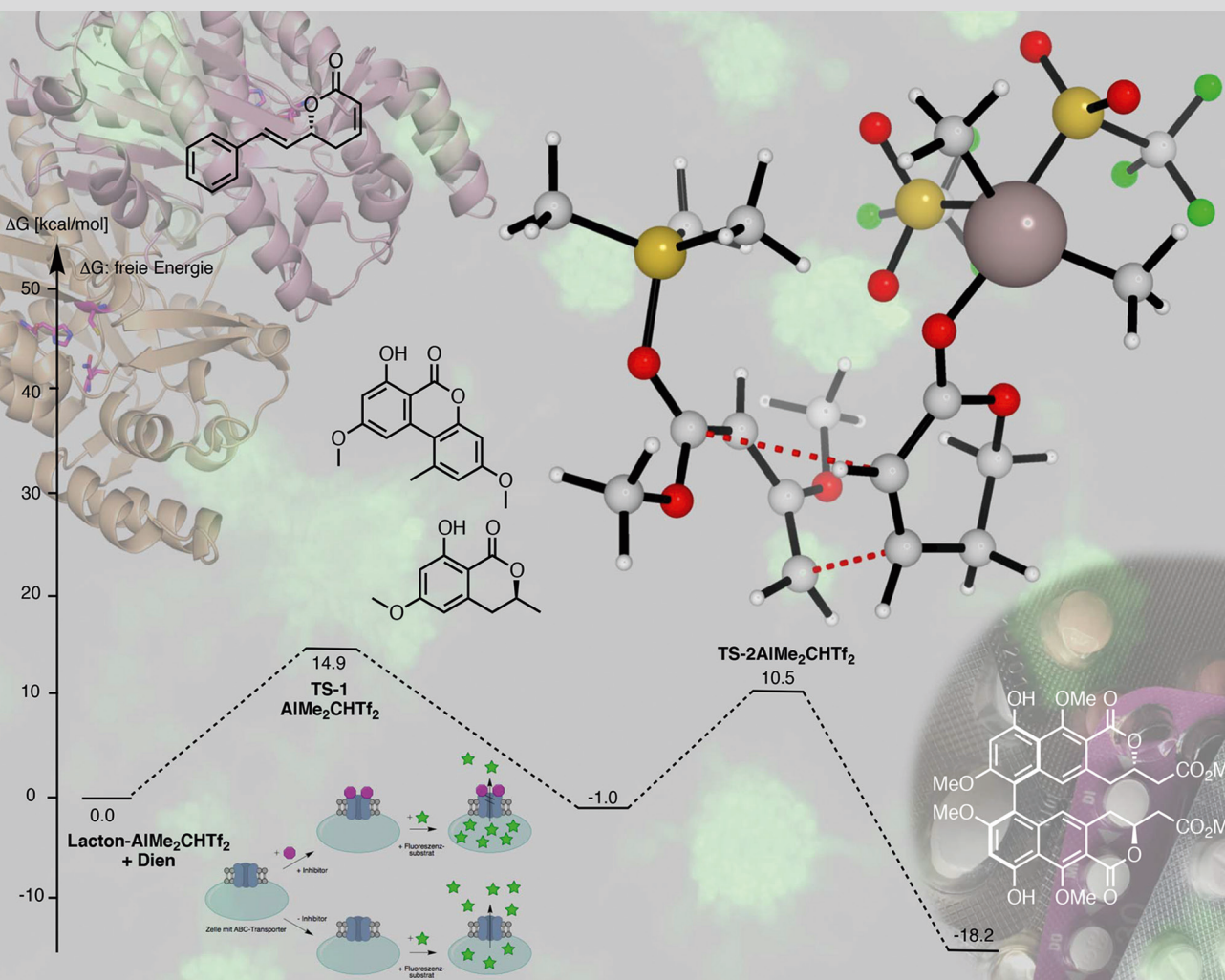


α,β -Ungesättigte δ -Lactone als Schlüsselbausteine für die Synthese von Isocumarinen und Naphthopyranonen – Neue Wirkstoffkandidaten und theoretische Betrachtungen –

Anja Weber



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

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

Anja Weber

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

Band 33

ISBN 978-3-95806-325-9

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

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

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

(6 <i>R</i> ,1' <i>E</i>)- und (6 <i>S</i> ,1' <i>E</i>)-6-(4-Nitrostyryl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (1r)	176
(6 <i>R</i> ,1' <i>E</i>)- und (6 <i>S</i> ,1' <i>E</i>)-6-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (1s).....	177
7. 2. 3. Stereoselektive Synthese der α,β -ungesättigten δ -Lactone 1 unter Verwendung einer Desoxy-ribose-5-phosphat Aldolase (DERA)	178
(<i>R</i>)-4-Hydroxy-6-pentyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (223).....	178
(<i>R</i>)-6-Pentyl-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (1e).....	179
(<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-6-(4-Methoxyphenethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (229).....	180
(<i>R</i>)-6-(2-Hydroxyethyl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (1v)	181
(<i>R</i>)-6-(2-[(<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (276)	182

7. 3. Synthese der Isocumarine 183

Synthese der Methoxy-methyl-2 <i>H</i> -chromen-2-one 126c und 126d	184
5-Methoxy-7-methyl-2 <i>H</i> -chromen-2-on (126d)	185
7-Methoxy-5-methyl-2 <i>H</i> -chromen-2-on (126c).....	186
(<i>Z</i>)-3-Methoxycrotonsäuremethylester (250)	187
Brassard Dien 22 {(<i>E</i>)-[(1,3-Dimethoxybuta-1,3-dien-1-yl)oxy]trimethylsilan}	188
8-Hydroxy-6-methoxy-3,4,4a,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -isochromen-1-on (234a).....	189
8-Hydroxy-6-Methoxyisochroman-1-on (5r)	190
(<i>E</i>)-3-Methoxy-4-(2-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24]	191
(<i>Z</i>)-3-Methoxy-4-(2-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>Z</i>)- 24].....	192
8-Hydroxy-6-methoxy-3-pentylisochroman-1-on (5e)	193
(<i>E</i>)-3-Methoxy-4-(2-oxo-6-pentyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24d]	194
(<i>Z</i>)-3-Methoxy-4-(2-oxo-6-pentyltetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>Z</i>)- 24d]	195
(<i>R</i>)-8-Hydroxy-6-methoxy-3-methylisochroman-1-on (5c)	196
(<i>S</i>)-8-Hydroxy-6-methoxy-3-methylisochroman-1-on (5d)	197
(2 <i>R</i> ,2' <i>E</i>)-3-Methoxy-4-(2-methyl-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24b]	198
(2 <i>S</i> ,2' <i>E</i>)-3-Methoxy-4-(2-methyl-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)crotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24c].....	199
(<i>S</i>)-3-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-8-hydroxy-6-methoxyisochroman-1-on (5b)	200
(<i>R</i>)-3-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-8-hydroxy-6-methoxyisochroman-1-on (5a)	201
(2 <i>R</i> ,2' <i>E</i>)-4-(2-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24e]	202
(2 <i>S</i> ,2' <i>E</i>)-4-(2-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(<i>E</i>)- 24f]	203
(2 <i>S</i> ,2' <i>Z</i>)-4-(2-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(<i>Z</i>)- 24f].....	204
(2 <i>R</i> ,2' <i>Z</i>)-4-(2-{2-[(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-6-oxotetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3-methoxycrotonsäuremethylester [(<i>Z</i>)- 24e]	205

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

7. 4. Synthese der Naphthopyranone 220

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

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

7. 5. DFT-Rechnungen 255

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

<i>Tf₂CH₂</i>	260
<i>TMSOH</i>	261
<i>Methan</i>	261
<i>Tf₂CHAlMe₂</i>	262
<i>Tautomer Tf₂CHAlMe₂</i>	263
7. 5. 2. Koordinaten und freie Energien der Produkte	263
<i>endo-(4aR,5R,8S,8aS)-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1H-5,8-methanoisochromen-1-on (247)</i>	263
<i>exo-(4aR,5R,8S,8aS)-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1H-5,8-methanoisochromen-1-one (247)</i>	264
<i>6-Hydroxy-8-methoxy-3,4,4a,5-tetrahydro-1H-isochromen-1-on (234a)</i>	265
<i>Regioisomer: 5-Hydroxy-7-methoxy-3,4,8,8a-tetrahydro-1H-isochromen-1-on</i>	266
<i>(E)-Michael-Produkt (E)-24</i>	267
<i>(Z)-Michael-Produkt (Z)-24</i>	268
7. 5. 3. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der unkatalsierten Reaktion.....	269
<i>TS-B</i>	269
<i>TS-exo</i>	270
<i>TS-endo</i>	271
7. 5. 4. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der Proton-katalysierten Reaktion.....	271
<i>TS-1H⁺</i>	271
<i>Konformer TS-1H⁺</i>	273
<i>Zwitterion 268-H⁺</i>	274
<i>TS-2H⁺</i>	275
<i>Diels-Alder-Produkt 269-H⁺</i>	276
<i>Michael-Produkt 24-H⁺</i>	277
7. 5. 3. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der AlMe ₃ -katalysierten Reaktion	278
<i>TS-1AlMe₃</i>	278
<i>Konformer TS-1AlMe₃</i>	280
<i>Zwitterion 268-AlMe₃</i>	281
<i>TS-2AlMe₃</i>	282
<i>Michael-Produkt 24-AlMe₃</i>	284
<i>Diels-Alder-Produkt 269-AlMe₃</i>	285
7. 5. 3. Koordinaten und freie Energien für Intermediate und Übergangszustände der AlMe ₃ - und Tf ₂ CH ₂ - katalysierten Reaktion.....	287
<i>TS-1AlMe₂Tf₂CH₂</i>	287
<i>Konformer TS-1AlMe₂Tf₂CH₂</i>	288
<i>Zwitterion 268-AlMe₂Tf₂CH₂</i>	290
<i>TS-2AlMe₂Tf₂CH₂</i>	292
<i>Diels-Alder-Produkt 269-AlMe₂Tf₂CH₂</i>	293
<i>Michael-Produkt 24-AlMe₂Tf₂CH₂</i>	295
<i>TS-1AlMe₂Tf₂CH₂ (Z)</i>	296
<i>Zwitterion (Z)-268-AlMe₂Tf₂CH₂</i>	298

Danksagung	300
Erklärung	304
Formelregister	306
Publikationen	310
Literaturverzeichnis	312

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

Herausgegeben von Jörg Pietruszka

Schon seit langer Zeit dienen Naturstoffe als Ausgangspunkt für neue Wirkstoffe. Deren chemische Synthese stellt ein attraktives Ziel dar und ermöglicht die Bereitstellung zusätzlicher Derivate und Analoga der Naturstoffe. Beispielsweise sind hier die in dieser Arbeit behandelten Substanzklassen der Isocumarine und Naphthopyranone zu nennen, welche vielfältige biologische Eigenschaften besitzen.

Für die chemischen Synthesen und mechanistischen Aufklärungen der Reaktionsmechanismen wurde in dieser Arbeit ein breites Methodenspektrum angewandt: Die theoretischen Betrachtungen konnten mittels DFT-Rechnungen untermauert werden, für die Synthesen wurden sowohl biokatalytische Ansätze, wie die enantioselektiv-katalytischen Transformationen mittels Alkoholdehydrogenasen (ADH) oder Aldolasen (DERA), verfolgt, als auch neue Bororganyle eingesetzt.

Zusätzlich wurden die Verbindungen auf ihre biologische Aktivität, hinsichtlich Zytotoxizität und ihrem Potential zur Inhibierung von ABC-Transportern getestet. Die Überexpression der ABC-Transporter ist ein bekannter Mechanismus der Resistenzbildung gegenüber Medikamenten, weshalb deren Inhibierung einen interessanten Ansatz zur Resistenzbekämpfung darstellt. Abschließend wurden mit Hilfe der biologischen Daten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufgestellt.