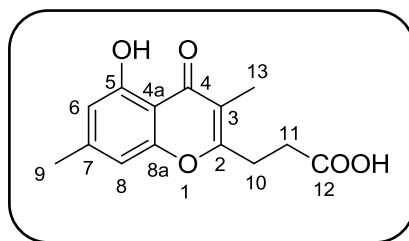
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

$\delta$  [ppm] = 2.43(s, 3H, H-9), 5.87 (dd, 1H, H-12<sub>b</sub>,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^2J = 1.3$  Hz ), 5.90 (d, 1H, H-12<sub>a</sub>,  $^2J = 1.3$  Hz), 6.67 (s, 1H, H-8), 6.84 (s, 1H, H-6), 6.92 (dd, 1H, H-11,  $^3J = 17.8$  Hz,  $^3J = 5.1$ ), 10.06 (s, 1H, H-10), 12.03 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.77 (C-9), 108.08 (C-8), 109.18 (C-4a), 112.89 (C-6), 124.06 (C-11), 127.39 (C-3), 127.40 (C-12) 149.65 (C-7), 152.13 (C-2), 155.17 (C-8a), 160.61 (C-5) 183.40 (C-4), 184.80 (C-10).

### 7.2.31 2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-3,7-dimethylchromon (**97**)



Syntheseführung:

3.6 g (26 mmol, 2.8 Äquiv.) Kaliumcarbonat wurden in 135 mL Acetonitril suspendiert und langsam mit 3.24 g (9.4 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methyl-propiofenon versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 65 °C wurden bei gleicher Temperatur 2.25 mL (1.6 mol, 0.9 Äquiv.) Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester über einen Zeitraum von 1 Stunde hinzugegeben und 1 weitere Stunde bei 65 °C nachgerührt. Anschließend wurde 48 Stunden bei 22 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde danach im Vakuum entfernt, der erhaltene Rückstand in 40 mL Essigsäure und 25 mL 2N HCl-Lösung aufgenommen und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde dann auf Eis gegeben und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Chloroform/Methanol im Verhältnis 10:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:

CWI-029

Ausbeute: 1.02 g (4 mmol, 40%)

Habitus: beiger Feststoff

Summenformel:  $C_{14}H_{14}O_5$

Molmasse: 262.26 g/mol

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 165.6 °C

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 10:1): 0.38

MS (FD):  $m/z = 262.4$  (100%, [M]<sup>+</sup>)

MS (HRESI(+)):  
gefunden: 263.0921 ([M+H]<sup>+</sup>)  
berechnet: 263.0919 ([M+H]<sup>+</sup>)

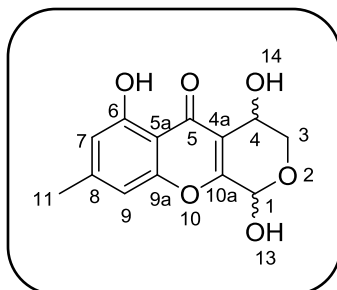
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 2.06 (s, 3H, H-13), 2.38 (s, 3H, H-9), 2.83 (t, <sup>3</sup>J = 5.1, = 7.4 Hz, 2H, H-10), 3.05 (t, <sup>3</sup>J = 5.1, = 7.4 Hz, 2H, H-11), 6.59 (s, 1H, H-8), 6.64 (s, 1H, H-6), 12.59 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

$\delta$  [ppm] = 8.56 (C-13), 21.83 (C-9), 26.96 (C-11), 30.31 (C-10), 106.95 (C-8), 107.17 (C-4a), 111.13 (C-6), 114.91 (C-3), 146.88 (C-7), 155.62 (C-8a), 159.44 (C-5), 165.49 (C-2), 173.23 (C-12), 182.07 (C-4).

7.2.32 1*H*,3,4-Dihydro-1,4,6-trihydroxy-8-methyl-pyrano[3,4-*b*]-chromon  
(155b)



Syntheseführung:

100 mg (0.43 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-Formyl-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 27 mL THF und 3 mL dest. Wasser gelöst. Anschließend wurden 152 mg (1.30 mmol, 3 Äquiv.) NMO und 0.1 mL einer 2.5%igen OsO<sub>4</sub>-Lösung (gelöst in *tert*-Butanol) hinzugegeben. Nach 12-stündigem Rühren bei 22 °C wurde Natriumthiosulfat hinzugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 1.5:1 (v/v) an Kieselgel gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-177
Ausbeute:	94 mg (0.35 mmol, 82%, Diastereomeren- gemisch)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>
Molmasse:	264.23 g/mol
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 175.2 °C
R <sub>f</sub> (Cy/EE 3:1):	0.2
MS (ESI (+)) :	246.9 (100%, [M-H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup> )

MS (HRESI(+)): gefunden: 287.0529 ( $[M+Na]^+$ )  
 berechnet: 287.0532 ( $[M+Na]^+$ )

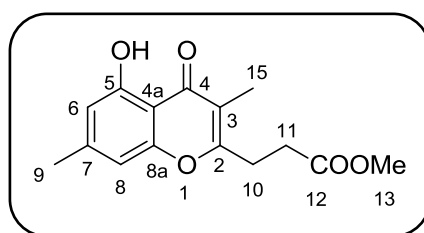
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):

$\delta$  [ppm] = 2.39(s, 3H, H-11), 3.73 (d, 1H, H-3,  $^3J = 12.2$  Hz), 4.09 (dd, 1H, H-3,  $^3J = 12.4$  Hz,  $^2J = 2.1$  Hz), 4.50 (dd, 1H, H-4,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^2J = 2.1$  Hz), 5.29 (d, 1H, H-14,  $^3J = 6.1$  Hz), 5.59 (d, 1H, H-1,  $^3J = 6.5$  Hz), 6.69 (s, 1H, H-9), 6.92 (s, 1H, H-7), 7.42 (d, 1H, H-13,  $^3J = 6.5$  Hz), 12.43 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $d_6$ -DMSO):

$\delta$  [ppm] = 22.30 (C-11), 57.98 (C-4), 65.87 (C-3) 86.49 (C-1), 108.14 (C-9), 108.65 (C-5a), 112.29 (C-7), 116.42 (C-4a), 148.34 (C-8), 155.67 (C-9a), 160.07 (C-6), 162.67 (C-10a), 181.53 (C-5).

### 7.2.33 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-3,7-dimethylchromon



Syntheseführung:

100 mg (0.38 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-3,7-dimethylchromon wurden in 10 mL Methanol gelöst und bei 0 °C mit 0.14 mL (1.91 mmol, 5.0 Äquiv.) Thionylchlorid versetzt. Nach vollständiger Zugabe des Thionylchlorids wurde die Reaktionslösung für 1.5 Stunden auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 20 mL dest. Wasser gegeben und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 5:1 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als erste Fraktion.

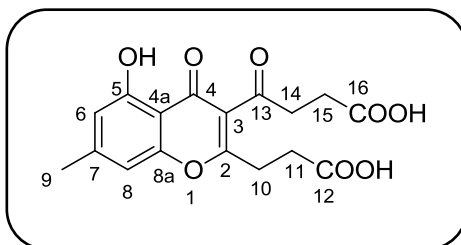
Referenz im Laborjournal:	CWI-029.1
Ausbeute:	101 mg (0.36 mmol, 96%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{15}H_{16}O_5$
Molmasse:	276.28 g/mol
Schmelzpunkt:	96.5 °C
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 5:1) :	0.56
MS (ESI(+)):	m/z = 299.11 (1,35%, [M+Na] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 299.0902 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 299.0895 ([M+Na] <sup>+</sup> )

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta$  [ppm] = 2.07 (s, 3H, H-15), 2.39 (s, 3H, H-9), 2.78 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1, 2H, H-11), 3.05 (t, <sup>3</sup>J = 5.1, = 7.4 Hz, 2H, H-10), 3.73 (s, 3H, H-13), 6.59 (s, 1H, H-8), 6.63 (s, 1H, H-6), 12.33 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.89 (C-15), 22.36 (C-9), 27.16 (C-11), 30.68 (C-10), 52.04 (C-13), 106.85 (C-8), 107.70 (C-4a), 111.53 (C-6), 115.74 (C-3), 146.68 (C-7), 156.09 (C-8a), 160.25 (C-5), 163.44 (C-2), 172.25 (C-12), 182.67 (C-4).

7.2.34 2-(2-Carboxyethyl)-3(3-carboxy-1-oxo-propyl)-5-hydroxy-7-methylchromon (**102**)

## Syntheseführung:

15.30 g (92.07 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon wurden in 500 mL Acetonitril gelöst und mit 35.50 g (256.86 mmol, 2.8 Äquiv.) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend wurde das Gemisch auf eine Temperatur von 65 °C erhitzt. 10.1 mL (82.64 mmol, 0.90 Äquiv.) Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester wurden in 100 mL Acetonitril gelöst und über einen Zeitraum von 7 Stunden dem Reaktionsgemisch hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe des Bernsteinsäurechlorid-methylhalbesters wurde die Temperatur für 1 Stunde auf 80 °C erhöht. Nach Abkühlen auf 22 °C wurden die anorganischen Feststoffe abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in 200 mL Eisessig und 20 mL einer 2N HCl-Lösung aufgenommen und für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 200 mL dest. Wasser gegeben und viermal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Chloroform/Methanol im Verhältnis 10:1 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als zweite Fraktion.

Referenz im Laborjournal:	CWI-047
Ausbeute:	6.4 g (18.4 mmol, 20%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub>



Molmasse:	348.30 g/mol
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 203.5 °C
R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub> /MeOH 10:1):	0.17
MS (FD):	m/z = 348.4 (93%, [M] <sup>+</sup> ), 349.5 (100%, [M+H] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 371.0743 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 371.0743 ([M+Na] <sup>+</sup> )

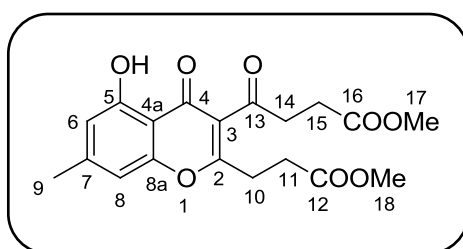
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 2.38 (s, 3H, H-9), 2.55 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2H, H-15), 2.68 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, H-11), 2.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, H-10), 3.13 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2H, H-14), 3.74 (s, 3H, H-11), 6.69 (s, 1H, H-8), 6.89 (s, 1H, H-6), 12.17 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 21.82 (C-9), 27.56 (C-11), 28.06 (C-15), 30.72 (C-10), 38.93 (C-14), 107.51 (C-4a), 107.59 (C-8), 112.27 (C-6) 121.89 (C-3), 148.11 (C-7), 155.21 (C-8a), 159.58 (C-5), 169.89 (C-2), 173.02 (-COOH), 173.78 (-COOH), 180.31(C-4), 200.49 (C-13).

### 7.2.35 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-(3-methoxycarbonyl-1-oxo-propyl)-7-methylchromon (**159**)



Syntheseführung:

360 mg (1 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Carboxyethyl)-3(3-carboxy-1-oxo-propyl)-5-hydroxy-7-methylchromon wurden in 40 mL Methanol gelöst und bei 0 °C mit 0.5 mL Thionylchlorid (8.0 mmol, 8.0 Äquiv.) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionslösung für 3 Stunden auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 20 mL dest. Wasser gegeben und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Chloroform/Methanol im Verhältnis 40:1 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als erste Fraktion.

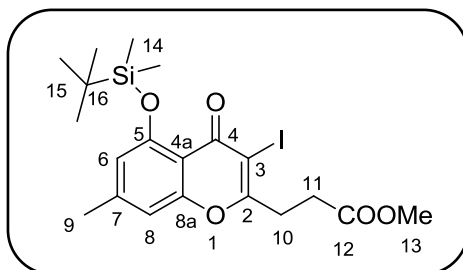
Referenz im Laborjournal:	CWI-042
Ausbeute:	0.365 g (0.96 mmol, 97%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{19}H_{20}O_8$
Molmasse:	376.36 g/mol
Schmelzpunkt:	98.8 °C
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub> /MeOH 40:1):	0.38
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	17.6 min
MS (FD):	$m/z = 376.5$ (100%, $[M]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 399.1062 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 399.1056 ( $[M+Na]^+$ )

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 2.39 (s, 3H, H-9), 2.74 (t, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-15), 2.79 (t, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, 2H, H-11), 3.07 (t, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, 2H, H-10), 3.29 (t, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-14), 3.68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6.63 (s, 1H, H-8), 6.67 (s, 1H, H-6), 12.23 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 22.55 (C-9), 28.27 (C-11), 28.33 (C-15), 31.35 (C-10), 39.23 (C-14), 51.97 (-OCH<sub>3</sub>), 52.13 (-OCH<sub>3</sub>), 107.36 (C-8), 108.33 (C-4a), 113.04 (C-6), 122.34 (C-3), 148.16 (C-7), 155.63 (C-8a), 160.76 (C-5), 170.46 (C-2), 172.23 (COOH), 173.44 (COOH), 180.92 (C-4), 200.30 (C-13).

7.2.36 5-((1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy)-3-iod-2-(2-methoxy-carbonylethyl)-7-methylchromon (**113**)

## Syntheseführung:

400 mg (1.03 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-3-iod-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon wurden in 6 mL DMF gelöst und anschließend bei 0 °C mit 182 mg (2.67 mmol, 2.6 Äquiv.) Imidazol versetzt. Nach 10 Minuten wurden 310 mg (2.1 mmol, 2.0 Äquiv.) TBDMSCl hinzugegeben und 16 Stunden bei 22 °C gerührt. Das Gemisch wurde auf dest. Wasser gegeben und viermal mit je 20 mL Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 5:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-MPA-011
Ausbeute:	256 mg (0.7 mmol, 70%)
Habitus:	gelber Feststoff
Summenformel:	$C_{20}H_{27}IO_5Si$
Molmasse:	502.41 g/mol
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 5:1):	0.47
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	17.89 min
MS (FD):	$m/z = 503.5$ (2.14%, $[M+H]^+$ ), 445.3 (100%, $[M-C(CH_3)_3]^+$ ), 317.4 (58%, $[M-C(CH_3)_3I]^+$ )

MS (HRESI(+)): gefunden: 503.0746 ( $[M+H]^+$ )  
 berechnet: 503.0751 ( $[M+H]^+$ )

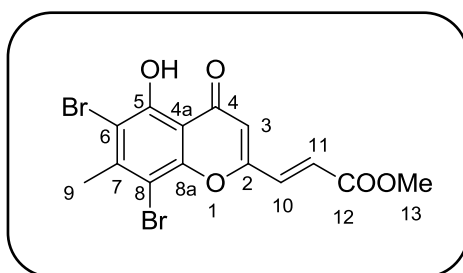
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 0.26 (s, 6H, H-14), 1.04 (s, 9H, H-15), 2.36 (s, 3H, H-9), 2.77 (t,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H, H-11), 3.28 (t,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H, H-10), 3.73 (s, 3H, H-13), 6.60 (s, 1H, H-8), 6.77 (s, 1H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = -4.09 (C-14), 18.83 (C-16), 22.03 (C-9), 26.14 (C-15), 27.05 (C-11), 33.95 (C-10), 52.20 (C-13), 91.10 (C-3), 110.15 (C-8), 112.77 (C-4a), 118.29 (C-6), 144.83 (C-7), 155.35 (C-8a), 157.24 (C-5), 172.12 (C-2), 172.21 (C-12), 178.67 (C-4).

### 7.2.37 (*E*)-6,8-Dibrom-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-7-methylchromon (**147**)

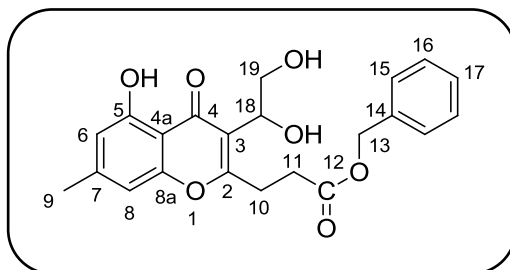


Syntheseführung:

60 mg (0.23 mmol, 1.0 Äquiv.) (*E*)-5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-7-methylchromon wurden bei 0 °C in 5 mL Chloroform gelöst und mit 14  $\mu\text{L}$  Brom (0.27 mmol, 1.2 Äquiv.), gelöst in 2 mL Chloroform, langsam versetzt. Nach 2-stündigem Rühren wurde die Lösung auf 20 mL einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gegeben und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Lösung dreimal mit je 10 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 15 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 5:1 (v/v) gereinigt. Das Produkt eluierte als erste Fraktion.

Referenz im Laborjournal:	CWI-376
Ausbeute:	57 mg (0.13 mmol, 59%)
Habitus:	gelber Feststoff
Summenformel:	$C_{14}H_{10}Br_2O_5$
Molmasse:	418.03 g/mol
Schmelzpunkt:	213.8 °C (Cyclohexan/Ethylacetat)
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 5:1):	0.46
MS (FD):	m/z = 415.9 (49.2%, $[C_{14}H_{10}^{79}Br_2O_5]^+$ ), 417.9 (100%, $[C_{14}H_{10}^{79}Br^{81}BrO_5]^+$ ), 419.9 (47.5%, $[C_{14}H_{10}^{81}Br_2O_5]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 416.8957 ( $[C_{14}H_{11}^{79}Br_2O_5]^+ \equiv [M+H]^+$ ) berechnet: 416.8973 ( $[C_{14}H_{11}^{79}Br_2O_5]^+ \equiv [M+H]^+$ )
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ):	
$\delta$ [ppm] =	2.76 (s, 3H, H-9), 3.87 (s, 1H, H-13), 6.44 (s, 1H, H-3), 7.01 (d, <sup>3</sup> J = 15.5 Hz, 1H, H-11), 7.31 (d, <sup>3</sup> J = 15.5 Hz, 1H, H-10), 13.13 (s, 1H, Ar-OH).
<sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ):	
$\delta$ [ppm] =	25.10 (C-9), 52.65 (C-13), 101.93 (C-8), 108.20 (C-6), 110.12 (C-4a), 112.76 (C-3), 127.76 (C-11), 134.55 (C-10), 146.81 (C-7), 151.05 (C-8a), 156.30 (C-5), 160.20 (C-2), 165.50 (C-12), 182.40 (C-4).

## 7.2.38 (±)-2-(2-Benzoyloxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon



## Syntheseführung:

245 mg (0.79 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon wurden in 30 mL Dioxan gelöst, mit 429 mg (2.2 mmol, 2.7 Äquiv.) DMAP, 297 mg (2.43 mmol, 3.0 Äquiv.) EDC und 0.5 ml (4.87 mmol, 6.0 Äquiv.) Benzylalkohol versetzt. Nach 12 Stunden wurde 1 mL einer 2N HCl-Lösung und 60 mL Wasser hinzugegeben. Die wässrige Lösung wurde dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 25 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1.5 (v/v) gereinigt. Das Produkt eluierte als zweite Fraktion.

Referenz im Laborjournal:	CWI-391
Ausbeute:	103 mg (0.26 mmol, 32%)
Habitus:	farbloses, hochviskoses Öl
Summenformel:	$C_{22}H_{22}O_7$
Molmasse:	398.41 g/mol
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 1:1,5):	0.35
MS (FD):	$m/z = 398.2$ (100%, $[M]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 421.1245 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 421.1263 ( $[M+Na]^+$ )

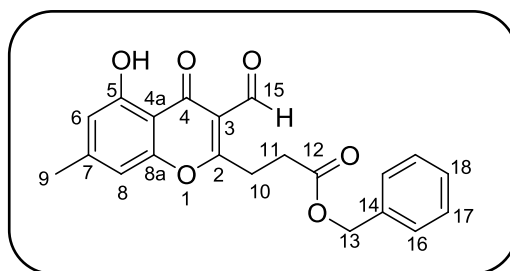
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.38 (s, 3H, H-9), 2.86 (m, 2H, H-11), 3.12 (m, 2H, H-10), 3.74 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz, H-19), 3.91 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, H-19), 4.82 (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz, H-18), 5.13 (s, 2H, H-13), 6.58 (s, 1H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-6), 7.31 (m, 5H, H-15, H-16, H-17), 12.03 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.58 (C-9), 26.67 (C-10), 31.01 (C-11), 65.53 (C-19), 67.07 (C-13), 70.53 (C-18), 107.19 (C-8), 108.19 (C-4a), 112.46 (C-6), 117.66 (C-3), 128.58 (C-15), 128.63 (C-17), 128.73 (C-16), 135.48 (C-14), 148.02 (C-7), 156.07 (C-8a), 160.37 (C-5), 165.94 (C-2), 171.70 (C-12), 183.77 (C-4).

### 7.2.39 2-(2-Benzyloxycarbonyl-ethyl)-3-(formyl)-5-hydroxy-7-methylchromon



Syntheseführung:

67 mg (0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Benzyloxycarbonyl-ethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon wurden in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 183.4 mg (0.41 mmol, 2.4 Äquiv.) Blei(IV)-acetat versetzt. Anschließend wurde so lange bei 22 °C gerührt, bis kein Edukt mehr im DC zu erkennen war. Die Reaktionslösung wurde mit 10 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung der Substanz war nicht notwendig.

Referenz im Laborjournal:

CWI-393

Ausbeute:

64 mg (0.17 mmol, quantitativ)

Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>
Molmasse:	366.36 g/mol
Schmelzpunkt:	104.3 °C
MS (FD):	366.1 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 389.1008 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 389.1001 ([M+Na] <sup>+</sup> )

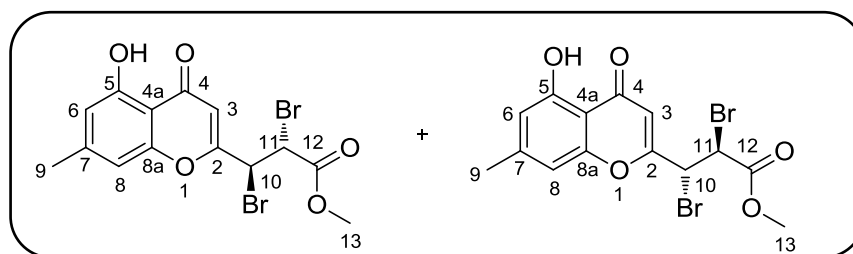
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 2.38 (s, 3H, H-9), 2.83 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, H-11), 3.50 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, H-10), 5.12 (s, 2H, H-13), 6.56 (s, 1H, H-8), 6.64 (s, 1H, H-6), 10.43 (s, 1H, H-15), 12.07 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 22.54 (C-9), 28.23 (C-10), 30.46 (C-11), 66.88 (C-13), 107.76 (C-8), 108.29 (C-4a), 113.65 (C-6), 115.74 (C-3), 128.48 (C-16), 128.51 (C-18), 128.64 (C-17), 135.54 (C-14), 148.61 (C-7), 155.51 (C-8a), 160.72 (C-5), 171.38 (C-12), 175.68 (C-2), 182.35 (C-4), 189.42 (C-15).

#### 7.2.40 *trans*-2-(1,2-Dibrom-2-methoxycarbonyl-ethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon (**148**)



Syntheseführung:

23 mg (0.09 mmol, 1.0 Äquiv.) (*E*)-5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-7-methylchromon wurden bei 0 °C in 0.66 mL TFA und 0.66 mL TFAA gelöst und mit 32 mg (0.4 mmol, 4.4 Äquiv.) Natriumacetat versetzt. Anschließend wurden 28.3 mg (0.177 mmol,



2.0 Äquiv.) Brom der Lösung hinzugegeben. Nach 24-stündigem Rühren bei 22 °C wurden der Reaktionslösung 5 mL einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung hinzugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf 10 mL dest. Wasser gegeben und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 10 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 5:1 (v/v) gereinigt. Die Verbindung liegt als Racemat vor.

Referenz im Laborjournal:	CWI-416
Ausbeute:	14 mg (0.03 mmol, 37%)
Habitus:	gelber Feststoff
Summenformel:	$C_{14}H_{12}Br_2O_5$
Molmasse:	420.05 g/mol
Schmelzpunkt:	152.2 °C
MS (FD):	m/z = 418.0 (28.4%, $[C_{14}H_{12}^{79}Br_2O_5]^+$ ), 420.0 (100%, $[C_{14}H_{12}^{79}Br^{81}BrO_5]^+$ ), 422.0 (15.6%, $[C_{14}H_{12}^{81}Br_2O_5]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 418.9138 ( $[C_{14}H_{13}^{79}Br_2O_5]^+ \equiv [M+H]^+$ ) berechnet: 418.9130 ( $[C_{14}H_{13}^{79}Br_2O_5]^+ \equiv [M+H]^+$ )

In der HR-Masse (HRESI(+)), konnte im Gegensatz zu der FD-Masse, das typische Isotopenmuster für zwei Brom-Atome im Molekül von 50:100:50 beobachtet werden.

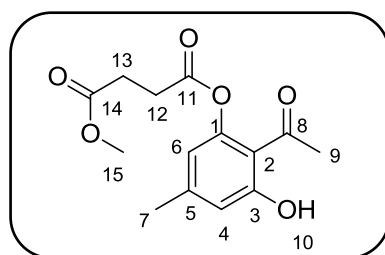
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.42 (s, 3H, H-9), 3.91 (s, 1H, H-13), 4.89 (d, 1H,  $^3J = 11.5$  Hz, H-11), 5.11 (d, 1H,  $^3J = 11.5$  Hz, H-10), 6.33 (s, 1H, H-3), 6.67 (s, 1H, H-8), 6.79 (s, 1H, H-6), 12.08 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 22.62 (C-9), 41.65 (C-11), 44.88 (C-10), 53.98 (C-13), 107.75 (C-8), 109.03 (C-4a), 110.93 (C-3), 113.06 (C-6), 148.36 (C-7), 156.33 (C-8a), 160.55 (C-5), 161.52 (C-2), 167.32 (C-12), 182.71 (C-4).

#### 7.2.41 Bernsteinsäure-(2-acetyl-3-hydroxy-5-methylphenyl)-methylester (**92**)



Syntheseführung:

500 mg (3.01 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon wurden in 150 mL Acetonitril gelöst und mit 540 mg (3.9 mmol, 1.3 Äquiv.) Kaliumcarbonat versetzt. Bei 65 °C wurden langsam 0.4 mL (3.01 mmol, 1.0 Äquiv.) Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester, gelöst in 5 mL Acetonitril, hinzu getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Lösung für weitere 1.5 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Nach Abkühlung wurde die Reaktionslösung mit 150 mL dest. Wasser versetzt, mit 2N HCl-Lösung angesäuert und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 3:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-443
Ausbeute:	750 mg (2.6 mmol, 90%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6$
Molmasse:	280.27 g/mol

Schmelzpunkt:	75.4 °C
R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 3:1):	0.40
R <sub>t</sub> (HPLC Methode "Analytisch 5"):	22.2 min
MS (FD):	280.2 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 303.0854 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 303.0845 ([M+Na] <sup>+</sup> )

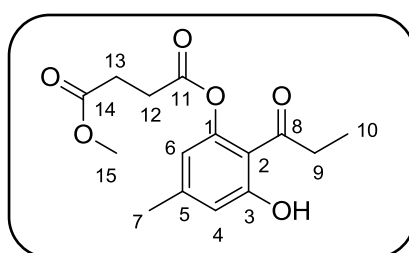
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 2.24 (s, 3H, H-7), 2.56 (s, 3H, H-9), 2.70 (m, 2H, H-12), 2.87 (m, 2H, H-13), 3.66 (s, 3H, H-15), 6.36 (s, 1H, H-4), 6.61 (s, 1H, H-6), 12.77 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 21.69 (C-7), 28.39 (C-12), 29.57 (C-13), 31.92 (C-9), 51.95 (C-15), 111.88 (C-2), 114.89 (C-4), 116.34 (C-6), 147.26 (C-5), 150.93 (C-3), 163.78 (C-1), 170.69 (C-11), 172.38 (C-14), 202.67 (C-8).

### 7.2.42 Bernsteinsäure-(2-propionyl-3-hydroxy-5-methylphenyl)-methylester (93)



Syntheseführung:

1 g (5.5 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methylpropiophenon wurden in 150 mL Acetonitril gelöst und mit 997 mg (7.2 mmol, 1.3 Äquiv.) Kaliumcarbonat versetzt. Bei 65 °C wurden langsam 0.7 mL (5.5 mmol, 1.0 Äquiv.) Bernsteinsäurechlorid-methylhalbester, gelöst in 5 mL Acetonitril, zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Lösung für weitere 1.5 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Nach Abkühlung wurde die Reaktionslösung mit 150 mL dest. Wasser versetzt, mit 2N HCl-Lösung angesäuert und

dreimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 3:1 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-456
Ausbeute:	1.3 g (4.6 mmol, 83%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{15}H_{18}O_6$
Molmasse:	294.3 g/mol
Schmelzpunkt:	89.6 °C
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 3:1):	0.32
$R_t$ (HPLC Methode "Analytisch 5"):	22.2 min
MS (FD):	294.1 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 317.1012 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 317.1001 ([M+Na] <sup>+</sup> )

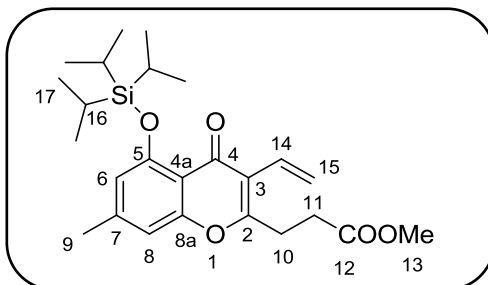
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 1.19 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, H-10), 2.31 (s, 3H, H-7), 2.77 (m, 2H, H-12), 2.95 (m, 4H, H-9, H-13), 3.73 (s, 3H, H-15), 6.41 (s, 1H, H-4), 6.69 (s, 1H, H-6), 12.88 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.35 (C-10), 21.95 (C-7), 28.71 (C-12), 29.89 (C-13), 36.92 (C-9), 52.24 (C-15), 111.90 (C-2), 115.12 (C-4), 116.74 (C-6), 146.99 (C-5), 150.94 (C-3), 163.98 (C-1), 170.84 (C-11), 172.49 (C-14), 205.80 (C-8).

## 7.2.43 2-(2-Methoxycarbonylethyl)-7-methyl-5-(tris(1-methylethyl)silyl)oxy-3-vinylchromon



## Syntheseführung:

50 mg (0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methyl-3-vinylchromon, 14 mg (0.17 mmol, 1.0 Äquiv.) *N*-Methylimidazol und 0.06 mL (0.30 mmol, 1.7 Äquiv.) TIPSCl wurden in 1.5 mL getrocknetem Dichlormethan gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde so lange bei der oben genannten Temperatur gerührt, bis durch DC-Kontrolle kein Edukt mehr festgestellt werden konnte. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 10 mL dest. Wasser und 500 mg Zitronensäure versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 7 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde nicht weiter gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-VCO-002
Ausbeute:	75 mg (0.17 mmol, quant.)
Habitus:	ölige, rötliche Flüssigkeit
Summenformel:	$C_{25}H_{35}O_5Si$
Molmasse:	444.64 g/mol
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	18.3 min
MS (FD):	157.2 (0.6%, $[C_9H_{21}Si]^+$ ), 174.3 (100%, $[M-C_6H_{10}O_2]^+$ ), 288.1 (20.3%, $[M-TIPS]^+$ ), 401.2 (15.7%, $[M-C_3H_7]^+$ ), 445.3 (6%, $[M+H]^+$ ).

MS (HRESI(+)): gefunden: 445.2411 ( $[M+H]^+$ )  
 berechnet: 445.2410 ( $[M+H]^+$ )

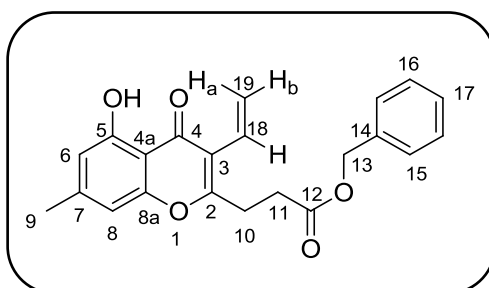
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 1.12 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 18H, H-17), 1.37 (hept,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H, H-16), 2.32 (s, 3H, H-9), 2.71 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H, H-11), 3.06 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H, H-10), 3.68 (s, 3H, H-13), 5.48 (dd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^2J = 2.0$  Hz, 1H, H-15), 5.69 (dd,  $^3J = 17.7$  Hz,  $^2J = 2.0$  Hz, 1H, H-15), 6.49 (s, 1H, H-8), 6.56 (dd,  $^3J = 17.7$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H, H-14), 6.67 (s, 1H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 13.34 (C-16), 18.10 (C-17), 21.88 (C-9), 27.11 (C-10), 31.28 (C-11), 51.98 (C-13), 109.81 (C-6), 113.68 (C-8a), 116.63 (C-8), 120.38 (C-15), 120.52 (C-3), 128.38 (C-14), 143.92 (C-7), 156.11 (C-4a), 157.33 (C-5), 160.85 (C-2), 172.58 (C-12), 176.19 (C-4).

#### 7.2.44 2-(2-Benzoyloxyethyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon (133)



Syntheseführung:

1.4 g (5.1 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Carboxyethyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 150 mL Dioxan gelöst und mit 1.96 g (10.2 mmol, 2.0 Äquiv.) EDC, 1.56 g (12.7 mmol, 2.5 Äquiv.) DMAP und mit 2.96 g (7.6 mmol, 1.5 Äquiv.) Benzylalkohol versetzt. Anschließend wurde bei 22 °C so lange gerührt, bis kein Edukt mehr im DC zu erkennen war. Die Reaktionslösung wurde mit 250 mL Wasser versetzt und mit 2N HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Anschließend wurde dreimal mit je 75 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde

säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 1:9 (v/v) an Kieselgel gereinigt.

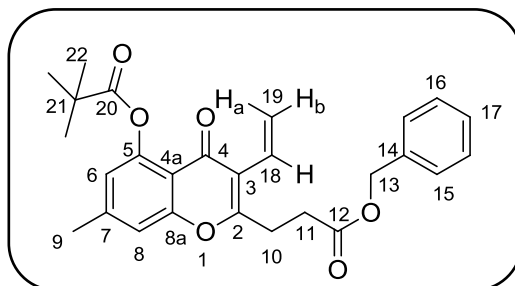
Referenz im Laborjournal:	CWI-447
Ausbeute:	1.45 g (4 mmol, 80%)
Habitus:	ölige Flüssigkeit
Summenformel:	$C_{22}H_{18}O_5$
Molmasse:	364.39 g/mol
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	18.6 min
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 9:1):	0.30
MS (FD):	364.2 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 365.1384 ([M+H] <sup>+</sup> ) berechnet: 365.1389 ([M+H] <sup>+</sup> )

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 2.34 (s, 3H, H-9), 2.82 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, H-11), 3.15 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H, H-10), 5.14 (s, 2H, H-13), 5.57 (dd, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, <sup>2</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-19<sub>b</sub>), 5.99 (dd, <sup>3</sup>J = 17.7 Hz, <sup>2</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-19<sub>a</sub>), 6.48 (dd, <sup>3</sup>J = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H, H-18), 6.52 (s, 1H, H-8), 6.55 (s, 1H, H-6), 7.32 (s, 5H, H-15, H-16, H-17), 12.59 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 22.36 (C-9), 27.30 (C-10), 31.03 (C-11), 66.78 (C-13), 106.87 (C-8), 108.05 (C-4a), 111.93 (C-6), 117.76 (C-3), 121.71 (C-19), 126.22 (C-18), 128.38 (C-16), 128.44 (C-17), 128.59 (C-15), 135.53 (C-14), 146.95 (C-7), 155.50 (C-8a), 160.60 (C-5), 164.83 (C-2), 171.52 (C-12), 181.82 (C-4).

7.2.45 2-(2-Benzyloxycarbonylethyl)-7-methyl-5-pivaloyloxy-3-vinylchromon (**134**)

## Syntheseführung:

1.45 g (4.0 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Benzyloxycarbonylethyl)-5-hydroxy-7-methyl-3-vinylchromon wurden in 30 mL getrocknetem Pyridin gelöst. Anschließend wurde 1 mL (8.0 mmol, 2.0 Äquiv.) Pivaloylsäurechlorid bei 22 °C hinzugegeben. Nach 5 Tagen wurden zu der Reaktionslösung 120 mL dest. Wasser hinzugegeben und mit 2N HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 3 eingestellt. Die wässrige Phase wurde viermal mit je 70 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat/Cyclohexan im Verhältnis 1:9 (v/v) an Kieselgel gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als zweite Fraktion. Mit der ersten Fraktion konnte nicht umgesetztes Edukt zurückgewonnen werden.

Referenz im Laborjournal:	CWI-448
Ausbeute:	0.97 g (2.2 mmol, 55%)
Habitus:	ölige, rötliche Flüssigkeit
Summenformel:	$C_{27}H_{28}O_6$
Molmasse:	448.50 g/mol
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	21.7 min
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 9:1):	0.20
MS (FD):	448.3 (100%, [M] <sup>+</sup> )



MS (HRESI(+)): gefunden: 471.1798 ( $[M+Na]^+$ )  
 berechnet: 471.1784 ( $[M+Na]^+$ )

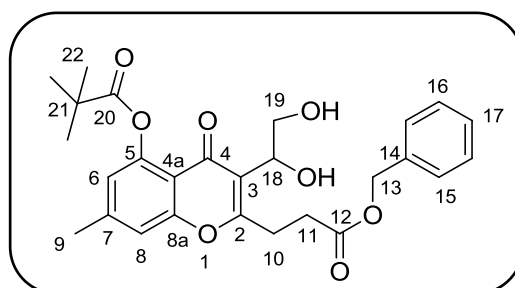
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 1.44 (s, 9H, H-22), 2.40 (s, 3H, H-9), 2.79 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, H-11), 3.14 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, H-10), 5.15 (s, 2H, H-13), 5.52 (d,  $^3J = 11.5$ , 1H, H-19<sub>b</sub>), 5.78 (d,  $^3J = 17.7$  Hz, 1H, H-19<sub>a</sub>), 6.51 (dd,  $^3J = 17.7$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H, H-18), 6.73 (s, 1H, H-8), 6.96 (s, 1H, H-6), 7.34 (s, 5H, H-15, H-16, H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 21.77 (C-9), 27.24 (C-10), 27.43 (C-22), 31.43 (C-11), 38.68 (C-21), 66.88 (C-13), 114.59 (C-4a), 115.55 (C-6), 120.29 (C-8), 120.49 (C-3), 121.38 (C-19), 127.70 (C-18), 128.52 (C-17), 128.53 (C-16), 128.73 (C-15), 135.68 (C-14), 144.53 (C-8a), 149.71 (C-7), 156.66 (C-5), 162.17 (C-2), 175.47 (C-20), 177.30 (C-12), 185.14 (C-4).

#### 7.2.46 ( $\pm$ )-2-(2-Benzoyloxycarbonylethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-7-methyl-5-pivaloyloxy-3-vinylchromon (**135**)



Syntheseführung:

1.0 g (2.2 mmol, 1.0 Äquiv.) 2-(2-Benzoyloxycarbonylethyl)-7-methyl-5-pivaloyloxy-3-vinylchromon wurden in 50 mL des Lösungsmittelgemisches THF/Wasser im Verhältnis 9:1 (v/v) gelöst. Anschließend wurden 0.3 mL einer 2.5%igen  $\text{OsO}_4$ -Lösung (gelöst in *tert*-Butanol) und 773 mg *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) (6.6 mmol, 3.0 Äquiv.) hinzugegeben. Die Lösung wurde 48 Stunden bei 22 °C gerührt. Danach wurden 30 mL einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde die Lösung dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde

säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 1:1.5 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als zweite Fraktion.

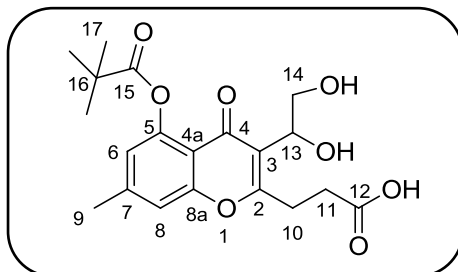
Referenz im Laborjournal:	CWI-450
Ausbeute:	0.83 g (1.7 mmol, 78%)
Habitus:	ölige, leicht gelbliche Flüssigkeit
Summenformel:	$C_{27}H_{30}O_8$
Molmasse:	482.50 g/mol
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 1:1,5):	0.39
MS (FD):	$m/z = 483.2$ (100%, $[M+H]^+$ ), $451.2$ (33%, $[M-CH_2OH]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 505.1824 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 505.1838 ( $[M+Na]^+$ )

$^1H$ -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 1.41 (s, 9H, H-22), 2.41 (s, 3H, H-9), 2.82 (q,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, H-11), 3.08 (td,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^5J = 4.2$  Hz, 2H, H-10), 3.66 (dd,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H, H-19), 3.83 (dd,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, H-19), 4.72 (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H, H-18), 5.13 (s, 2H, H-13), 6.76 (s, 1H, H-8), 6.97 (s, 1H, H-6), 7.33 (s, 5H, H-15, H-16, H-17).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 21.84 (C-9), 26.28 (C-10), 27.36 (C-22), 31.08 (C-11), 39.15 (C-21), 65.44 (C-19), 66.95 (C-13), 70.83 (C-18), 114.38 (C-4a), 115.48 (C-6), 119.17 (C-3), 120.64 (C-8), 128.53 (C-17), 128.55 (C-16), 128.70 (C-15), 135.54 (C-14), 145.42 (C-8a), 149.47 (C-7), 156.87 (C-5), 163.57 (C-2), 171.65 (C-12), 177.11 (C-20), 178.30 (C-4).

7.2.47 ( $\pm$ )-2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-7-methyl-5-pivaloyloxchromon (**136**)

## Syntheseführung:

0.83 g (1.72 mmol, 1.0 Äquiv.) ( $\pm$ )-2-(2-Benzoyloxycarbonyl)ethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-7-methyl-5-pivaloyloxchromon wurden in 20 mL THF gelöst, in eine Schüttelente überführt und mit 7 mg Pd/C (Pd-Gehalt: 10%, Wassergehalt: 52.5%) als Katalysator versetzt. Anschließend wurde ein Hydrierballon mit Wasserstoff gefüllt und auf die Apparatur gesetzt, welche zuvor evakuiert und mit Wasserstoff geflutet wurde. Die Apparatur wurde 48 Stunden lang bei 22 °C geschwenkt. Nachdem kein Edukt mehr im DC zu erkennen war, wurde der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand konnte ohne weitere Aufreinigung verwendet werden.

Referenz im Laborjournal:	CWI-452
Ausbeute:	0.67 g (1.72 mmol, quantitativ)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{20}H_{24}O_8$
Molmasse:	392.40 g/mol
$R_t$ (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	18.1 min
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 143.2 °C
MS (FD):	393.1 (100%, $[M+H]^+$ ),
MS (HRESI(+)):	gefunden: 415.1367 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 415.1369 ( $[M+Na]^+$ )

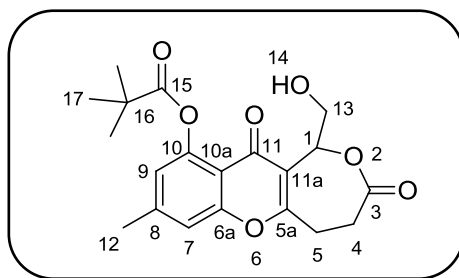
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 1.34 (s, 9H, H-22), 2.41 (s, 3H, H-9), 2.64 (m, 2H, H-11), 3.09 (m, 1H, H-10), 3.21 (m, 1H, H-10), 3.39 (m, 1H, H-14), 3.47 (m, 1H, H-14), 4.95 (dd,  $^3J = 7.0$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H, H-13), 6.90 (s, 1H, H-8), 7.28 (s, 1H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 20.99 (C-9), 26.98 (C-17), 27.09 (C-10), 31.42 (C-11), 38.41 (C-16), 64.38 (C-14), 66.38 (C-13), 113.37 (C-4a), 115.53 (C-6), 119.97 (C-8), 121.22 (C-3), 144.88 (C-8a), 148.73 (C-7), 156.42 (C-5), 165.09 (C-2), 173.40 (C-12), 175.16 (C-15), 175.89 (C-4).

### 7.2.48 ( $\pm$ )-1*H*-4,5-Dihydro-1-(hydroxymethyl)-8-methyl-10-pivaloyl-oxepino[4,3-*b*]chromen-3,11-dion (**132**)



Syntheseführung:

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden 100 mg (0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) ( $\pm$ )-2-(2-Carboxyethyl)-3-(1,2-dihydroxyethyl)-7-methyl-5-pivaloyloxchromon in 80 mL Dioxan unter Argon-Atmosphäre gelöst. Nach vollständigem Lösen der Substanz wurden 122 mg (0.6 mmol, 2.5 Äquiv.) EDC und 85 mg (0.75 mmol, 3.0 Äquiv.) DMAP hinzugegeben. Anschließend wurde für 12 Stunden bei 22 °C gerührt. Die Lösung wurde mit 2N HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 4 eingestellt und viermal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung der Verbindung war nicht notwendig.

Referenz im Laborjournal:

CWI-453

Ausbeute:

75 mg (0.2 mmol, 80%)

Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub>
Molmasse:	374.38 g/mol
Schmelzpunkt:	153.8 °C
R <sub>t</sub> (HPLC Methode "Analytisch 5"):	21.5 min
MS (FD):	m/z = 374.1 (100%, [M] <sup>+</sup> )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 397.1248 ([M+Na] <sup>+</sup> ) berechnet: 397.1263 ([M+Na] <sup>+</sup> )

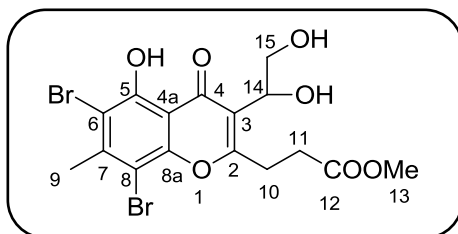
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 1.35 (s, 9H, H-17), 2.43 (s, 3H, H-12), 2.72 (m, 1H, H-4), 2.95 (m, 1H, H-5), 3.22 (m, 1H, H-4), 3.50 (m, 1H, H-5), 3.65 (m, 1H, H-13), 3.94 (m, 1H, H-13), 5.38 (t, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz, 1H, H-14), 5.51 (dd, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>3</sup>J = 3,4 Hz, 1H, H-1), 6.96 (s, 1H, H-7), 7.34 (s, 1H, H-9).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):

δ [ppm] = 21.06 (C-12), 26.95 (C-17), 27.04 (C-5), 31.06 (C-4), 38.44 (C-16), 62.84 (C-13), 74.74 (C-1), 112.89 (C-10a), 115.55 (C-9), 116.97 (C-11a), 120.38 (C-7), 145.71 (C-6a), 148.69 (C-8), 155.99 (C-10), 164.17 (C-5a), 172.34 (C-3), 173.90 (C-11), 175.89 (C-15).

#### 7.2.49 (±)-6,8-Dibrom-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylchromon (**138**)



Syntheseführung:

100 mg (0.3 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylchromon wurden in 5 mL Essigsäure gelöst, mit 138 mg (0.7 mmol, 2.5 Äquiv.) *N*-Bromsuccinimid versetzt und bei 22 °C gerührt bis kein Edukt mehr im DC zu

erkennen war. Anschließend wurden 5 mL einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde die Lösung dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat in Verhältnis 1:1.5 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-457
Ausbeute:	115 mg (0.24 mmol, 80%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{16}H_{16}Br_2O_7$
Molmasse:	480.10 g/mol
Schmelzpunkt:	95.4 °C
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 1:1):	0.10
MS (FD):	$m/z = 477.9$ (50%, $[C_{16}H_{16}^{79}Br_2O_7]^+$ ), 479.9 (100%, $[C_{16}H_{16}^{79}Br^{81}BrO_7]^+$ ), 481.9 (45%, $[C_{16}H_{16}^{81}Br_2O_7]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 500.9154 ( $[C_{16}H_{16}^{79}Br_2O_7Na]^+$ ) berechnet: 500.9160 ( $[C_{16}H_{16}^{79}Br_2O_7Na]^+$ )

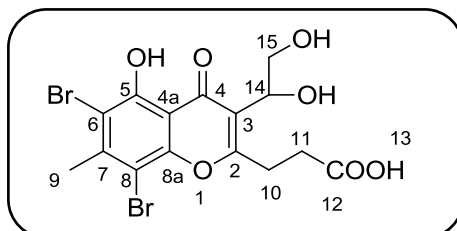
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 2.66 (s, 3H, H-9), 2.92 (m, 2H, H-11), 3.26 (m, 2H, H-10), 3.68 (s, 3H, H-13), 3.79 (m, 1H, H-15), 3.91 (m, 1H, H-15), 4.97 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1H, H-14), 13.04 (s, 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 24.88 (C-9), 26.90 (C-10), 30.37 (C-11), 52.31 (C-13), 65.13 (C-15), 69.54 (C-14), 101.34 (C-8), 107.48 (C-6), 108.84 (C-4a), 118.38 (C-3), 146.00 (C-7), 150.96 (C-8a), 155.89 (C-5), 167.49 (C-2), 172.65 (C-12), 182.50 (C-4).

7.2.50 ( $\pm$ )-2-(2-Carboxyethyl)-6,8-dibrom-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-7-methylchromon (**139**)

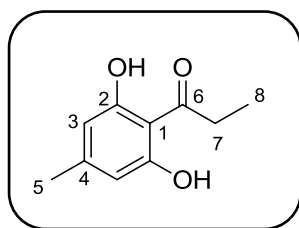


Syntheseführung:

1.57 g (3.27 mmol, 1.0 Äquiv.) ( $\pm$ )-6,8-Dibrom-3-(1,2-dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-7-methylchromon wurden in 80 mL THF gelöst und mit 6 mL 2N HCl-Lösung versetzt. Anschließend wurde so lange bei 66 °C gerührt bis kein Edukt mehr im DC zu erkennen war. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 120 mL dest. Wasser gegeben und dreimal mit je 70 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 35 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde nicht weiter aufgereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-462
Ausbeute:	1.0 g (2 mmol, 66%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{15}H_{14}Br_2O_7$
Molmasse:	466.07 g/mol
$R_t$ (HPLC, Methode "Analytisch 5"):	18.9 min
Schmelzpunkt:	Zersetzung ab 207.8 °C
MS (ESI(+)):	$m/z = 486.9$ (50%, $[C_{15}H_{14}^{79}Br_2O_7Na]^+$ ), $488.9$ (100%, $[C_{15}H_{14}^{79}Br^{81}BrO_7Na]^+$ ), $490.9$ (50%, $[C_{15}H_{14}^{81}Br_2O_7Na]^+$ )

MS (HRESI(+)):

gefunden: 464.9191 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}_2\text{O}_7]^+$ )berechnet: 464.9185 ( $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}_2\text{O}_7]^+$ ) $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): $\delta$  [ppm] = 2.60 (s, 3H, H-9), 2.74 (t,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H, H-11), 3.27 (m, 1H, H-10), 3.39 (m, 1H, H-10), 3.55 (m, 2H, H-15), 4.83 (bs, 1H, -OH), 5.04 (t,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H, H-14), 5.49 (bs, 1H, -OH), 12.40 (bs, 1H, H-13), 13.61 (s, 1H, Ar-OH). $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $d_6$ -DMSO): $\delta$  [ppm] = 24.42 (C-9), 27.48 (C-10), 30.90 (C-11), 64.18 (C-15), 65.87 (C-14), 100.73 (C-8), 105.87 (C-6), 108.20 (C-4a), 120.12 (C-3), 144.42 (C-7), 150.73 (C-8a), 155.51 (C-5), 168.93 (C-2), 173.13 (C-12), 181.02 (C-4).7.2.51 2,6-Dihydroxy-4-methylpropiophenon (**91**)

Syntheseführung:

4 g (0.03 mol, 1.0 Äquiv.) Orcinol und 12.9 g (0.09 mol, 3.0 Äquiv.) Aluminiumchlorid wurden in 40 mL Chlorbenzol unter Argon-Atmosphäre suspendiert und auf 40 °C erhitzt. Anschließend wurde langsam Propionsäurechlorid hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Temperatur für 1 Stunde auf 70 °C erhöht und anschließend 12 Stunden bei 22 °C gerührt. Nach vollendeter Reaktion wurde die Lösung auf ein Gemisch aus Eis und 30%iger Schwefelsäure gegeben, 45 Minuten gerührt und dann dreimal mit je 80 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 80 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde aus 70 mL Toluol bei 110 °C umkristallisiert.

Referenz im Laborjournal:

CWI-004



Ausbeute:	4.9 g, (0.026 mol, 85 %)
Habitus:	gelbe, nadelförmige Kristalle
Summenformel:	$C_{10}H_{12}O_3$
Schmelzpunkt:	119.0 °C (Toluol)
Molmasse:	180.20 g/mol
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	10.49 min
$R_t$ (HPLC Methode "Analytisch 5"):	21.4 min
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 5:1):	0.31
MS (FD):	180.1 (100%, [M] <sup>+</sup> )

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

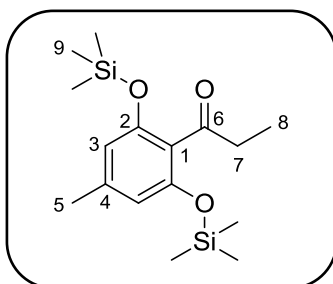
$\delta$  [ppm] = 1.18 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, H-8), 2.24 (s, 3H, H-5), 3.13 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, H-7), 6.21 (s, 2 × 1H, H-3), 9.41 (s, 2 × 1H, Ar-OH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 8.60 (C-8), 21.92 (C-5), 37.91 (C-7), 107.96 (C-1), 109.29 (C-3), 147.75 (C-4), 161.25 (C-2), 208.22 (C-6).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[121]</sup>

## 7.2.52 2,6-Bis(trimethylsilyloxy)-4-methylpropiophenon



Syntheseführung:<sup>[120]</sup>

2 g (0.01 mol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methylpropiophenon wurden mit 4.8 mL (0.02 mol, 2.0 Äquiv.) HMDS und 0.04 mL TMSCl versetzt und auf 140 °C erhitzt. Nach 6 Stunden wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-005
Ausbeute:	3.5 g (0.01 mmol, quantitativ)
Habitus:	gelbbraunes Öl
Summenformel:	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> Si <sub>2</sub>
Molmasse:	324.56 g/mol
R <sub>t</sub> (GC, Methode "Hart"):	10.09 min

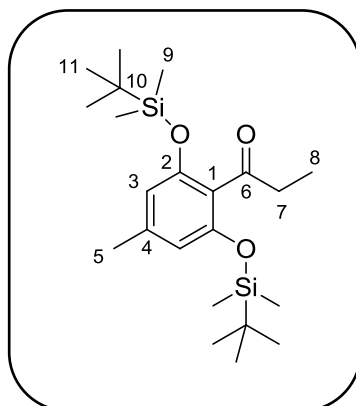
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 0.22 (s, 2 × 9H, H-9), 1.10 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H, H-8), 2.24 (s, 3H, H-5), 2.70 (q, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, H-7), 6.25 (s, 2 × 1H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 0.45 (C-9), 8.04 (C-8), 21.72 (C-5), 37.81 (C-7), 113.65 (C-3), 124.21 (C-1), 140.28 (C-4), 152.72 (C-2), 205.74 (C-6).

## 7.2.53 2,6-Bis((1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy)-4-methylpropiophenon



## Syntheseführung:

2 g (0.01 mol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methylpropiophenon wurden in 20 mL getrocknetem DMF gelöst. Anschließend wurden 3.6 g (0.02 mol, 2.0 Äquiv.) TBDMSCl und 3.3 g (0.04 mol, 4.0 Äquiv.) Imidazol hinzugegeben. Die Lösung wurde für 36 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung auf 100 mL dest. Wasser gegeben und dreimal mit je 70 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-011
Ausbeute:	4.42 g (0.01 mol, quantitativ)
Habitus:	gelbbraunes Öl
Summenformel:	$C_{22}H_{40}O_3Si_2$
Molmasse:	408.72 g/mol
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	13.29 min

 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):

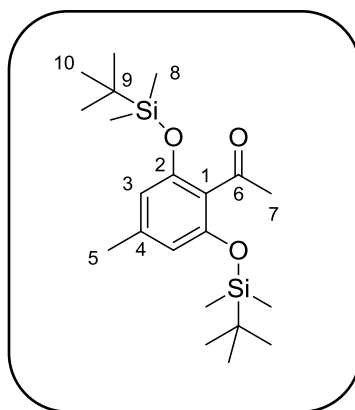
$\delta$  [ppm] = 0.19 (s,  $2 \times 6H$ , H-9), 0.92 (s,  $2 \times 9H$ , H-11), 1.10 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H, H-8), 2.23 (s, 3H, H-5), 2.74 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H, H-7), 6.24 (s,  $2 \times 1H$ , H-3).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = -4.21 (C9-), 7.5 (C-8), 18.16 (C-10), 21.80 (C-5), 25.70 (C-11), 38.26 (C-7), 112.95 (C-3), 123.99 (C-1), 139.86 (C-4), 152.63 (C-2), 205.75 (C-6).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[227]</sup>

### 7.2.54 2,6-Bis((1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy)-4-methylacetophenon



Syntheseführung:

6 g (0.04 mol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon wurden in 60 mL getrocknetem DMF gelöst. Anschließend wurden 13.6 g (0.09 mol, 2.5 Äquiv.) TBDMSCl und 12.3 g (0.18 mol, 4.5 Äquiv.) Imidazol hinzugegeben. Die Lösung wurde für 36 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung auf 150 mL dest. Wasser gegeben und dreimal mit je 90 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 40 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-015
Ausbeute:	15.4 g (0,04 mol, quantitativ)
Habitus:	gelbbraunes Öl
Summenformel:	$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2$
Molmasse:	394.7 g/mol

$R_t$  (GC, Methode "Hart"): 13.29 min

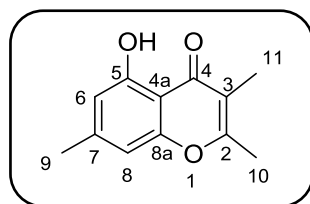
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 0.19 (s,  $2 \times 6\text{H}$ , H-8), 0.94 (s,  $2 \times 9\text{H}$ , H-10), 2.23 (s, 3H, H-5), 2.42 (s, 3H, H-7), 6.24 (s,  $2 \times 1\text{H}$ , H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = -4.19 (C-8), 18.20 (C-9), 21.81 (C-5), 25.73 (C-10), 32.66 (C-7), 113.15 (C-37), 124.12 (C-1), 140.18 (C-4), 152.68 (C-27), 202.86 (C-6).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[227]</sup>

7.2.55 5-Hydroxy-2,3,7-trimethylchromon (**101**)

## Syntheseführung:

3.0 g (16.65 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methylpropiophenon wurden in 100 mL Acetonitril gelöst und mit 6.44 g (46.61 mmol, 2.8 Äquiv.) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend wurde das Gemisch auf eine Temperatur von 65 °C erhitzt. 1.18 g (19.98 mmol, 0.90 Äquiv.) Essigsäurechlorid wurden in 20 mL Acetonitril gelöst und über einen Zeitraum von 7 Stunden dem Reaktionsgemisch hinzuge tropft. Nach vollständiger Zugabe des Essigsäurechlorids wurde die Temperatur für 1 Stunde auf 80 °C erhöht. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde das Kaliumcarbonat abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in 40 mL Eisessig und 4 mL 2N HCl-Lösung aufgenommen und für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 200 mL dest. Wasser gegeben und viermal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als zweite Fraktion.

Ausbeute:	1.8 g (8.81 mmol, 53%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>
Molmasse:	204.22 g/mol
Schmelzpunkt:	111.8 °C (Smp.: 109-110 °C (Ethanol) [229])
R <sub>t</sub> (GC, Methode "Hart"):	11.27 min
R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 9:1):	0.34

MS (FD):  $m/z = 204.3$  (100%,  $[M]^+$ )

MS (HRESI(+)): gefunden: 205.0874 ( $[M+H]^+$ )

berechnet: 205.0865 ( $[M+H]^+$ )

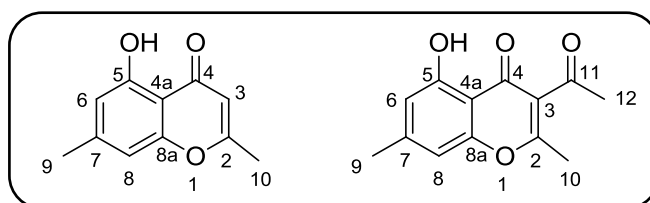
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 1.99 (s, 3H, H-11), 2.36 (s, 3H, H-10), 2.37 (s, 3H, H-9), 6.55 (s, 1H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-6), 12.88 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 9.32 (C-11), 18.69 (C-10), 22.46 (C-9), 107.02 (C-8), 107.80 (C-4a), 111.44 (C-6), 115.45 (C-3), 146.51 (C-7), 156.28 (C-5), 160.32 (C-8a), 163.09 (C-2), 182.68 (C-4).

### 7.2.56 5-Hydroxy-2,7-dimethylchromon (**82**) und 3-Acetyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchromon (**103**)



Syntheseweg über **Baker-Venkataraman-Umlagerung**:

10.0 g (60.16 mmol, 1.0 Äquiv.) 2,6-Dihydroxy-4-methylacetophenon wurden in 500 mL Acetonitril gelöst und mit 23.29 g (168.5 mmol, 2.8 Äquiv.) Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend wurde das Gemisch auf eine Temperatur von 65 °C erhitzt. 1.18 g (19.98 mmol, 0.90 Äquiv.) Essigsäurechlorid wurden in 100 mL Acetonitril gelöst und über einen Zeitraum von 7 Stunden dem Reaktionsgemisch hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe des Essigsäurechlorids wurde die Temperatur für 1 Stunde auf 80 °C erhöht. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde das Kaliumcarbonat abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in 100 mL Eisessig und 20 mL 2N HCl-Lösung aufgenommen und für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 22 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 200 mL dest. Wasser gegeben und viermal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dabei wurde ein Produktgemisch aus 5-Hydroxy-2,7-dimethylchromon

und 3-Acetyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchromon erhalten. 3-Acetyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchromon konnte durch Umkristallisation aus 150 mL Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 (v/v) bei einer Temperatur von 65 °C in Reinform erhalten werden. Die Fraktion um 5-Hydroxy-2,7-dimethylchromon wurde zur vollständigen Entfernung des 3-Acetyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchromons säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 9:1 (v/v) gereinigt. Das gewünschte Produkt eluierte als erste Fraktion.

#### Syntheseweg über **Aldol-Reaktion**:<sup>[120]</sup>

Unter Argon-Atmosphäre wurden 1.67 g (41.86 mmol, 1.3 Äquiv.) Natriumhydrid in 100 mL getrocknetem THF vorgelegt. Anschließend wurden innerhalb von 15 Minuten 10.0 g (32.2 mmol, 1.0 Äquiv.) 4-Methyl-2,6-bis(trimethylsilyloxy)acetophenon zugegeben. Bei einer Temperatur von 75 °C wurden anschließend 11.35 g (128.8 mmol, 4.0 Äquiv.) Ethylacetat, gelöst in 25 mL getrocknetem THF, über einen Zeitraum von 4 Stunden hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde für weitere 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach 12 Stunden bei 22 °C wurde überschüssiges Natriumhydrid durch die Zugabe von Methanol abgefangen. Die flüssige Phase wurde im Vakuum eingengt und der erhaltene Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, mit 20 mL konz. HCl-Lösung versetzt und für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die wässrige Phase von der organischen Phase getrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 9:1 (v/v) gereinigt.

#### **5-Hydroxy-2,7-dimethylchromon:**

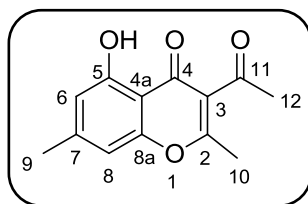
Referenz im Laborjournal:	CWI-BLI-003; CWI-BLI-009
Ausbeuten:	4.58 g (24.08 mmol, 40%) bei der <i>Baker-Venkataraman</i> -Umlagerung 2.46 g (12.93 mmol, 40%) bei der Aldol-Reaktion
Habitus:	farbloser Feststoff



Summenformel:	$C_{11}H_{10}O_3$
Molmasse:	190.19 g/ mol
$R_t$ (GC, Methode "Hart"):	10.55 min
$R_f$ (SiO <sub>2</sub> , Cy/EE 9:1):	0.23
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ):	
$\delta$ [ppm]	=2.34 (s, 3H, H-9), 2.36 (s, 3H, H-2), 6.23 (s, 1H, H-3), 6.58 (s, 1H, H-8), 6.77 (s, 1H, H-6), 12.51 (s, 1H, Ar-OH).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein. <sup>[120]</sup>

### 3-Acetyl-5-hydroxy-2,7-dimethylchromon:



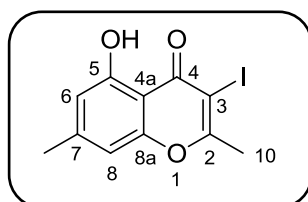
Referenz im Laborjournal:	CWI-BLI-003
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$C_{11}H_{10}O_3$
Molmasse:	232.23 g/ mol
Schmelzpunkt:	139.9 °C (Cyclohexan)
MS (FD):	$m/z = 232.0$ (100%, $[M]^+$ )
MS (HRESI(+)):	gefunden: 255.0624 ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 255.0633 ( $[M+Na]^+$ )
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ):	

$\delta$  [ppm] = 2.39 (s, 3H, H-9), 2.49 (s, 3H, H-10), 2.61 (s, 3H, H-12), 6.62 (s, 1H, H-8), 6.67 (s, 1H, H-6), 12.31 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 20.15 (C-10), 22.59 (C-9), 32.47 (C-12), 107.38 (C-6), 108.33 (C-4a), 112.91 (C-8), 122.15 (C-3), 147.94 (C-7), 155.56 (C-5), 160.72 (C-8a), 170.08 (C-2), 181.06 (C-4), 199.51 (C-11).

### 7.2.57 5-Hydroxy-3-iod-2,7-dimethylchromon (**83**)



Syntheseführung:

1.7 g (20.6 mmol, 4.3 Äquiv.) Natriumacetat wurden bei 0 °C in 35 mL Trifluoressigsäure und 35 mL Trifluoressigsäureanhydrid suspendiert und mit 0,9 g (4.7 mmol, 1.0 Äquiv.) 5-Hydroxy-2,7-dimethylchromon versetzt. Nach 30 Minuten bei 22 °C wurden 1.1 g (4.7 mmol, 1.0 Äquiv.) *N*-Iodsuccinimid hinzugegeben und 15 Stunden bei 22 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegeben und mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf einen pH-Wert von 5 eingestellt. Anschließend wurde die wässrige Lösung viermal mit je 90 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 40 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 95:5 (v/v) gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-278
Ausbeute:	1.2 g (3.76 mmol, 80%)
Habitus:	farbloser Feststoff
Summenformel:	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IO}_3$

Molmasse: 316.1 g/mol

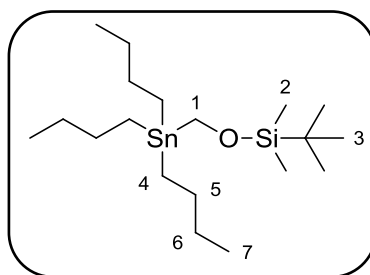
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Cy/EE 95:5): 0.3

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 2.38 (s, 3H, H-9), 2.70 (s, 3H, H-10), 6.65 (s, 1H, H-8), 6.68 (s, 1H, H-6), 12.06 (s, 1H, Ar-OH).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[18]</sup>

### 7.2.58 ((1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxymethyl)-tributylstannan (**112**)



Syntheseführung:<sup>[134]</sup>

2.4 mL (17.4 mmol, 1.05 Äquiv.) Diisopropylamin wurden in 20 mL getrocknetem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Eiskühlung wurden 6.6 mL (16.6 mmol, 1 Äquiv.) *n*-Butyllithium tropfenweise hinzugegeben und für weitere 30 Minuten bei 22 °C gerührt. Anschließend wurden 4.7 mL (18.3 mmol, 1.1 Äquiv.) Tributylstannan hinzugegeben und für weitere 45 Minuten gerührt. Danach wurden 0.5 g (16.6 mmol, 1 Äquiv.) Paraformaldehyd hinzugegeben und 2 Stunden bei 22 °C weiter gerührt. Durch die Zugabe von 100 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion abgebrochen und die Reaktionsmischung dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 3.1 g (20.1 mmol, 1.2 Äquiv.) TBDMSCl, 3.9 mL (30.2 mmol, 1.8 Äquiv.) Triethylamin sowie mit 87 mg (7.1 mmol, 0.4 Äquiv.) DMAP versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann für 12 Stunden bei 22 °C gerührt. Anschließend wurden 100 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung hinzugegeben und eine Phasentrennung vorgenommen. Die

wässrige Phase wurde noch dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan als Laufmittel gereinigt.

Referenz im Laborjournal:	CWI-MPA-012
Ausbeute:	2.9 g (6.6 mmol, 40%)
Habitus:	farblose Flüssigkeit
Summenformel:	$C_{19}H_{44}OSiSn$
Molmasse:	436.22 g/mol

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 0.02 (s, 6H, H-2), 0.87 (m, 9H, H-3), 0.88 (m, 15H, H-4, H-7), 1.15 (m, 6H, H-6), 1.51 (m, 6H, H-5), 3.89 (s, 2H, H-1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.<sup>[134]</sup>

### 7.2.59 Jones Reagenz

6.68 g Chromtrioxid wurden in 5.75 mL konzentrierter Schwefelsäure gelöst und in einem 20 mL Messkolben vorsichtig mit Wasser bis zur Markierung aufgefüllt.<sup>[176]</sup>

### 7.2.60 Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)

1.0 g (6 mmol, 1.0 Äquiv) Palladium(II)-chlorid und 7.34 g (30 mmol, 5.0 Äquiv.) Triphenylphosphin wurden unter Argon-Atmosphäre in einem 250 mL-Kolben vorgelegt und mit 70 mL absolutiertem DMSO überschichtet. Anschließend wurde die Suspension auf 140 °C erhitzt. Nach Erreichen der Temperatur wurde das Ölbad entfernt und weitere 15 Minuten gerührt. Danach wurden 1.1 mL (23 mmol, 3.8 Äquiv.) Hydrazinhydrat zügig hinzugegeben und die Lösung kurz mit einem Wasserbad gekühlt. Nach 4.5-stündigem

Rühren wurde mittels einer Umkehrfritte unter Inertgas-Atmosphäre abgesaugt. Der erhaltene Rückstand wurde zweimal mit je 20 mL getrocknetem Isopropanol und getrocknetem Diethylether gewaschen. Das orangene Pulver wurde unter Argon im Tiefkühlschrank gelagert.<sup>[229]</sup>

## 7.3 Strukturdaten zu den Röntgenstrukturanalysen der Einkristalle

### 7.3.1 Molekülstruktur von $(\pm)$ -3-(1,2-Dihydroxyethyl)-5-hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-7-methylchromon ( $(\pm)$ -73)

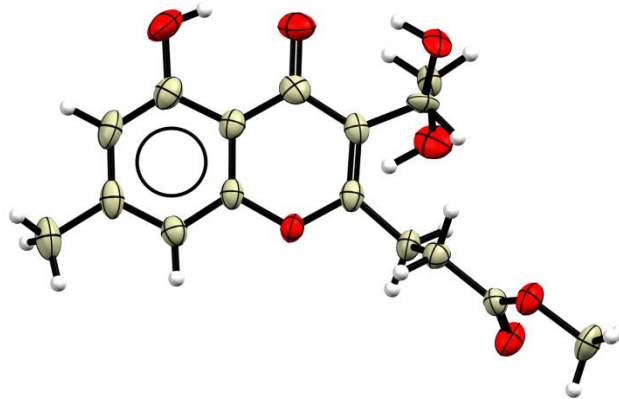


Abbildung 60: Molekülstruktur von Verbindung  $(\pm)$ -73, dargestellt ist nur das (*S*)-Enantiomer.

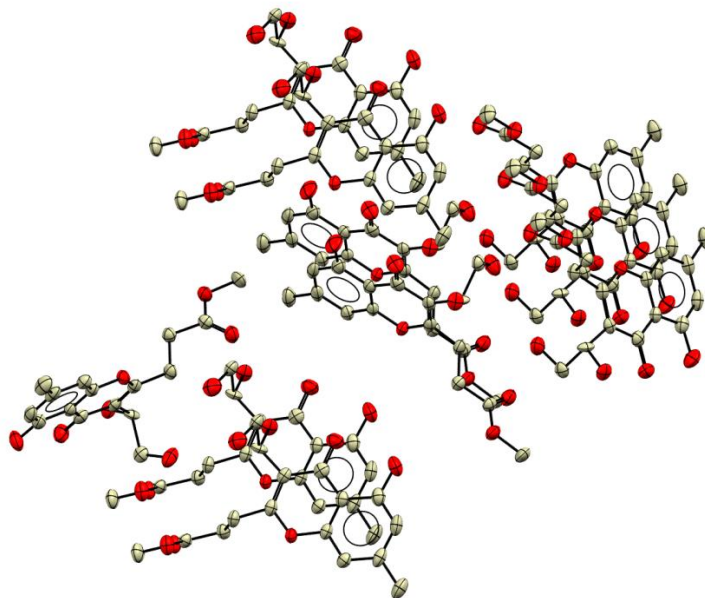


Abbildung 61: Packung von Verbindung  $(\pm)$ -73.

Der Kristall wurde durch Lösungsmitteldiffusion von Cyclohexan (2 mL) in eine Lösung von ( $\pm$ )-**73** (20 mg) in Dichlormethan (1.5 mL) bei einer Temperatur von 22 °C erhalten.

Summenformel:	$C_{16}H_{18}O_7$
Molgewicht:	322.30 mol <sup>-1</sup>
Raumgruppe:	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)
Absorption:	$\mu = 0.114 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße:	0.06 x 0.06 x 0.40 mm <sup>3</sup> farblose Nadel
Gitterkonstanten:	a = 5.0634(14)Å b = 12.636(3)Å c = 23.263(6)Å (berechnet aus 2046 Reflexen mit 2.4° < $\theta$ < 22.9°) V = 1488.4(7)Å <sup>3</sup> z = 4 F(000) = 680
Temperatur:	-100°C
Dichte:	$d_{\text{rön}} = 1.438 \text{ gcm}^{-3}$

#### Datensammlung

Diffraktometer:	SMART CCD
Strahlung:	Mo-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ:	$\omega$ scans
Scan – Breite:	0.5°
Meßbereich:	2° ≤ $\theta$ ≤ 28° -6 ≤ h ≤ 6-16 ≤ k ≤ 16-30 ≤ l ≤ 30
Reflexzahl:	gemessen: 14818, unabhängige: 3552 ( $R_{\text{int}}=0.0673$ ) beobachtete: 2395 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

#### Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung:	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung:	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 228 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.05*P)^2]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_c^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt (OH's lokalisiert) und reitend verfeinert, Nichtwasserstoff- atome anisotrop verfeinert.

Diskrepanzfaktor:	wR2 = 0.1086 (R1 = 0.0474 für beobachtete Reflexe, 0.0882 für alle Reflexe)
Fitgüte:	S = 1.016
Flack Parameter:	x = 2(1)
maximale Änderung der Parameter:	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese:	0.22, -0.19 eÅ <sup>-3</sup>

Die Verbindung liegt als Racemat im Kristall vor.

Die dazugehörigen Strukturdaten sind unter der Bezeichnung CWI-123 im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).



7.3.2 Molekülstruktur von ( $\pm$ )-1*H*-4,5-Dihydro-10-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-8-methyloxepino[4,3-*b*]chromen-3,11-dion (( $\pm$ )-**75**)

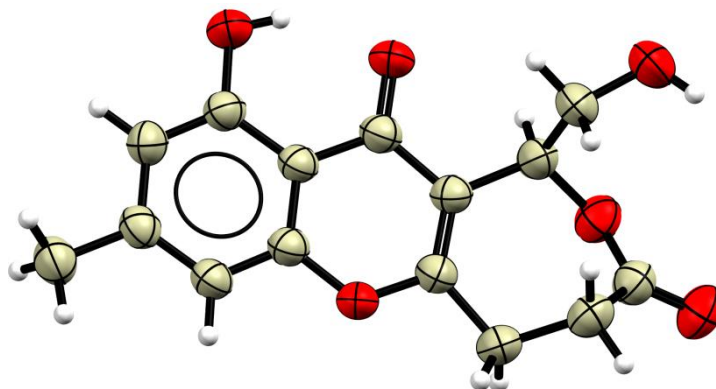


Abbildung 62: Molekülstruktur von Verbindung ( $\pm$ )-**75**, dargestellt ist nur das (*S*)-Enantiomer.

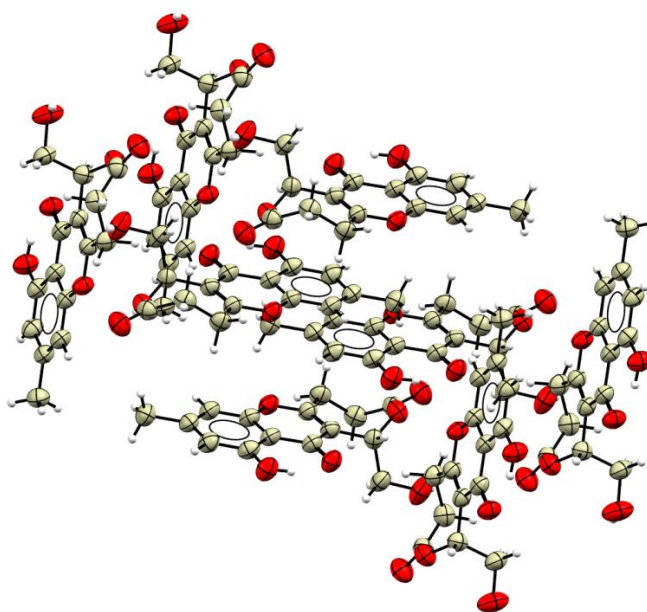


Abbildung 63: Packung von Verbindung ( $\pm$ )-**75**.

Der Kristall wurde durch langsames Abdampfen des Lösungsmittels (Aceton) einer Lösung von ( $\pm$ )-**75** (10 mg) in 2 mL Aceton bei einer Temperatur von 22 °C erhalten.

Summenformel:	$C_{15}H_{14}O_6$
Molgewicht:	290.3 $g\text{mol}^{-1}$
Raumgruppe:	P 2 <sub>1</sub> /c (monoklin)
Absorption:	$\mu = 1.00\text{ mm}^{-1}$
Gitterkonstanten	$a = 17.7994(15)\text{\AA}$ $b = 5.2596(3)\text{\AA}$ $c = 13.9542(11)\text{\AA}$ $\beta = 102.450(7)^\circ$ (berechnet aus 11617 Reflexen) $2.5^\circ < \theta < 67.2^\circ$ $V = 1275.64(16)\text{\AA}^3$ $z = 4$ $F(000) = 608$
Temperatur:	-80°C
Dichte:	$d_{\text{rön}} = 1.511\text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer:	STOE IPDS 2T
Strahlung:	Cu-K $\alpha$
Scan – Typ:	$\omega$ scans
Scan – Breite:	1°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 67.39^\circ$ $-21 \leq h \leq 18$ $-6 \leq k \leq 6$ $-15 \leq l \leq 16$
Reflexzahl:	gemessen 9183 unabhängige 2240 ( $R_{\text{int}} = 0.0551$ ) beobachtete 1461 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung:	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung Programm:	SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 192 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1393 * P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt (OH's lokalisiert) und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor:	$wR2 = 0.2003$ ( $R1 = 0.0628$ für beobachtete Reflexe, 0.0893 für alle Reflexe)

Fitgüte:	S = 1.012
maximale Änderung der Parameter:	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese:	-0.23, 0.32 eÅ <sup>-3</sup>

Die Verbindung liegt als Racemat im Kristall vor.

Die dazugehörigen Strukturdaten sind unter der Bezeichnung CWI-185 im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

### 7.3.3 Molekülstruktur von 5-Hydroxy-3-(3-methoxycarbonyl-1-oxopropyl)-7-methylchromon (**149**)

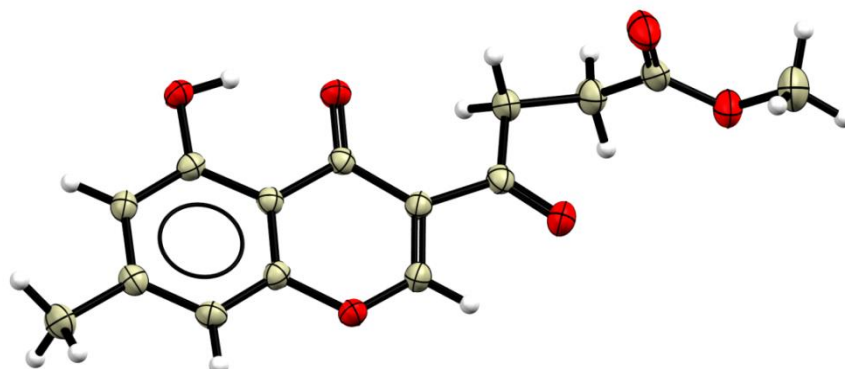


Abbildung 64: Molekülstruktur von Verbindung 149.

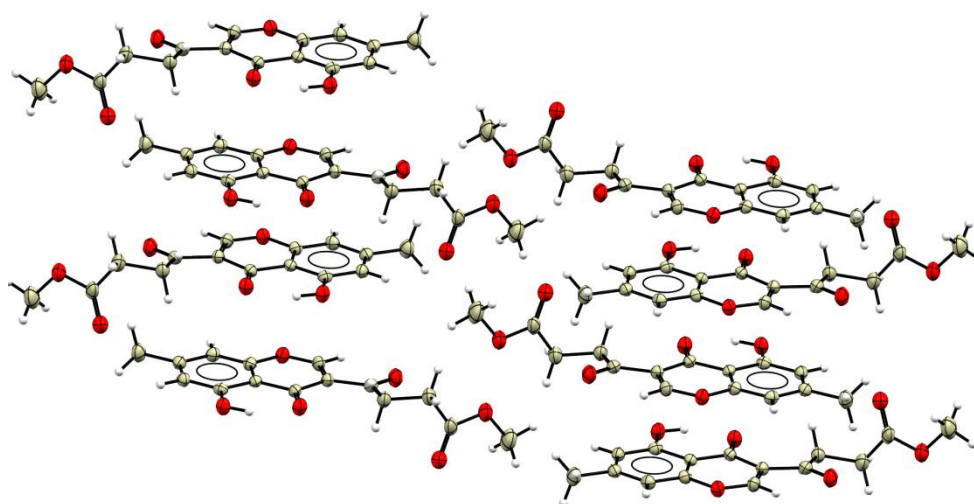


Abbildung 65: Packung von Verbindung 149 im Kristall.

Der Kristall wurde durch Lösungsmitteldiffusion von Cyclohexan (1.5 mL) in eine Lösung von **149** (9 mg) in Dichlormethan (1.5 mL) bei einer Temperatur von 22 °C erhalten.

Summenformel:	$C_{15}H_{14}O_6$
Molgewicht:	$290.3 \text{ g mol}^{-1}$
Raumgruppe:	$P 2_1/c$ (monoklin)
Absorption:	$\mu = 0.11 \text{ mm}^{-1}$

Kristallgröße:	0.07 x 0.08 x 0.71 mm <sup>3</sup> farblose Nadel
Gitterkonstanten	a = 6.9827(4)Å b = 29.9186(20)Å c = 6.5867(3)Å β = 105.303(4) (berechnet aus 7749 Reflexen mit 2.7° < θ < 28.5°) V = 1327.2(1)Å <sup>3</sup> z = 4 F(000) = 608
Temperatur:	-80°C
Dichte:	d <sub>rön</sub> = 1.453 gcm <sup>-3</sup>

Datensammlung

Diffraktometer:	STOE IPDS 2T
Strahlung:	Mo-K <sub>α</sub> Graphitmonochromator
Scan – Typ:	ω scans
Scan – Breite:	1°
Meßbereich:	2° ≤ θ ≤ 28° -9 ≤ h ≤ 9 -36 ≤ k ≤ 39 -8 ≤ l ≤ 8
Reflexzahl:	gemessen: 8721 unabhängige: 3208 (R <sub>int</sub> = 0.0538) beobachtete: 2103 ( F /σ(F) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung:	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung Programm:	SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 192 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ) + (0.0667*P) <sup>2</sup> +0.11*P] wobei P=(Max(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ,0)+2*F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt (OH lokalisiert) und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor:	wR2 = 0.1246 (R1 = 0.0442 für beobachtete Reflexe, 0.08 für alle Reflexe)
Fitgüte :	S = 0.984
maximale Änderung der Parameter:	0.001 * e.s.d

maximale Peakhöhe in  
diff. Fouriersynthese: -0.25, 0.26 eÅ<sup>-3</sup>

Die dazugehörigen Strukturdaten sind unter der Bezeichnung CWI-315 im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

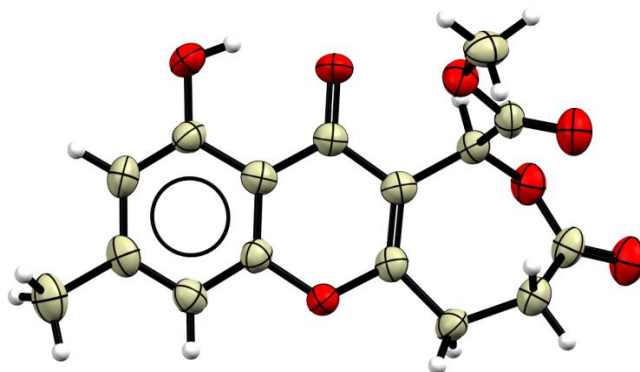
7.3.4 Molekülstruktur von ( $\pm$ )-Dihydromonilicin (( $\pm$ )-**80**)

Abbildung 66: Molekülstruktur von Verbindung ( $\pm$ )-**80**, dargestellt ist nur das (*S*)-Enantiomer.

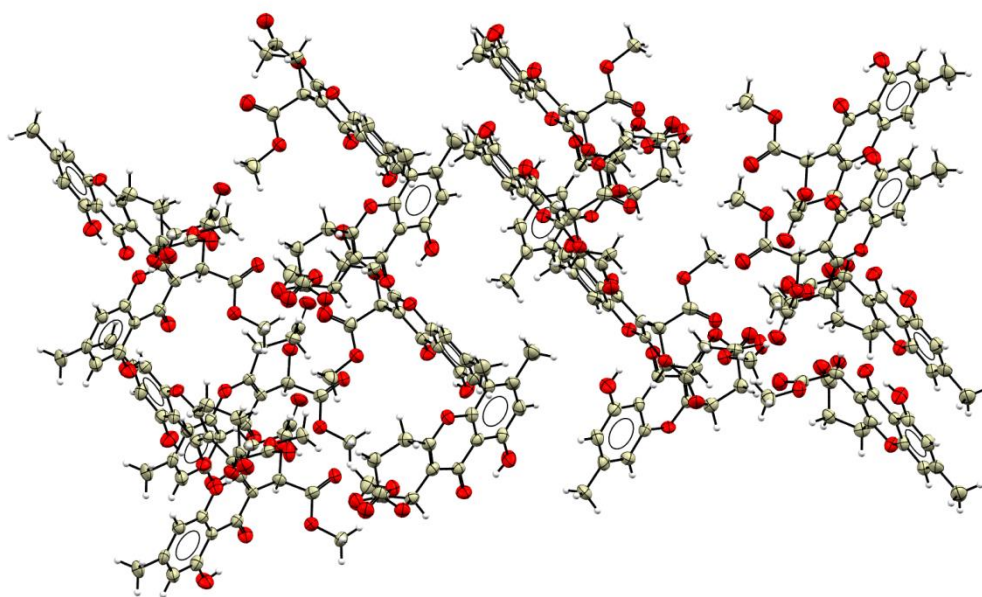


Abbildung 67: Packung von Verbindung ( $\pm$ )-**80**.

Der Kristall wurde durch Lösungsmitteldiffusion von Cyclohexan (0.5 mL) in eine Lösung von ( $\pm$ )-**80** (3 mg) in Dichlormethan (0.5 mL) bei einer Temperatur von 22 °C erhalten.

Summenformel:	$C_{16}H_{14}O_7$
Molgewicht:	$318.3 \text{ g mol}^{-1}$
Raumgruppe:	$P na2_1$ (orthorhombisch)
Absorption:	$\mu = 1.03 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit 6 Flächen
Transmission:	$T_{\min} = 0.814, T_{\max} = 0.973$
Kristallgröße:	$0.02 \times 0.137 \times 0.29 \text{ mm}^3$ farblose Platte
Gitterkonstanten:	$a = 13.8078(6)\text{\AA} \quad b = 5.3466(2)\text{\AA} \quad c = 37.676(2)\text{\AA}$ (berechnet aus 11163 Reflexen mit $4.7^\circ < \theta < 66.8^\circ$ ) $V = 2781.4(2)\text{\AA}^3 \quad z = 8 \quad F(000) = 1328.0$
Temperatur:	$-80^\circ\text{C}$
Dichte:	$d_{\text{rön}} = 1.520 \text{ g cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer:	STOE IPDS 2T
Strahlung:	$\text{Cu-K}_\alpha$ $\text{I}\mu\text{S}$ Spiegel
Scan – Typ:	$\omega$ scans
Scan – Breite:	$1^\circ$
Meßbereich:	$4^\circ \leq \theta \leq 67.8^\circ$ $-13 \leq h \leq 16 \quad -5 \leq k \leq 6 \quad -42 \leq l \leq 44$
Reflexzahl:	gemessen: 12395 unabhängige: 4214 ( $R_{\text{int}} = 0.0673$ ) beobachtete: 3348 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung:	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden) Verfeinerung Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 420 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1393*P)^2+0.05*P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_c^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.



Diskrepanzfaktor:	$wR2 = 0.1816$ ( $R1 = 0.0639$ für beobachtete Reflexe, $0.0780$ für alle Reflexe)
Fitgüte:	$S = 1.025$
Flack Parameter:	$x = 0.3(3)$ Struktur ist achiral
maximale Änderung der Parameter:	$0.001 * e.s.d$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese:	$0.99, -0.25 e\text{\AA}^{-3}$

Bemerkung: Beide Enantiomere enthalten.

Die dazugehörigen Strukturdaten sind unter der Bezeichnung CWI-342 im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

## 8 Abkürzungen und Wendungen

---

Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Äquiv.	Äquivalent
Bn	Benzyl
bs	breites Singulett
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Cy	Cyclohexan
d	Dublett
DAIB	(Diacetoxyiod)benzol
dba	Dibenzylideneacetone
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCU	Dicyclohexylharnstoff
DCM	Dichlormethan
DEA	Diethylamin
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dest.	destilliert
EE	Ethylacetat
ee	Enantiomerenüberschuss
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminpropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
ESI	Elektrospray-Ionisation
<i>et al.</i>	und Mitarbeiter

eV	Elektronenvolt
Fa.	Firma
FD	Field Desorption
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
HFIP	Hexafluorisopropanol
HMDS	Hexamethyldisilazan
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HR	High Resolution
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
Konz.	Konzentration
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
m	Multiplett
Me	Methyl
MHz	Megahertz
MeOH	Methanol
min	Minute/en
mL	Milliliter
mmol	Millimol
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
MS	Massenspektrometrie
NaOAc	Natriumacetat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NP	Nebenprodukt/e
PCC	Pyridiniumchlorochromat ( <i>Corey</i> -Reagenz)
PDC	Pyridiniumdichromat ( <i>Cornforth</i> -Reagenz)
PIFA	[Bis(trifluoracetoxyl)iod]benzol
ppm	parts per million
q	Quadruplett

quant.	quantitativ
sonst.	sonstige
t	Triplett
td	Triplett vom Dublett
TBDMS	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilylchlorid
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TEA	Triethylamin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPSCl	Chlortriisopropylsilan
TIPS	Triisopropylsilan
TMS	Trimethylsilyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
u.a.	unter anderem
Verb.	Verbindung
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] O. Hüter, *Phytochem. Rev.* **2011**, *10*, 185–194.
- [2] T. Glare, J. Caradus, W. Gelernter, T. Jackson, N. Keyhani, J. Köhl, P. Marrone, L. Morin, A. Stewart, *Trends Biotechnol.* **2012**, *30*, 250–258.
- [3] F. E. Dayan, C. L. Cantrell, S. O. Duke, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4022–4034.
- [4] B. B. Buchanan, W. Gruissem, R. J. Jones, *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*, Wiley & Sons, **2002**.
- [5] M. Kettering, D. Weber, O. Sterner, T. Anke, *Biospektrum* **2004**, *2*, 147–149.
- [6] R. N. Bennett, R. M. Wallsgrove, *New Phytol.* **1994**, *127*, 617–633.
- [7] B. S. Kim, B. K. Hwang, *J. Phytopath.* **2007**, *155*, 641–653.
- [8] L. Musso, S. Dallavalle, G. Farina, E. Burrone, *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *79*, 780–789.
- [9] S. O. Duke, C. L. Cantrell, K. M. Meepagala, D. E. Wedge, N. Tabanca, K. K. Schrader, *Toxins* **2010**, *2*, 1943–1962.
- [10] T. Florianowicz, *Acta Soc. Bot. Pol.* **1999**, *68(4)*, 307–310.
- [11] T. Sassa, H. Kachi, M. Nukina, Y. Suzuki, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 439–441.
- [12] K. Baba, H. Kawanishi, M. Taniguchi, M. Kozawa, *Phytochem.* **1992**, *31*, 1367–1370.
- [13] F. M. Dean, D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 114–116.
- [14] S. B. Singh, R. G. Ball, D. L. Zink, R. L. Monaghan, J. D. Polishook, M. Sanchez, F. Pelaez, K. C. Silverman, R. B. Lingham, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7485–7488.
- [15] J. C. Liermann, H. Kolshorn, T. Opatz, E. Thines, H. Anke, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1905–1907.
- [16] K. Krohn, S. F. Kouam, G. M. Kuigoua, H. Hussain, S. Cludius-Brandt, U. Flörke, T. Kurtán, G. Pescitelli, L. Di Bari, S. Draeger et al., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12121–12132.
- [17] Y. Wang, Z. Zheng, S. Liu, H. Zhang, E. Li, L. Guo, Y. Che, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 920–924.
- [18] Pia Königs, *Dissertation*, Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, **2011**.
- [19] A. Holst-Jensen, L. Kohn, K. Jakobsen, T. Schumacher, *Am. J. Bot.* **1997**, *84*, 686.
- [20] H.J. Schärer, E. Bosshard, M. Hilber-Bodmer, *Schweiz. Z. Obst-Weinbau* **2003**, *23*, 4–6.
- [21] *EPPO Bulletin* **2009**, *39*, 337–343.
- [22] "European and Mediterranean plant protection organization, "Database on Quarantine Pests", can be found under [www.eppo.org](http://www.eppo.org), **2010**.
- [23] E. Bosshard, M. Hilber, F. Schwaller, M. Bünter, *Schweiz. Z. Obst-Weinbau* **2006**, *1*, 22–23.
- [24] T. Sassa, M. Nukina, T. Sugiyama, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 449–451.

- [25] H. Kachi, H. Hattori, T. Sassa, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 164–166.
- [26] T. Sassa, K. Horiguchi, Y. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 2141–2145.
- [27] T. Sassa, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 95–99.
- [28] T. Sassa, K. Horiguchi, Y. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 1337–1341.
- [29] H. Kachi, T. Sassa, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1669–1671.
- [30] R. F. Curtis, C. H. Hassall, D. R. Parry, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 240–244.
- [31] T. Walenzyk, C. Carola, H. Buchholz, B. König, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7366–7377.
- [32] A. Gaspar, M. J. Matos, J. Garrido, E. Uriarte, F. Borges, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960–4992.
- [33] D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930.
- [34] M. Kawase, T. Tanaka, H. Kan, S. Tani, H. Nakashima, H. Sakagami, *In Vivo* **2007**, *21*, 829–834.
- [35] H. M. Ishiki, P. M. Donate, S. E. Galembeck, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1998**, *423*, 235–243.
- [36] P. Kumar, M. S. Bodas, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3821–3823.
- [37] R. S. Keri, S. Budagumpi, R. K. Pai, R. Geetha Balakrishna, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 340–374.
- [38] H. Zelová, Z. Hanáková, Z. Čermáková, K. Šmejkal, S. Dalí Acqua, P. Babula, J. Cvačka, J. Hošek, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1297–1303.
- [39] Yu-Lin Sun, Jie Bao, Kai-Sheng Liu, Xiao-Yong Zhang, Fei He, Yi-Fei Wang, Xu-Hua Nong, Shu-Hua Qi, *Planta Med.* **2013**, *79*, 1474–1479.
- [40] H. Miao, Z. Yang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1765–1768.
- [41] S. Martens, A. Mithöfer, *Phytochem.* **2005**, *66*, 2399–2407.
- [42] K. E. Heim, A. R. Tagliaferro, D. J. Bobilya, *J. Nutr. Biochem.* **2002**, *13*, 572–584.
- [43] J. B. Harborne, C. A. Williams, *Phytochem.* **2000**, *55*, 481–504.
- [44] G. Cao, E. Sofic, R. L. Prior, *Free Radical Biol. Med.* **1997**, *22*, 749–760.
- [45] M. Morimoto, K. Tanimoto, S. Nakano, T. Ozaki, A. Nakano, K. Komai, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *51*, 389–393.
- [46] D. Wozniak, E. Lamer-Zarawska, A. Matkowski, *Nahrung/Food* **2004**, *48*, 9–12.
- [47] Min Li-Weber, *Cancer Treat. Rev.* **2009**, *35*, 57–68.
- [48] Y. Woldu, B. Abegaz, *Phytochem.* **1990**, *29*, 2013–2015.
- [49] B. M. Abegaz, Y. Woldu, *Phytochem.* **1991**, *30*, 1281–1284.
- [50] M. C. Nicklaus, N. Neamati, H. Hong, A. Mazumder, S. Sunder, J. Chen, George W. A. Milne, Y. Pommier, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 920–929.
- [51] Diana C. G. A. Pinto, Artur M. S. Silva, Jose A. S. Cavaleiro, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 85–92.
- [52] W. H. Gerwick, A. Lopez, Gregory D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz, A. Baez, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1979–1982.
- [53] C.-H. Yang, Y. Yang, J.-H. Liu, *Phytochem. Lett.* **2013**, *6*, 387–391.

- [54] J. S. Yoon, M. K. Lee, S. H. Sung, Y. C. Kim, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 290–291.
- [55] J. Rocha-Pereira, R. Cunha, Diana C. G. A. Pinto, Artur M. S. Silva, Maria S. J. Nascimento, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4195–4201.
- [56] V. Van Rheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
- [57] O. A. Lozinskii, T. V. Shokol, V. P. Khilya, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2011**, *47*, 1055–1077.
- [58] Y. R. Lee, Andrew T. Morehead Jr., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4909–4922.
- [59] P. J. Houghton, I. M. Osibogun, T. Z. Woldemariam, K. Jones, *Planta Med.* **1995**, *61*, 154–157.
- [60] Y. Wang, S. Niu, S. Liu, L. Guo, Y. Che, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5081–5083.
- [61] F. Zhang, L. Li, S. Niu, Y. Si, L. Guo, X. Jiang, Y. Che, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 230–237.
- [62] K. Mori, G. Audran, H. Monti, *Synlett* **1998**, *09*, 259–260.
- [63] C. Wink, L. Andernach, T. Opatz, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7788–7792.
- [64] N.-G. Li, Z.-H. Shi, Y.-P. Tang, H.-Y. Ma, J.-P. Yang, B.-Q. Li, Z.-J. Wang, S.-L. Song, J.-A. Duan, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 785–799.
- [65] N. Wang, S. Cai, C. Zhou, P. Lu, Y. Wang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 647–652.
- [66] L. S. Harikrishnan, H. D. Hollis Showalter, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 515–519.
- [67] W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381–1389.
- [68] É. Müller, T. Kálai, J. Jekö, K. Hideg, *Synthesis* **2000**, 1415–1420.
- [69] Jie-Jack Li, E. J. Corey, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2005**.
- [70] A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1995–1998.
- [71] C.-F. Lin, W.-D. Lu, I.-W. Wang, M.-J. Wu, *Synlett* **2003**, 2057–2061.
- [72] E. Awuah, A. Capretta, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3210–3213.
- [73] V. N. Kalinin, M. V. Shostakovskiy, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4073–4076.
- [74] Q. Yang, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 948–950.
- [75] B. Liang, M. Huang, Z. You, Z. Xiong, K. Lu, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097–6100.
- [76] J. Alvim, R. P. Severino, E. F. Marques, A. M. Martinelli, P. C. Vieira, J. B. Fernandes, M. Fatima das G. F. da Silva, A. G. Corrêa, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 687–695.
- [77] L. W. McGarry, M. R. Detty, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4349–4356.
- [78] C. Zhou, A. V. Dubrovsky, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626–1632.
- [79] X. Fan, Y. Wang, Y. Qu, H. Xu, Y. He, X. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 982–985.
- [80] Y. Fang, C. Li, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6427–6431.

- [81] J. Zhao, Y. Zhao, H. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3769–3773.
- [82] G. Chai, Y. Qiu, C. Fu, S. Ma, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5196–5199.
- [83] A. Ooguri, K. Nakai, T. Kurahashi, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13194–13195.
- [84] T. Horie, Y. Kawamura, M. Tsukayama, S. Yoshizaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1216–1220.
- [85] M. Bennett, A. J. Burke, W. Ivo O'Sullivan, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7163–7178.
- [86] G. Bose, E. Mondal, A. T. Khan, M. J. Bordoloi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8907–8909.
- [87] G. A. Kraus, V. Gupta, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5278–5280.
- [88] M. A. Selepe, Fanie R. Van Heerden, *Molecules* **2013**, *18*, 4739–4765.
- [89] A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, A. Levai, T. Patonay, *ARKIVOC* **2004**, *vii*, 106–123.
- [90] Artur M. S. Silva, Diana C. G. A. Pinto, H. R. Tavares, José A. S. Cavaleiro, M. L. Jimeno, J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2031–2038.
- [91] E. Balestrieri, F. Pizzimenti, A. Ferlazzo, S. V. Giofrè, D. Iannazzo, A. Piperno, R. Romeo, M. A. Chiacchio, A. Mastino, B. Macchi, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2084–2089.
- [92] U. Höller, G. M. König, A. D. Wright, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2949–2955.
- [93] M. Altemöller, T. Gehring, J. Cudaj, J. Podlech, H. Goesmann, C. Feldmann, A. Rothenberger, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2130–2140.
- [94] Y.-Q. Tang, I. Stattler, R. Thiericke, S. Grabley, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 934–943.
- [95] G. V. M. Sharma, K. Raman Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2323–2326.
- [96] W. Zhao, J. Sun, *Synlett* **2014**, *25*, 303–307.
- [97] A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939.
- [98] K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683–710.
- [99] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614–5616.
- [100] T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 707–721.
- [101] R. L. Funk, M. M. Abelman, K. M. Jellison, *Synlett* **1989**, 36–37.
- [102] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [103] M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 7–9.
- [104] D. A. Evans, H. P. Ng, D. L. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446–11459.
- [105] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [106] J. Tian, W.-C. Gao, D.-M. Zhou, C. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3020–3023.
- [107] A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436–5441.
- [108] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395.
- [109] M. K. Eberle, F. Nuninger, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4868–4872.



- [110] J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Öhler, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456–7467.
- [111] C.-Y. Tsai, X. Huang, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9499–9503.
- [112] D. L. Huges, *The New Journal for Organic Synthesis* **2009**, *28:2*, 127–164.
- [113] K. Ohta, O. Miyagawa, H. Tsutsui, O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 523–535.
- [114] G. A. Olah, Q. Wang, N. J. Trivedi, G. K. Surya Prakash, *Synthesis* **1991**, 739–740.
- [115] L. Zhou, X. Liu, J. Ji, Y. Zhang, X. Hu, L. Lin, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17023–17026.
- [116] W. Zhao, Z. Li, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4680–4683.
- [117] W.-C. Gao, C. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2687–2690.
- [118] J.-M. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2810–2837.
- [119] K. Tsujihara, M. Hongu, K. Saito, H. Kawanishi, K. Kuriyama, M. Matsumoto, A. Oku, K. Ueta, M. Tsuda, A. Saito, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5311–5324.
- [120] P. Königs, B. Rinker, L. Maus, M. Nieger, J. Rheinheimer, S. R. Waldvogel, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 2064–2066.
- [121] P. Price, S. S. Israelstam, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2800–2802.
- [122] R. Martin, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 369–435.
- [123] P. Königs, O. Neumann, O. Kataeva, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6417–6422.
- [124] V. K. Ahluwalia, D. Kumar, *Indian J. Chem.* **1976**, *14B*, 326–328.
- [125] P. Königs, B. Rinker, G. Schnakenburg, M. Nieger, Siegfried R. Waldvogel, *Synthesis* **2011**, 593–598.
- [126] N. Amishiro, S. Nagamura, E. Kobayashi, K. Gomi, H. Saito, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 669–676.
- [127] A. Sidduri, J. W. Tilley, J. Lou, N. Tare, G. Cavallo, K. Frank, A. Pamidimukkala, D. S. Choi, L. Gerber, A. Railkar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1026–1031.
- [128] D. Azarian, S. S. Dua, C. Eaborn, David R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55.
- [129] J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 508–524.
- [130] P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734.
- [131] Matthew A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235–1246.
- [132] Simon P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132–1136.
- [133] J. Åhman, P. Somfai, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1117–1120.
- [134] A. J. Majeed, Ø. Antonsen, T. Benneche, K. Undheim, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 993–1006.
- [135] M. Kosugi, T. Sumiya, K. Ohhashi, H. Sano, T. Migita, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 997–998.
- [136] P. Malova Krizkova, F. Hammerschmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5143–5148.

- [137] D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996.
- [138] A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **2003**, *22*, 1305–1309.
- [139] G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, *3*, 119–122.
- [140] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675–5677.
- [141] E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, K. C. Nicolaou, J. A. Secrist, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618–4620.
- [142] E. J. Corey, S. Kim, S.-E. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620–4622.
- [143] E. J. Corey, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 311–313.
- [144] E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1625–1626.
- [145] E. E. van Tamelen, M. Shamma, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2315–2317.
- [146] R. T. Arnold, K. L. Lindsay, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1048–1049.
- [147] L. Do Amaral, S. C. Melo, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 800–802.
- [148] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [149] G. Xu, J. P. Wu, X. M. Ai, L. R. Yang, *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 643–646.
- [150] S. W. Kshirsagar, N. R. Patil, S. D. Samant, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1160–1162.
- [151] J. Haas, S. Piguel, T. Wirth, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 297–300.
- [152] M. S. Oderinde, H. N. Hunter, S. W. Bremner, M. G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 175–182.
- [153] S. Ma, L. Lu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7629–7633.
- [154] G. Burtin, H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8065–8074.
- [155] E. Lee, D. S. Lee, Y. W. Choi, K. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6673–6676.
- [156] Q. Zhou, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8049–8056.
- [157] D. G. Garratt, Ryan, M. Dominic, P. L. Beaulieu, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 839–845.
- [158] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, W. J. Sipio, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3884–3893.
- [159] S. Ranganathan, K. M. Muraleedharan, N. K. Vaish, N. Jayaraman, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273–5308.
- [160] S. W. Rollinson, R. A. Amos, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4114–4125.
- [161] D. L. J. Clive, G. Chittattu, N. J. Curtis, W. A. Kiel, C. K. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 725–727.
- [162] K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 331–332.
- [163] R. N. Young, W. Coombs, Y. Guindon, J. Rokach, D. Ethier, R. Hall, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4933–4936.
- [164] M. de Moura Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4480–4481.
- [165] K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 293–294.

- [166] K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4097–4109.
- [167] K.-i. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1641–1642.
- [168] T. G. Back, B. P. Dyck, *Chem. Commun.* **1996**, 2567–2568.
- [169] H. Takada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1511–1516.
- [170] S. Y. Jonsson, K. Färnegårdh, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1365–1371.
- [171] Z.-F. Tao, Le Wang, K. D. Stewart, Z. Chen, W. Gu, M.-H. Bui, P. Merta, H. Zhang, P. Kovar, E. Johnson et al., *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1514–1527.
- [172] R. K. Pandey, R. A. Fernandes, P. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4425–4426.
- [173] Y. Ogino, H. Chen, H.-L. Kwong, K. Barry Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3965–3968.
- [174] J. M. Coxon, James R. A. Cambridge, Shayne G. C. Nam, *Synlett* **2004**, 1422–1424.
- [175] K. Barry Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [176] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids*, Springer Science&Business Media, LLC, New York, **2007**.
- [177] L. de Luca, G. Giacomelli, S. Masala, A. Porcheddu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999–5001.
- [178] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276.
- [179] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1998**, *64*, 293–295.
- [180] A. de Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.
- [181] A. Dondoni, G. Mariotti, A. Marra, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4475–4486.
- [182] E. J. Corey, S. G. Pyne, W.-g. Su, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4883–4886.
- [183] M. Sabat, C. R. Johnson, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1089–1092.
- [184] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [185] J. R. Parikh, William v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [186] T. Sunazuka, N. Tabata, T. Nagamitsu, H. Tomoda, S. Ōmura, Amos B. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6659–6660.
- [187] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164–4167.
- [188] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650.
- [189] S. Agarwal, H. P. Tiwari, J. P. Sharma, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4417–4420.
- [190] I. P. Singh, K. E. Milligan, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1333–1335.
- [191] M. Prashad, Y. Lu, H.-Y. Kim, B. Hu, O. Repic, T. J. Blacklock, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2937–2942.
- [192] S. D. Hiscock, P. B. Hitchcock, P. J. Parsons, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11567–11580.

- [193] Y. Nishimura, E. Shitara, H. Adachi, M. Toyoshima, M. Nakajima, Y. Okami, T. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2–11.
- [194] S.-I. Murahashi, T. Naota, Y. Oda, N. Hirai, *Synlett* **1995**, 733–734.
- [195] S. Mannam, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2457–2460.
- [196] K. Bock, H. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **1988**, *42*, 75–85.
- [197] F. E. Ziegler, B. E. Jaynes, M. T. Saindane, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3307–3310.
- [198] A. Zanka, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 888–889.
- [199] G. M. Sambeth, R. D. Süßmuth, *J. Pept. Sci.* **2011**, *17*, 581–584.
- [200] M. Mujahid, P. Mujumdar, M. Sasikumar, S. S. Kunte, M. Muthukrishnan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1512–1515.
- [201] T. Dohi, K. Morimoto, Y. Kiyono, H. Tohma, Y. Kita, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 537–540.
- [202] Y. Kita, T. Takada, M. Gyoten, H. Tohma, M. H. Zenk, J. Eichhorn, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5857–5864.
- [203] A. Gomes, O. Neuwirth, M. Freitas, D. Couto, D. Ribeiro, A. G. P. R. Figueiredo, Artur M. S. Silva, Raquel S. G. R. Seixas, Diana C. G. A. Pinto, Augusto. C. Tomé, José A. S. Cavaleiro, E. Fernandes, José L. F. Lima, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7218–7226.
- [204] W. Bors, W. Heller, C. Michel, M. Saran, *Methods Enzymol.* **1990**, *186*, 343–355.
- [205] Z. Ma, J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6110–6114.
- [206] Arjan E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bakkum, *Synthesis* **1996**, 1153–1176.
- [207] Arjan E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bakkum, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8023–8032.
- [208] A. G. Perkin, R. C. Storey, *J. Chem. Soc.* **1928**, 229–244.
- [209] M. Jost, T. Sonke, B. Kaptein, Q. B. Broxterman, N. Sewald, *Synthesis* **2005**, 272–278.
- [210] R. Goswami, S. G. Harsy, D. F. Heiman, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1002–1008.
- [211] M. Pour, M. Špulák, V. Balšánek, J. Kuneš, V. Buchta, K. Waisser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1893–1895.
- [212] R. C. Anderson, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4781–4786.
- [213] C. K. Ghosh, C. Pal, J. Maiti, M. Sarkar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1489–1493.
- [214] J. Xia, J. Song, Le Zhen, X. Zhang, X. Lei, L. Zheng, Q. Wang, H. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3894–3897.
- [215] L. Meerpoel, G. Hoornaert, *Synthesis* **1990**, 905–908.
- [216] A. R. Devi, A. Rajaram, *Indian J. Chem.* **2000**, *39B*, 294–296.
- [217] K. Achiwa, A. Chaloner, Penny, D. Parker, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *218*, 249–260.
- [218] R. A. Dean, N. J. Talbot, D. J. Ebbolle, M. L. Farman, T. K. Mitchell, M. J. Orbach, M. Thon, R. Kulkarni, J.-R. Xu, H. Pan et al., *Nature* **2005**, *434*, 980–986.

- [219] B. J. Haas, S. Kamoun, M. C. Zody, Jiang, Rays H. Y., R. E. Handsaker, L. M. Cano, M. Grabherr, C. D. Kodira, S. Raffaele, T. Torto-Alalibo et al., *Nature* **2009**, *461*, 393–398.
- [220] B. Williamson, B. Tudzynski, P. Tudzynski, Jan A. L. Van Kan, *Molecular Plant Pathology* **2007**, *8*, 561–580.
- [221] B. Steiner, V. R. Aquino, A. A. Paz, Silla, Lucia Mariano da Rocha, A. Zavascki, L. Z. Goldani, *Case Reports in Infectious Diseases* **2013**, *3*.
- [222] M. A. Hickman, G. Zeng, A. Forche, M. P. Hiraakawa, D. Abbey, B. D. Harrison, Y.-M. Wang, C.-h. Su, R. J. Bennett, Y. Wang, J. Berman, *Nature* **2013**, *494*, 55–59.
- [223] J. Houbraeken, J. C. Frisvad, R. A. Samson, *IMA Fungus : The Global Mycological Journal* **2011**, *2*, 87–95.
- [224] J.-i. Hirano, K. Miyamoto, H. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1217–1219.
- [225] F. Hollmann, Arends, Isabel W. C. E., K. Buehler, A. Schallmey, B. Buhler, *Green Chem.* **2011**, *13*, 226–265.
- [226] R. Gandolfi, N. Ferrara, F. Molinari, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 513–514.
- [227] Y. Murata, M. Ito, K. Komatsu, *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2009–2020.
- [228] R. D. Desai, M. M. Gaitonde, *Indian Acad. Sci., Sect. A* **1947**, 351–352.
- [229] A. Hessamian-Alinejad, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, **2002**.





