

**Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen  
des Isoplagiochin-Typs  
und  
Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- /  
Riccardin-Typs**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades  
des Doktors der Naturwissenschaften  
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III  
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften  
der Universität des Saarlandes

von

**Diplom-Chemiker  
Matthias Groh**

Saarbrücken 2010

Tag des Kolloquiums: 07.01.2011

Dekan: Prof. Dr.-Ing. Stefan Diebels

Berichterstatter: PD Dr. Andreas Speicher  
Prof. Dr. Uli Kazmaier

Vorsitz: Prof. Dr. Rolf W. Hartmann

Akad. Mitarbeiter: Dr. Josef Zapp

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2007 bis November 2010 am Institut für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Speicher.

## Zusammenfassung

Die makrocyclischen Bisbibenzyle – Marchantine, Plagiochine, Riccardine und Isoplagiochine – sind Naturstoffe, die ausschließlich in Moosen vorkommen. Totalsynthesen einiger Verbindungen dieses Strukturtyps sind bereits bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue Strategien zur enantioselektiven Synthese der Isoplagiochine entwickelt. Hierzu wurden kinetische Racematspaltungen via Reaktion der Stilbendoppelbindung sowie Übergangsmetall katalysierte Cyclisierungen untersucht. Im Verlauf der Arbeit wurde zum einen Bisbibenzyl-Makrocyclen via Ringschlussmetathese aufgebaut, zum anderen gelang ein atroposelektiver Ringschluss durch intramolekulare asymmetrische HECK-Reaktion.

Weiterer Gegenstand dieser Arbeit war die Totalsynthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- und Riccardin-Typs. Diese wurde gemäß einer einheitlichen Syntheseroute durchgeführt. Die detaillierte spektroskopische Auswertung der Produkte führte zu einer Strukturrevision des isolierten, biologisch hochaktiven Plagiochin E, das aufgrund seiner antitumoralen Wirkungen potentieller Kandidat für ein neues Anti-Krebs-Therapeutikum ist. Bei der stereochemischen Untersuchung der synthetisierten Verbindungen konnte – erstmalig für Verbindungen des Plagiochin- und Riccardin-Typs – das Vorliegen von Atropisomeren nachgewiesen werden.

## Summary

Macrocycles of the bisbibenzyl-type – marchantins, plagiochins, riccardins and isoplagiochins – are natural products that are found exclusively in bryophytes. The total syntheses of several bisbibenzyl compounds have already been reported. In the course of this work new strategies for an enantioselective synthesis were developed. For this purpose kinetic resolutions via reactions at the stilbene double bond as well as transition metal catalyzed cyclisations were investigated. During this work, the ring-closure of bisbibenzyl macrocycles was achieved via ring-closing metathesis as well as an atroposelective ring-closure applying an intramolecular asymmetric HECK-reaction.

Another concern of the work was the total synthesis of bioactive bisbibenzyl compounds of the plagiochin- and riccardin-type. The syntheses were established by a general approach. The detailed spectroscopic analysis necessitated a structure revision of the isolated, highly bioactive plagiochin E, which represents a potential cancer therapeutic agent due to its antitumor activities. During the stereochemical investigations of the synthesized compounds the existence of atropoisomers could – for the first time – be verified for compounds of the plagiochin- and riccardin-type.



*für meine Eltern*

*Gabi und Norbert*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Theoretischer Teil</b>	
<b>1 Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2 Zielsetzungen</b>	<b>13</b>
2.1 Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs	13
2.2 Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs	19
<b>3 Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs</b>	<b>20</b>
3.1 Racematspaltung via enantiomerdifferenzierender katalytischer Hydrierung	20
3.2 Racematspaltung via asymmetrischer Dihydroxylierung	21
3.3 Enantioselektive Ringschlussmetathese zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts	22
3.4 Enantioselektive HECK-Reaktion zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts	30
<b>4 Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs</b>	<b>38</b>
4.1 Geometrische Modellierungen	38
4.2 Allgemeine Retrosynthese der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs	37
4.3 Synthesen der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs	37
4.4 Ringschlussmetathese zum Aufbau des Plagiochin- / Riccardin- Makrocyclus	58
4.5 NMR-Spektroskopie Auswertung	59

4.6	Stereochemische Untersuchung der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs	81
4.7	Röntgenstrukturen	84
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>Ausblick</b>	<b>89</b>
<b>Experimenteller Teil</b>		
<b>1</b>	<b>Allgemeines</b>	<b>92</b>
<b>2</b>	<b>Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern</b>	<b>93</b>
<b>3</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften</b>	<b>95</b>
<b>4</b>	<b>Beschreibung der Versuche</b>	<b>97</b>
<b>5</b>	<b>NMR-Spektren der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs</b>	<b>163</b>
<b>6</b>	<b>Röntgenstrukturdaten</b>	<b>186</b>
<b>7</b>	<b>HPLC-Chromatogramme</b>	<b>205</b>
	<b>Publikationsliste</b>	<b>218</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>219</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>220</b>

## Erläuterungen

Fettgedruckte Zahlen beziehen sich auf die im theoretischen Teil erwähnten Verbindungen bzw. deren Strukturformeln in den Schemata und Abbildungen.

Hochgestellte eingeklammerte Zahlen verweisen auf die entsprechenden Stellen im Literaturverzeichnis.

## Abkürzungsverzeichnis

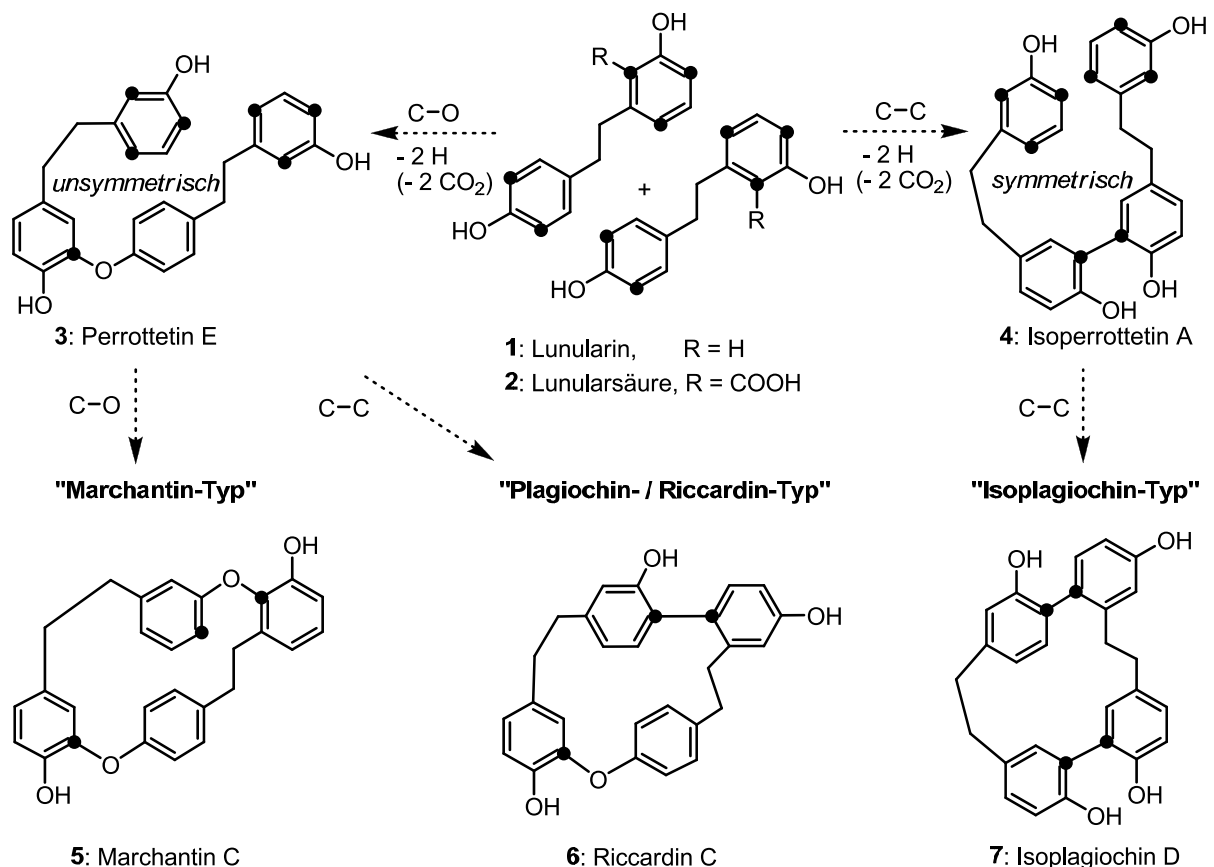
Abb.	Abbildung
BARF	Tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
BITINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-3,3'-tetramethyl-3,3'-bibenzo[b]thiophen
br	breites Signal (Spektrenzuordnung)
Bu	Butyl
COSY	Correlated Spectroscopy
CD	Circulardichroismus
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
$\delta$	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
DIOP	2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
d. Th.	der Theorie
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
h	Stunden
HOAc	Essigsäure

HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution)
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz (Spektrenzuordnung)
konz.	konzentriert
m	Multipllett (Spektrenzuordnung)
M	molar, Molarität
Me	Methyl
min	Minuten
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (Spektrenzuordnung)
Smp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
$t_R$	Retentionszeit
THF	Tetrahydrofuran
wfr.	wasserfrei

## **Theoretischer Teil**

## 1 Einleitung

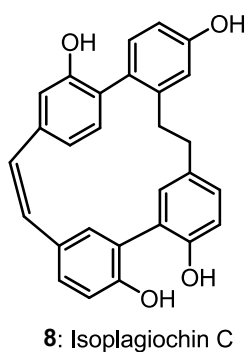
Die Pflanzenabteilungen der Moose (Bryophyten) wurden phytochemisch lange vernachlässigt. Taxonomisch teilt man sie in die Abteilungen der Hornmoose (*Anthocerotophyta*), Laubmoose (*Bryophyta*) und Lebermoose (*Marchantiophyta*) ein. Ab den achtziger Jahren wurden zahlreiche und strukturell neuartige Naturstoffe mit zum Teil beachtlichen biologischen Aktivitäten isoliert.<sup>[1]</sup> Dabei findet man Anfang der achtziger Jahre neben terpenoiden Sekundärmetaboliten phenolische Naturstoffe wie Flavonoide, Lignane, Bibenzyl- und Bisbibenzyl-derivate. Die Naturstoffe vom Bisbibenzyl-Typ der Perrottetine, Marchantine, Riccardine, Plagiochine und Isoplagiochine sind Verbindungen, die bis dato ausschließlich in Lebermoosen nachgewiesen werden konnten und somit charakteristisch für diese Pflanzenabteilung sind.<sup>[2]</sup> Vor allem die cyclischen Varianten der Bisbibenzyle sind wegen ihrer vielfältigen biologischen Aktivität interessant und werden daher auf ihre pharmakologische Relevanz untersucht.<sup>[3]</sup> Die Bisbibenzyle werden formal und biogenetisch aus zwei Einheiten Lunularin (**1**) bzw. Lunularsäure (**2**) aufgebaut.<sup>[4],[5]</sup> Je nach Verknüpfung dieser beiden Einheiten erhält man verschiedene Typen (Schema 1).



**Schema 1:** Biogenetische Herkunft und strukturelle Verwandtschaft bisbibenzylischer Bryophyten-Inhaltsstoffe

Eine C–O-Verknüpfung im ersten Schritt führt zu den acyclischen Perrottetinen z.B. zur Stammverbindung Perrottetin E (**3**). Aus **3** lässt sich durch weitere C–O-Verknüpfung die Verbindungsklasse der cyclischen Marchantine, z.B. Marchantin C (**5**) ableiten. Findet eine

C–C-Verknüpfung statt, erhält man die Bisbibenzyle vom Plagiochin- und Riccardin-Typ, z.B. Riccardin C (**6**). Reine C–C-Verknüpfungen, ausgehend von **1** oder **2** ergeben über Isoperrottetin A (**4**) Verbindungen wie die Isoplagiochine D (**7**) und C (**8**) mit jeweils zwei Biarylbindungen. Letztere wurden relativ spät (1996) erstmalig aus dem Moos *Plagiochila fruticosa* von ASAKAWA isoliert.<sup>[6]</sup> Interessant an diesen Verbindungen ist einerseits, dass chlorierte Vertreter, die sogenannten Bazzanine, aus Lebermoosen isoliert werden konnten.<sup>[7]</sup> Hierbei handelt es sich um die ersten in Moosen nachgewiesenen, halogenhaltigen Naturstoffe überhaupt. Weiterhin wurde bei späteren Isolierungen erstmals in der gesamten Substanzklasse von optischer Aktivität berichtet. Zwar wurde bei der Untersuchung von **7** und **8** aus *Plagiochila fruticosa* (ASAKAWA) keine optische Aktivität nachgewiesen,<sup>[6]</sup> jedoch gelang dies bei der Isolierung von **8** aus *Lepidozia incurvata* (BECKER), obwohl die Isoplagiochine offensichtlich kein Chiralitätszentrum besitzen. Es wurde ein Drehwert von  $[\alpha]_D = +42.5$  ( $c = 0.20$ , MeOH) ermittelt.<sup>[8]</sup> Der Arbeitsgruppe MUES gelang die Isolierung von Isoplagiochin C (**8**) und D (**7**) aus dem Lebermoos *Plagiochila deflexa*, für die Drehwerte von  $[\alpha]_D = -49.0$  und  $[\alpha]_D = -2.8$  (jeweils  $c = 0.75$ , MeOH) bestimmt wurden.<sup>[7]</sup> Weitere intensive Untersuchungen zur Stereochemie der Isoplagiochine wurden in unserem Arbeitskreis in Kooperation mit der Gruppe BRINGMANN durchgeführt.<sup>[9],[10]</sup> So gelang eine vollständige Trennung der beiden Enantiomere von **7** und **8** an einer chiralen HPLC-Phase. Durch HPLC-CD-Kopplung und online-Messung des CD-Spektrums konnten sie auch eindeutig als Enantiomerenpaar identifiziert werden (Abb. 1).



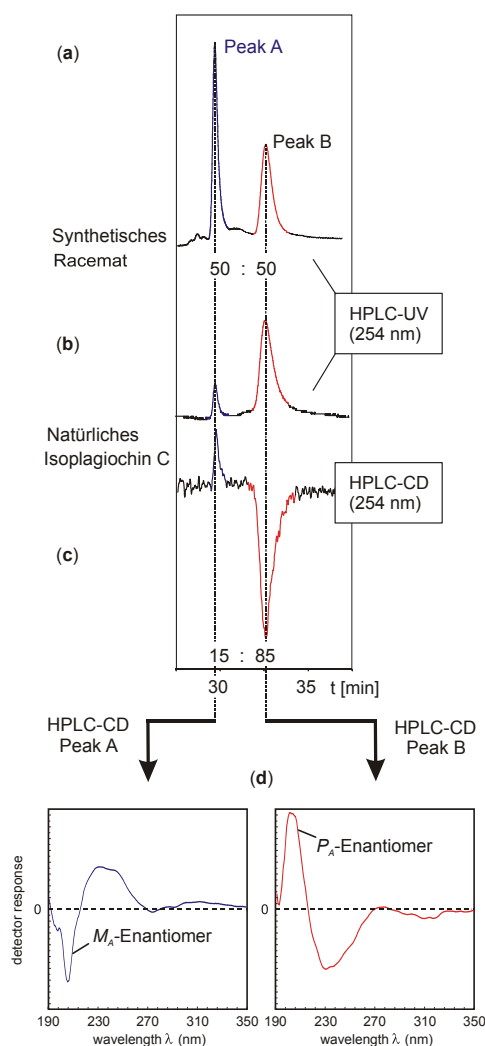
**Abb. 1:** Enantiomertrennung des

(a) synthetischen racemischen Isoplagiochin C (**8**)<sup>[11]</sup>

(b) Naturstoff aus *Plagiochila deflexa* an chiraler OD-H-Phase

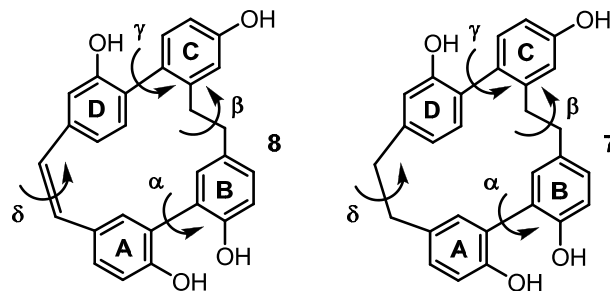
(c) HPLC-CD-Kopplung bei einer Wellenlänge von 254 nm

(d) online-Messung des CD-Spektrums



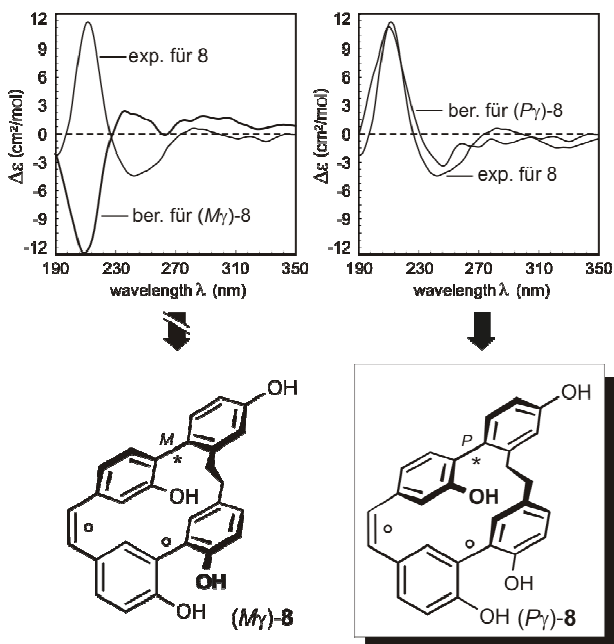


Aufgrund des Fehlens eines stereogenen Zentrums deutet die offensichtliche Chiralität des Isoplagiochin-Gerüsts auf andere Chiralitätselemente hin. Berechnungen zur Moleküldynamik und Konformationsanalyse ergaben, dass die Isoplagiochine keine *per se* konfiguratив stabile stereogene Elemente enthalten, sondern dass die Chiralität auf die *Kombination* von Chiralitätsachsen zurückzuführen ist. Potentielle Chiralitätsachsen sind die Biarylachsen  $\alpha$  und  $\gamma$ . Zwar liegt jeweils nur **eine** *ortho*-Monosubstitution beidseitig der Biarylachsen vor, was in der Regel keine Ausbildung von Atropisomeren bedeutet, jedoch ermöglicht die cyclische Gesamtstruktur eine stabile Konformation. Die Stilbenbrücke  $\delta$  im Fall von Isoplagiochin C (**8**) trägt zur Fixierung bei und stellt als helicale Achse ein weiteres Chiralitätselement dar. Aufgrund ihrer hohen Flexibilität kann die Diarylethaneinheit  $\beta$  bei der konformativen Stabilisierung vernachlässigt werden.<sup>[9]</sup>



**Abb. 2:** Stereogene Elemente in Isoplagiochin C (**8**) und Isoplagiochin D (**7**)

Für die Energiebarriere der Racemisierung konnte durch eine kinetische Analyse der Racemisierungsgeschwindigkeit von enantiomerenreinem **8** ein Wert von 102 kJ/mol ermittelt werden. Dies entspricht in etwa der Racemisierungsenergie bekannter atropisomerer Verbindungen wie z.B. der Bisnaphtole.<sup>[12]</sup>



**Abb. 3:**

Bestimmung der absoluten Konfiguration von (-)-Isoplagiochin C (**8**) aus *Plagiochila deflexa* als  $P_\gamma$  mittels Vergleich der berechneten und experimentellen CD-Spektren

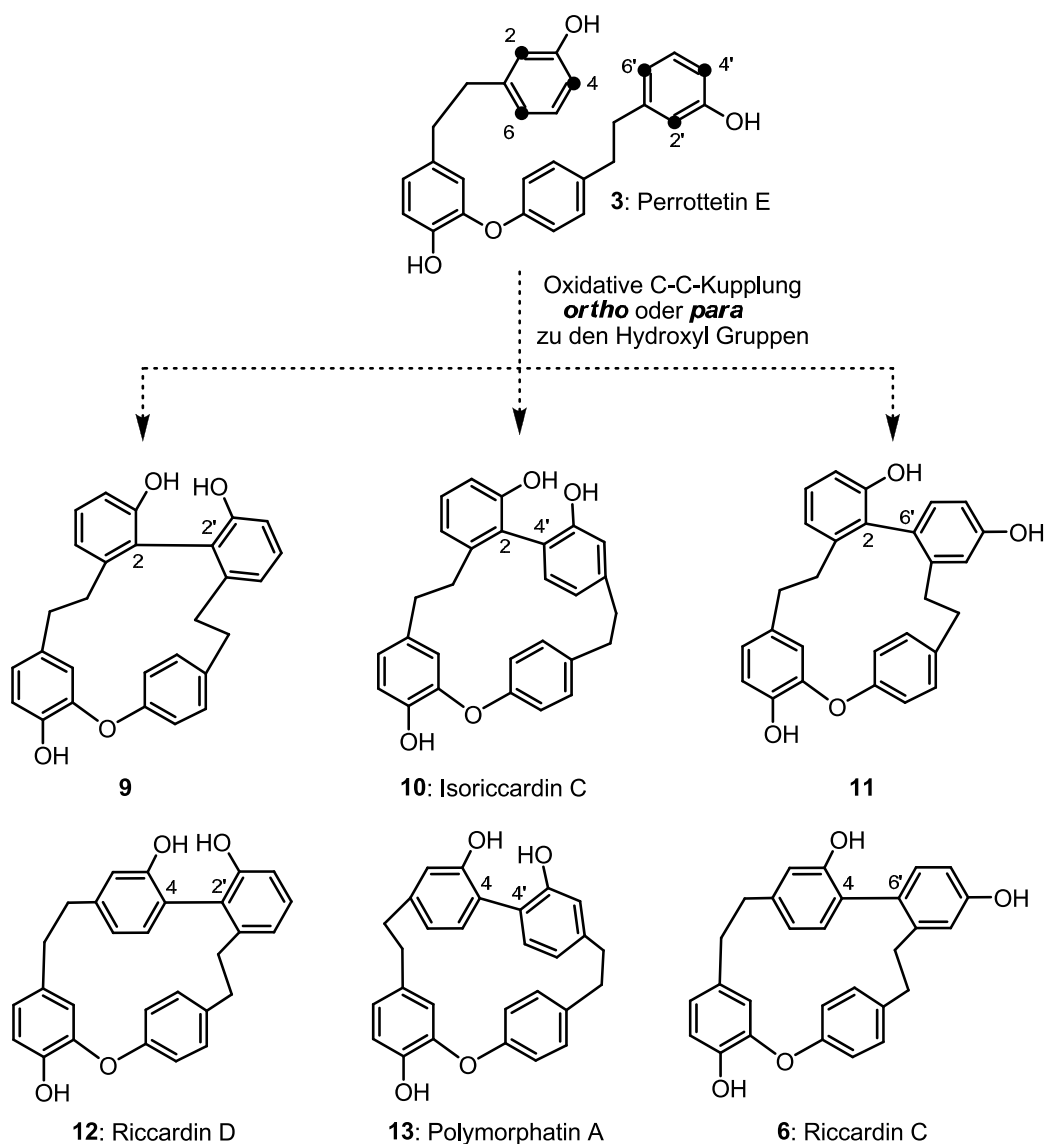
(o = konfiguratив instabiles, \* = konfiguratив stabiles stereogenes Element)

Die Computersimulation – kombiniert mit der experimentell ermittelten Racemisierungsbarriere – hat eindeutig gezeigt, dass im Falle von Isoplagiochin C (**8**) bei Raumtemperatur

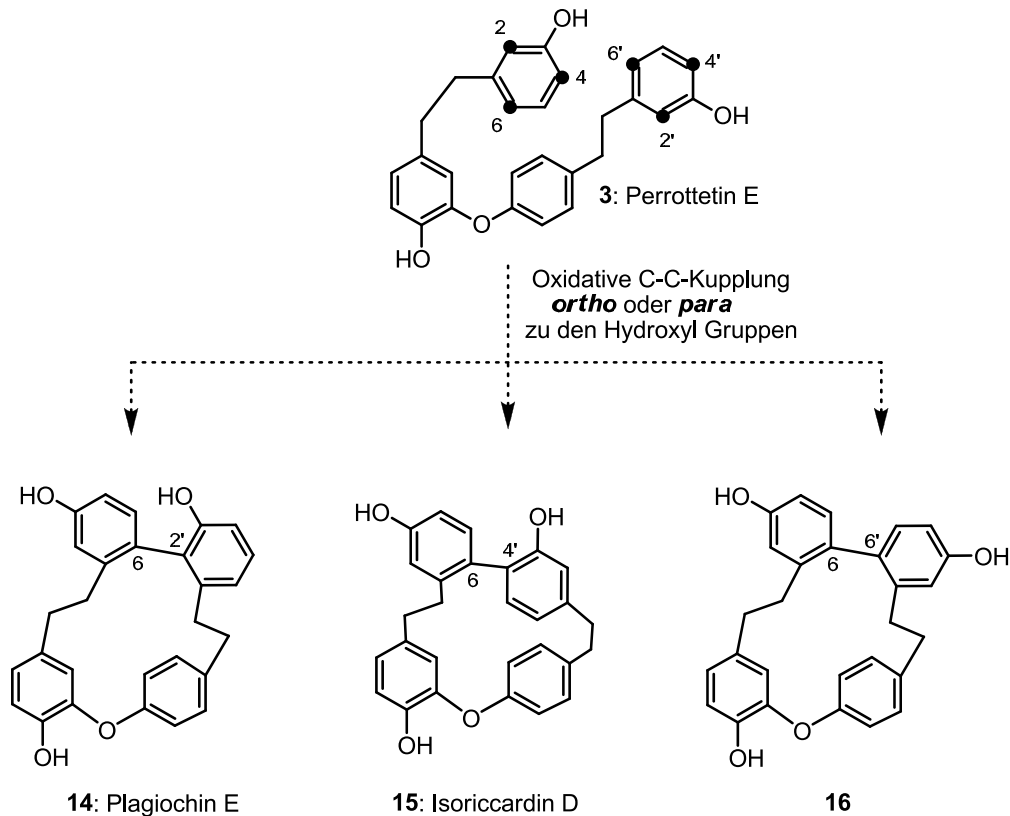
nur die Biarylachse  $\gamma$  konformativ und damit konfiguratativ stabil ist. Daraus folgt, dass durch fehlende Rotation um diese Bindung das Molekül entweder *M*- oder *P*-Konfiguration an dieser Achse besitzt. Anhand quantenmechanischer Berechnungen konnten CD-Spektren für die beiden Enantiomere (*M*)-**8** und (*P*)-**8** simuliert werden und durch Vergleich mit den experimentell bestimmten Spektren war eine Zuordnung der absoluten Konfiguration möglich (Abb. 3).

Das Hauptisomer des Isoplagiochin C aus *Plagiochila deflexa* ist (*P*)-**8**, das Konformerenverhältnis (*P*)-**8** : (*M*)-**8**, ermittelt durch chirale HPLC-Analytik (Abb. 1), beträgt 85:15.<sup>[9]</sup> Für verschiedene Extrakte wurden andere Enantiomerenverhältnisse bestimmt. Isoplagiochin C kommt also in *Plagiochila deflexa* nicht enantiomerenrein sondern skalemisch, d.h. in verschiedenen Enantiomierzusammensetzungen vor.

Betrachtet man die Bisbibenzyle vom Riccardin- oder Plagiochin-Typ, so lassen sich ausgehend von Perrottetin E (**3**) unter Beachtung der strengen *ortho*- und *para*-Selektivität bei der C–C-Kupplung insgesamt neun Verbindungen ableiten (Schema 2 und 3).

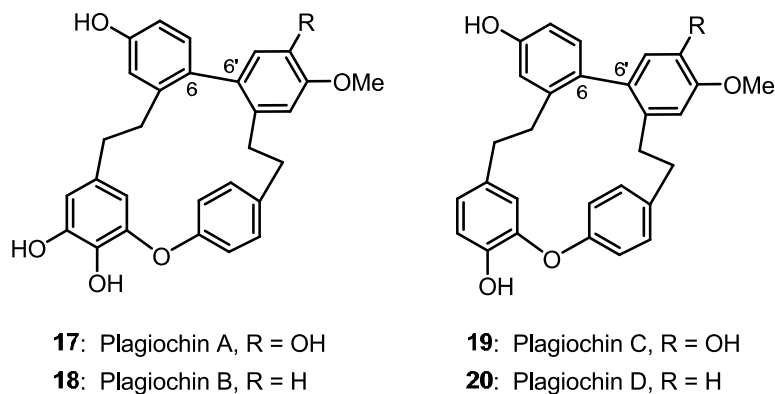


**Schema 2:** Von Perrottetin E abgeleitete Bisbibenzyle vom Plagiochin- / Riccardin-Typ



**Schema 3:** Von Perrottetin E abgeleitete Bisbibenzyle vom Plagiochin- / Riccardin-Typ  
(Fortsetzung von Schema 2)

Interessanterweise wurden bereits 1992 computergestützte Konformationsanalysen dieser neun Strukturen durchgeführt und hypothetische Konformationsenergien berechnet.<sup>[13]</sup> Drei Vertreter wurden von ASAKAWA in den achtziger Jahren aus Moosen isoliert: Riccardin C (**6**),<sup>[14]</sup> Isoriccardin C (**10**)<sup>[15]</sup> und Riccardin D (**12**).<sup>[16]</sup> Auch Bisbibenzyle mit 6–6'-Verknüpfung, die Plagiochine A bis D, konnten von ASAKAWA in *Plagiochila deflexa* nachgewiesen werden, allerdings handelt es sich hierbei um methylierte oder hydroxylierte Derivate der Grundstruktur **16**.<sup>[17]</sup>



**Abb. 4:** Strukturen der Plagiochine A bis D

Erst ab 2006 berichteten LOU et. al. über die Isolierung von Plagiochin E (**14**),<sup>[18],[19]</sup> Isoriccardin D (**15**)<sup>[20]</sup> und Polymorphatin A (**13**)<sup>[20]</sup> aus chinesischen Lebermoosarten. Die Verbindungen **9**, **11** und **16** sind bisher noch nicht aus natürlichen Quellen gewonnen worden.

Über das breite Spektrum der biologischen Wirkungen makrocyclischer Bisbibenzyle wie der Marachantine, Plagiochine, Riccardine und Isoplagiochine wurde in zahlreichen Arbeiten berichtet.<sup>[3]</sup> In den Anfangszeiten der pharmakologischen Untersuchungen wurden vor allem die antifungalen Eigenschaften untersucht, neuerdings wurden auch Antitumor- und Anti-HIV-Aktivitäten festgestellt. Nachgewiesene biologische Aktivitäten von Verbindungen des Plagiochin- und Riccardin-Typs sind in Tab. 1 aufgeführt. Weiterhin sind erste Studien zur Struktur-Wirkbeziehungen verschiedener Bisbibenzyle sowie pharmakokinetische Untersuchungen an Ratten durchgeführt worden.<sup>[21],[22]</sup>

**Tab. 1:** Bisbibenzyle des Plagiochin-/ Riccardin-Typs: Quellen, biologische Aktivitäten

Verknüpfung / Verbindung	Isolation aus Lebermoosen <sup>[23]</sup>	Biologische Aktivitäten <sup>[3],[24]</sup>
2-2' / <b>9</b>	--	--
2-4' / Isoriccardin C ( <b>10</b> )	<i>Marchantia polymorpha</i> , <i>M. palmata</i> (1987) <sup>[15]</sup> <i>Plagiochasma rupestre</i> (1999) <sup>[25]</sup> <i>Ptagiochasm intermedlum</i> (2010) <sup>[26]</sup>	COX Hemmung <sup>[23]</sup>
2-6' / <b>11</b>	--	--
4-2' / Riccardin D ( <b>12</b> )	<i>Monoclea forsteri</i> (1988) <sup>[16]</sup> <i>Plagiochila cristata</i> (1997) <sup>[27]</sup> <i>Dumortiera hirsuta</i> (2006) <sup>[28]</sup>	antifungal <sup>[29]</sup> hemmende Aktivität gegen DNA Topoisomerase II <sup>[30]</sup> Apoptose menschlicher Leukämie-Zellen <sup>[30]</sup>
4-4' / Polymorphatin A ( <b>13</b> )	<i>Marchantia polymorpha</i> (2007) <sup>[20]</sup>	--
4-6' / Riccardin C ( <b>6</b> )	<i>Reboulia hemisphaerica</i> (1982) <sup>[14]</sup> et al. <sup>[23]</sup> <i>Ptagiochasm intermedlum</i> (2010) <sup>[26]</sup>	COX Hemmung <sup>[23]</sup> cytotoxisch <sup>[31],[32]</sup> hemmende Aktivität gegen HIV-1 RT <sup>[32]</sup> Hemmung der NOS <sup>[33],[34]</sup> LXR $\alpha$ Agonist aber LXR $\beta$ Antagonist <sup>[35],[22]</sup> antifungal <sup>[26]</sup> Apoptose menschlicher Prostata-Krebszellen <sup>[36]</sup>
6-2' / Plagiochin E ( <b>14</b> )	<i>Marchantia polymorpha</i> (2006) <sup>[18],[19]</sup> und <i>Asterella angusta</i> (2007) <sup>[19]</sup>	antifungal <sup>[18],[19],[37],[38]</sup> Krebs Chemotherapie <sup>[39],[40]</sup> Apoptose menschlicher Prostata-Krebszellen <sup>[36]</sup>
6-4' / Isoriccardin D ( <b>15</b> )	<i>Marchantia polymorpha</i> (2007) <sup>[20]</sup>	--
6-6' / <b>16</b>	--, nur Derivate <sup>[17]</sup>	--

## 2 Zielsetzungen

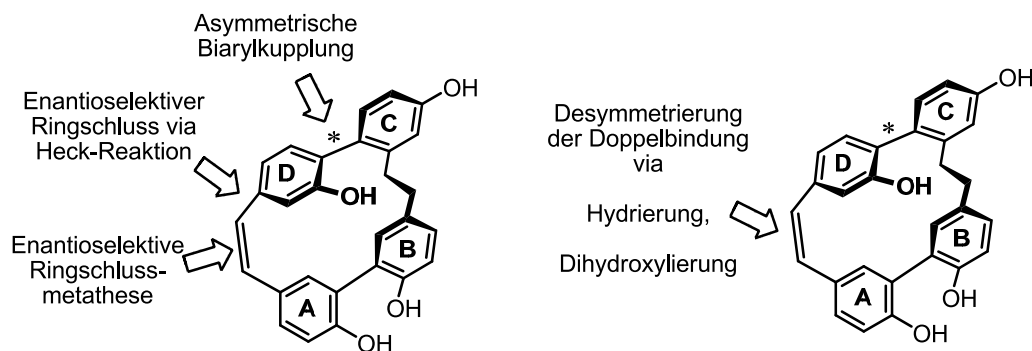
### 2.1 Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs

Während heute zahlreiche axial-chirale oder axial- und zentrochirale Naturstoffe vom Biaryl-Typ bekannt sind, für die auch zum Teil atropselektive Synthesen realisiert werden konnten, kann bei der enantioselektiven Synthese des Isoplagiochin-Strukturtyps nicht einfach auf bekannte Methoden zurückgegriffen werden, etwa durch schrittweisen Aufbau der einzelnen axialen oder helikalen Chiralitätselemente, da diese für sich alleine stereochemisch labil sind. Daher müssen konzeptionell neue oder spezifisch modifizierte Methoden entwickelt werden.

Ein Ziel dieser Arbeit ist – im Rahmen eines DFG-Projekts – die Darstellung enantiomerenreiner Bisbibenzyle vom Isoplagiochin-Typ. In Abb. 5 sind mögliche Ansatzpunkte für die enantioselektive Synthese sowie zur kinetischen Racematspaltung dargestellt. Als Teilaufgabe soll eine kinetische Racematspaltung zur Gewinnung von Isoplagiochin C (**8**) und D (**7**) erarbeitet werden. Als Reaktionszentrum bietet sich hierbei die olefinische Doppelbindung von **8** an, wobei zwei Strategien zur Deracemisierung verfolgt werden: Zum einen eine enantiomerdifferenzierende katalytische Hydrierung zum anderen eine Racematspaltung mittels der von SHARPLESS entwickelten asymmetrischen Dihydroxylierung (AD).<sup>[41]</sup>

Besonders attraktiv erscheint es, den enantioselektiven Schlüsselschritt im Zuge der Makrocyclisierung durchzuführen. Da die **D-C**-Biarylachse die Chiralität der Isoplagiochine determiniert, liegt es nahe, den Ringschluss mittels enantioselektiver Biarylkupplung zu realisieren. Denkbar wäre z.B. eine Kupplung mit chiraler Abgangsgruppe<sup>[42]</sup> oder Hilfsgruppe (z.B. gemäß der Oxazolin-Methode nach MEYERS<sup>[43]</sup>) oder durch atropselektive SUZUKI-Kupplung in Anlehnung an die Arbeiten von BUCHWALD<sup>[44]</sup>.

Konzeptionell neu ist die Nutzung der Ringschluss Olefinmetathese (RCM)<sup>[45]</sup> bzw. der intramolekularen HECK-Reaktion<sup>[46]</sup> zur enantioselektiven Synthese vielgliedriger Ringsysteme. In beiden Fällen wurden bisher auf diese Weise nur „normale“ Ringe (üblicherweise Fünf- oder Sechsringe) stereoselektiv hergestellt. Im Rahmen eines DFG-Projekts soll untersucht werden, ob beim Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts, chirale Informationen bei der Generierung der Stilbenbrücken die Stereochemie an der **D-C**-Biarylachse beeinflussen können.



**Abb. 5:** Ansatzpunkte für die enantioselektive Synthese von Isoplagiochin C sowie zur kinetischen Racematspaltung

In bisherigen Synthesen von Isoplagiochinen erfolgte der Aufbau des Makrocyclus unter Generierung der **D-A**-Stilbenbrücke ausschließlich via WITTIG-Olefinierung oder McMURRY-Reaktion. Daher ist es naheliegend, den Ringschluss via Olefinmetathese und Heck-Reaktion ebenfalls an dieser Position durchzuführen. Aufgrund des Substitutionsmusters des Isoplagiochin-Strukturtyps erscheint es jedoch auch sinnvoll, den Makrocyclus unter Generierung der **C-B**-Brücke aufzubauen. Dies hätte den Vorteil, dass sich das Reaktionszentrum „näher“ an der **D-C**-Biarylachse  $\gamma$  befindet; der Einsatz enantioselektiver Methoden hätte hier möglicherweise höhere Erfolgschancen gegenüber dem Ringschluss unter Generierung der Brücke **D-A**. Nach Hydrierung der Stilbenbrücke **C-B** würde man den Naturstoff Isoplagiochin D (**7**) erhalten.

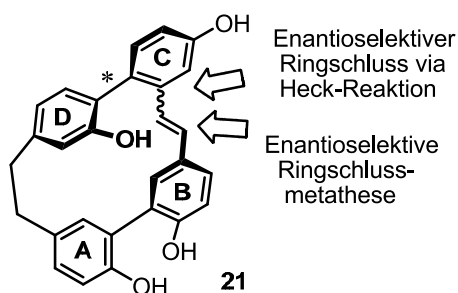


Abb. 6:

Ansatzpunkte für enantioselektive Ringschlussreaktionen

### 2.1.1 Racematspaltung via enantiomerdifferenzierender katalytischer Hydrierung

Eine mögliche Strategie für die enantioselektive Synthese von Isoplagiochin D (**7**) aus racemischem Isoplagiochin C (**8**) ist die enantiomer-differenzierende katalytische Hydrierung der olefinischen Doppelbindung von **8**. Als olefinische Substrate für hydrogenolytische kinetische Racematspaltungen<sup>[47]</sup> dienen bisher praktisch ausschließlich Allylalkohole, substituierte Cyclohexenole oder z.B. **22**.<sup>[48]</sup> Als Katalysatoren wurden Komplexe des Typs BINAP-Ruthenium<sup>[49]</sup> oder -Rhodium,<sup>[50]</sup> neuerdings auch (S)-BITIANP-Ruthenium **23** eingesetzt (Abb. 6).<sup>[48]</sup>

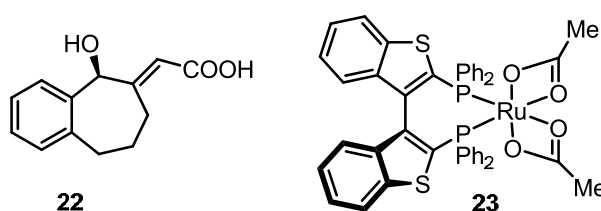
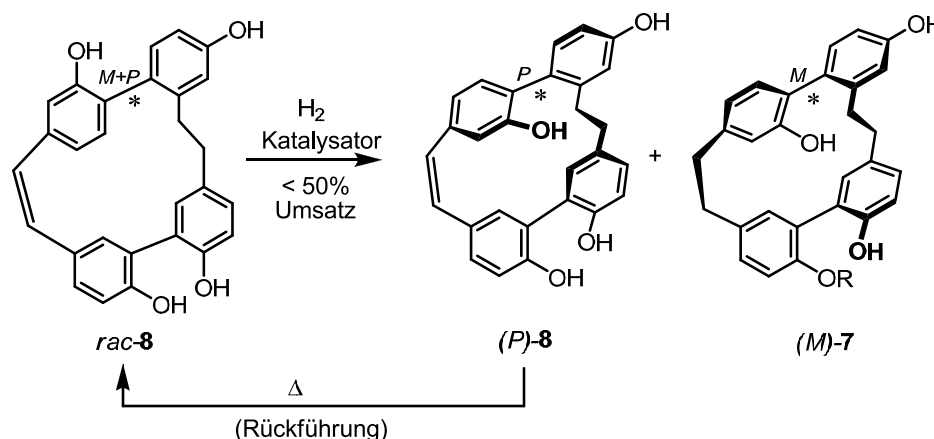


Abb. 7: Substrat und Katalysator für eine hydrogenolytische kinetische Racematspaltung

Dagegen wurden für axial-chirale Substrate vergleichbare Transformationen bisher noch nicht beschrieben. Bei bevorzugter Umsetzung von z.B. (*M*)-**8** würde (*M*)-**7** entstehen (Schema 4), das zurückbleibende (*P*)-**8** würde nach thermischer Racemisierung erneut eingesetzt werden können („kinetische Racematspaltung mit Rückführung“).

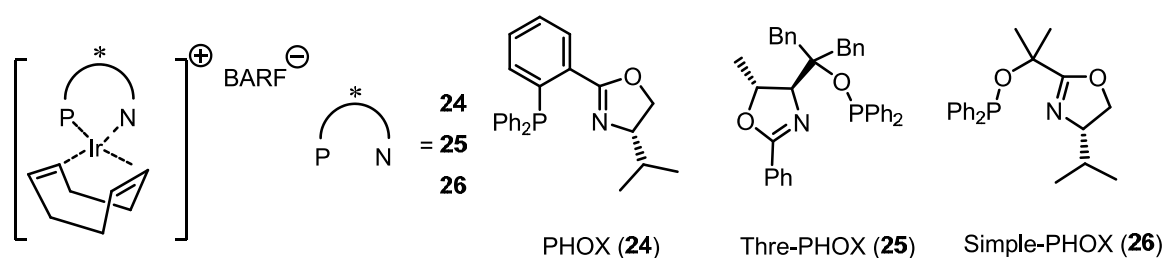


**Schema 4:** Hydrogenolytische kinetische Racematspaltung von Isoplagiochinen

Wie bei einfachen enantioselektiven Hydrierungen<sup>[51]</sup> stellt sich die Frage, ob Isoplagiochin C-Derivate ausreichend an den Katalysator koordinieren, da es sich in diesem Fall nicht um typische  $\beta$ -hetero-funktionalisierte Olefine handelt.<sup>[52]</sup> Für enantioselektive Hydrierungen unfunktionalisierter Olefine wurden spezielle Katalysatoren entwickelt; populäre Vertreter sind Titanocenkomplexe<sup>[53]</sup> und Iridiumkomplexe mit chiralen *N,P*-Liganden, wobei vor allem die Gruppe PFALTZ wesentlich zur Etablierung der Iridiumkatalyse bei Hydrierungen beigetragen hat.<sup>[54]</sup>

Ein Ziel der Arbeit ist nun, kinetische Racematspaltungen, wie sie bei funktionalisierten Olefinen durch Rhodium- oder Rutheniumkatalyse durchgeführt wurden, mit Iridiumkomplexen an Isoplagiochin C (**8**) zu erarbeiten. Dabei werden drei von PFALTZ entwickelte Katalysatorsysteme in Betracht gezogen:

Kationische Iridiumkomplexe mit verschiedenen chiralen *N,P*-Liganden; ein Ligand aus der Klasse der Phosphinooxazoline PHOX (**24**),<sup>[54]</sup> ein von der Aminosäure Threonin abgeleiteter Phosphinitooxazolin-Ligand Thre-PHOX (**25**)<sup>[55]</sup> und ein weiterer, leicht zugänglicher Phosphinitooxazolin-Ligand Simple-PHOX (**26**).<sup>[56]</sup>



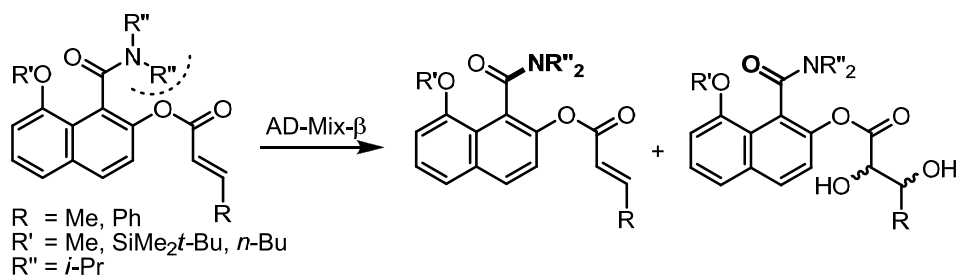
**Abb. 8:** Iridiumkatalysatoren für Hydrierungen unfunktionalisierter Olefine

### 2.1.2 Racematspaltung via asymmetrischer Dihydroxylierung

Während sich Isoplagiochin D (**7**) mittels hydrogenolytischer Racematspaltung enantiomerenrein darstellen lassen könnte, wäre eine entsprechende Synthese von Isoplagiochin C wegen der Unumkehrbarkeit der katalytischen Hydrierung nur aus den

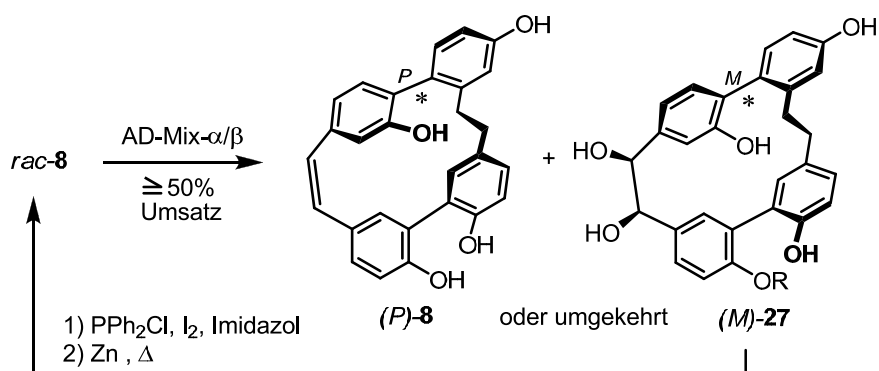
maximal 50 % Rückstand möglich und damit nicht günstiger als eine klassische Racematspaltung. Daher soll auch die von SHARPLESS entwickelte asymmetrische *cis*-Dihydroxylierung (AD)<sup>[41]</sup> zur kinetischen Racematspaltung von Olefinen eingesetzt werden. Zu den in der Literatur bereits untersuchten Substraten gehören Alkyldicyclohexane<sup>[57]</sup> und bicyclische Olefine.<sup>[58],[59]</sup>

Die bisher einzigen atropisomeren Verbindungen, die mittels AD-Reaktion an einem olefinischen Zentrum durch kinetische Racematspaltung getrennt werden konnten, sind substituierte Naphthamide<sup>[60]</sup> (Schema 5) und Benzamide.<sup>[61]</sup>



**Schema 5:** Kinetische Racematspaltung atropisomerer Naphthylamide

Somit ist die kinetische Spaltung von *rac*-**8** (Schema 6) unter noch zu erarbeitenden Bedingungen erstrebenswert, da die Enantiomere derartig gespannter Ringsysteme trotz der formalen Entfernung von der stereogenen Achse durch die gesamtmolekulare Verdrillung durchaus eine deutlich unterschiedliche Reaktivität gegenüber chiralen Reagenzien zeigen könnten. Eine Rückführung des Diols (*M*)-**27** zu *rac*-**8** wäre durch Deoxygenierung möglich.<sup>[62]</sup>



**Schema 6:** Deracemisierende AD-Reaktion zur Synthese von enantiomerenreinem Isoplagiochin C (**8**)

In dieser Arbeit soll nun, die Racematspaltung von **8** mittels AD-Reaktion durchgeführt werden, mit dem Hauptaugenmerk auf die Darstellung von enantiomerenreinem **8**. Dabei werden Versuche mit dem käuflich erhältlichen AD-Mix durchgeführt.

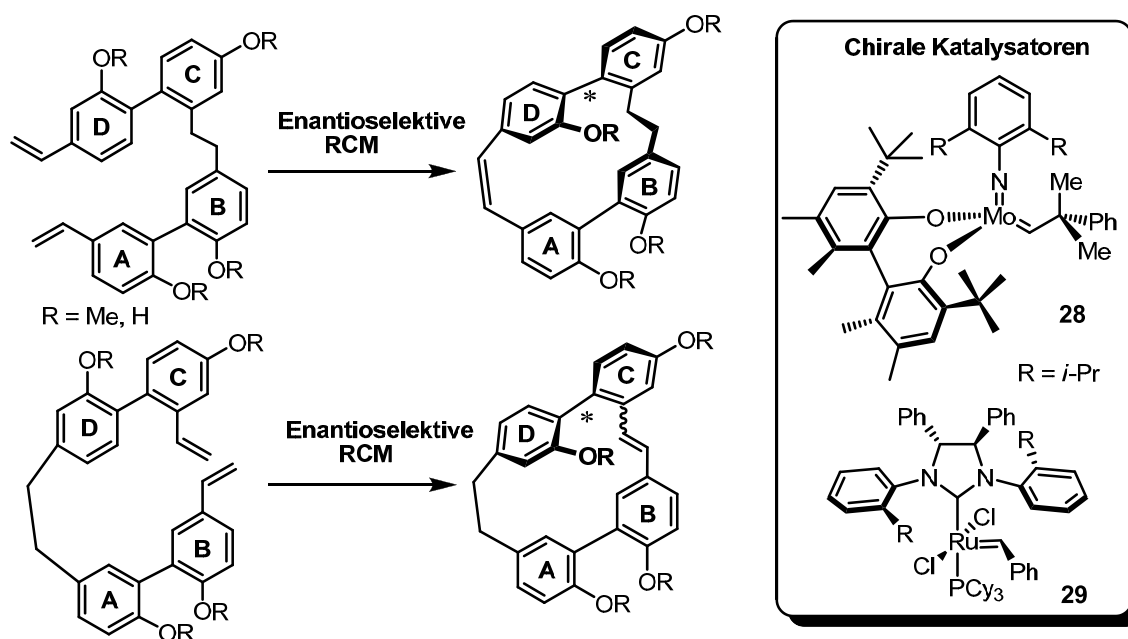


### 2.1.3 Enantioselektive Ringschlussmetathese zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts

In den Synthesen von racemischen Isoplagiochin-Derivaten wurde der Ringschluss mit Ausbildung der **D-A**-Stilbenbrücke bislang ausschließlich durch WITTIG-Reaktion oder McMURRY-Reaktion realisiert. Beide Cyclisierungen können bisher nicht katalytisch-enantioselektiv geführt werden. Prinzipiell wäre diese Strategie jedoch mit einer enantioselektiven Ringschluss-Olefinmetathese (RCM) realisierbar (Schema 7).<sup>[45]</sup>

Bei einer RCM werden acyclische Diene unter Zusatz eines geeigneten Katalysators zu cyclischen Olefinen umgesetzt. Das große synthetische Potential der RCM wurde erst im Rahmen der Entwicklungen effizienter Katalysatoren voll ausgeschöpft. So wurde die RCM standardmäßig in zahlreichen Synthesen teilweise hochfunktionalisierter Natur- und Wirkstoffe unterschiedlichster Ringgrößen eingesetzt, welche auf anderem Wege nicht oder nur durch aufwändigere längere Syntheserouten zugänglich wären.<sup>[45]</sup> Für Ihre Leistungen zur Aufklärung und Entwicklung der Olefinmetathese wurden SCHROCK, GRUBBS und CHAUVIN im Jahr 2005 mit der Verleihung des Nobelpreises geehrt.

Chirale Katalysatoren zur Metathese wurden von SCHROCK und HOVEYDA (z.B. **28**),<sup>[63]</sup> HOVEYDA<sup>[64]</sup> sowie von GRUBBS (z.B. **29**)<sup>[65]</sup> entwickelt, ihr Einsatz beschränkt sich bisher allerdings auf Ringschlussmetathese zu Fünf- und Sechsringen bzw. zur Ringöffnungs-Metathese-Kreuzmetathese (ROCM).<sup>[66]</sup>



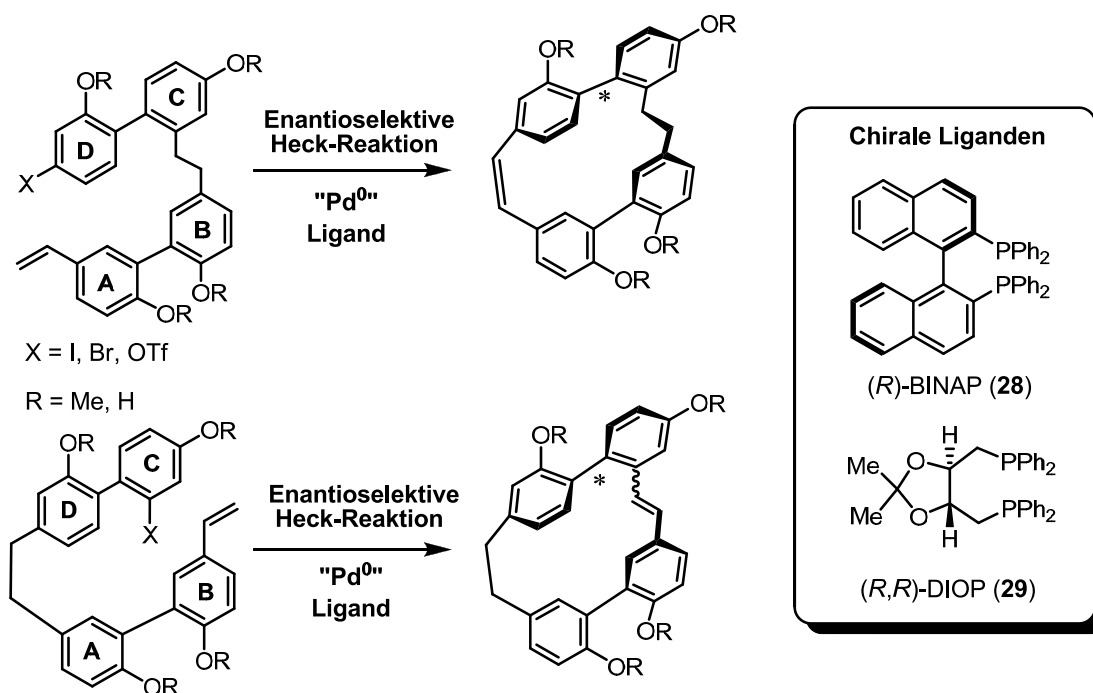
**Schema 7:** Enantioselective Synthese via Ringschlussmetathese

Es soll nun also erstmals versucht werden, axial-chirale Makrocyclen vom Bisbibenzyltyp durch enantioselective RCM herzustellen. Dabei ist die RCM sowohl zur Generierung der **D-A**-Brücke als auch **C-B**-Brücke zu untersuchen, da sich dabei Reaktionszentrum und chirale Information in unterschiedlicher Entfernung zur stereochemisch relevanten **D-C**-Biarylachse befinden, was möglicherweise einen Einfluss auf die Stereoselektivität haben kann.

### 2.1.4 Enantioselektive HECK-Reaktion zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts

Eine weitere Strategie zur Generierung des makrocyclischen Bisbibenzylgerüsts ist die MIZOROKI-HECK- oder kurz HECK-Reaktion.<sup>[46]</sup> Das Reaktionsprinzip, Anfang der siebziger Jahre unabhängig von HECK und MIZOROKI entdeckt,<sup>[67]</sup> hat sich im Laufe der Jahre zusammen mit mechanistisch verwandten Reaktionen, den Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen,<sup>[68]</sup> zu Standardmethoden der organischen Synthesechemie entwickelt. Heute werden diese Methodiken weltweit in Forschung und Entwicklung z.B. zur Herstellung von Pharmazeutika verwendet. Für seine bahnbrechenden Beiträge zur Entwicklung der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen wurde HECK zusammen mit SUZUKI und NEGISHI im Jahr 2010 mit dem Nobelpreis in Chemie ausgezeichnet.

Die intramolekulare Variante der HECK-Reaktion diente in zahlreichen Naturstoffsynthesen als Schlüsselschritt zum Aufbau cyclischer Systeme.<sup>[69]</sup> Erste asymmetrische Varianten der intramolekularen HECK-Reaktion wurden unabhängig von SHIBASAKI und OVERMAN entwickelt.<sup>[70],[71]</sup> Dabei fanden chirale Diphosphanliganden wie BINAP (**30**) und DIOP (**31**) Verwendung. Im Falle von Isoplagiochin soll nun der Ringschluss durch eine intramolekulare HECK-Kupplung zur Generierung der **D-A**- oder **C-B**-Stilbenbrücken erarbeitet werden (Schema 8).



**Schema 8:** Ansatzpunkte für die enantioselektive Synthese via HECK-Reaktion

Bei Einsatz eines chiralen Katalysatorsystems stellt dies eine weitere Strategie für eine enantioselektive Synthese des Isoplagiochin Strukturtyps dar. Die asymmetrische HECK-Reaktion diente bisher ausschließlich zum Aufbau tertiärer und quartärer Kohlenstoffzentren,<sup>[72],[73],[74]</sup> der Aufbau axial-chiraler Biaryle repräsentiert somit ein völlig neuartiges Konzept zur Verwendung dieser Reaktion und ist synthetisch sowie methodisch von hohem Interesse.

## 2.2 Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs

Von den neun von Perrotettin E (**3**) abgeleiteten Bisbibenzylen (siehe Schema 2 und 3) wurden lediglich für Riccardin C (**6**) Synthesen entwickelt.<sup>[31],[75],[76],[11]</sup> Aufgrund zahlreicher Berichte über interessante biologische Wirkungen, die in vielfältigen therapeutischen Ansätzen nützlich sein können, scheint es sinnvoll, Synthesen für weitere bereits bekannte Naturstoffe dieses Typs zu entwickeln. Auch Synthesen der bisher nicht isolierten Vertreter sind erstrebenswert, u. a. als Referenzsubstanzen nicht aufgeklärter Bisbibenzyle. So wurden z.B. in Extrakten aus *Marchantia polymorpha*, *Ptagiochasm intermedium* und *Asterella angusta* Bisbibenzyle der Summenformel  $C_{28}H_{24}O_4$  zwar massenspektrometrisch nachgewiesen, aber deren Struktur konnte mangels Vergleichsmaterial nicht eindeutig zugeordnet werden.<sup>[77]</sup> Andererseits könnten mit dem „isomeren Satz“ eng verwandter, aber strukturell leicht unterschiedlicher Verbindungen „in Händen“ weitere medizinisch chemische Erkenntnisse wie beispielsweise Pharmakophor-Modell, Wirkmechanismus und Struktur-Wirkbeziehungen dieser Verbindungsklasse gewonnen werden.

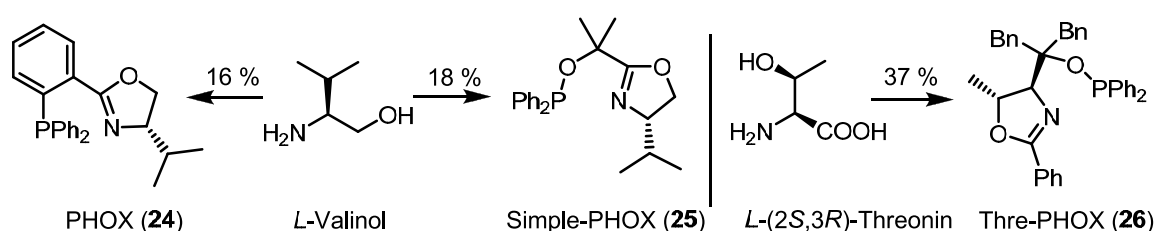
Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist also die synthetische Darstellung der Bisbibenzyle vom Plagiochin- und Riccardin-Typ (siehe Schema 2 und 3). Dabei sollte die Synthesestrategie möglichst einfach und flexibel und somit generell übertragbar sein, z.B. auch auf Synthesen von Derivaten. Die Stereochemie der Plagiochine und Riccardine wurde bisher nicht untersucht, jedoch lassen die Strukturen in einigen Fällen ein Vorliegen von Atropisomerie vergleichbar mit der der Isoplagiochine (vgl. Kap 1) vermuten. Daher sollen im Rahmen dieser Arbeit Strukturuntersuchungen der dargestellten Verbindungen durchgeführt werden, die auch in Anbetracht der zahlreichen Untersuchungen biologischer Aktivitäten von hohem Interesse sind.

### 3. Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs

#### 3.1 Racematspaltung via enantiomerdifferenzierender katalytischer Hydrierung

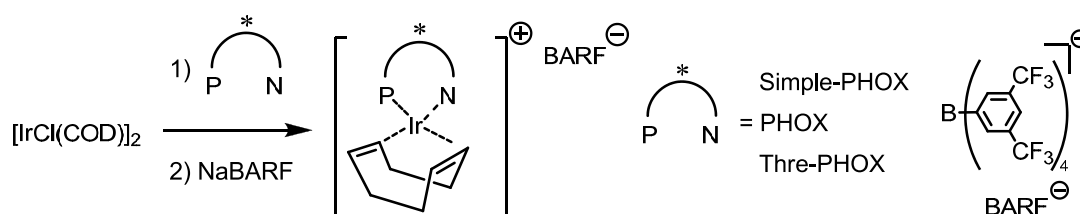
##### 3.1.1 Darstellung der Hydrierkatalysatoren<sup>[78]</sup>

Die Darstellung der drei chiralen *N,P*-Liganden erfolgte aus chiralen Grundbausteinen gemäß Literaturvorschriften. Dabei wurde PHOX (**24**) aus dem von der Aminosäure *L*-Valin abgeleiteten Aminoalkohol *L*-Valinol in zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16 % hergestellt. Der ebenfalls von *L*-Valinol abgeleitete Ligand Simple-PHOX (**25**) wird in einer zweistufigen Synthese mit 18 %iger Ausbeute synthetisiert. Aus der Aminosäure *L*-(2*S*,3*R*)-Threonin wurde der *N,P*-Ligand Thre-PHOX (**26**) in vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 37% hergestellt.<sup>[78],[54],[55],[56]</sup>



**Schema 9:** Darstellung von *N,P*-Liganden abgeleitet von chiralen Aminosäuren

Die erhaltenen Liganden wurden gemäß Literaturvorschriften zu den entsprechenden Iridium-komplexen umgesetzt.<sup>[78],[54],[55],[56]</sup>



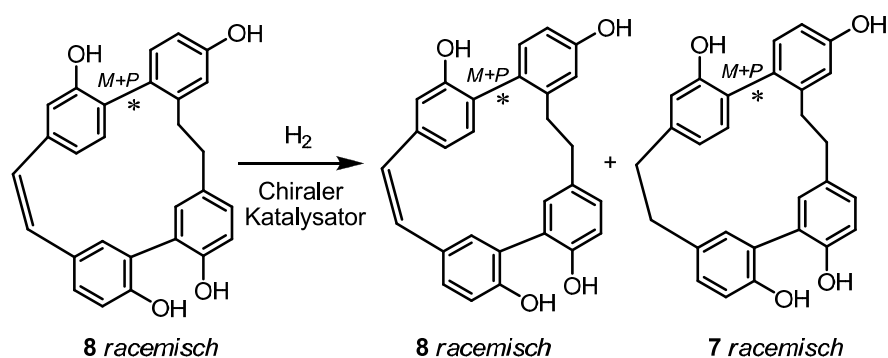
**Schema 10:** Iridiumkomplexe mit chiralen Liganden

Mit diesen wurden zum Test der Enantioselektivität Referenz-Hydrierungen von  $\alpha$ -Methylstilben durchgeführt. Dabei wurden für alle Katalysatoren ee-Werte in guter Einstimmung zur Literatur erhalten.<sup>[78],[54],[55],[56]</sup>

##### 3.1.2 Racematspaltung via enantiomerdifferenzierender katalytischer Hydrierung

Nun werden Hydrierungen von racemischen Isoplagiochin C (**8**)<sup>[11]</sup> durchgeführt. Als Katalysatoren dienen die drei Iridiumkomplexe mit den *N,P*-Liganden sowie Rhodium- und Ruthenium-BINAP-Komplexe. Die Umsatzkontrolle sowie die präparative Trennung von Isoplagiochin C (**8**) und D (**7**) erfolgen mittels RP-HPLC an einer C18-Phase mit Methanol / Wasser als Eluent. Das erhaltene Isoplagiochin D sowie das nicht umgesetzte Isoplagiochin

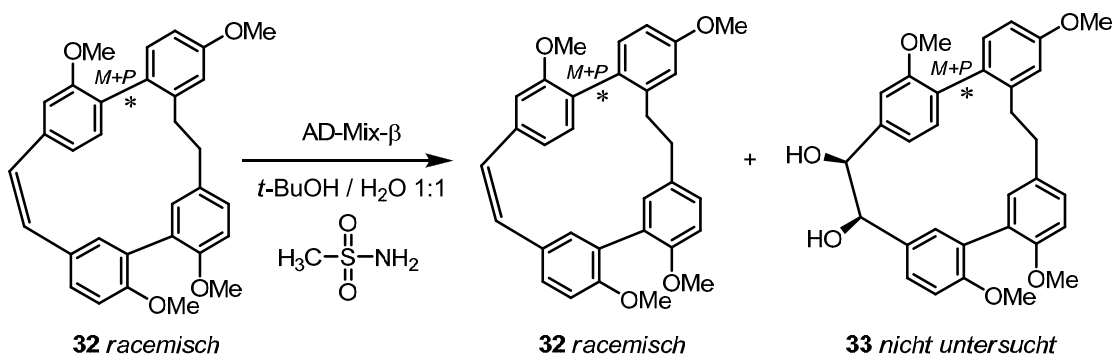
C werden auf Enantiomerenzusammensetzung via HPLC an chiraler Phase (CHIRACEL<sup>®</sup> OD-H) untersucht. Es zeigt sich, dass die Umsetzungen bei 40 bar Wasserstoffatmosphäre in moderater Geschwindigkeit ablaufen, sodass Proben bei verschiedenen Umsatzraten entnommen und analytisch untersucht werden können. Dabei erhielt man für alle eingesetzten Katalysatorsysteme bei unterschiedlichen Umsatzraten stets nur racemische Gemische, sodass festzuhalten ist, dass eine Racematspaltung von Isoplagiochin C (**8**) durch katalytische Hydrierung der Stilbendoppelbindung nicht möglich ist.



**Schema 11:** Hydrogenolytische kinetische Racematspaltung von Isoplagiochinen

### 3.2 Racematspaltung via asymmetrischer Dihydroxylierung

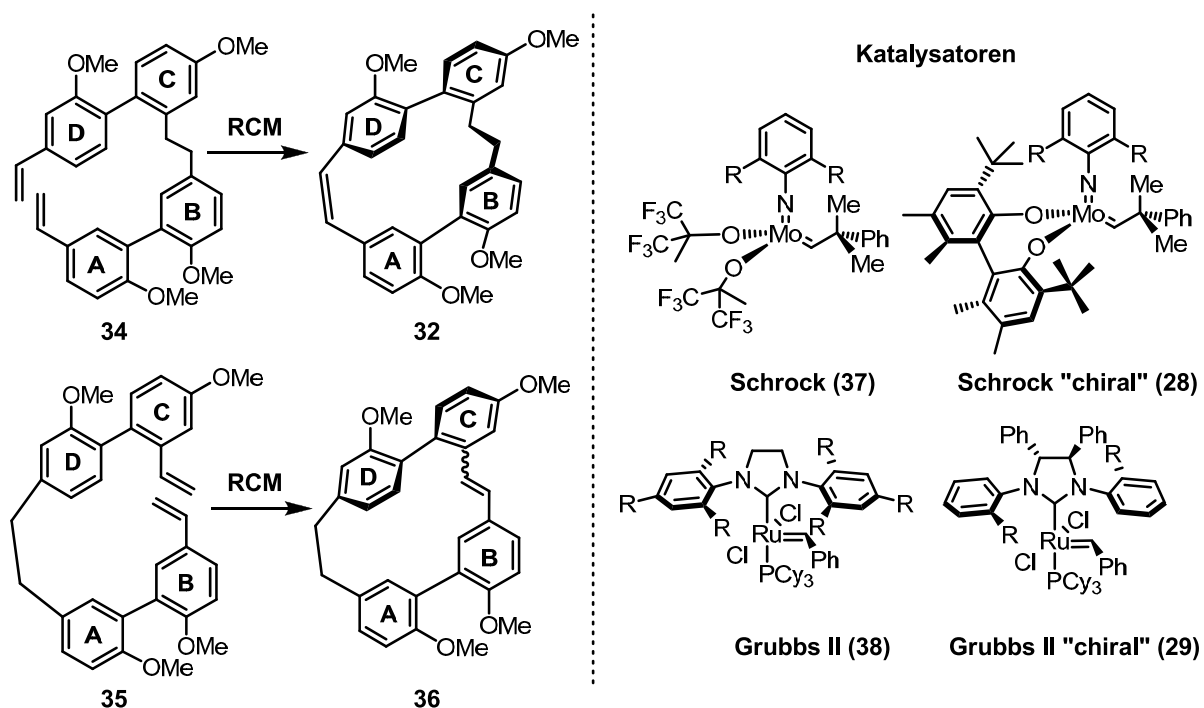
An Isoplagiochin C Trimethylether (**32**)<sup>[11]</sup> wurde eine asymmetrische Dihydroxylierung mit AD-Mix- $\beta$  durchgeführt (Schema 12). Dabei wurde nach fast vollständigem Umsatz noch nicht umgesetztes **32** (3 % des Startmaterials) isoliert.<sup>[78]</sup> Nach Freisetzung der Phenolgruppen wird das Isoplagiochin C (**8**) bezüglich Enantiomerenzusammensetzung mittels HPLC an chiraler Phase (CHIRACEL<sup>®</sup> OD-H) untersucht.



**Schema 12:** Deracemisierende AD-Reaktion

Dabei kann keine Enantiomerenanreicherung festgestellt werden. Die stereochemische Untersuchung des gebildeten Diols **33** gelingt nicht. Jedoch ist davon auszugehen, dass durch den eingesetzten chiralen Katalysator keine stereochemische Diskriminierung stattgefunden hat. Auf weitere Versuche z.B. mit anderen Katalysatorsystemen wird im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

## 3.3 Enantioselective Ringschlussmetathese zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts



**Schema 13:** Ringschlussmetathese zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts

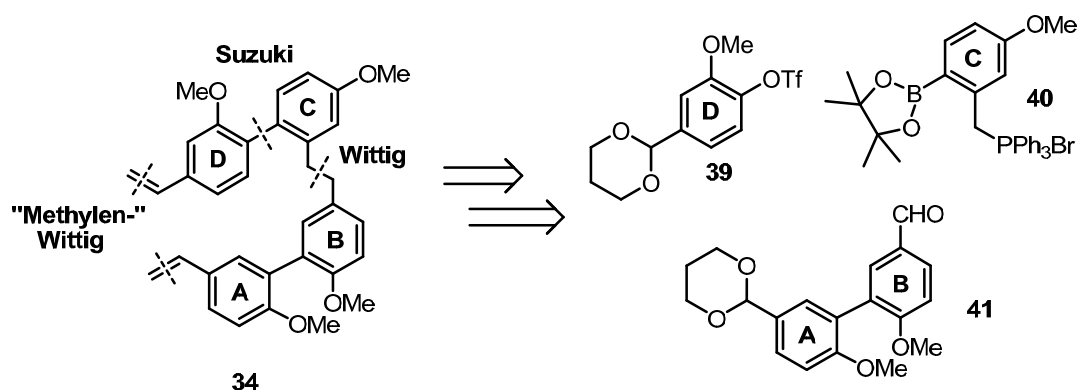
Die Ringschlussmetathese des  $\alpha,\omega$ -Diolefins **34** unter Verwendung des GRUBBS I und GRUBBS II Katalysator (**38**) zum Aufbau des Isoplagiochin C Tetramethylethers (**32**) wurde in unserer Arbeitsgruppe bereits mehrmals untersucht, jedoch wurde kein Umsatz erhalten, sodass die Experimente zunächst abgebrochen wurden.<sup>[79],[80]</sup>

Eventuell lässt sich unter Variation der Reaktionsbedingungen, wie z.B. durch die Verwendung der aktiveren SCHROCK Katalysatoren, die Ringschlussmetathese von **34** doch durchführen. Ergänzend wird die Ringschlussmetathese des  $\alpha,\omega$ -Diolefins **35** untersucht, möglicherweise können hier bei der Verwendung chiraler Katalysatoren bessere Selektivitäten erhalten werden, da das Reaktionszentrum näher an der Biarylachse liegt. Gegebenenfalls besteht eventuell die Möglichkeit mittels Relay-RCM<sup>[81]</sup> den Katalysator auch gezielt am oberen Molekülteil (Ring **D** bzw. **C**) zu positionieren.

### 3.3.1 Synthese der RCM-Precursors

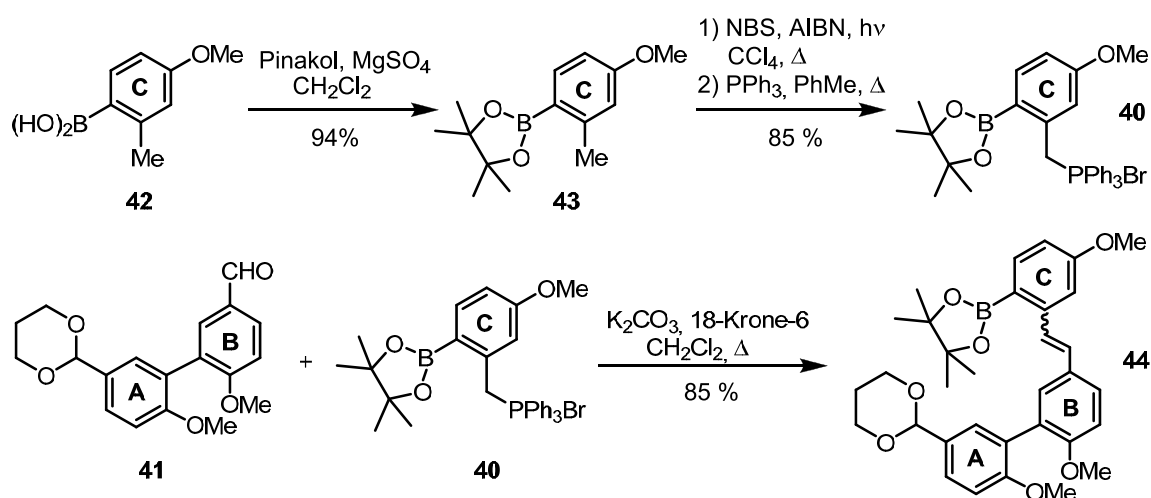
#### 3.3.1.1 Synthese D-A-RCM-Precursor

Die Synthese des  $\alpha,\omega$ -Diolefins **34** lässt sich durch Abwandlung der bekannten Syntheseroute von Isoplagiochin C (**8**)<sup>[11],[79]</sup> erreichen, jedoch ist – unter Ausnutzung der gleichartigen funktionellen Gruppen an den Ringen **A** und **D** – eine deutlich verkürzte Variante möglich. Daher wird eine abgewandelte Synthesestrategie basierend auf einfachen und leicht erhältlichen Aromatenbausteinen verfolgt.



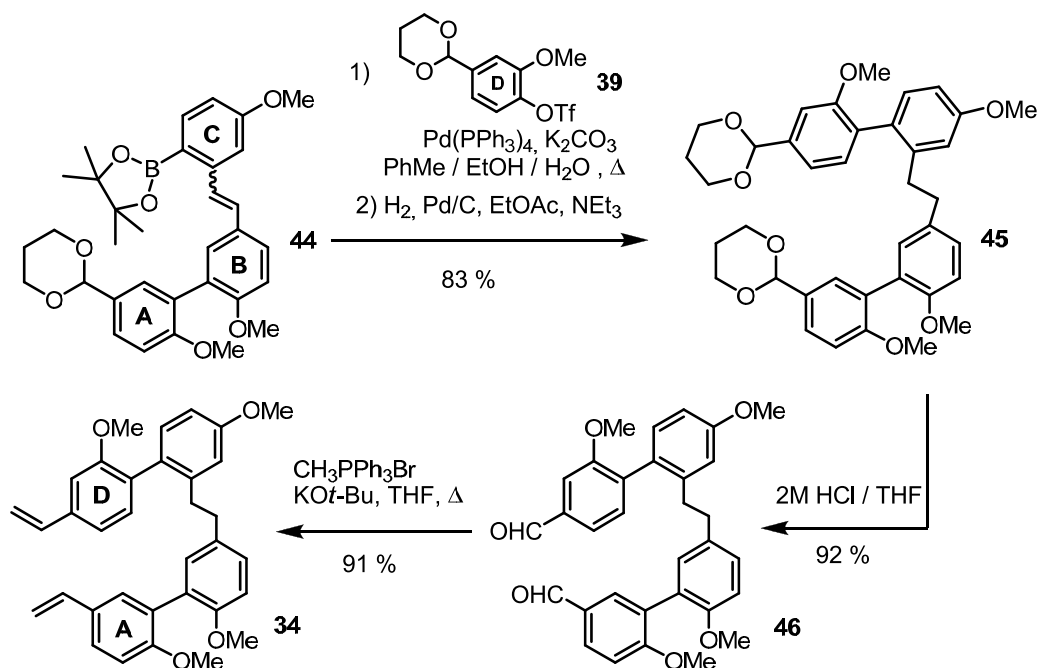
**Schema 14:** Synthesestrategie des D-A-RCM-Precursors **34**

Das Phosphoniumsalz **40** lässt sich aus der Boronsäure **42**<sup>[80]</sup> herstellen. Diese wird durch einfaches Rühren mit Pinakol unter Zusatz des wasserentziehenden Mittels Magnesiumsulfat in einer Ausbeute von 94 % als Pinakolester geschützt. Das erhaltene Methylaren **43** kann somit im nächsten Schritt durch WOHL-ZIEGLER-Bromierung und nachfolgende Umsetzung mit Triphenylphosphan in einer 85 %igen Ausbeute ins Phosphoniumsalz **40** überführt werden. WITTIG-Reaktion des C-Phosphoniumsalzes **40** mit dem bekannten A-D-Biarylaldehyd **41**<sup>[86]</sup> ergibt das Stilben **44** in einer Ausbeute von 85 %.



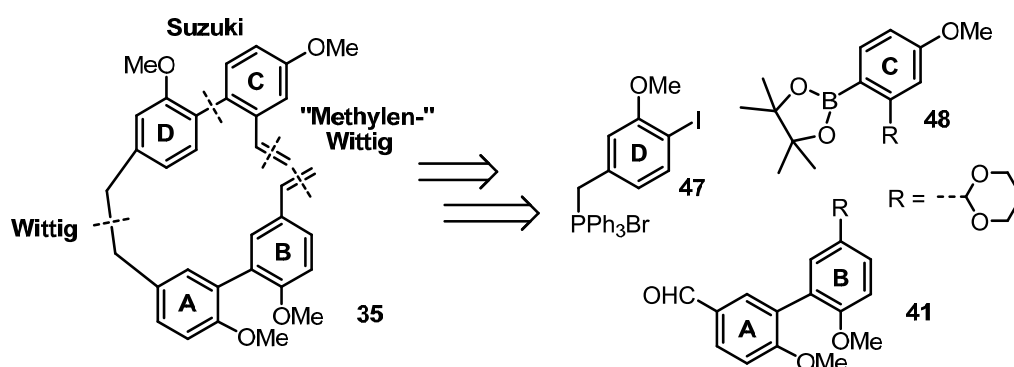
**Schema 15:** Synthese des Boronsäureesters **44**

Der Boronsäureester **44** wird durch SUZUKI-Kupplung mit dem von Vanillin abgeleiteten Triflat **39**<sup>[86]</sup> verknüpft. Direkt im Anschluss wird die olefinische Doppelbindung katalytisch hydriert, nach saurer Hydrolyse der Acetalschutzgruppen wird der Dialdehyd **46** freigesetzt. Darauf folgende WITTIG-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid ergibt das  $\alpha,\omega$ -Diolefin **34**, die Vorstufe zur geplanten Ringschlussmetathese, in einer Ausbeute von 70 % über vier Stufen.



Schema 16: Synthese des D-A-RCM Precursors **34**

### 3.3.1.2 Synthese des C-B-RCM-Precursor

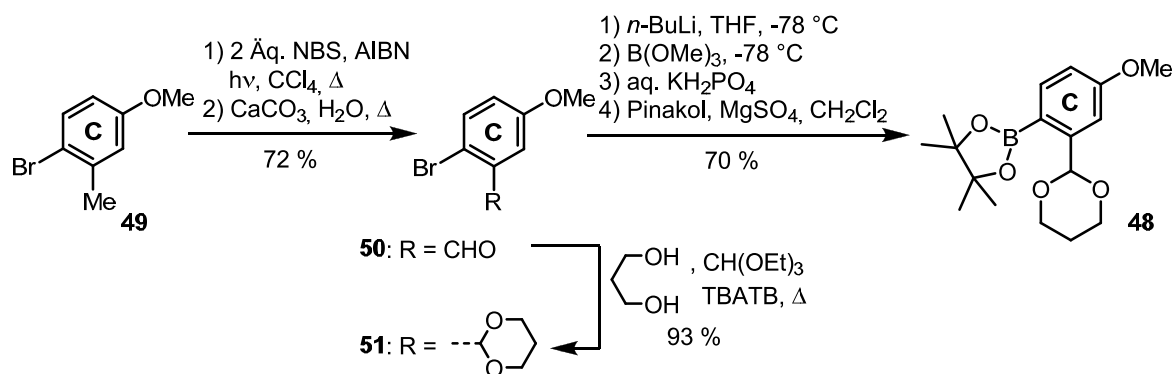


Schema 17: Synthesestrategie des C-B-RCM-Precursors **35**

Die Darstellung des C-Boronsäureesters **48** für die spätere Kreuzkupplung startet mit 4-Brom-3-methylanisol **49**<sup>[82]</sup>, das durch Umsetzung mit zwei Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid gefolgt von basischer Hydrolyse in den Benzaldehyd **50**<sup>[83]</sup> in einer Ausbeute von 72 % überführt wird. Nachfolgend erfolgt die Schützung der Aldehydfunktion als 1,3-Dioxolan unter

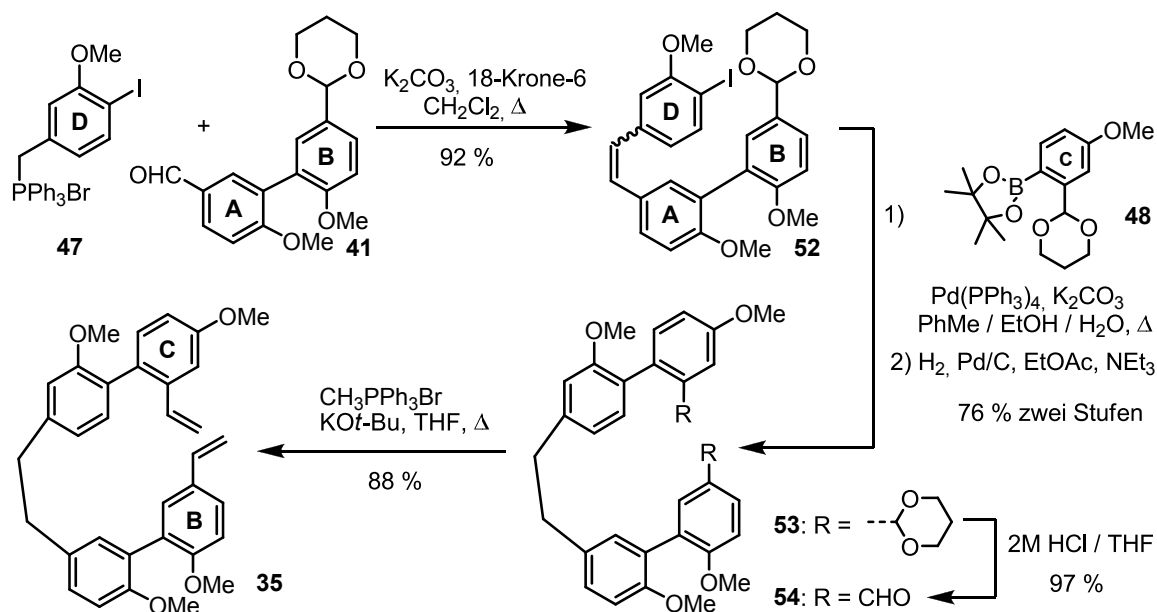


Standardbedingungen. Man erhält **51** in einer Ausbeute von 93 %. Die Umsetzung zum Boronsäureester **48** gelingt durch Metallierung mit *n*-Butyllithium und anschließende Umsetzung mit Trimethylborat. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemischs erfolgt schwach sauer mit Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung, um die säurelabile 1,3-Dioxolan-Schutzgruppe nicht zu hydrolysieren. Die erhaltene Boronsäure wird direkt zum Pinakolboronsäureester **48** umgesetzt, den man in einer Ausbeute von 70 % erhält.



**Schema 18: Synthese des C-Boronsäureesters **48****

Das **D**-Phosphoniumsalz **47**<sup>[84]</sup> lässt sich leicht aus 4-Iod-3-methoxybenzylalkohol<sup>[82]</sup> durch Umsetzung mit Triphenylphosphoniumhydrobromid herstellen. WITTIG-Reaktion von **47** mit dem Biarylaldehyd **41** bringt das Stilben **52** in einer Ausbeute von 92 % hervor. Die SUZUKI-Kupplung des Iodids **52** mit dem Boronsäureester **48** gelingt unter Standardbedingungen mit dem Katalysator Palladiumtetrakis(triphenylphosphan). Anschließend wird die Stilbendoppelbindung katalytisch hydriert und der Dialdehyd **54** durch Hydrolyse der Acetalgruppen freigesetzt. Nachfolgende „Methylen-WITTIG“-Reaktion liefert das  $\alpha,\omega$ -Diolefin **35**, die Vorstufe für die geplante Ringschlussmetathese, in einer Ausbeute von 65 % über vier Stufen.



**Schema 19: Synthese des C-B-RCM Precursors **35****

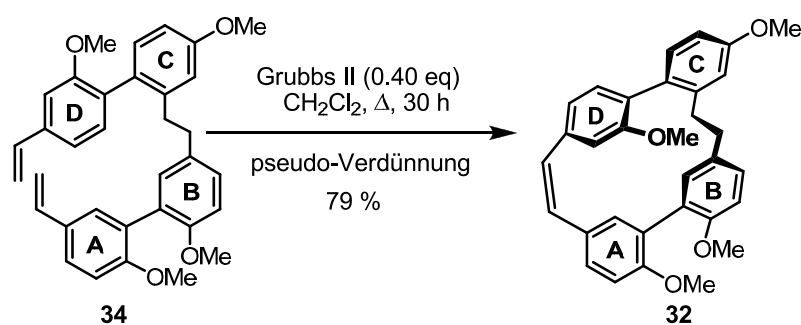
### 3.3.1.3 Cyclisierungsversuche

Wie bereits erwähnt, wurde die Ringschlussmetathese des  $\alpha,\omega$ -Diolefins **34** unter Verwendung des GRUBBS I und GRUBBS II Katalysators zum Aufbau des Isoplagiochin C Tetramethylethers (**32**) in unserer Arbeitsgruppe bereits mehrmals untersucht. Selbst bei Einsatz großer Katalysatormengen, langen Reaktionszeiten und hohen Temperaturen waren die Cyclisierungsversuche stets erfolglos. Als mögliche Ursache für den fehlenden Umsatz wurde eine zu hohe Ringspannungsenergie angenommen.<sup>[79],[80]</sup>

Meines Erachtens stellt aber nicht nur die Ringspannung ein Problem dar, sondern auch eine geeignete Reaktionsführung. So wurde in der Vergangenheit zwar in relativ hoher Verdünnung gearbeitet (ca. 0.3  $\mu$ M), aber das Substrat und der Katalysator (GRUBBS I oder GRUBBS II) wurden jedoch stets zu Beginn der Reaktion zusammengefügt.<sup>[79],[80]</sup>

Daher wird nun in den Versuchen unter pseudo-Hochverdünnung gearbeitet. Es wird also eine Lösung des Katalysators vorgelegt und das  $\alpha,\omega$ -Diolefin **34** langsam zugetropft. Dies hat den Vorteil, dass das Katalysator-Substrat-Verhältnis sehr groß ist, also eine hohe effektive Konzentration an Katalysator im Reaktionsgemisch vorliegt. Zum anderen kann die eventuelle Bildung von Oligomeren durch Acyclische-Dien-Metathese-Polymerisation (ADMET) vermindert werden.<sup>[85]</sup>

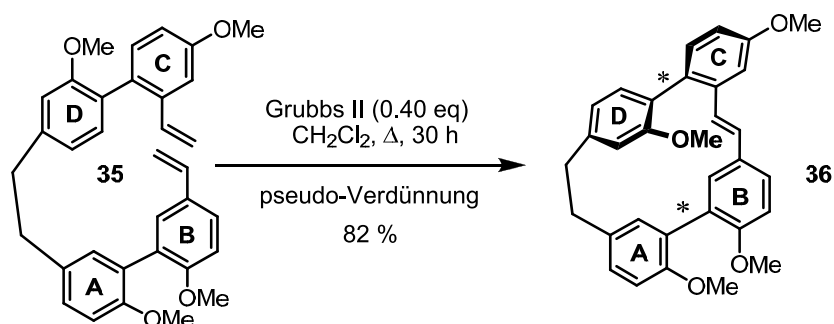
Die Reaktionkontrolle erfolgt mittels HPLC an einer RP-18 Phase mit einem Laufmittelgemisch Wasser / Methanol. Bei ersten Versuchen, in denen das Substrat **34** langsam über einen Tropftrichter zu einer Lösung von GRUBBS II in siedendem Dichlormethan zugefügt wird, kann man Spuren an cyclisiertem Produkt nachweisen. Bei Verwendung einer Spritzenpumpe kann ein nahezu vollständiger Umsatz festgestellt werden. Allerdings ist es dann aufgrund der sehr langen Zutropfdauer notwendig immer wieder frischen Katalysator zuzufügen, da er vermutlich im Verlauf der Reaktion aufgrund von Zersetzungsprozessen inaktiviert wird. So erhält man aus dem  $\alpha,\omega$ -Diolefin **34** den Isoplagiochin C Trimethylether (**32**) in einer Ausbeute von 79 %. Aus geometrischen Gründen ist an der **D-A**-Stilbenbrücke nur die *Z*-Konfiguration möglich.<sup>[86]</sup>



**Schema 20:** Ringschlussmetathese von **34** zum Aufbau des Isoplagiochin Gerüsts

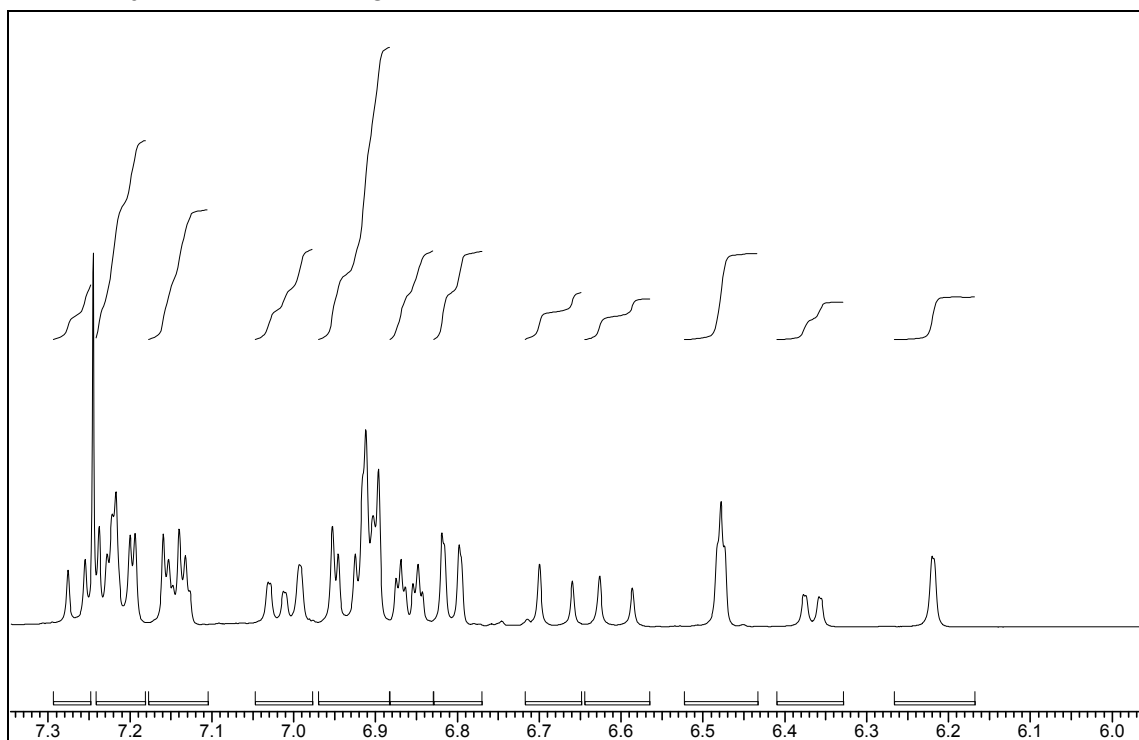
Unter analogen Reaktionsbedingungen bei Einsatz des GRUBBS II Katalysators erhält man bei der Cyclisierung des **C-B**-Substrats **35**, das Stilben **36**, wobei - vermutlich aus kinetischen Gründen - selektiv *E*-konfiguriertes Produkt erhalten wird (Energieberechnungen

haben gezeigt, dass auch eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung zwischen den Ringen **C** und **B** möglich ist<sup>[86]</sup>). Wie bei der RCM von **34** erfolgt auch hier nahezu quantitativer Umsatz zu **36** und man erhält das Bisbibenzyl in einer Ausbeute von 82 %.

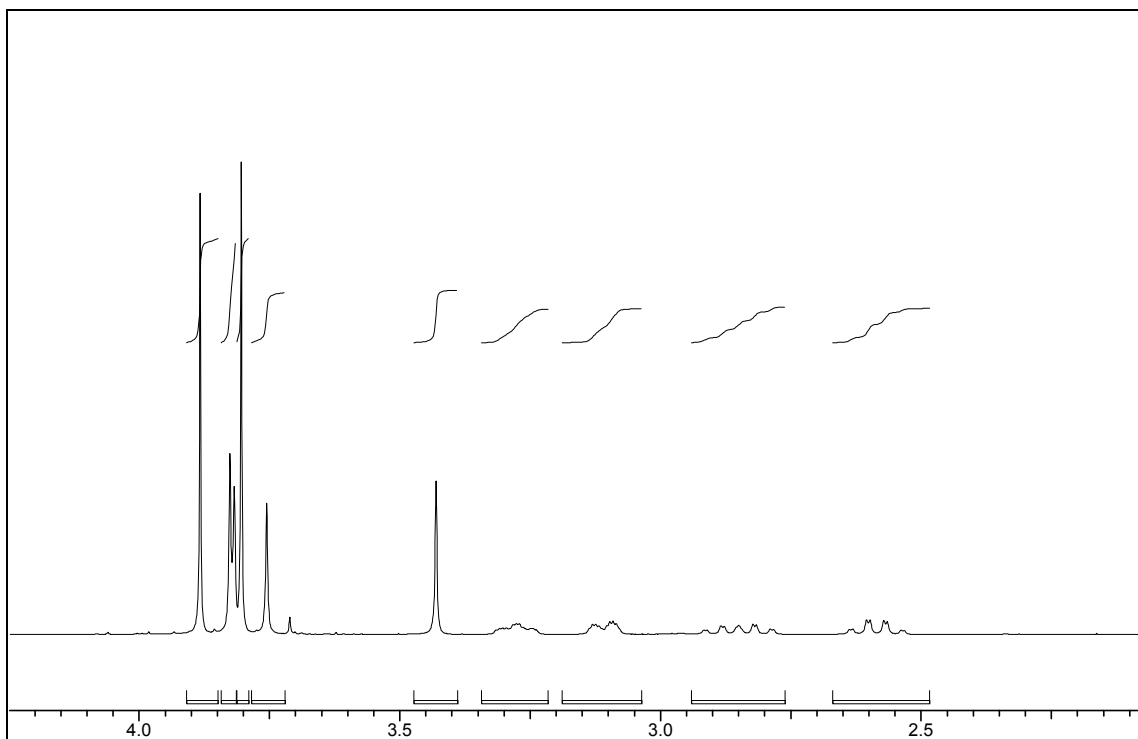


**Schema 21:** Ringschlussmetathese von **36** zum Aufbau des Isoplagiochin Gerüsts

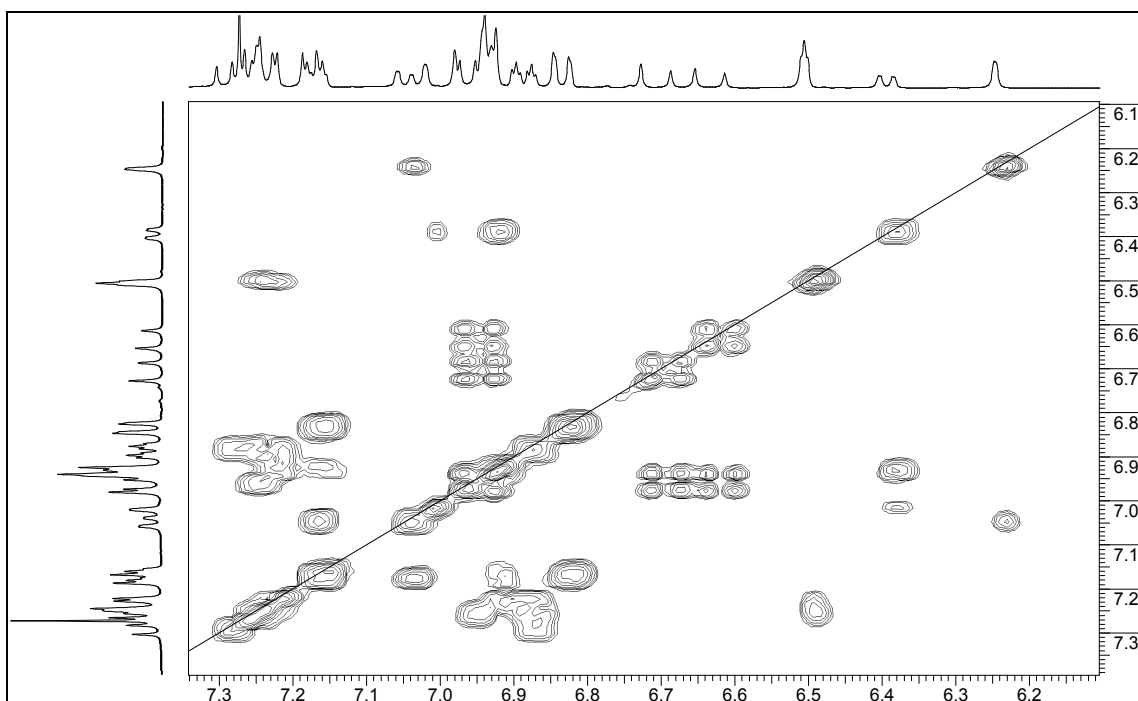
Beim Betrachten des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) von **36** stellt man fest, dass die Verbindung als Gemisch von zwei Konformeren vorliegt, da auch die **A-B**-Biarylachse  $\alpha$  konfiguratativ stabil ist. Dies wurde bereits beim Isoplagiochin C Trimethylether (**32**) und verwandten Verbindungen beobachtet und ausführlich untersucht.<sup>[80],[86]</sup> Im Spektrum von **36** erkennt man zum Teil eine Verdopplung der Signale. So findet man beispielsweise das Signal eines Protons der *E*-konfigurierten Stilbenbrücke, jeweils als Dublett ( $J = 16.3$  Hz) bei 6.68 ppm sowie 6.61 ppm. Das zweite stilbenische Proton findet man als Dublett ( $J = 16.3$  Hz) bei 6.97 ppm. In manchen Fällen erscheinen die Signale auch schlecht aufgelöst oder sehr breit. Die Signale von zwei der vier Methoxygruppen findet man jeweils in Form eines Singuletts bei 3.88 und 3.80 ppm. Die beiden verbleibenden Signale sind nicht koalesziert und spalten jeweils in zwei Singuletts auf, die man bei 3.83, 3.82, 3.76 und 3.42 ppm findet.



**Abb. 22:** Ausschnitt des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **36**



**Abb. 22:** Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **36**

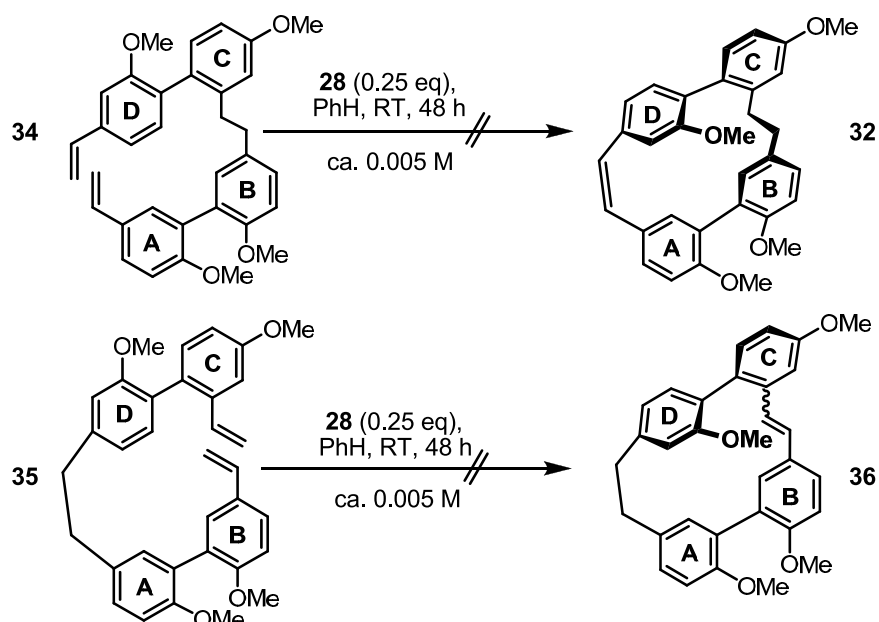


**Abb. 22:** Ausschnitt des  $\text{H,H-COSY-NMR}$ -Spektrum von **36**

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **36** erkennt eine Signalverdopplung, die Signale sind teilweise überlagert.

Um in den Cyclisierungen von **34** und **35** gute Umsatzraten zu erzielen, ist der Einsatz hoher Katalysatormengen (etwa 0.30 bis 0.50 Äquivalente) unumgänglich und die RCM-Reaktionen sind nicht durchweg reproduzierbar.

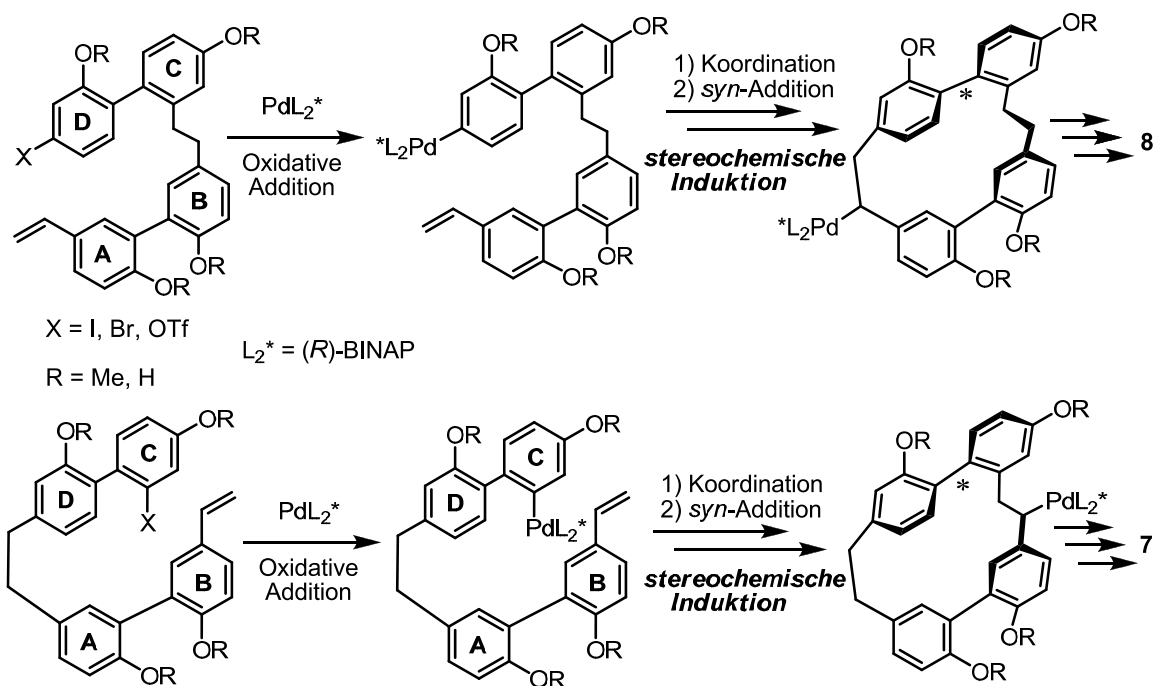
Daher, und da chirale Grubbs-Katalysatoren zurzeit noch nicht kommerziell erhältlich sind, wird bei den Versuchen zur asymmetrischen Ringschluss-Metathese ein käuflicher, chiraler SCHROCK Katalysator **28** eingesetzt. Die Reaktionen werden bei Raumtemperatur in Benzol (Standardbedingungen für diesen Katalysator<sup>[63]</sup>) durchgeführt. Eingesetzt werden etwa 0.25 Äquivalente des Katalysators **28**, die Cyclisierungsvorstufen liegen in einer Konzentration von etwa 0.005 M vor, auf Erhitzen und ein langsames Zufügen des Katalysators wird aufgrund der Instabilität von **28** verzichtet. Bei den durchgeführten Versuchen zur asymmetrischen RCM kann kein Umsatz erzielt werden. Möglicherweise ist **28** zu instabil, um für die Reaktionsdauer einer Makrocyclisierung in katalytisch aktiver Form vorzuliegen. Auf weitere Versuche zur asymmetrischen Ringschlussmetathese wird aus zeitlichen Gründen verzichtet.



**Schema 22:** Ringschlussmetathesen unter Verwendung des SCHROCK Katalysators **28**

### 3.4 Enantioselektive HECK-Reaktion zum Aufbau des Isoplagiochin- Gerüsts

In Schema 23 ist die geplante Makrocyclisierung via intramolekularer HECK-Reaktion dargestellt. Im Detail wird dabei folgende Strategie verfolgt: Ein aromatischer Ring der Biarylachse trägt eine Abgangsgruppe und erlaubt so die oxidative Addition eines chiralen Palladium(0)-Katalysators (z.B. Palladium-(*R*)-BINAP). Anschließend erfolgt nun die Koordination und *syn*-Addition (Insertion) des Alkens, wobei die C–Ar-Bindung ausgebildet wird. Im Verlauf dieser beiden Schritte könnte eine Enantiomerendifferenzierung stattfinden, sodass ein atropselektiver Ringschluss möglich sein kann.

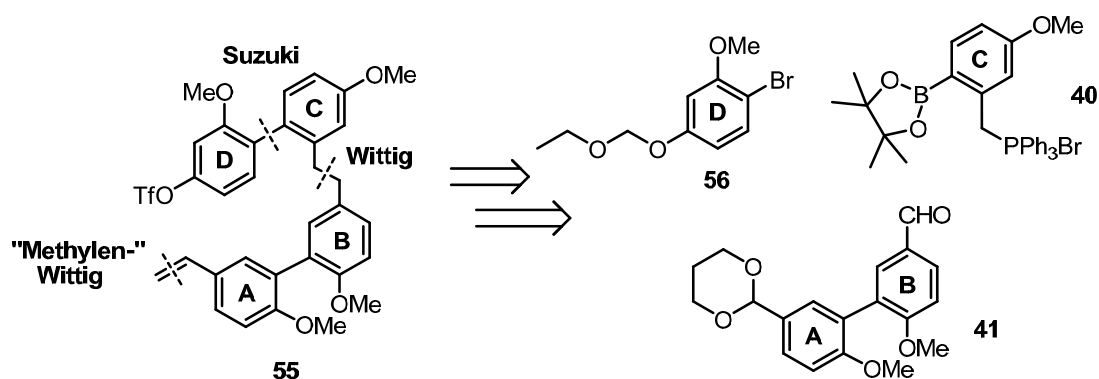


**Schema 23:** Enantioselektive intramolekulare HECK-Reaktion zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts

Als Substrate für die HECK-Reaktion kommen im wesentlichen Bromide, Iodide oder Triflate in Frage. Da der Aufbau der **D-C**-Biarylachse via SUZUKI-Kreuzkupplung erfolgen soll, ist es nicht trivial, einen Halogensubstituenten auf diesem Weg einzuführen. Daher erscheint es sinnvoll, HECK-Vorstufen mit Triflatgruppen ( $X = \text{OTf}$ ) aufzubauen, da diese einfach aus Hydroxygruppen zugänglich sind. Die vier Phenolgruppen des Isoplagiochin-Gerüsts liegen in geschützter Form als Methylether vor und können nach erfolgter Cyclisierung wieder freigesetzt werden.

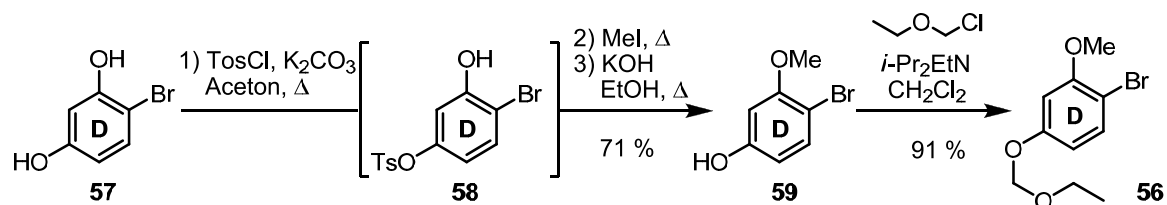
Auch hinsichtlich der geplanten asymmetrischen Induktion ist es von Vorteil, HECK-Reaktionen mit Triflaten durchzuführen, da diese oftmals höhere Enantioselektivitäten aufweisen als bei vergleichbaren Transformationen von Halogeniden. Mechanistische Ursache dieses Sachverhalts ist, dass der Katalysezyklus über kationische Intermediate verläuft, bei dem beide Phosphoratome der bidentaten Diphosphanliganden am Palladium koordiniert bleiben.<sup>[87]</sup> Unter Einsatz verschiedener Additive wie z.B. Silbersalzen ist es auch gelungen, verbesserte Selektivitäten mit Halogeniden zu erzielen.<sup>[88]</sup>

## 3.4.1 Synthese der A-D-Cyclisierungsvorstufe 55



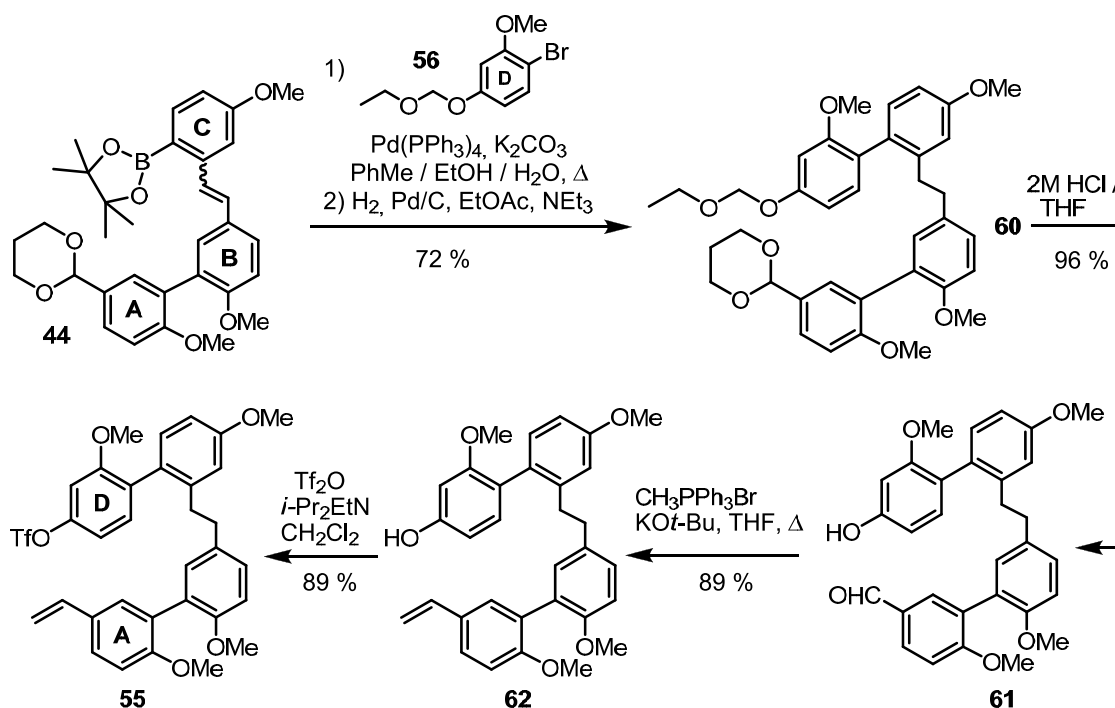
**Schema 24:** Synthesestrategie des **D-A-HECK-Precursors 55**

Die Synthese des **D-Bromids (56)** mit geschützter Phenolgruppe erfolgt ausgehend von 4-Bromresorcinol (**57**). Dieses wird selektiv in *para*-Stellung zum Bromsubstituenten tosyliert<sup>[89]</sup> und in *ortho*-Position mit Methyljodid verethert. Anschließend erfolgt die alkalische Hydrolyse des intermediär gebildeten Toluolsulfonsäureesters **48** und man erhält 4-Brom-3-methoxyphenol (**59**) in einer Ausbeute von 71 % über drei Stufen. Die Phenolgruppe wird vor der SUZUKI-Reaktion als Ethoxymethoxyether geschützt. Dabei gelingt die Schützung von **59** durch Umsetzung mit Chlormethylethylether unter Zusatz von HÜNIG-Base (Ethyldiisopropylamin) in einer Ausbeute von 91 %.



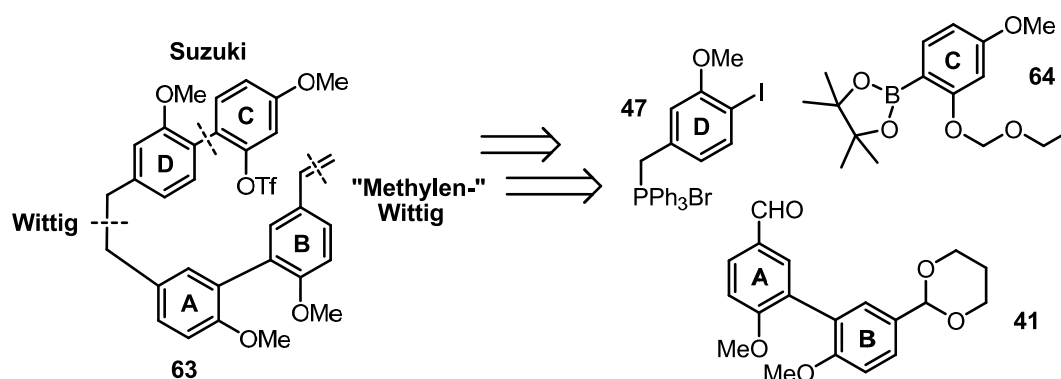
**Schema 25:** Synthese des **D-Bromids 56**

Palladium-katalysierte Kreuzkupplung des Boronsäureesters **44** mit dem Bromid **56**, gefolgt von katalytischer Hydrierung ergibt Bibenzyl **60**, mit jeweils geschützter Hydroxy- und Aldehydgruppe in einer Ausbeute von 72 %. Diese lassen sich durch saure Hydrolyse leicht freisetzen und man erhält Verbindung **61**. Anschließend erfolgt WITTIG-Reaktion zum Olefin **62**, das nachfolgend durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid unter Zusatz von HÜNIG-Base ins Triflat **55** überführt wird. Ausgehend von **60** erhält man **55** in drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 76 %.



**Schema 26:** Synthese des **D-A-HECK-Precursors 55**

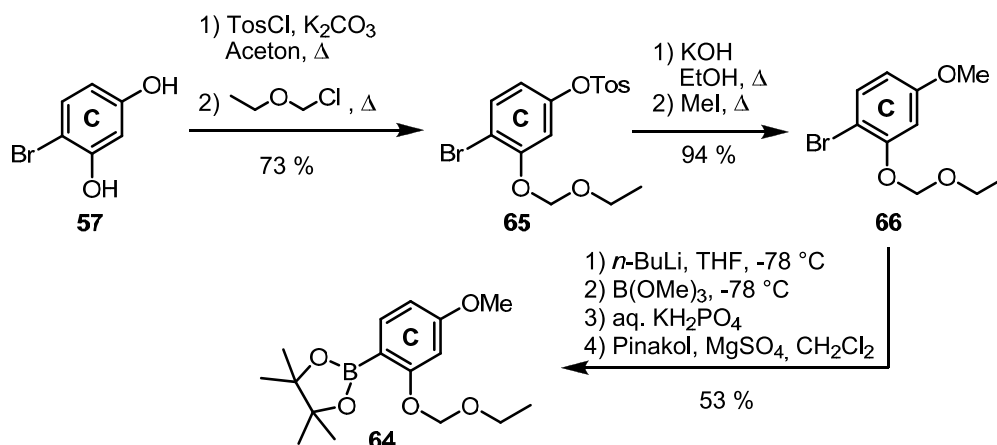
### 3.4.2 Synthese der C-B-Cyclisierungsvorstufe



**Schema 27:** Synthesestrategie des **C-B-HECK-Precursors**

Der Aufbau des **C**-Boronsäurebausteins **64** mit geschützter Phenolgruppe erfolgt auch hier ausgehend von 4-Bromresorcinol (**57**). Dieses wird selektiv tosyliert und die verbleibende freie Phenolgruppe wird als Ethoxymethoxyether geschützt, man erhält **65** in einer Ausbeute von 73 %. Anschließend Verseifung des Tosylats mit Kalilauge und Methylierung der Hydroxygruppe bringt das Bromid **66** in einer Ausbeute von 94 % hervor. Durch Metallierung mit *n*-Butyllithium, anschließende Umsetzung mit Trimethylborat, gefolgt von wässriger Aufarbeitung und direkter Behandlung des Extrakts mit Pinakol erhält man den **C**-Boronsäureester **64** in einer Ausbeute von 53 %. Die Hydrolyse erfolgt unter schwach sauren Bedingungen (Kaliumdihydrogenphosphatlösung), da bei Verwendung von Salzsäure die Ethoxymethoxyethergruppe gespalten würde.

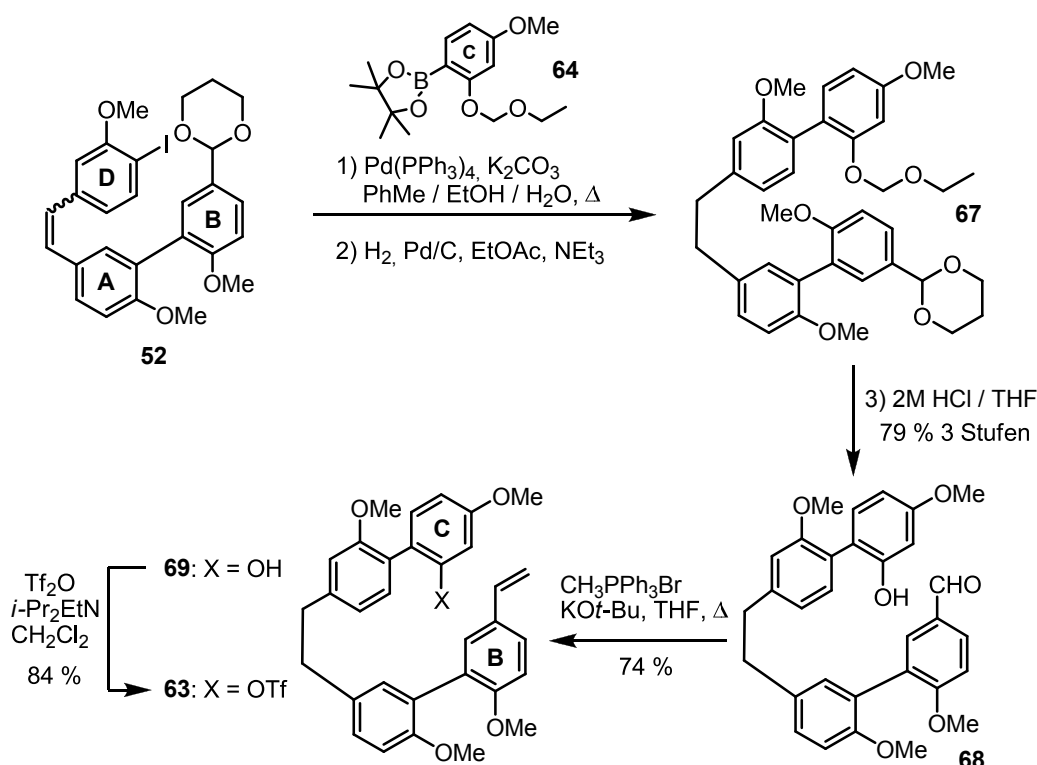




**Schema 28:** Synthese des C-Boronsäureesters **64**

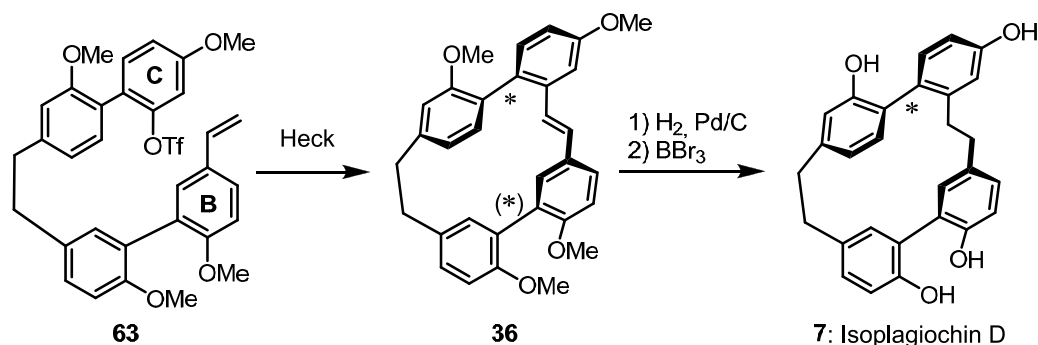
Nach SUZUKI-Reaktion des C-Boronsäureesters **64** mit dem Iodid **52** (Darstellung 3.3.1.2), gefolgt von katalytischer Hydrierung erhält man Verbindung **67**. Hydrolyse der säurelabilen Schutzgruppen bringt Verbindung **68** mit freier Phenol- und Aldehydgruppe in einer Ausbeute von 79 % über drei Stufen hervor.

Die Aldehydgruppe von **68** wird mit Triphenylmethylphosphoniumbromid in einer WITTIG-Reaktion umgesetzt und man erhält das terminale Olefin **69**. Die Umwandlung der Phenolgruppe zum Triflat erfolgt problemlos unter Standardbedingungen und man erhält die Cyclisierungsvorstufe **63** in einer Ausbeute von 84 %.



**Schema 29:** Synthese des C-B-HECK-Precursors **63**

## 3.4.3 Cyclisierungsversuche

Schema 30: Intramolekulare HECK-Reaktion von **63**

Zunächst erfolgen Versuche zur Cyclisierung des **C-B**-Triflats **63** (Schema 30). Ein erstes Experiment wird in Toluol mit dem Katalysatorsystem Palladium(II)acetat (0.1 Äquivalente) / Triphenylphosphan (0.2 Äquivalente) durchgeführt. Als Base wird Kaliumcarbonat eingesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 18 h bei einer Temperatur von 120 °C. Dabei konnte kein Umsatz festgestellt werden. Bei Verwendung höherer Katalysatormengen [Palladium(II)acetat (0.4 Äquivalente) / Triphenylphosphan (0.8 Äquivalente)] kann Umsatz festgestellt werden, jedoch ist die Ausbeute mit 6 % sehr gering. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte nur *E*-konfiguriertes Cyclisierungsprodukt **36** isoliert werden, sodass davon auszugehen ist, dass die HECK-Reaktion *E*-selektiv verläuft, eventuell könnte auch nach der Cyclisierung eine *E/Z*-Isomerisierung auftreten.

Eine Verwendung dipolar aprotischer Lösemittel (Dimethylformamid und Dimethylacetamid) unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen [Palladium(II)acetat (0.2 Äquivalente) / Triphenylphosphan (0.4 Äquivalente), Kaliumcarbonat, 120 °C] liefert eine erhöhte Ausbeute an cyclisiertem Produkt.

Die nachfolgenden Versuche zur asymmetrischen HECK-Reaktion wurden daher in Dimethylformamid durchgeführt. Als chiraler Diphosphanligand wurde (*R*)-BINAP eingesetzt.

Zur Untersuchung der Enantiomerenzusammensetzung wird das erhaltene Cyclisierungsprodukt **36** katalytisch hydriert und die Methylethergruppen gespalten. Das so erhaltene Isoplagiochin D (**7**) wird an einer chiralen HPLC-Phase auf Enantiomerenzusammensetzung untersucht. Die direkte stereochemische Untersuchung von **36** ist nicht möglich, da aufgrund der Methylethergruppen auch die untere Biarylachse konformativ stabil ist und somit das Molekül als Diastereomengemisch vorliegt, das in Analogie zum Isoplagiochin C Trimethylether (**32**) nicht mittels HPLC an chiraler Phase getrennt werden kann.<sup>[78]</sup> Die Stilbendoppelbindung wird katalytisch hydriert, sodass ein großer Überschuss an eingesetztem Bortribromid bei der Spaltung der Methylethergruppen nicht zu ungewollten Nebenreaktionen, wie z.B. der säurekatalysierten Hydratisierung der Doppelbindung bei der wässrigen Aufarbeitung, führt.

Man erhält für die Umsetzung bei 120 °C ein racemisches Gemisch aus (*M*)- und (*P*)-Enantiomer, eventuell ist eine rasche Racemisierung bei dieser Temperatur ursächlich für diesen Befund. Deshalb wird die Reaktionstemperatur unter sonst analogen Bedingungen auf 85 °C erniedrigt, was jedoch zu einem dramatischen Abfall der Umsatzrate führt.

Im Zuge weiterer Optimierungen stellt sich heraus, dass unter Verwendung der starken aber wenig nucleophilen Aminbase Pentamethylpiperidin (PMP) die Cyclisierung schon bei deutlich erniedrigten Temperaturen durchgeführt werden kann. Für die Umsetzung bei 85 °C kann ein Überschuss des (*M*)-Isomers von Isoplagiochin D (**7**) mit einem ee-Wert von 21 % festgestellt werden. Bei Absenkung der Reaktionstemperatur erhöht sich dieser auf 27 % bei 60 °C und 34 % bei 45 °C, was jedoch mit deutlich verringerter Umsatzrate einhergeht.

Bei Einsatz des enantiomeren (*S*)-BINAP-Liganden erhält man überwiegend das (*P*)-Isomer mit vergleichbarem Enantiomerenüberschuss. Somit ist eine stereochemische Induktion bei der asymmetrischen HECK-Reaktion von **63** zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts eindeutig nachgewiesen. Aus zeitlichen Gründen waren weitere Optimierungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht mehr möglich.

**Tab. 2:** Intramolekulare HECK-Reaktion von **63** zum Aufbau des Isoplagiochin-Strukturtyps

Pd(OAc) <sub>2</sub> [eq] / Ligand [eq]	Solvens	Base [eq]	Zeit / Temperatur	Ausbeute [a],[b]	ee <sup>[c],[d]</sup>
[0.1] / PPh <sub>3</sub> [0.2]	Toluol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [5.0]	18 h / 120 °C	-	-
[0.4] / PPh <sub>3</sub> [0.8]	Toluol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [5.0]	20 h / 120 °C	6 %	-
[0.1] / PPh <sub>3</sub> [0.2]	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [5.0]	18 h / 120 °C	16 %	-
[0.1] / PPh <sub>3</sub> [0.2]	DMA	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [5.0]	18 h / 120 °C	13 %	-
[0.4] / <i>R</i> -BINAP [0.8]	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [5.0]	19 h / 120 °C	12 %	<i>rac</i>
[0.3] / <i>R</i> -BINAP [0.6]	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [5.0]	18 h / 85 °C	-	-
[0.3] / <i>R</i> -BINAP [0.6]	DMF	PMP [6.0]	16 h / 85 °C	18 %	21 % <i>M</i>
[0.4] / <i>R</i> -BINAP [0.8]	DMF	PMP [6.0]	18 h / 60 °C	25 %	27 % <i>M</i>
[0.3] / <i>R</i> -BINAP [0.6]	DMF	PMP [6.0]	66 h / 45 °C	Spur	34 % <i>M</i>
[0.3] / <i>S</i> -BINAP [0.5]	DMF	PMP [6.0]	16 h / 60 °C	20 %	31 % <i>P</i>

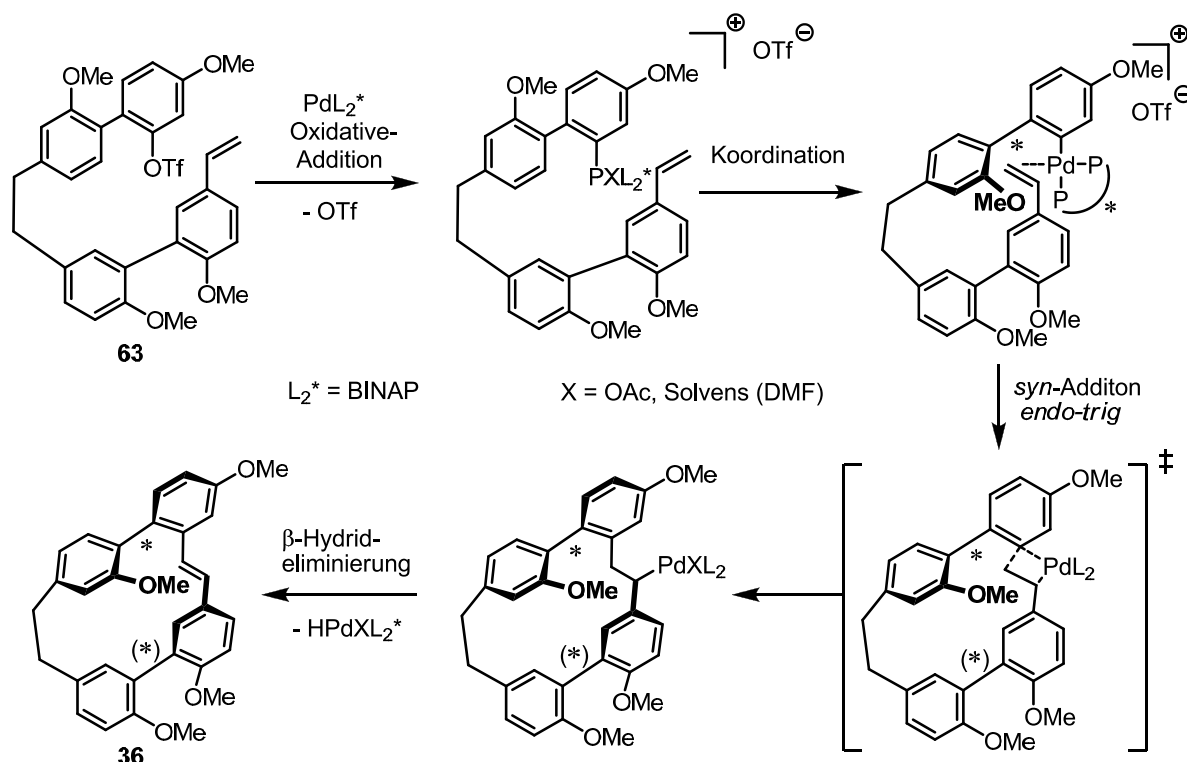
[a] Umsatzkontrolle erfolgt dünnschichtchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / *n*-Hexan 1:1)

[b] Ausbeute an **63** bestimmt nach chromatographischer Reinigung

[c] ee-Wert von **7** ermittelt durch HPLC (Chiracel-OD-H, *i*-PrOH / *n*-Hexan 65:35 1.0 mL/min, 275 nm)

[d] Die kürzere Retentionszeit von (*M*)-**7** an der OD-H Phase ist aus früheren Arbeiten bekannt<sup>[90]</sup>

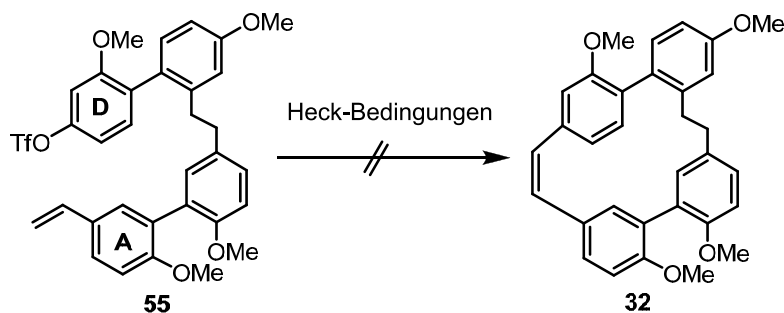
Der mutmaßliche Mechanismus der intramolekularen HECK-Reaktion ist in Schema 31 dargestellt. Dabei ist von einem *kationischen* Verlauf auszugehen, da das Triflat Anion sehr schwach koordinierend ist.<sup>[91]</sup>



**Schema 31:** Mutmaßlicher Mechanismus der intramolekularen HECK-Reaktion von **63**

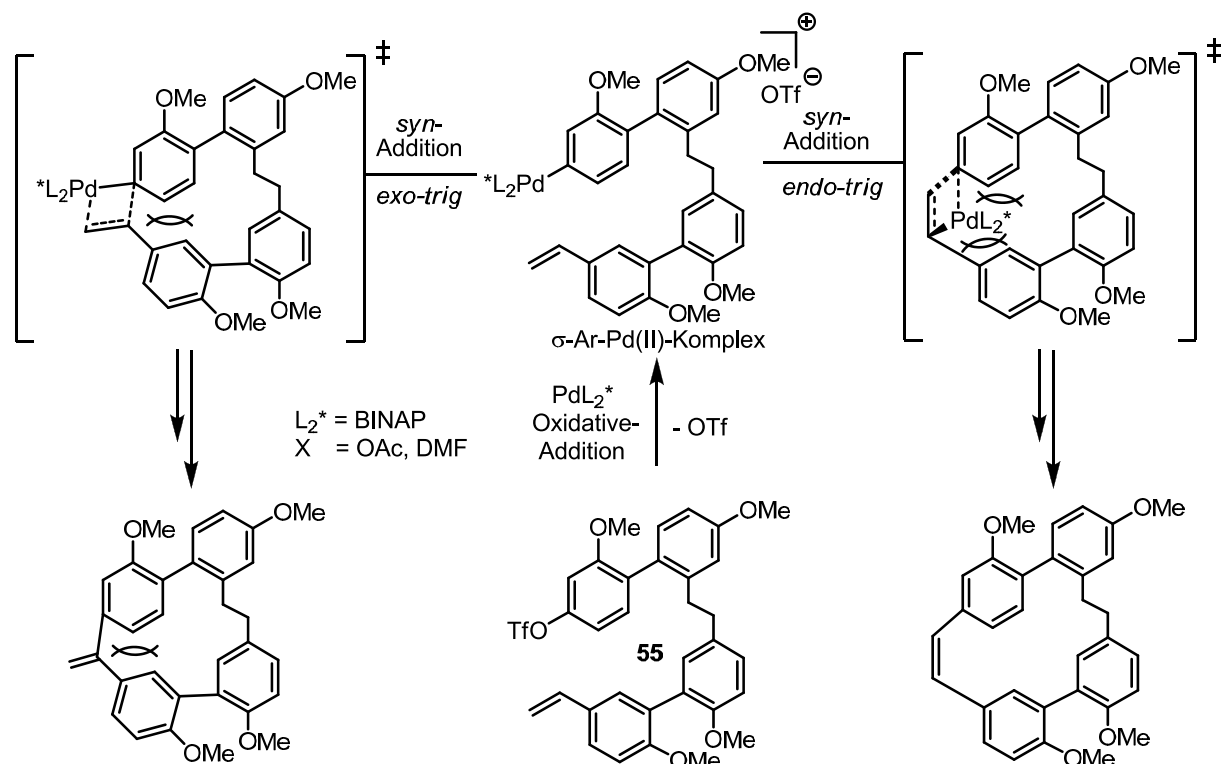
Anhand mechanischer Molekülmodelle wird versucht die stereochemische Induktion bei der asymmetrischen intramolekularen HECK-Reaktion von **63** zu erklären bzw. vorherzusagen, jedoch können keine klaren Rückschlüsse gezogen werden. Hierzu müssten wohl ergänzende virtuelle Betrachtungen sowie computergestützte Rechnungen durchgeführt werden.

Basierend auf den erhaltenen Ergebnissen wird nun versucht, die HECK-Cyclisierung des **D-A**-Triflats **55** durchzuführen.



**Schema 32:** Intramolekulare HECK-Reaktion von **55**

Unter den erarbeiteten Bedingungen der asymmetrischen HECK-Reaktion: Palladium(II)acetat (0.3 Äquivalente), (*R*)-BINAP (0.8 Äquivalente), Pentamethylpiperidin in Dimethylformamid bei 60 °C kann kein Cyclisierungsprodukt **32** nachgewiesen werden. Auch bei Variation der Reaktionsbedingungen (*Temperaturen*: bis 120 °C, *Lösemittel*: Toluol, Tetrahydrofuran, Acetonitril, *Basen*: Triethylamin, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, sowie JEFFERY-Bedingungen<sup>[92]</sup> (NBu<sub>4</sub>Br ohne Phosphin) erfolgt kein Ringschluss zum Isoplagiochin C Trimethylether (**32**).



**Schema 33:** Mutmaßlicher Mechanismus der „hypothetischen“ intramolekularen HECK-Reaktion von **55**

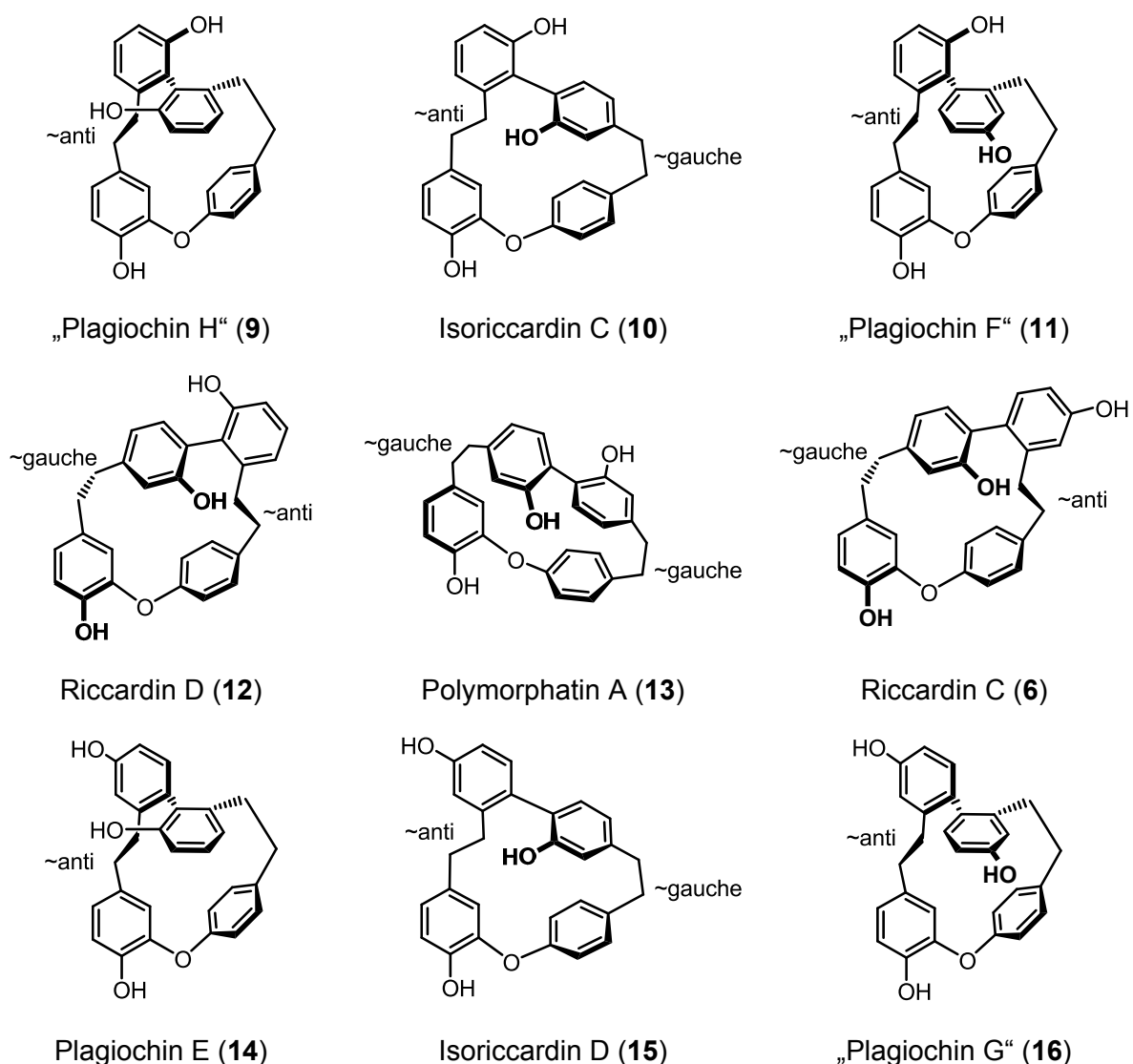
Es ist davon auszugehen, dass durch die Geometrie des Isoplagiochin C-Gerüsts kein Ringschluss via HECK-Reaktion von **55** unter Generierung der **D-A**-Stilbenbrücke möglich ist. Ein intermediär gebildeter  $\sigma\text{-Ar-Pd(II)}$ -Komplex müsste dabei nach Koordination in einer *syn*-Addition mit dem endständigen Olefin unter Generierung der C–C-Bindung reagieren. Dabei würde im Falle einer *endo-trig*-Addition einerseits vermutlich ein Übergangszustand durchlaufen werden, indem die Geometrie der (späteren) Stilbenbrücke deutlich von einer *syn*-Konformation abweicht (vergleichbar mit **D-A**-Biaryethanbrücke **8**, vgl. Abb. 2), was sehr ungünstig ist. Zusätzlich müssten vermutlich erhebliche sterische Wechselwirkungen des Palladium-Komplexes mit den beiden aromatischen Ringen **D** und **A** in Kauf genommen werden. Eine hypothetische alternative *exo-trig*-Cyclisierung ist aufgrund erhöhter Ringspannungsenergie und ungünstigen sterischen Wechselwirkungen ebenfalls sehr unwahrscheinlich.

## 4. Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs

### 4.1 Geometrische Modellierungen

Um Vorstellungen der Molekülgestalt zu erhalten, werden Modellierungen der neun Bisbibenzyle des Plagiochin- und Riccardin-Typs mit dem Programm HyperChem 7.5 durchgeführt. Hierzu erfolgen Geometrieoptimierungen im Kraftfeld Amber und anschließend semiempirisch mit der Methode AM1. Die „virtuellen“ Strukturbetrachtungen wurden auch mit maßstäblichen, mechanischen Modellen veranschaulicht. Die erhaltenen Minimum-Energie Konformere sind in Abb. 9 dargestellt.

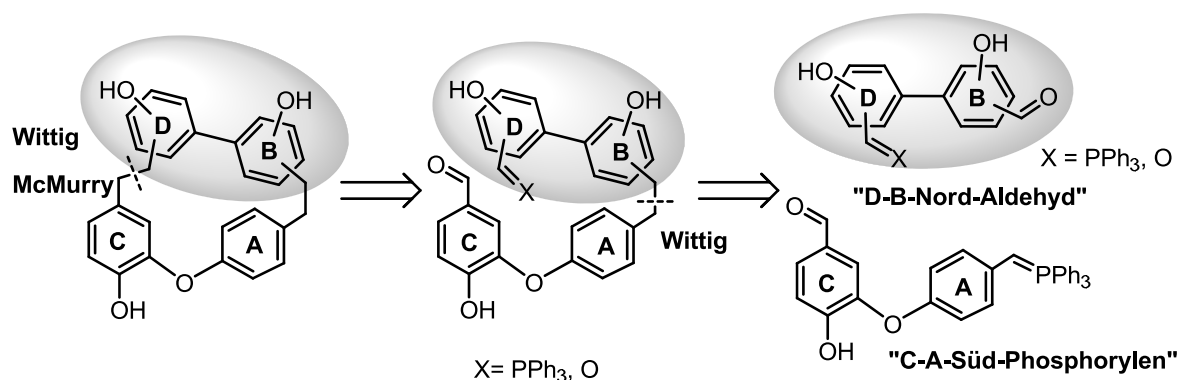
**Abb.9:** Stabile Konformationen der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs



Hierbei ist die nahe Verwandtschaft der Strukturen **9**, **11**, **14** und **16**, die ein im Prinzip analoges Kohlenstoffgerüst aufweisen, ersichtlich. Von daher ist auch die einheitliche Bezeichnung „Plagiochine“ sinnvoll und es erfolgt die Benennung der bisher unbekanntnen Plagiochine F, G und H in chronologischer Reihenfolge nach Fertigstellung der Synthesen in

dieser Arbeit. Ein jeweils gleichartiges Kohlenstoffgerüst besitzen ebenfalls die Riccardine C (**6**) und D (**12**), sowie die Isoriccardine C (**10**) und D (**15**). Die Struktur von Polymorphatin A (**13**) ist nicht vergleichbar mit den Plagiochinen, Riccardinen und Isoriccardinen und repräsentiert einen einzigartigen Gerüst-Typ der Bisbibenzyle.

#### 4.2 Allgemeine Retrosynthese der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs



**Schema 34:** Retrosynthesestrategie für Verbindungen des Plagiochin- / Riccardin-Typs

Da der „südliche“ **C-A**-Molekülteil der neun Bisbibenzyle identisch ist, erscheint es sinnvoll die Synthesen so zu gestalten, dass der verwendete „**C-A**-Südbaustein“ bei allen neun Totalysynthesen eingesetzt werden kann. Eine allgemeine Retrosynthese sieht die Bindungsspaltung zwischen dem **C**-Ring und dem „nördlichen“ **D**-Molekülteil des Makrocyclus vor. Der Ringschluss soll durch intramolekulare MCMURRY- oder WITTIG-Reaktion erfolgen. Die Vorstufe der Makrocyclisierung kann an der Ethenbrücke zwischen den Aromatenringen **B** und **A** zerlegt werden. Angestrebte Strategie zum Aufbau dieser Zwischenverbindung ist die WITTIG-Reaktion zwischen dem „**D-B**-Nord-Aldehyd“ und dem „**C-A**-Süd-Phosphorylen“.

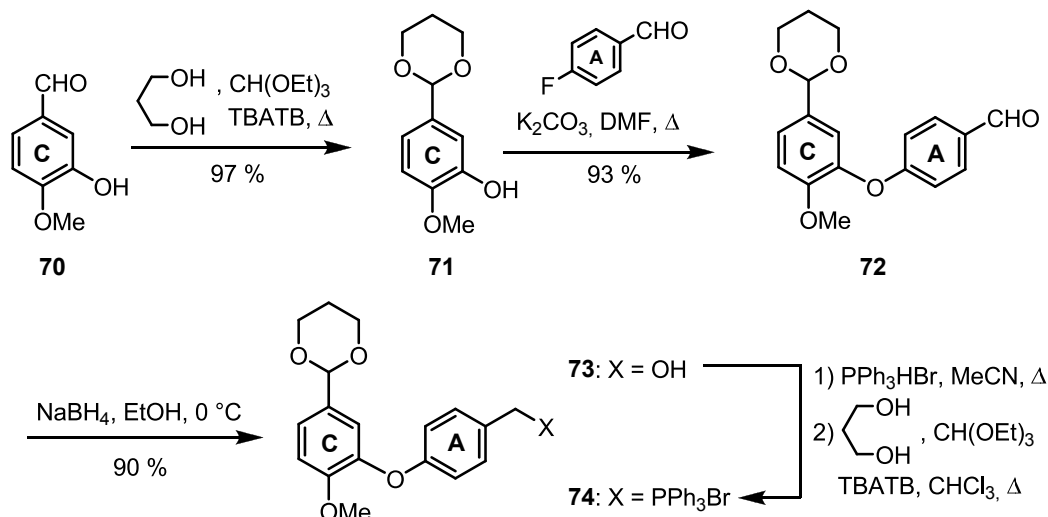
Die weiteren Zerlegungen und Synthesestrategien der entsprechenden „**D-B**-Fragmente“ sowie die Darstellung des „**C-A**-Süd-Phosphoniumsalzes“ und die notwendigen Schutzgruppen-manipulationen werden in den Kapiteln der Synthesen diskutiert.

#### 4.3 Synthesen der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs

##### 4.3.1 Synthese des C-A-Phosphoniumsalzes

Die Synthese basiert auf kommerziell erhältlichem 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (Isovanillin, **70**). Die Aldehydgruppe von **70** wird durch Umsetzung mit Propandiol, Triethylorthoformiat als wasserentziehenden Mittel sowie einer katalytischen Menge an Tetrabutylammoniumtribromid (TBATB) in einer Ausbeute von 91 % zum 1,3-Dioxolan **71** umgesetzt. S<sub>N,Ar</sub>-Reaktion an *para*-Fluorbenzaldehyd<sup>[76]</sup> ergibt den Biarylether **72** in einer Ausbeute von 93 %. Nach Reduktion der Aldehydgruppe mit Natriumborhydrid und

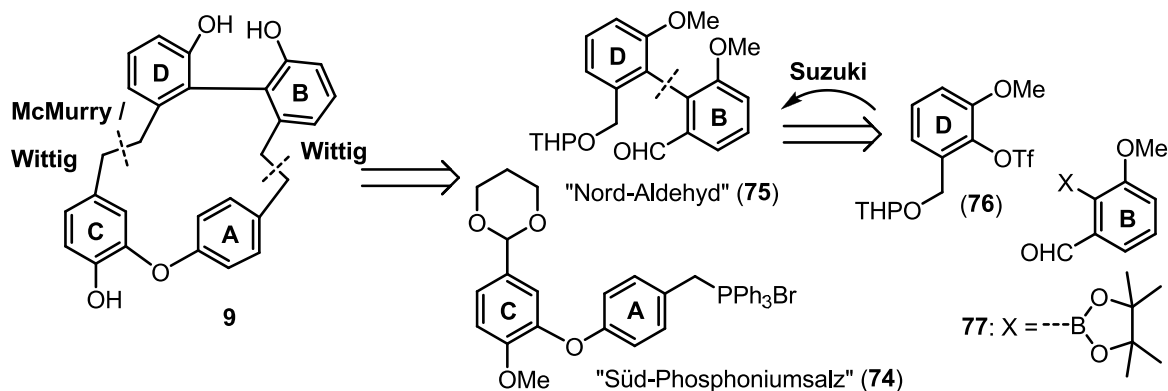
anschließender Umsetzung mit Triphenylphosphoniumhydrobromid erhält man das **C-A-Phosphoniumsalz 74**. Es ist zu beachten, dass durch Spuren von Wasser und Säure bei dieser Umsetzung die Dioxolan-Schutzgruppe teilweise zur Aldehydgruppe hydrolysiert wird, sodass eine Nachschützung mit Propandiol erforderlich ist.



Schema 35: Synthese des **C-A-Phosphoniumsalzes 74**

#### 4.3.2 Synthese von Plagiochin H

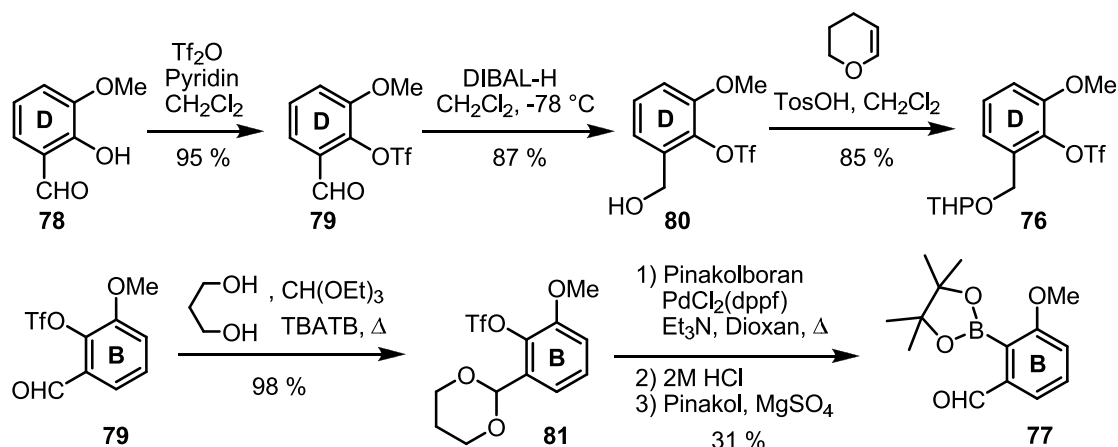
Die retrosynthetische Zerlegung von Plagiochin H (**9**) ergibt den **D-B-Aldehyd 75**; hierbei ist die Macrocyclisierung via WITTIG- oder McMURRY-Reaktion geplant. Der **D-B-Aldehyd 75** soll durch SUZUKI-Kupplung aufgebaut werden.



Schema 36: Synthesestrategie für Plagiochin H (**9**)

Zum Aufbau des **D-B-Aldehyds 75** wird ausgehend von 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (*ortho*-Vanillin, **78**) das **D-Triflat 76** mit THP geschützter Alkoholfunktion aufgebaut. Hierbei wird zuerst die Phenolgruppe von **78** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Pyridin als Base ins Triflat **79** überführt. Anschließend erfolgt die Reduktion der Aldehydfunktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zum Benzylalkohol **80**, der mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran unter Zusatz katalytischer Mengen *para*-Toluolsulfonsäure als Tetrahydropyranylether **76** geschützt wird. Die Gesamtausbeute über drei Stufen beträgt 70 %.

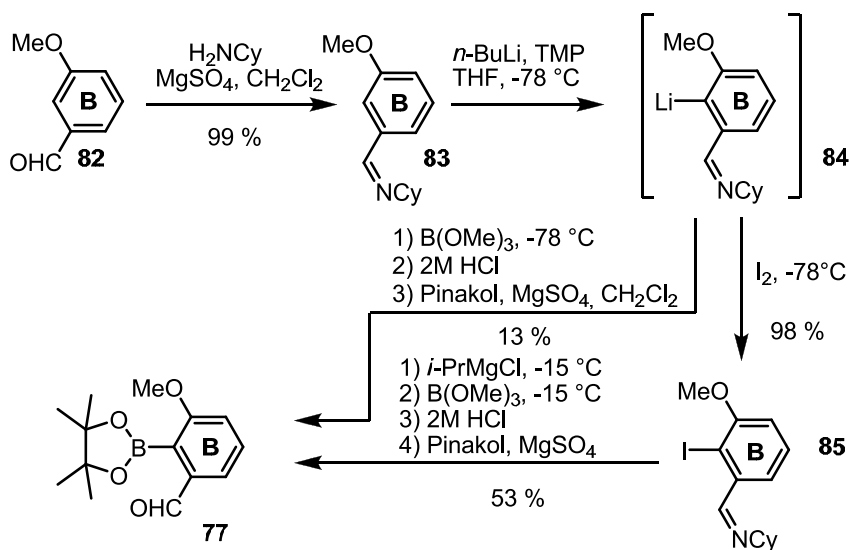




**Schema 37:** Synthese des **D**-Triflats **76** und des **B**-Boronsäureesters **77**

Eine mögliche Darstellung des **B**-Bausteins ist die MIYAUURA-Borylierung des von *ortho*-Vanillin abgeleiteten Triflats **81** mit geschützter Aldehydgruppe. Die Schützung der Aldehydgruppe ist notwendig, da sonst eine Reduktion mit dem eingesetzten Pinakolboran stattfinden würde. Das Triflat **81** wird Palladium-katalysiert mit Pinakolboran umgesetzt. Anschließend erfolgt die saure Hydrolyse des Reaktionsgemischs um die Aldehydgruppe frei zusetzen.<sup>[86]</sup> Die erhaltene Boronsäure wird direkt mit Pinakol in den Boronsäureester **77** überführt. Jedoch beträgt die Ausbeute lediglich 31 % und zudem ist das eingesetzte Pinakolboran recht teuer, so dass ein alternativer Zugang zu **77** wünschenswert ist.

Von daher erfolgt die Darstellung des **B**-Bausteins **77** ausgehend von 3-Methoxybenzaldehyd (**82**). Dieser wird mit Cyclohexylamin ins Imin **83** überführt und mit Lithium-tetramethylpiperidid (*in situ* aus *n*-Butyllithium und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, TMP) *ortho*-metalliert.<sup>[93]</sup> Der direkte Abfang dieses Intermediats **84** mit Trimethylborat, gefolgt von der Umsetzung mit Pinakol, bringt den Boronsäureester **77** jedoch nur in einer schlechten Ausbeute von 13 % hervor.

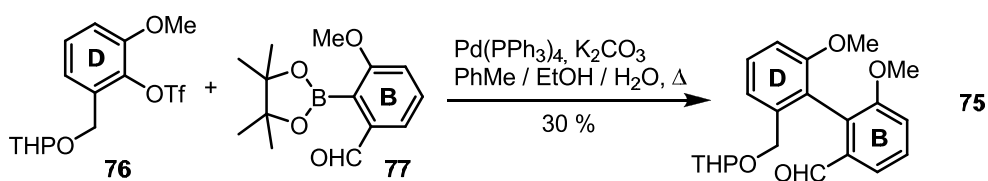


**Schema 38:** Synthese des **B**-Boronsäureesters **77**

Daher wird das lithierte Cyclohexylamin nahezu quantitativ zur Iodverbindung **85** umgesetzt.<sup>[93]</sup> Diese wird nun anschließend in einem an KNOCHEL angelegten Protokoll mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid metalliert<sup>[94]</sup> und das GRIGNARD-Reagenz nachfolgend mit Trimethylborat, wässriger Salzsäure und Pinakol behandelt. Mit dieser Methode lässt sich **77** in einer Ausbeute von 52 % aus dem Imin **83** herstellen.

Die SUZUKI-Kupplung des Triflats **76** mit dem Boronsäureester **77** erfolgt im ternären Lösemittelgemisch Toluol / EtOH / 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2:1:1) mit Palladiumtetrakis(triphenyl)phosphan als Katalysator. Dabei erhält man das Biaryl **75** in einer Ausbeute von 30 %.

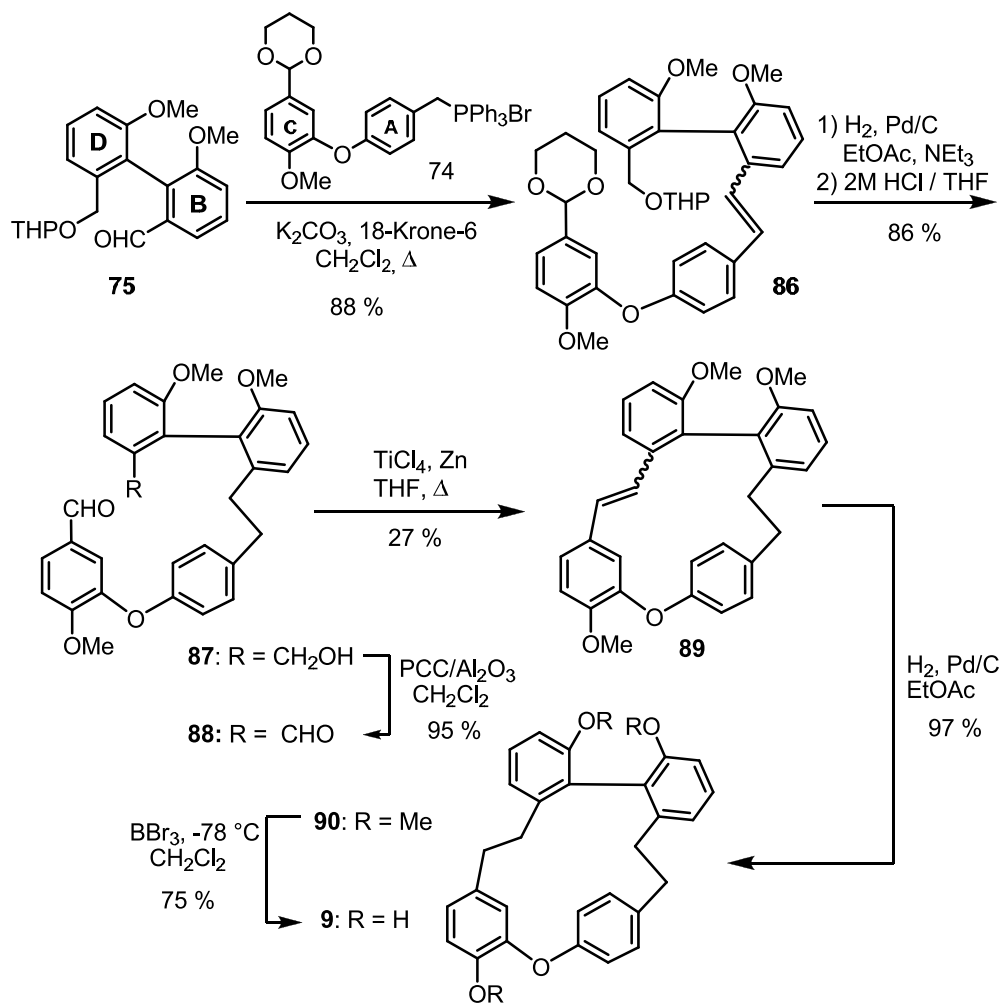
In Anbetracht der anspruchsvollen Sterik bei Bildung des *ortho/ortho'*-tetrasubstituierten Biaryls **75**, sowie der ungünstigen elektronischen Verhältnisse der Kupplungspartner – elektronenreiches Triflat und elektronenarmer Boronsäureester – ist diese Ausbeute akzeptabel. Auf eine weitere Optimierung z.B. durch den Einsatz reaktiver Katalysatoren wie BUCHWALD-Katalysatoren oder *N*-heterocyclischen Carbenliganden wird aus zeitlichen Gründen verzichtet, zudem kann der **D-B**-Baustein **75** in ausreichender Mengen synthetisiert werden.



**Schema 39:** Darstellung des **D-B**-Aldehyds **75**

Die Verknüpfung des **D-B**-Aldehyds **75** mit dem **C-A**-Phosphoniumsalz **74** via WITTIG-Reaktion erfolgt unter den Bedingungen nach BODEN (Kaliumcarbonat, 18-Krone-6 in Dichlormethan) in einer Ausbeute von 88 %. Anschließend erfolgen die katalytische Hydrierung der Stilbendoppelbindung und die Hydrolyse der säurelabilen Schutzgruppen in einer Ausbeute von 86 % über zwei Stufen. Um die Cyclisierung via MCMURRY-Reaktion durchführen zu können, wird die Alkoholgruppe von **87** mit Pyridiniumchlorochromat in einer 95 %igen Ausbeute oxidiert.

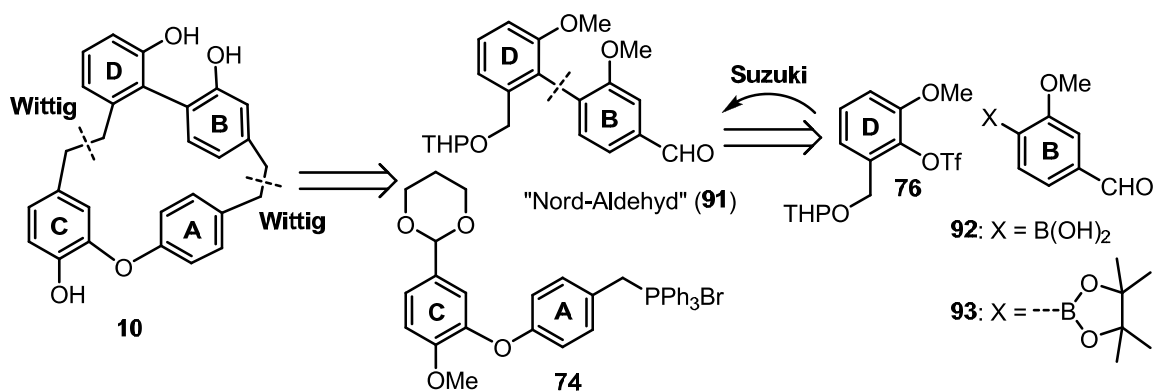
Die Cyclisierung via intramolekularer WITTIG-Reaktion wird aufgrund geringerer Erfolgsaussichten nicht durchgeführt. Für die MCMURRY-Makrocyclisierung wird als Reagenz Titan-tetrachlorid mit Zinkstaub als Reduktionsmittel eingesetzt und man arbeitet unter pseudo-Verdünnung, indem der Dialdehyd **88** langsam zum Reagenz zugetropft und somit die Bildung von Oligomeren vermindert wird. Man erhält den Dehydroplagiochin H Trimethylether (**89**) als *E/Z*-Isomerengemisch (*E/Z* = 1.1:1.0) in einer Ausbeute von 27 %. Anschließend erfolgen die katalytische Hydrierung der Stilbendoppelbindung und die Spaltung der Methylethergruppen durch Einwirkung von Bortribromid und anschließende Hydrolyse. Man erhält Plagiochin H (**9**) in einer Ausbeute von 73 % über zwei Stufen.



Schema 40: Synthese von Plagiochin H (9)

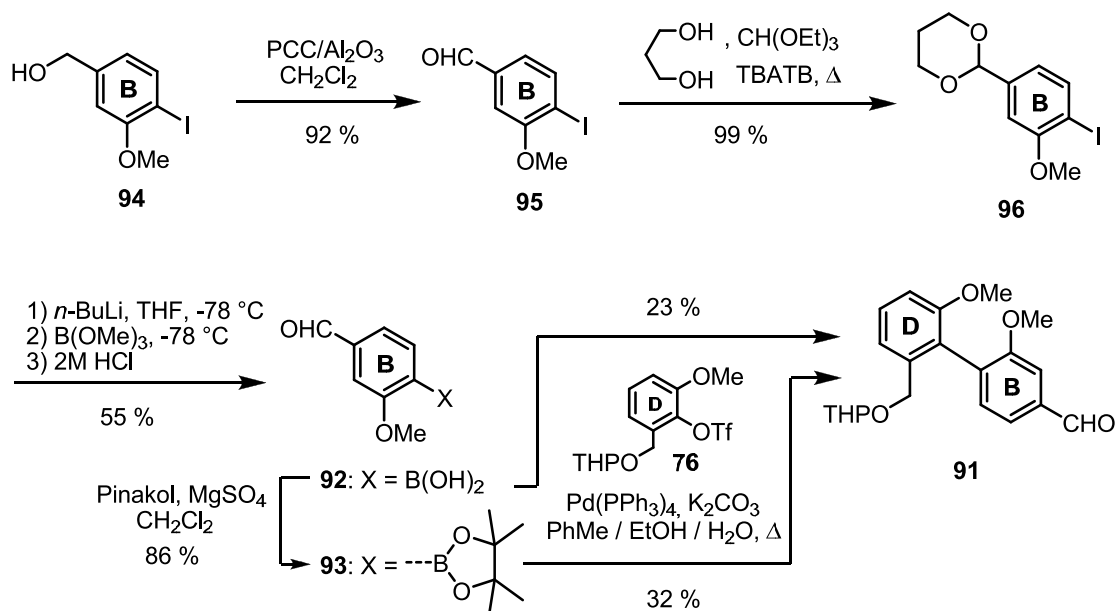
## 4.3.3 Synthese von Isoriccardin C

Die retrosynthetische Zerlegung von Isoriccardin C (10) ergibt den **D-B-Aldehyd 91**, dabei ist die Makrocyclisierung via WITTIG-Reaktion geplant. Der **D-B-Aldehyd 91** soll durch SUZUKI-Kupplung aufgebaut werden.



Schema 41: Synthesestrategie für Isoriccardin C (10)

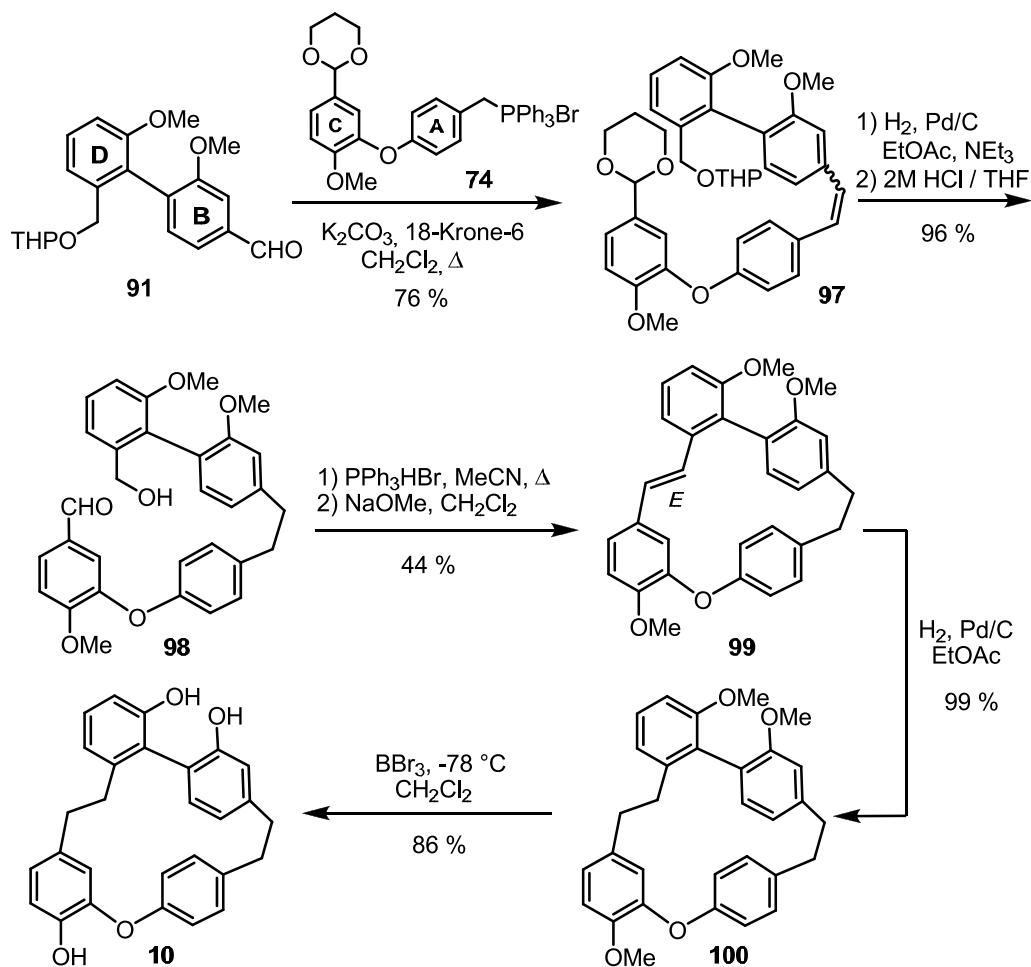
Die Synthese beginnt mit 4-Iod-3-methoxybenzylalkohol (**94**), der leicht aus 3-Hydroxybenzoesäure hergestellt werden kann.<sup>[86]</sup> Oxidation der Alkoholfunktion mit Pyridiniumchlorochromat zum Aldehyd **95** und dessen Schützung als 1,3-Dioxolan ergibt **96** in einer Gesamtausbeute von 91 %. Die Iodverbindung **96** wird mit *n*-Butyllithium metalliert und durch Umsetzung mit Trimethylborat, gefolgt von saurer Hydrolyse in die **B**-Boronsäure **92** überführt.



**Schema 42:** Synthese des **D-B**-Aldehyds **91**

Die SUZUKI-Kupplung der **B**-Boronsäure **92** mit dem **D**-Triflat **76** unter Standardbedingungen liefert das **D-B**-Biaryl **91** in einer Ausbeute von lediglich 23 %. Daher wird die **B**-Boronsäure **92** zum reaktiveren **B**-Boronsäureester **93** mit Pinakol umgesetzt und dieser unter analogen Bedingungen mit dem Triflat **76** umgesetzt. Jedoch erhält man auch hier das Kupplungsprodukt **91** nur in einer Ausbeute von 32 %. Es empfiehlt sich eine Optimierung der Reaktionsbedingungen z.B. durch Einsatz aktiverer Katalysatorsysteme, da wohl aufgrund der ungünstigen elektronischen Verhältnisse (vgl. Synthese von Plagiochin H) die SUZUKI-Kupplungen unter Standardbedingungen nur in schlechten Ausbeuten gelingen.

Aus zeitlichen Gründen und aufgrund der Tatsache, dass der **D-B**-Baustein **91** in ausreichender Menge dargestellt werden kann, wird auf diese Optimierung verzichtet.



**Schema 43:** Synthese von Isoriccardin C (**10**)

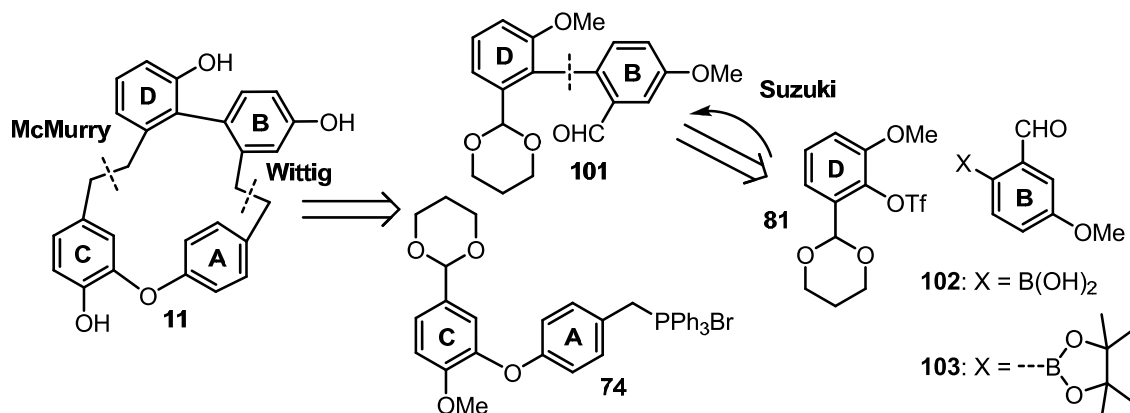
Die Verknüpfung des **D-B**-Aldehyds **91** mit dem **C-A**-Fragment **74** erfolgt durch WITTIG-Reaktion in einer Ausbeute von 76 %. Die erhaltene Doppelbindung wird katalytisch hydriert und nachfolgend werden durch Einwirkung von wässriger Säure die Acetalschutzgruppen abgespalten. Man erhält den Benzylalkohol **98** in einer Ausbeute von 96 % über zwei Stufen.

Nun wird die Alkoholfunktion durch Umsetzung mit Triphenylphosphoniumbromid ins Phosphoniumsalz überführt, das ohne Reinigung in der folgenden Makrocyklisierung eingesetzt wird. Diese erfolgt durch intramolekulare WITTIG-Reaktion, wobei auch hier darauf zu achten ist, dass das Phosphoniumsalz langsam zu einer Suspension der Base Natriummethanolat zuge tropft wird, um die Konzentration der reagierenden Teilchen möglichst gering zu halten. Man erhält den – selektiv *E*-konfigurierten – Dehydroisoriccardin C Trimethylether (**99**) in einer Ausbeute von 44 %.

Weiterhin erfolgen die katalytische Hydrierung der Doppelbindung und die Freisetzung der Phenolgruppen durch Behandlung mit Bortribromid. Man erhält den Naturstoff Isoriccardin C (**10**) in einer Ausbeute von 85 % über zwei Stufen.

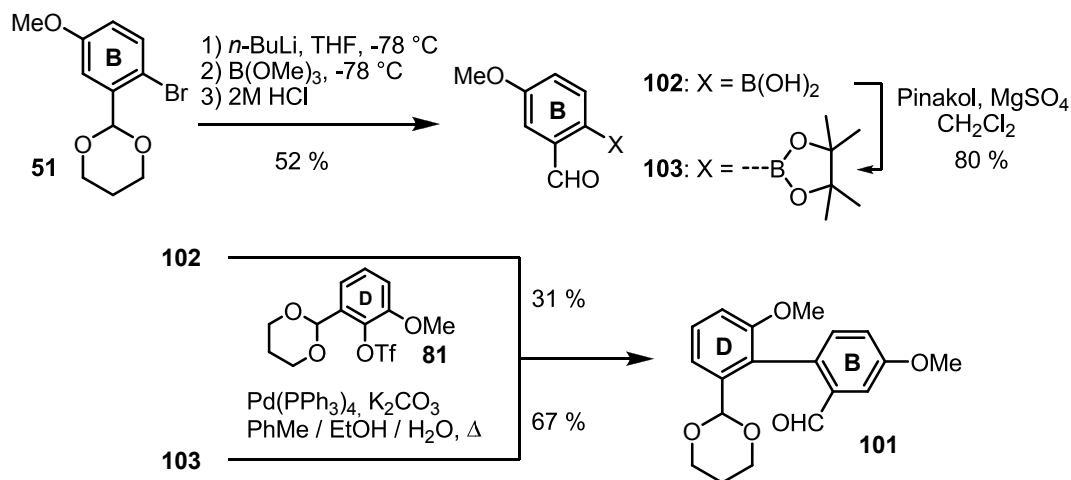
### 4.3.4 Synthese von Plagiochin F

Die retrosynthetische Zerlegung von Plagiochin F (**11**) ergibt den **D-B**-Aldehyd **101**, der durch SUZUKI-Reaktion aufgebaut werden soll.



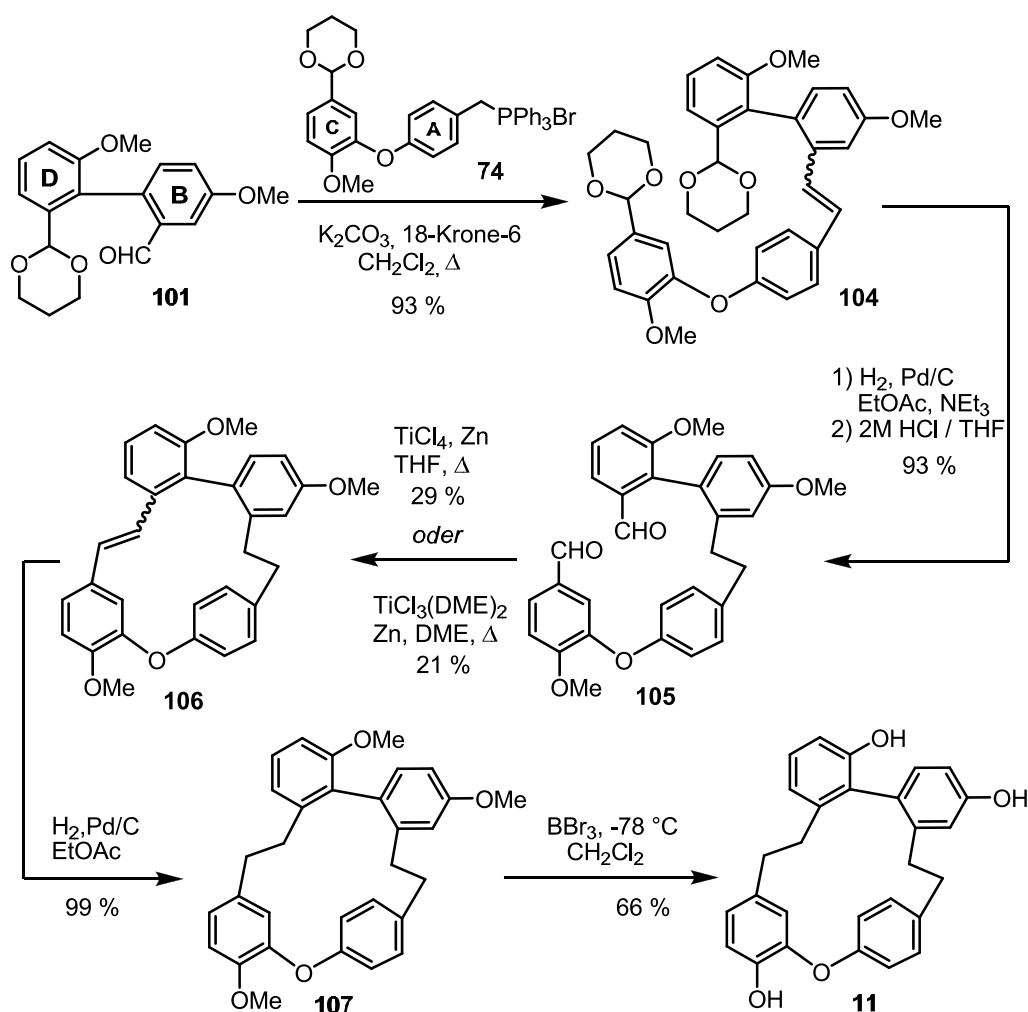
**Schema 44:** Synthesestrategie für Plagiochin F (**11**)

Für die Synthese des **D-B**-Bausteins **101** wird also der **B**-Boronsäurebaustein **102** oder **103** benötigt. Hierzu wird das Bromaren **51** (vgl. 3.3.1.2) lithiiert und anschließend mit Trimethylborat versetzt. Nach saurer Aufarbeitung erhält man die Boronsäure **102** in einer Ausbeute von 52 %. Diese wird mit Pinakol unter Zusatz von Magnesiumsulfat zum Boronsäureester **103** umgesetzt, den man in einer Ausbeute von 80 % erhält.



**Schema 45:** Darstellung des **D-B**-Aldehyds **101**

Die SUZUKI-Kupplung von **103** mit dem von *ortho*-Vanillin abgeleiteten Triflat **81** unter Standardbedingungen bringt das Biaryl **101** in einer Ausbeute von 67 % hervor. Kuppelt man die **B**-Boronsäure **102** direkt mit dem Triflat **81**, so erhält man unter gleichen Reaktionsbedingungen das **D-B**-Biaryl **101** lediglich in einer Ausbeute von 31 %.



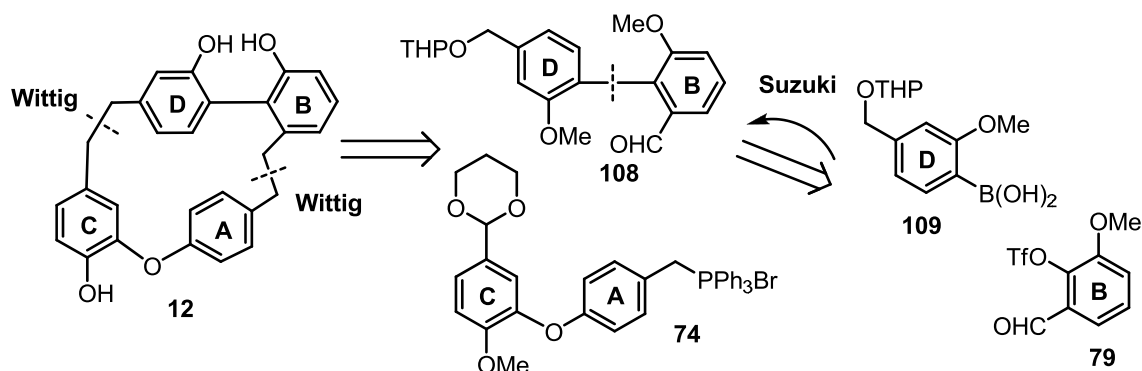
**Schema 46:** Synthese von Plagiochin F (11)

WITTIG-Verknüpfung des **D-B**-Biarylaldehyds **101** mit dem **C-A**-Phosphoniumsalz **74**, gefolgt von katalytischer Hydrierung der olefinischen Doppelbindung und Abspaltung der säurelabilen Schutzgruppen ergibt den Dialdehyd **105** in einer Gesamtausbeute von 86 % über drei Stufen. Die Makrocyclisierung erfolgt unter McMURRY-Bedingungen. Cyclisierungsversuche werden mit Titan-tetrachlorid in Tetrahydrofuran und dem Dimethoxyethan-Komplex von Titan-trichlorid in Dimethoxyethan unter pseudo-Hochverdünnung durchgeführt. Als Reduktionsmittel zur Generierung des McMURRY-Reagenzes dient Zinkstaub. In beiden Fällen gelingt der Ringschluss, allerdings ist die klassische Methode mit Titan-tetrachlorid zu bevorzugen, da der Ringschluss in einer etwas höheren Ausbeute von 29 % erfolgt (im Vergleich zu 21 % Ausbeute bei Einsatz des Titan-trichlorid-Dimethoxyethan-Komplexes); zudem ist diese deutlich kostengünstiger. Den Dehydroplagiochin F Trimethylether (**106**) erhält man jeweils als *E/Z*-Isomerengemisch im Falle von Titan-tetrachlorid im Verhältnis *E/Z* = 1.2:1.0 im Falle von Titan-trichlorid *E/Z* = 1.3:1.0.

Nach katalytischer Hydrierung der Stilbenbrücke erhält man den Plagiochin F Trimethylether (**107**), der durch Spaltung der Methylethergruppen in 66 %iger Ausbeute in das freie Phenol **11** überführt werden kann.

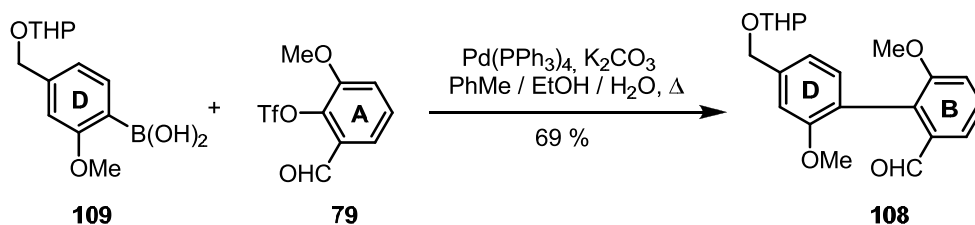
### 4.3.5 Synthese von Riccardin D

Die retrosynthetische Analyse von Riccardin D (**12**) ergibt den **D-B**-Aldehyd **108** mit geschützter Alkoholgruppe. Dieser soll durch Suzuki-Kupplung der **D**-Boronsäure **109**<sup>[86]</sup> mit dem **B**-Triflat **79** aufgebaut werden.



**Schema 47:** Synthesestrategie für Riccardin D (**12**)

Der **D-B**-Aldehyd (**108**) lässt sich planmäßig ausgehend von der bekannten **D**-Boronsäure **109**<sup>[86]</sup> durch SUZUKI-Kreuzkupplung mit dem von *ortho*-Vanillin abgeleiteten **B**-Triflat **79** in einer Ausbeute von 69 % herstellen.

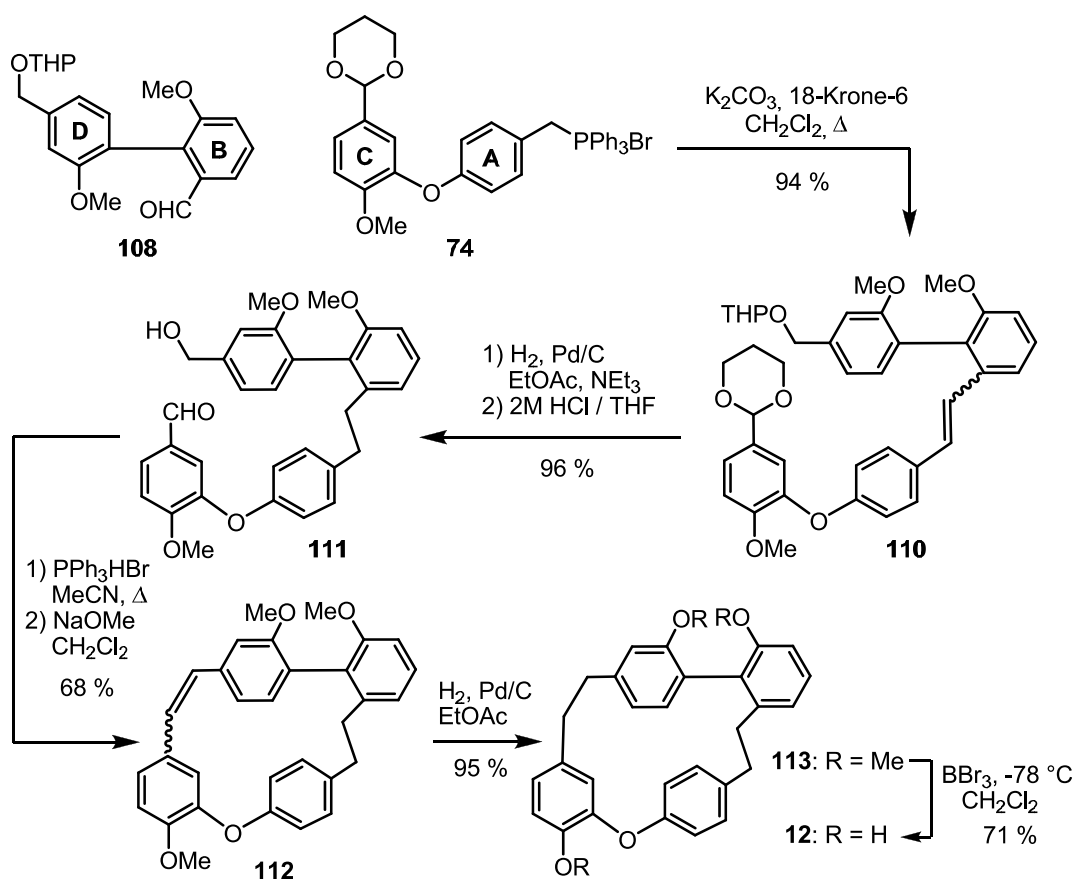


**Schema 48:** Darstellung des **D-B**-Aldehyds **108**

Die WITTIG-Reaktion von **108** mit dem **C-A**-Fragment **74** verläuft in einer guten Ausbeute von 94 %. Nach katalytischer Hydrierung der Doppelbindung und Hydrolyse der säurelabilen Schutzgruppen erhält man die Verbindung **111** mit freier Alkohol- und Aldehydgruppe. Nachfolgende WITTIG-Cyclisierung liefert den Dehydroriccardin D Trimethylether (**112**) als *E/Z* Isomerengemisch (*E/Z* = 1.1:1.0) in einer Ausbeute von 68 %.

Nach katalytischer Hydrierung und Spaltung der drei Methylethergruppen erhält man den Naturstoff Riccardin D (**12**) in einer Ausbeute von 67 % über zwei Stufen.

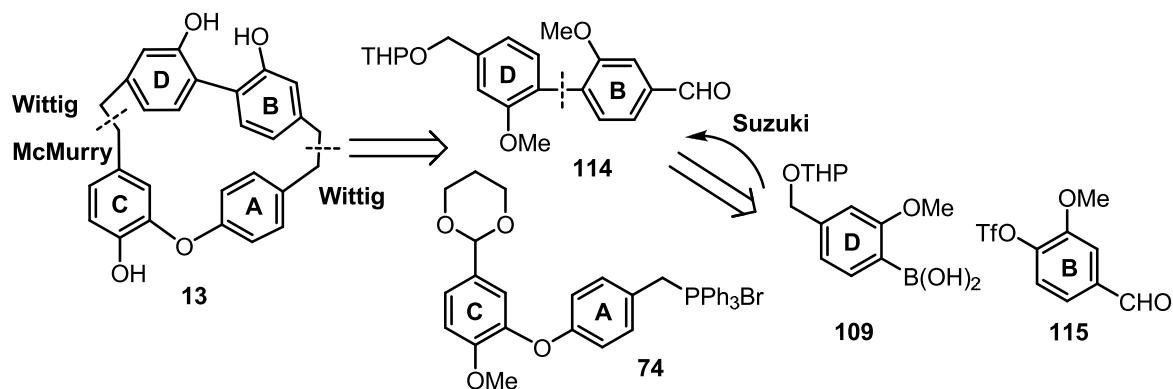




**Schema 49:** Synthese von Riccardin D (**12**)

#### 4.3.6 Synthese von Polymorphatin A

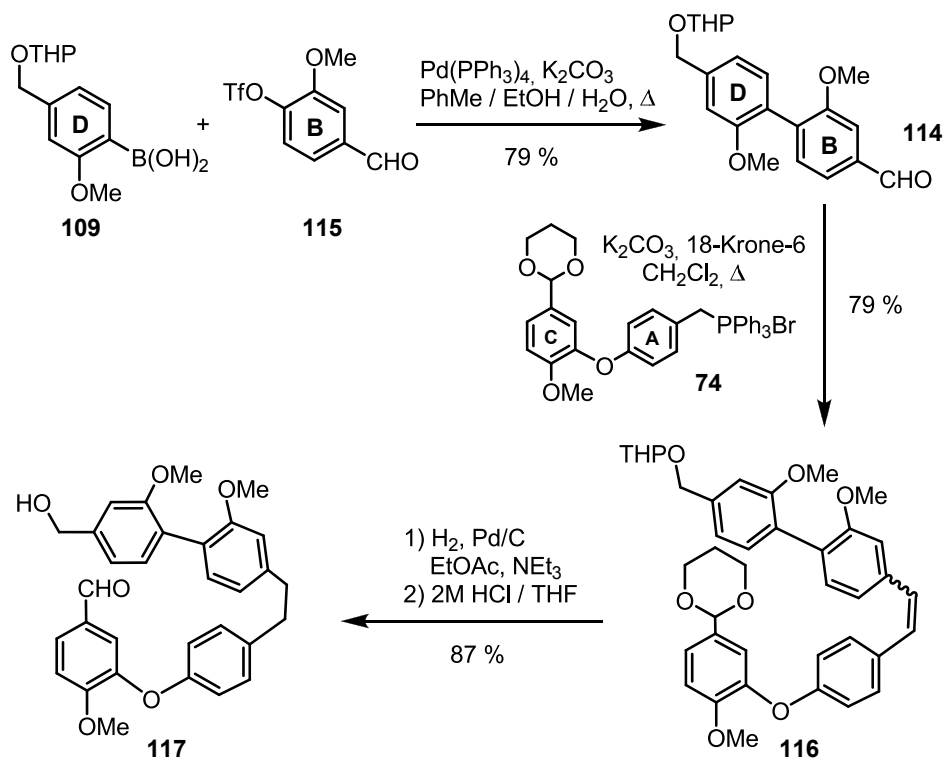
Zum Aufbau des Polymorphatin A-Gerüsts, mit 4,4'-Verknüpfung benötigt man ein **D-B**-Fragment **114** mit den beiden Verknüpfungsmöglichkeiten jeweils in *para*-Position zur Biarylachse. Hierbei erscheint es sinnvoll, den **D**-Baustein mit einem (geschützten) Alkohol zu wählen, sodass die Cyclisierung sowohl via WITTIG-Reaktion als auch – nach Oxidation der Alkoholgruppe zum Aldehyd – via MCMURRY-Olefinierung möglich ist.



**Schema 50:** Synthesestrategie für Polymorphatin A (**13**)

Den **D-B**-Aldehyd **114** erhält man durch SUZUKI-Kupplung der **D**-Boronsäure **109**<sup>[86]</sup> mit dem von Vanillin abgeleiteten **B**-Triflat **115** in 79 %iger Ausbeute.

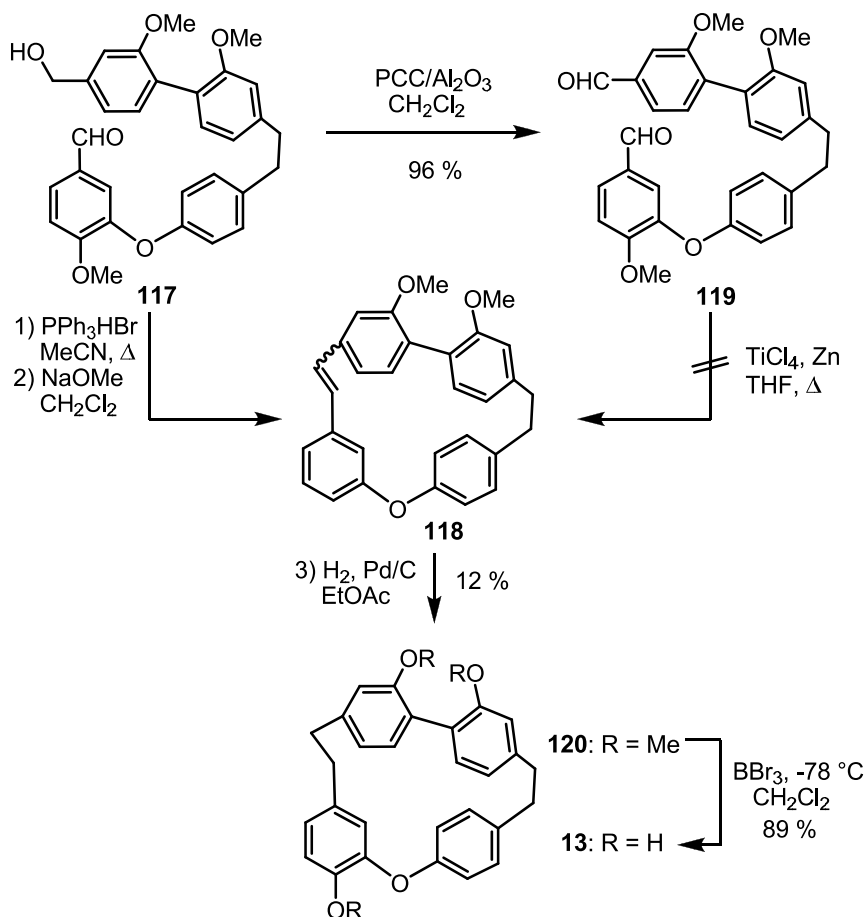
Anschließende WITTIG-Verknüpfung des **D-B**-Aldehyds **114** mit dem **C-A**-Baustein **74**, gefolgt von katalytischer Hydrierung der Doppelbindung und Freisetzung der funktionellen Gruppen ergibt den Benzylalkohol **117** in einer Ausbeute von 69 % über drei Stufen.



**Schema 51:** Synthese des Benzylalkohols **117**

Dieser kann zum Bisbibenzyl **118** unter den bewährten WITTIG-Bedingungen (Natriummethanolat, Dichlormethan, pseudo-Hochverdünnung) cyclisiert werden. Allerdings erfolgt die Bildung des Makrocyclus nur in einer Ausbeute von 12%. Eine alternative Syntheseroute mit geplanter MCMURRY-Cyclisierung blieb erfolglos. In beiden Fällen erfolgt vermutlich die Bildung von Dimeren, was ein Hinweis auf eine erhöhte Ringspannung des Polymorphatin A-Gerüsts oder ungünstige konformative Effekte der Cyclisierungsvorstufen im Vergleich zu den anderen erfolgreich synthetisierten Bisbibenzyle ist.

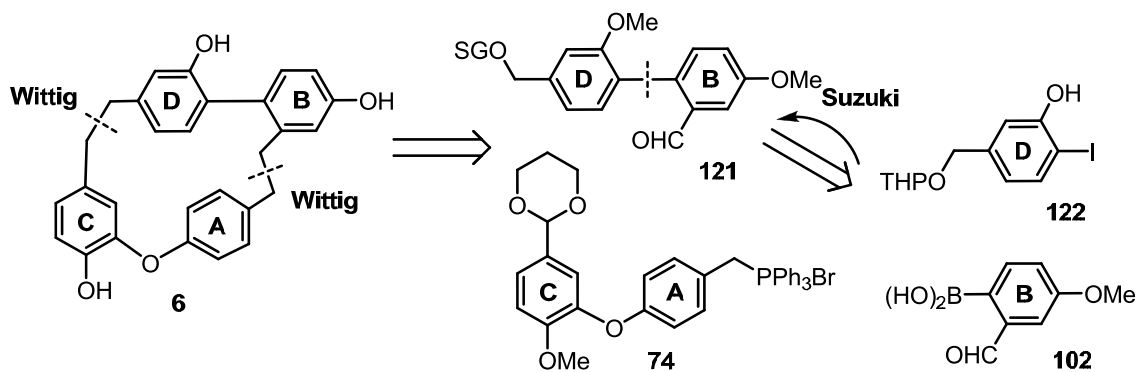
Nach katalytischer Hydrierung von **118** und Spaltung der Methylether erhält man Polymorphatin A (**13**) in einer Ausbeute von 85 % über die letzten beiden Stufen.



Schema 52: Synthese von Polymorphatin A (13)

#### 4.3.7 Synthese von Riccardin C

Synthesen von Riccardin C (6) sind bereits literaturbekannt.<sup>[11],[31],[75],[76]</sup> Basierend auf dem allgemeinen Synthesekonzept soll ein weiterer synthetischer Zugang erarbeitet werden. Von daher ergibt sich bei der retrosynthetischen Zerlegung der **D-B-Aldehyd 121**, geplant ist hierbei der Ringschluss via WITTIG-Reaktion.

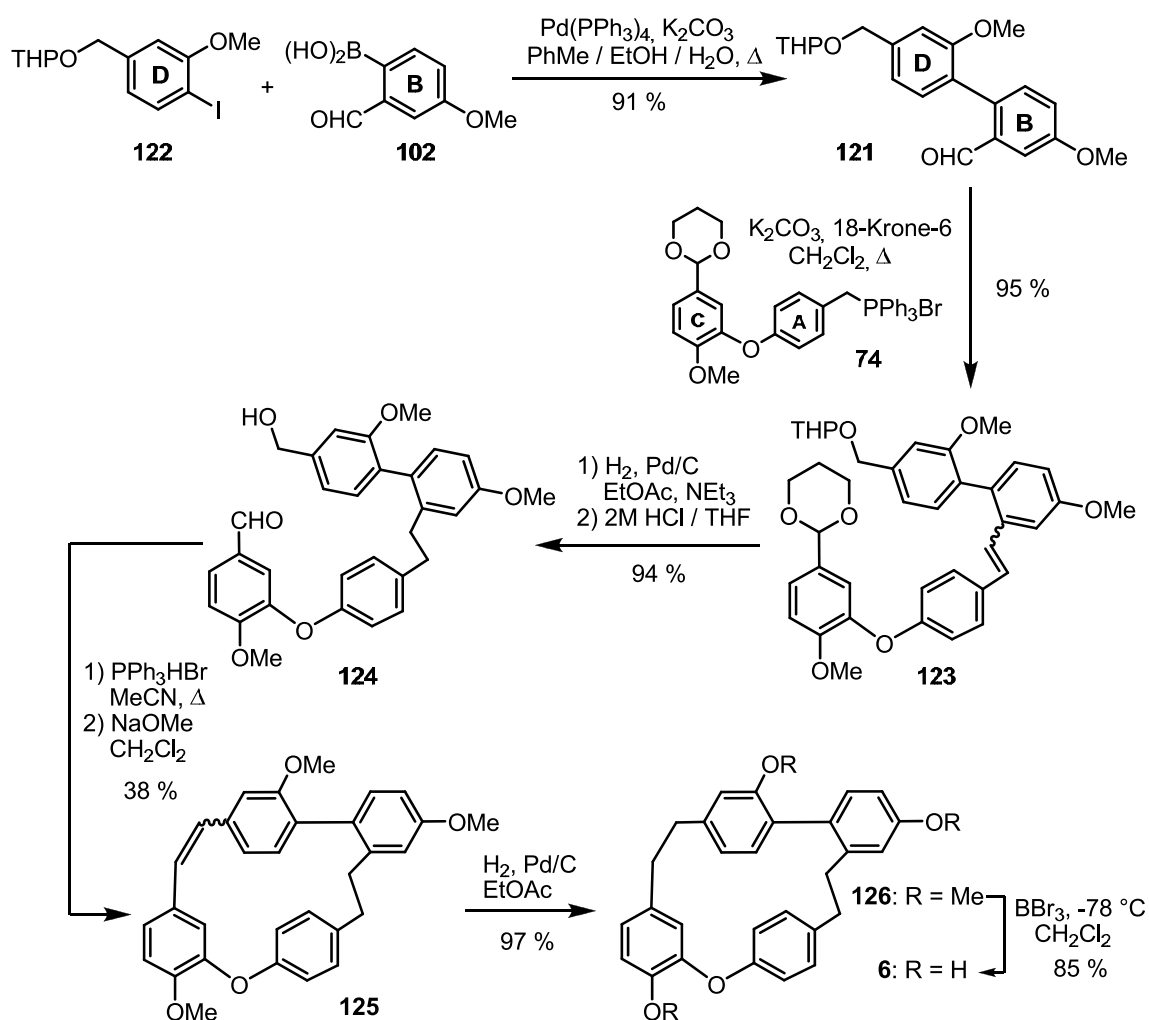


Schema 53: Synthesestrategie für Riccardin C (6)

Der **D-B**-Aldehyd **121** wird durch SUZUKI-Reaktion aus dem Iodid **122**<sup>[86]</sup> und der Boronsäure **102** aufgebaut. Dabei gelingt die Kupplung unter Standardbedingungen in einer guten Ausbeute von 91 %.

Die Verknüpfung von **121** mit dem **C-A**-Fragment **74** erfolgt durch WITTIG-Reaktion in einer Ausbeute von 95 %. Das gebildete Stilben **123** wird katalytisch hydriert und anschließend werden die säurelabilen Schutzgruppen abgespalten, dies gelingt in einer 94 %igen Ausbeute über zwei Stufen. Das erhaltene Bibenzyl **124** wird anschließend durch intramolekulare WITTIG-Reaktion cyclisiert, der Ringschluss erfolgt in einer Ausbeute von 38 % mit einem *E/Z*-Isomerenverhältnis von *E/Z* = 1.0:1.0.

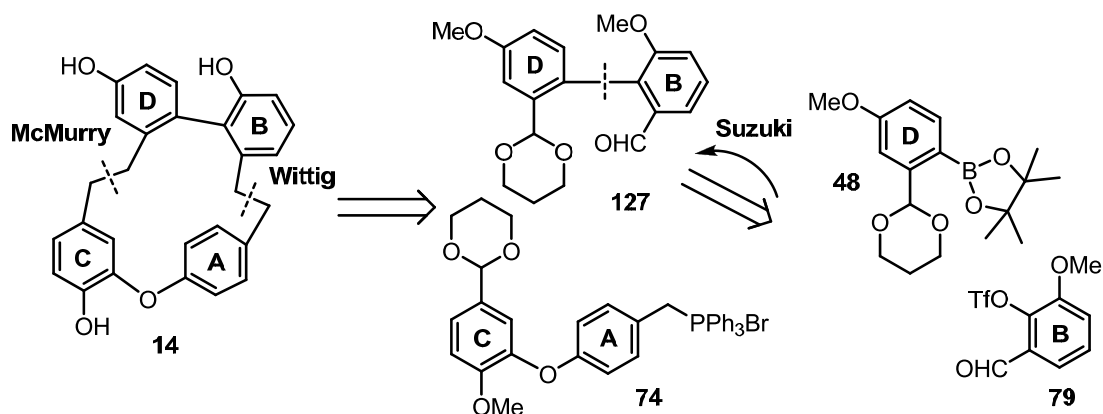
Nach katalytischer Hydrierung der olefinischen Doppelbindung und Freisetzung der phenolischen Hydroxygruppen erhält man den Naturstoff Riccardin C (**6**) in einer Ausbeute von 83 % über zwei Stufen.



**Schema 54:** Synthese von Riccardin C (**6**)

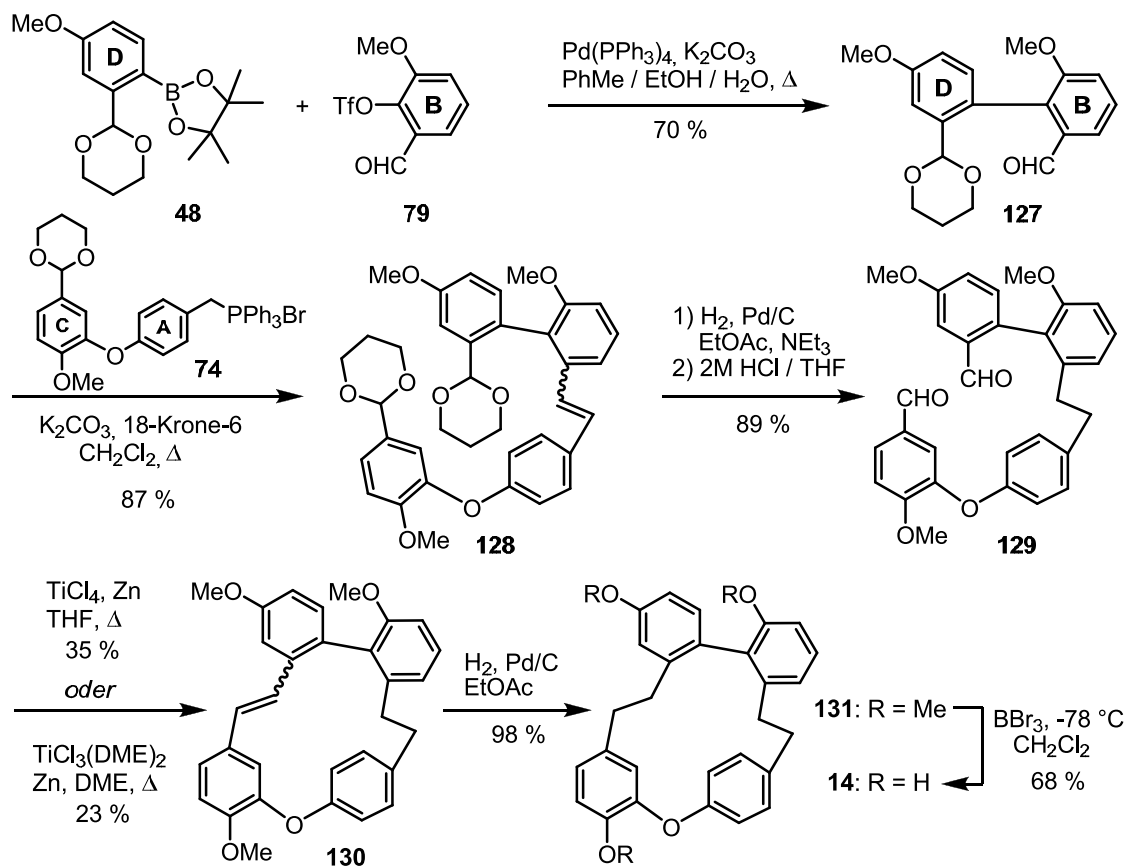
## 4.3.8 Synthese von Plagiochin E

Die retrosynthetische Zerlegung von Plagiochin E (**14**) – unter Berücksichtigung eines Ring-schlusses via MCMURRY-Reaktion – ergibt den **D-B-Aldehyd 127**. Dieser soll aus dem **D-Boronsäureester 48** mit geschützter Aldehydgruppe und dem **B-Triflat 79** durch SUZUKI-Kupplung aufgebaut werden.



Schema 55: Synthesestrategie von Plagiochin E (**14**)

Unter SUZUKI-Standardbedingungen erhält man das **D-B-Biaryl 127** in einer Ausbeute von 70 %. WITTIG-Reaktion des Aldehyds **127** mit dem **C-A-Baustein 74** bringt das Stilben **128** in einer Ausbeute von 87 % hervor.



Schema 56: Synthese von Plagiochin E (**14**)

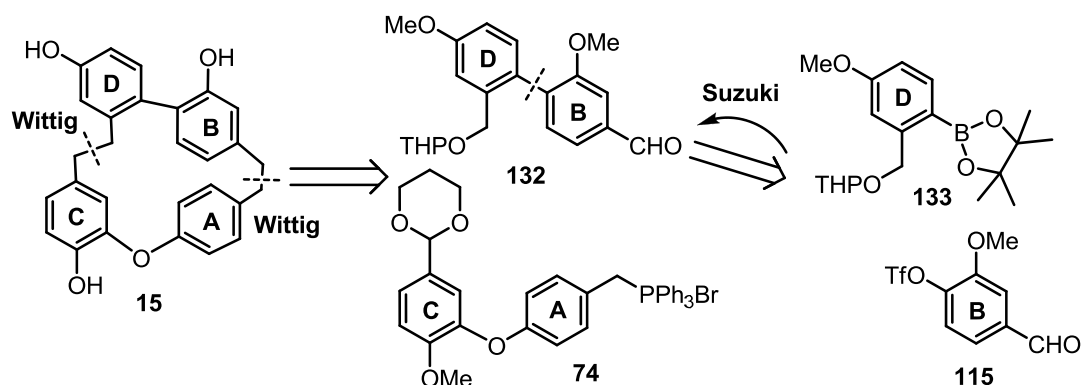
Anschließend erfolgen die katalytische Hydrierung der olefinischen Doppelbindung und die saure Spaltung der Dioxolan-Schutzgruppen. Man erhält den Dialdehyd **129** in einer Ausbeute von 89 % über zwei Stufen.

Die Makrocyclisierung via intramolekularer McMURRY-Reaktion gelingt in einer Ausbeute von 35 % unter klassischen Bedingungen (Titantrichlorid, Zinkstaub, Tetrahydrofuran), mit dem Titantrichlorid-Dimethoxyethan-Komplex erhält man den Dehydroplagiochin E Trimethylether (**127**) in einer Ausbeute von lediglich 23 %. Die Bildung des cyclischen Stilbens erfolgt als *E/Z*-Isomerengemisch im Falle von Titantrichlorid im Verhältnis *E/Z* = 3.5:1.0 im Falle von Titantrichlorid *E/Z* = 5.1:1.0.

Nach katalytischer Hydrierung der Doppelbindung und Spaltung der Methylethergruppen erhält man Plagiochin E (**14**) in einer Ausbeute von 67 % über zwei Stufen.

#### 4.3.9 Synthese von Isoriccardin D

Die retrosynthetische Zerlegung von Isoriccardin D (**15**) mit geplanter Cyclisierung via intramolekularer WITTIG-Reaktion führt zum **D-B**-Aldehyd **132**. Dieser soll durch SUZUKI-Kupplung des **D**-Boronsäureesters **133** mit dem **B**-Triflat **115** aufgebaut werden.



**Schema 57:** Synthesestrategie für Isoriccardin D (**15**)

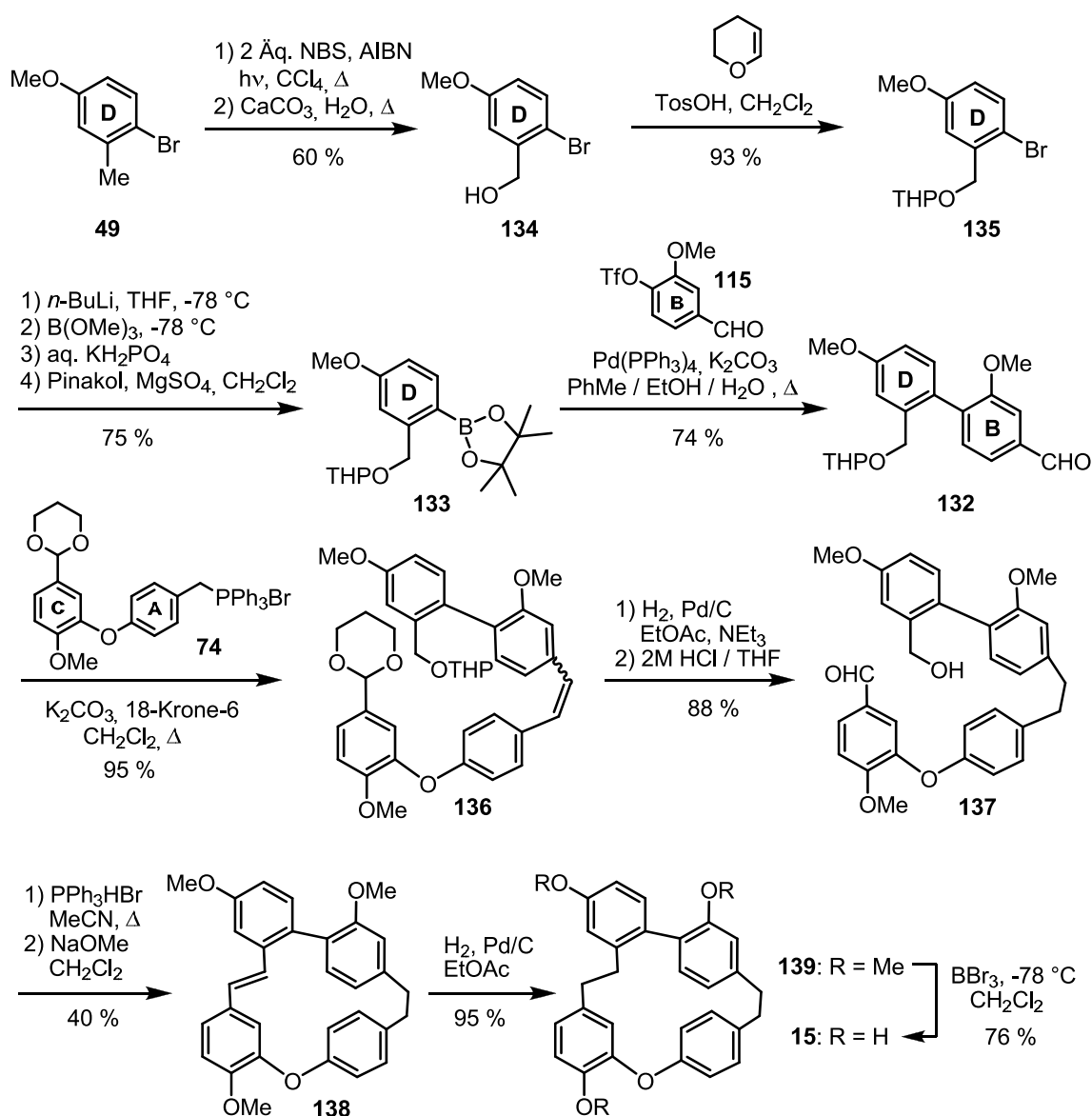
Der **D**-Boronsäureester **133** wird ausgehend von 4-Brom-3-methylanisol (**49**) aufgebaut. Dieses wird in der Seitenkette nach WOHL-ZIEGLER bromiert und das erhaltene Benzylbromid unter basischen Bedingungen zum Benzylalkohol **134** in einer 60 %igen Ausbeute hydrolysiert. Als Nebenprodukt erhält man in einer Ausbeute von 15 % den Benzaldehyd **50**, der in anderen Synthesen eingesetzt werden kann.

Der Alkohol **134** wird unter saurer Katalyse mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran als THP-Ether geschützt. Die Ausbeute bei der Schützung beträgt 93 % und der erhaltene Bromaromat **135** kann nun nachfolgend zum **D**-Boronsäureester **133** umgesetzt werden. Hierzu folgt Halogen-Metallaustausch mit *n*-Butyllithium, gefolgt von Abfang des Lithiumarens mit Trimethylborat, schwach saurer Hydrolyse mit gesättigter Kaliumdihydrogenphosphat Lösung und direkter Behandlung des organischen Extrakts mit Pinakol und Magnesiumsulfat. Man erhält den Boronsäureester **133** in einer Ausbeute von 75 %.

Die SUZUKI-Reaktion von **D**-Baustein **133** mit dem **B**-Triflat **115** unter Standardbedingungen bringt das **D-B**-Biaryl **132** in einer Ausbeute von 74 % hervor.

Anschließend erfolgt WITTIG-Reaktion des Aldehyds **132** mit dem **C-A**-Fragment **74** zum Stilben **136** in einer Ausbeute von 95 %. Nach katalytischer Hydrierung der Stilbendoppelbindung und saurer Hydrolyse erhält man die Cyclisierungsvorstufe **137** in einer Ausbeute von 88 % über zwei Stufen.

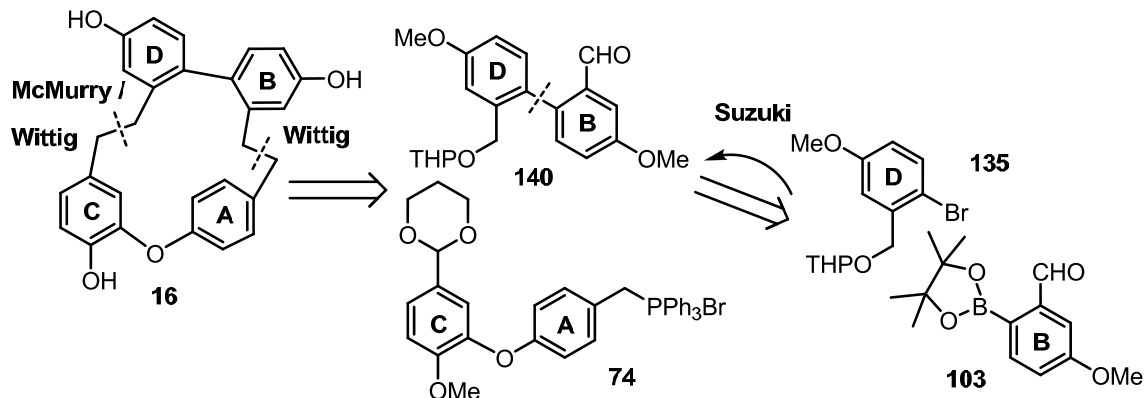
Der Ringschluss via intramolekularer WITTIG-Reaktion gelingt in einer Ausbeute von 40 % und man erhält den Dehydroisoriccardin D Trimethylether (**138**) selektiv mit *E*-konfigurierter Doppelbindung. Anschließend erfolgt die katalytische Hydrierung der Stilbendoppelbindung, gefolgt von der Spaltung der Methylethergruppen mit Bortribromid. Man erhält den Naturstoff Isoriccardin D (**15**) in einer Ausbeute von 72 % über die letzten beiden Stufen.



Schema 58: Synthese von Isoriccardin D (**15**)

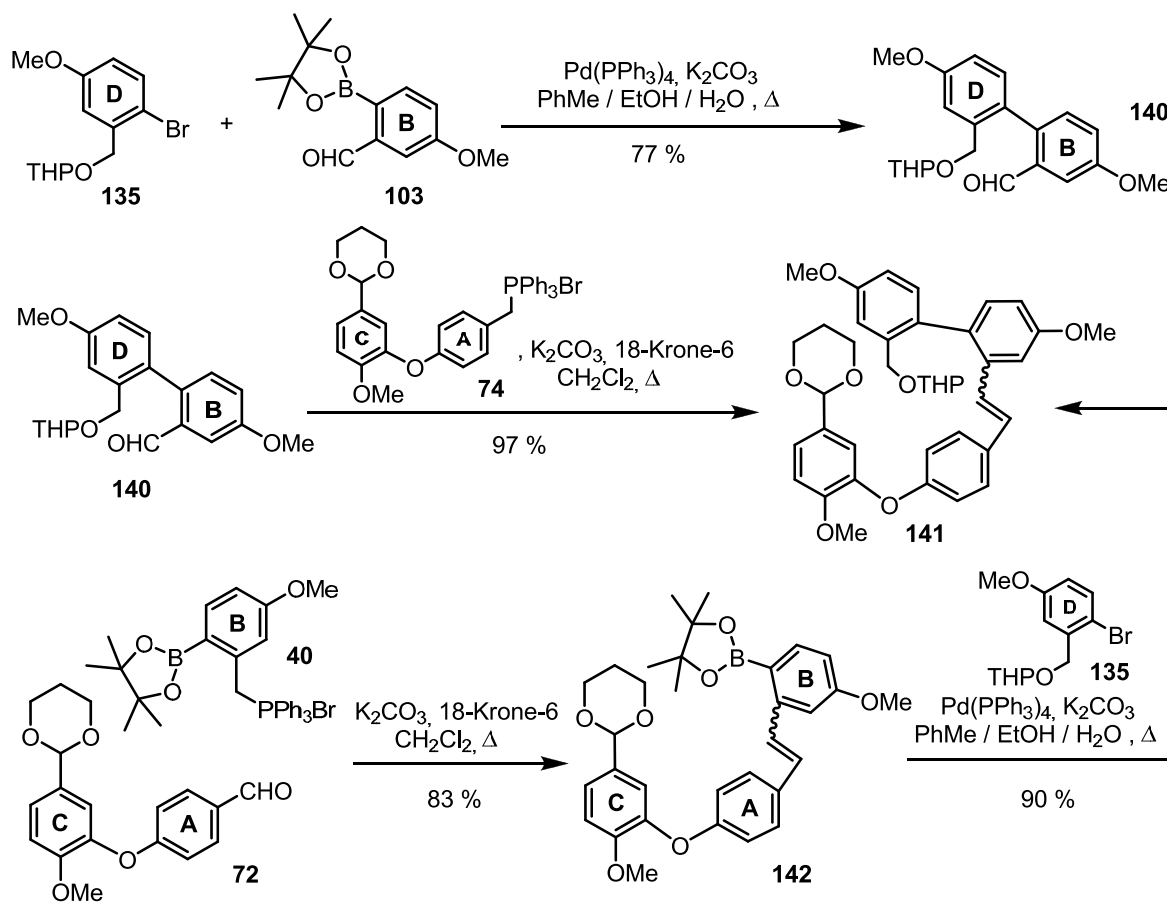
## 4.3.10 Synthese von Plagiochin G

Der Aufbau von Plagiochin G (**16**) soll via intramolekularer WITTIG- oder McMURRY-Reaktion erfolgen. Die retrosynthetische Zerlegung führt daher zum **D-B**-Aldehyd **140** mit geschützter Alkoholgruppe.



**Schema 59:** Synthesestrategie für Plagiochin G (**16**)

Der Aufbau des **D-B**-Fragments **140** erfolgt durch SUZUKI-Kupplung des **D**-Bromids **132** mit dem **B**-Borsäureester **100** in einer Ausbeute von 77 %. Die nachfolgende WITTIG-Verknüpfung mit dem **C-A**-Baustein **74** gelingt in einer Ausbeute von 97 %.



**Schema 60:** Synthese des Stilbens **141**

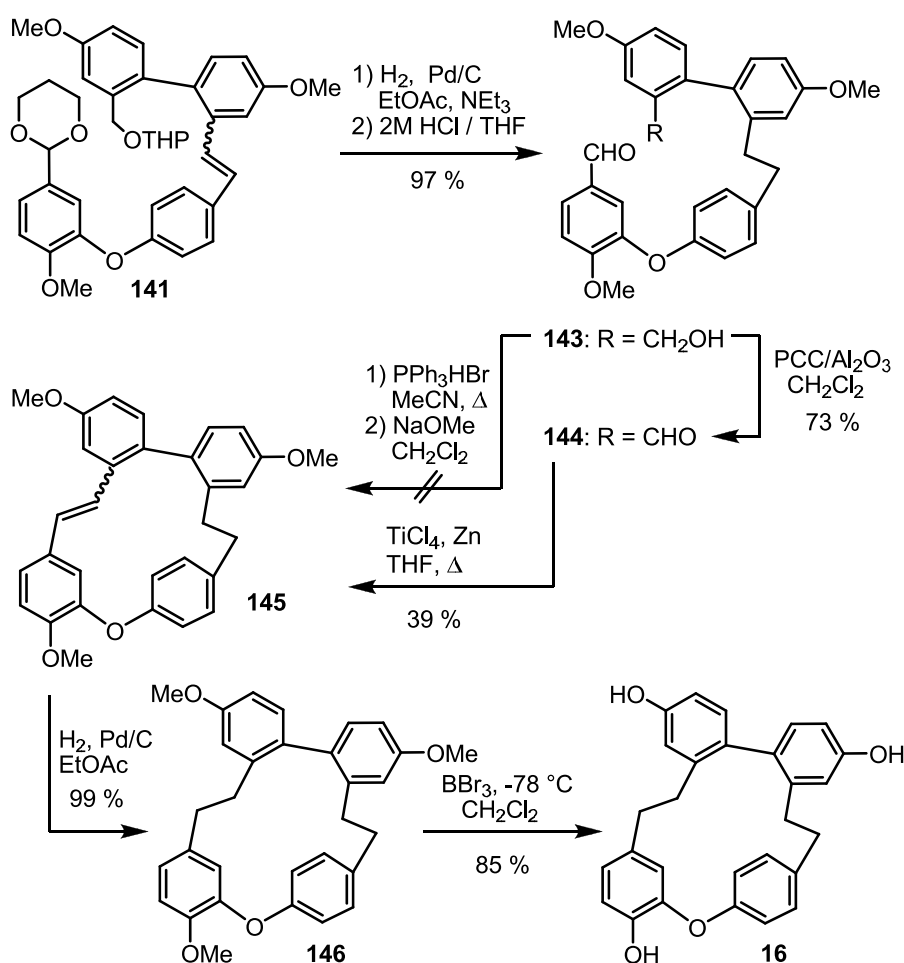


Ein alternativer Zugang zum Stilben **141** ist die WITTIG-Reaktion des **B**-Phosphoniumsalzes **40** mit dem **C-A**-Aldehyd **72** und anschließende Suzuki-Kupplung mit dem **D**-Bromid **135**. Auf diesem Weg erhält man **141** in einer Ausbeute von 75 % über zwei Stufen, ausgehend vom Aldehyd **72**. Mit dieser Synthesvariante ist es möglich, ausgehend vom **C-A**-Aldehyd **72** und 4-Brom-3-methylanisol (**49**), aus dem **40** und **132** hergestellt werden, insgesamt zwei Stufen einzusparen.

Nach katalytischer Hydrierung von **141** und Entschützung erhält man den Benzylalkohol **143** in einer Ausbeute von 97 % über zwei Stufen.

Der Ringschluss via WITTIG-Reaktion nach bewährtem Protokoll schlägt fehl, sodass auf den alternativen Ringschluss via McMURRY-Olefinierung ausgewichen werden muss. Hierzu wird der Benzylalkohol **143** mit Pyridiniumchlorochromat in einer 73 %igen Ausbeute zum Dialdehyd **144** oxidiert. Dieser lässt sich unter den klassischen McMURRY-Bedingungen zum Dehydroplagiochin G Trimethylether (**145**) cyclisieren. Dabei erfolgt die Bildung des Ringsystems in einer Ausbeute von 39 % und man erhält das Stilben als *E/Z*-Isomerenmischung (*E/Z* = 2.5:1.0).

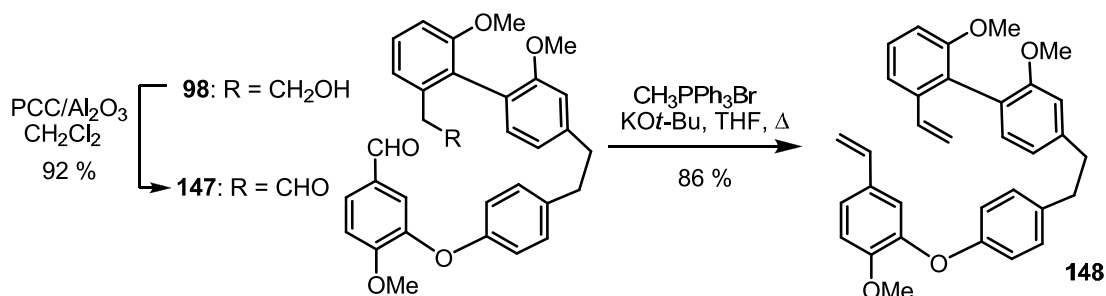
Nach katalytischer Hydrierung der Doppelbindung und Spaltung der Methylethergruppen erhält man Plagiochin G (**16**) in einer Ausbeute von 84 % über zwei Stufen.



Schema 61: Synthese von Plagiochin G (**16**)

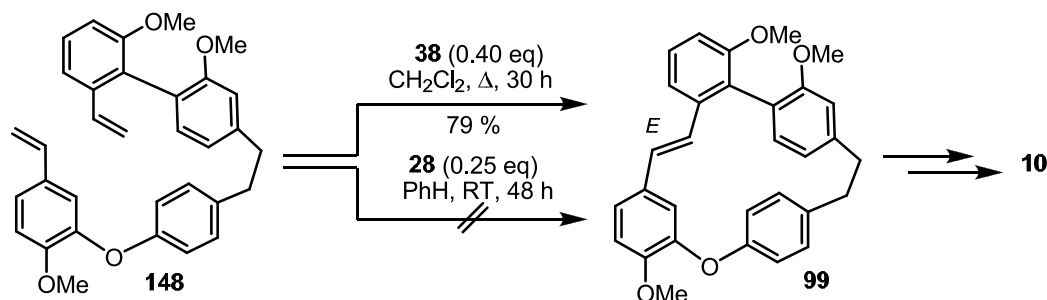
#### 4.4 Ringschlussmethatase zum Aufbau des Plagiochin- / Riccardin-Makrocyclus

In Analogie zu den Versuchen zur enantioselektiven Ringschlussmetathese zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts (siehe 3.3.1.3) wird versucht den Ringschluss zur Darstellung von Bisbibenzylen des Riccardin- / Plagiochin-Typs via RCM durchzuführen. Auch hier soll untersucht werden, ob bei Einsatz eines chiralen Katalysators eine atropselektive Cyclisierung möglich ist. Exemplarisch wird dies anhand der Synthese von Dehydroisoriccardin C Trimethylether (**99**) erprobt. Die Cyclisierungsvorstufe **148** für die RCM lässt sich einfach aus dem Intermediat **98** der herkömmlichen Synthese ableiten. Dazu wird die Alkoholgruppe von **98** mit Pyridiniumchlorochromat (auf Aluminiumoxid) oxidiert und der erhaltene Dialdehyd **143** durch WITTIG-Reaktion mit Triphenylmethylphosphoniumbromid ins terminale Diolefin **144** überführt.



Schema 62: Synthese der RCM-Vorstufe **148**

Vergleichbar zu vorherigen Versuchen (siehe 3.3.3.1) erhält man unter analogen Reaktionsbedingungen gute Umsätze zu **99** bei Verwendung des GRUBBS II Katalysators **38**. Man erhält das cyclische Stilben **99** in einer Ausbeute von 79 % und zwar ausschließlich mit *E*-konfigurierter Doppelbindung. Bei Verwendung des chiralen SCHROCK Katalysators **28** kann kein Umsatz zu **99** festgestellt werden.



Schema 63: RCM zum Aufbau von Isoriccardin C (**10**)

#### 4.5 NMR-Spektroskopie Auswertung

Um für die erhaltenen Bisbibenzyle die Signale des  $^1\text{H}$ -NMR- und des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums den einzelnen Atomen zuordnen zu können, sind 2D-NMR-Experimente durchzuführen. Dazu werden neben den „eindimensionalen“  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zusätzlich korrelierte 2D-NMR-Spektren ausgewertet. Die für die Analyse eingesetzten zweidimensionalen NMR-Techniken sind das H,H-COSY-, das HSQC- sowie das HMBC-Experiment. Dabei dient das H,H-COSY zur Feststellung, welche Protonensignale miteinander koppeln und sich somit an einem aromatischen Ring befinden. Mit dem HSQC-Spektrum lassen sich die Protonensignale den Signalen der Kohlenstoffatome zuordnen, da nur Kohlenstoffatome mit direkter C-H-Kopplung ( $^1J$ ) detektiert werden. Mit der vollständigen Analyse des HMBC-Experiments lassen sich aufgrund der *long range* Kopplung ( $^2J$ ,  $^3J$ ,  $^4J$ ) der Kohlenstoffatome mit Protonen, die mehrere Bindungen entfernt sind, auch die Signale der Benzylbrückenkopf- und Biarylbrückenkopf-Kohlenstoffatome sowie die sauerstofftragenden Kohlenstoffatome eindeutig zuordnen.

Die erhaltenen Zuordnungen der  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale der Verbindungen sind tabellarisch aufgelistet; entscheidende Kopplungen der korrelierten 2D-Spektren sind graphisch dargestellt und in den Tabellen durch Fettdruck hervorgehoben. Im Anschluss an die Auswertungen erfolgen Vergleiche mit Literaturdaten der isolierten Naturstoffe.

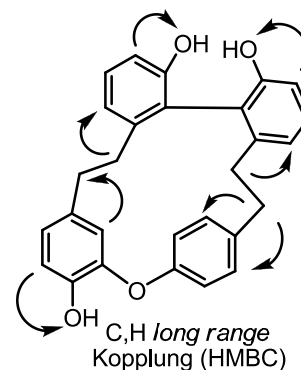
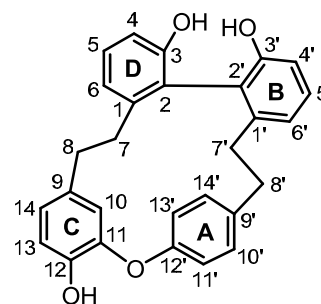
##### 4.5.1 NMR-Spektroskopie Auswertung von Plagiochin H

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum befinden sich die Signale von zwölf aromatischen Protonen im Bereich von 7.17 bis 6.44 ppm. Bei 5.17 ppm findet man das charakteristische Dublett von C(10)-H. Die Signale der protischen Phenolgruppen findet man bei 7.60, 7.36 und 7.26 ppm als breite Singulets. Die acht Protonen der Ethylenbrücke findet man im Bereich von 3.22 bis 1.72 ppm. Im Aromatenbereich findet man die vier Signale des **A**-Rings jeweils als Dublett von Dubletts, was auf eine eingeschränkte Rotation des **A**-Rings zurückzuführen ist. Weiterhin findet man die Signale des **C**-Rings mit typischem 1,2,4-Kopplungsmuster. Die Signale der beiden 1,2,3-substituierten Aromatenringen findet man als je zwei Dubletts von Dubletts ( $^3J$  und  $^4J$ ) und je ein Dublett vom Dublett (zweimal  $^3J$ ) in Form eines Triplets.

Die Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale der Ethylenbrücken gelingt basierend auf dem charakteristischen C(10)-H Signal und den Signalen von C(10')-H und C(14')-H durch Auswertung des H,H-COSY- und des HMBC-Spektrums.

**Tab 3:**  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von Plagiochin H (**9**)in Aceton- $d_6$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (100 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	142.75	5, 7, 8
2	-	123.23	3-OH, 6, 4, (7)
3	7.26 (br s, 3-OH)	155.77	3-OH, (4), 5
4	6.61 (dd, $J = 8.0, 0.8$ )	113.56	<b>3-OH</b> , 6
5	6.90 (dd, $J = 8.0, 7.8$ )	128.85	-
6	6.45 (dd, $J = 7.8, 0.8$ )	117.90	4, 7
7	2.89–2.81 (m) + 1.80–1.72 (m)	31.41	<b>6,8</b>
8	2.73–2.62 (m) + 2.59–2.52 (m)	30.67	7, 10
9	-	133.62	7, 8, 13
10	5.17 (d, $J = 2.0$ )	117.00	<b>8, 14</b>
11	-	151.18	10, 12-OH, 13
12	7.60 (br s, 12-OH)	144.41	10, 12-OH, 13, 14
13	6.58 (d, $J = 8.0$ )	116.42	<b>12-OH</b>
14	6.50 (dd, $J = 8.0, 2.0$ )	121.92	8, 10
1'	-	141.30	5', 8
2'	-	124.43	3'-OH, 4', 6', (7')
3'	7.36 (br s, 3'-OH)	155.85	3'-OH, (4'), 5'
4'	6.61 (m)	113.79	<b>3'-OH</b> , 6
5'	7.42 (dd, $J = 7.8, 7.8$ )	128.57	-
6'	7.16 (m)	120.16	4', 7'
7'	3.03–2.97 (m) + 2.29–2.21 (m)	35.84	<b>6', (8')</b>
8'	3.22–3.15 (m) + 2.89–2.81 (m)	33.29	(7'), <b>10', 14'</b>
9'	-	141.50	7', 11', 13'
10'	7.01 (dd, $J = 8.3, 2.3$ )	131.22	14'
11'	6.54 (dd, $J = 8.3, 2.5$ )	124.90	-
12'	-	156.75	10', (11'), (13'), 14'
13'	6.70 (dd, $J = 8.3, 2.5$ )	123.30	-
14'	6.93 (dd, $J = 8.3, 2.3$ )	130.79	10'



Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

Die Zuordnung des 1,2,3-trisubstituierten **D**- und **B**-Rings erfolgt über die Kopplungen der Protonen der Ethenbrücken mit den Aromatenprotonen C(6)-H und C(6')-H, gestützt von der *long range* Kopplung der Methylen Kohlenstoffatome mit C(6)-H und C(6')-H. Die phenolischen Hydroxygruppen lassen sich aufgrund der *long range* Kopplung von z.B. C(13)-H, C(4)-H oder C(4')-H eindeutig den Ringen **B**, **C** und **D** zuordnen.

#### 4.5.2 NMR-Spektroskopie Auswertung von Isoriccardin C

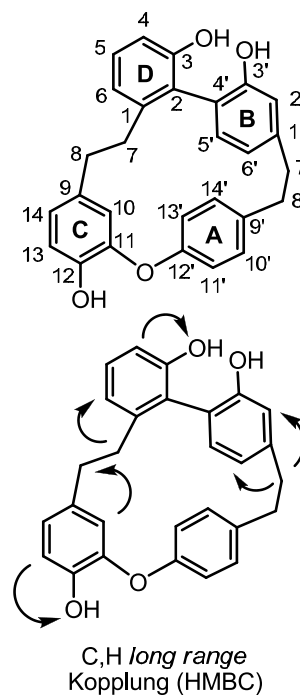
Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum befinden sich die Signale von zwölf aromatischen Protonen im Bereich von 7.18 bis 6.55 ppm. Bei 5.73 ppm findet man das charakteristische Dublett von C(10)-H. Die Signale der protischen Phenolgruppen findet man bei 7.62 und 7.32 ppm als breite

Singulets. Die acht Protonen der Ethenbrücke findet man im Bereich von 3.16 bis 2.44 ppm. Im Aromatenbereich findet man die vier Signale des 1,4-disubstituierten **A**-Rings jeweils als Multipletts. Weiterhin findet man die Signale der Aromatenringe **B** und **C** mit typischem 1,2,4-Kopplungsmuster sowie die Signale des 1,2,3-substituierten **D**-Aromaten mit zwei Dubletts von Dubletts ( $^3J$  und  $^4J$ ) und einem Dublett vom Dublett (zweimal  $^3J$ ) in Form eines Triplets.

**Tab 4:**  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von Isoriccardin C (**10**)

in Aceton- $d_6$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (100 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	143.31	5, (6), 7, (8)
2	-	125.31	4, 6, 5'
3	7.32 (br s, 3-OH)	155.87	4, 5, (6)
4	6.72 (dd, $J = 7.8, 1.0$ )	113.67	(5), 6
5	7.10 (dd, $J = 7.8, 7.8$ )	129.03	(6)
6	6.86 (dd, $J = 7.8, 1.0$ )	121.10	4, (5), 8
7	2.52–2.44 (m)	37.54	<b>6, 8</b>
8	2.66–2.59 (m)	38.54	7, 10, 14
9	-	134.53	(7), 8, (10), 13
10	5.73 (d, $J = 2.0$ )	116.24	<b>8, 14</b>
11	-	149.34	10, 12-OH, 13
12	7.69 (br s, 12-OH)	145.51	10, 12-OH, 13, 14
13	6.75 (d, $J = 8.0$ )	116.36	<b>12-OH, (14)</b>
14	6.67 (dd, $J = 8.0, 2.0$ )	122.40	8, 10
1'	-	138.04	5', 7', 8'
2'	6.64 (d, $J = 1.7$ )	117.49	(5'), 6', 7'
3'	7.32 (br s, 3'-OH)	155.45	2', 5', (6')
4'	-	121.29	2', 4, 6'
5'	6.79 (d, $J = 7.5$ )	131.84	(6')
6'	6.55 (dd, $J = 7.5, 1.7$ )	121.58	2', 7'
7'	3.07–3.01 (m)	36.73	<b>2', 6', 8'</b>
8'	3.16–3.09 (m)	35.31	7', 10', 14'
9'	-	142.01	7', 8', 11', 13'
10'	7.18–7.12 (m) <sup>[a]</sup>	131.49 <sup>[a]</sup>	8', 11', 13'
11'	6.82–6.79 (m) <sup>[a]</sup>	122.07 <sup>[a]</sup>	13'
12'	-	154.84	10', 11', 13', 14'
13'	6.82–6.79 (m) <sup>[a]</sup>	122.07 <sup>[a]</sup>	11'
14'	7.18–7.12 (m) <sup>[a]</sup>	131.39 <sup>[a]</sup>	8', 11', 13'



[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

Die Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale der Ethenbrücken gelingt basierend auf den charakteristischen C(10)-H Signal und den Signalen von C(10')-H und C(14')-H durch Auswertung des H,H-COSY- und des HMBC-Spektrums. Die Unterscheidung von C(4)-H und C(6)-H gelingt durch betrachten der *long range* Kopplung von C(7) mit C(6)-H.

Die Signale von **C** lassen sich basierend auf dem charakteristischen Dublett von C(10)-H bei 5.73 ppm leicht zuordnen, die Signale des verbleibenden Aromatenrings stammen also von Ring **B**, dies wurde aber nochmals durch die *long range* Kopplung von C(7') mit C(2')-H und C(6')-H abgesichert.

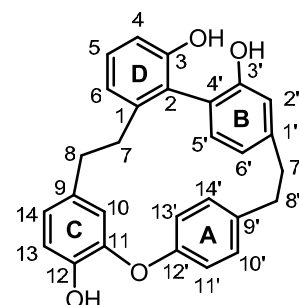
Die Zuordnung des protischen C(12)-OH Signals erfolgt durch die *long range* Kopplung mit C(13). Die Signale von C(3)-OH und C(3')-OH sind breit und überlagert bei einer chemischen Verschiebung von 7.32 ppm.

Um einen Vergleich mit Literaturwerten anstellen zu können, werden auch NMR-Messungen in CDCl<sub>3</sub> durchgeführt. Die Zuordnung der Signale erfolgt analog zur Vorgehensweise bei den Messungen im Solvens Aceton-d<sub>6</sub>.

**Tab 5:** <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten von Isoriccardin C (**10**)

in CDCl<sub>3</sub> (δ in ppm, *J* in Hz)

Nr.	δ <sub>H</sub> (400 MHz)	δ <sub>C</sub> (100 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	142.94	5, 7
2	-	120.46	3-OH, 4, 5', 6
3	4.74 (br s, 3-OH)	154.06	3-OH, 4, 5
4	6.72 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.0)	113.30	3-OH, 6
5	7.28 (dd, <i>J</i> = 7.8, 8.0)	130.14	-
6	6.97 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.0)	121.62	4, 7
7	2.37–2.29 (m) + 2.27–2.17 (m)	36.52	6, 8
8	2.53–2.47 (m)	37.97	7, 10, 14
9	-	133.62	(7), 8, 13
10	5.60 (d, <i>J</i> = 2.0)	114.61	8, 12-OH, 14
11	-	147.82	10, 12-OH, 13
12	5.53 (br s, 12-OH)	143.66	10, 12-OH, 13, 14
13	6.83 (d, <i>J</i> = 8.0)	114.70	12-OH
14	6.69 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0)	121.74	8, 10
1'	-	143.31	5', 7'
2'	6.77 (d, <i>J</i> = 1.6)	116.66	3'-OH, 6, 7
3'	4.67 (br s, 3'-OH)	153.49	2', 3'-OH, 5'
4'	-	117.07	2', 3'-OH, 6'
5'	6.91 (d, <i>J</i> = 7.8)	130.53	(6')
6'	6.66 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6)	122.62	2', 7'
7'	3.13–3.05 (m)	36.09	2', 6', 8'
8'	3.22–3.10 (m)	34.49	7', (10'), (14')
9'	-	137.21	(7'), 8', (11'), (13')
10'	7.14 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2) <sup>[a]</sup>	130.83 <sup>[a]</sup>	14'
11'	6.89 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.6) <sup>[a]</sup>	121.71 <sup>[a]</sup>	13'
12'	-	153.30	10', 14'
13'	6.85 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.6) <sup>[a]</sup>	121.66 <sup>[a]</sup>	11'
14'	7.09 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2) <sup>[a]</sup>	130.32 <sup>[a]</sup>	10'



[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

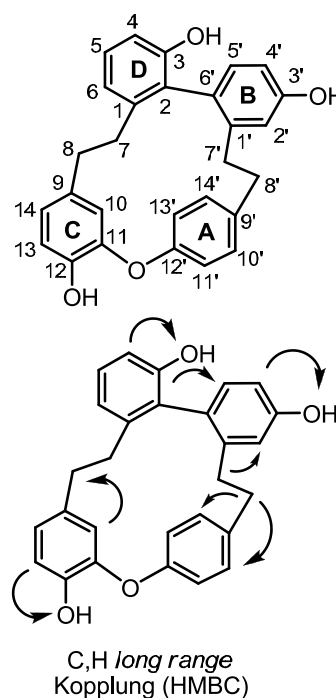
## 4.5.3 NMR-Spektroskopie Auswertung von Plagiochin F

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum befinden sich die Signale von zwölf aromatischen Protonen im Bereich von 7.23 bis 6.65 ppm. Bei 5.30 ppm findet man das charakteristische Dublett von C(10)-H. Die Signale der protischen Phenolgruppen findet man bei 8.23, 7.74 und 7.37 ppm in Form breiter Singulets. Die acht Protonen der Ethylenbrücke findet man im Bereich von 3.24 bis 1.90 ppm. Im Aromatenbereich findet man die vier Signale des 1,4-disubstituierten **A**-Rings jeweils als Dublett von Dubletts, was auf eine eingeschränkte Rotation des **A**-Rings zurückzuführen ist. Weiterhin findet man die Signale des 1,2,3-substituierten **D**-Aromaten mit zwei Dubletts ( $^3J$  und  $^4J$ ) und einem Dublett vom Dublett (zweimal  $^3J$ ) in Form eines Triplets.

**Tab 6:**  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von Plagiochin F (**11**)in Aceton- $d_6$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (500 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (125 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	141.25	5, 7, 8
2	-	127.67	3-OH, 4, 5', 6, (7)
3	7.37 (br s, 3-OH)	155.41	3-OH, (4), 5, (6)
4	6.73 (d, $J = 7.9$ )	113.60	<b>3-OH</b> , (5), 6
5	7.00 (dd, $J = 7.9, 7.6$ )	128.38	-
6	6.59 (d, $J = 7.6$ )	118.43	4, 7
7	2.85–2.80 (m) + 1.95–1.90 (m)	33.00	6
8	2.84–2.81 (m) + 2.79–2.73 (m)	30.94	10, 14
9	-	133.29	7, 8, (10), 13
10	5.30 (d, $J = 2.1$ )	116.54	<b>8</b> , 14
11	-	151.01	10, 12-OH, 13
12	7.74 (bs s, 12-OH)	144.44	10, 12-OH, 13, 14
13	6.72 (d, $J = 7.9$ )	116.46	<b>12-OH</b>
14	6.65 (dd, $J = 7.9, 2.1$ )	122.04	8, 10
1'	-	141.61	5', 7', 8'
2'	7.23 (d, $J = 2.1$ )	115.90	3'-OH, 4', (5'), 7'
3'	8.23 (br s, 3'-OH)	157.22	2', 3'-OH, 5'
4'	6.66 (dd, $J = 8.2, 2.4$ )	113.41	2', <b>3'-OH</b> , (5')
5'	6.89 (d, $J = 8.2$ )	133.39	-
6'	-	128.10	2', 4', (7')
7'	3.16–3.12 (m) + 2.49–2.43 (m)	36.01	<b>2'</b>
8'	3.24–3.18 (m) + 3.05–3.01 (m)	33.99	<b>10'</b> , <b>14'</b>
9'	-	141.15	7', 8', 10', 13'
10'	7.08 (dd, $J = 8.2, 2.2$ )	131.13	8', 14'
11'	6.77 (dd, $J = 8.2, 2.4$ )	124.75	13'
12'	-	156.40	10', (11'), (13'), 14'
13'	6.70 (dd, $J = 8.2, 2.4$ )	123.22	11'
14'	7.06 (dd, $J = 8.2, 2.2$ )	130.84	8', 10'

Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.



Die Ringe **B**- und **C**-Ring ergeben jeweils die typischen Signale für ein 1,2,4-System. Die Unterscheidung von **B** und **C** erfolgt zum einen basierend auf dem charakteristischen Signal für C(10)-H. Zum anderen durch die *long range* Kopplung von C(2) mit C(5')-H.

Die Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale der Ethylenbrücken gelingt basierend auf dem charakteristischen C(10)-H Signal und den Signalen von C(10')-H und C(14')-H durch Auswertung des H,H-COSY- und des HMBC-Spektrums. Die Zuordnung der Signale der phenolischen Protonen erfolgt durch *long range* Kopplung der Kohlenstoffatome C(4), C(4') und C(13).

#### 4.5.4 NMR-Spektroskopie Auswertung von Riccardin D

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum befinden sich die Signale von zwölf aromatischen Protonen im Bereich von 7.21 bis 6.31 ppm. Bei 5.45 ppm findet man das charakteristische Dublett von C(10)-H. Die Signale der protischen Phenolgruppen findet man bei 7.68, 7.15 und 7.14 ppm in Form breiter Singulets. Die acht Protonen der Ethylenbrücke findet man im Bereich von 2.96 bis 2.56 ppm.

Im Aromatenbereich findet man die vier Signale des 1,4-disubstituierten **A**-Rings jeweils als breite Multipletts. Weiterhin findet man die Signale des **D**- und **C**-Rings mit typischem 1,2,4-Kopplungsmuster sowie die Signale des 1,2,3 substituierten **B**-Aromaten mit zwei Dubletts von Dubletts ( $^3J$  und  $^4J$ ) und einem Dublett vom Dublett (zweimal  $^3J$ ) in Form eines Triplets.

Die Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale der Ethylenbrücken gelingt basierend auf dem charakteristischen C(10)-H Signal und den Signalen von C(10')-H und C(14')-H durch Auswertung des H,H COSY- und des HMBC-Spektrums. Die Unterscheidung von C(4') und C(6') gelingt durch betrachten der *long range* Kopplung mit C(3')-OH bzw. C(7')-H. Die Signale von **C** lassen sich basierend auf dem charakteristischen Dublett von C(10)-H bei 5.45 ppm zuordnen, die Signale des verbleibenden Aromatenrings sind also Ring **D** zuzuordnen, dies wird nochmals durch die *long range* Kopplung von C(7) mit C(2)-H und C(6)-H bestätigt.

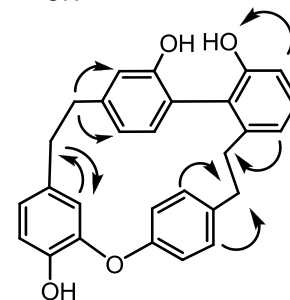
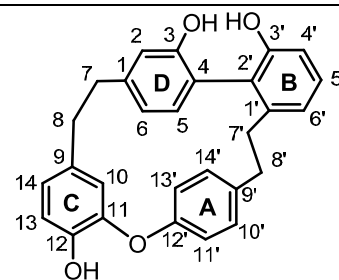
**Tab 7:**  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von Riccardin D (**12**)

in Aceton- $d_6$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (500 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (125 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	142.67	5, 7, 8
2	6.32 (d, $J = 1.8$ )	117.87	3-OH, 6
3	7.68 (br s, 3-OH)	155.06	(2), 3-OH, 5
4	-	121.14	2, 3-OH, 6
5	6.84 (d, $J = 7.9$ )	133.70	6
6	6.31 (dd, $J = 7.9, 1.8$ )	121.21	2, 7
7	2.71–2.67 (m) + 2.63–2.56 (m)	38.48	<b>2, 6, 8</b>
8	2.71–2.68 (m) + 2.71–2.68 (m)	37.52	7, <b>10</b> , 14
9	-	133.57	7, 8, (10), 13



10	5.45 (d, $J = 2.0$ )	117.81	8, (13), 14
11	-	148.35	10, 12-OH, 13
12	7.14 (br s, 12-OH)	145.34	10, 12-OH, 13, 14
13	6.85 (d, $J = 8.0$ )	116.69	12-OH
14	6.72 (dd, $J = 8.0, 2.0$ )	122.79	8, 10
1'	-	145.01	(4'), 5', (6'), 7', 8'
2'	-	126.06	3'-OH, 4', 5, (5'), 6'
3'	7.15 (br s, 3'-OH)	155.59	3'-OH, (4'), 5'
4'	6.79 (dd, $J = 8.0, 1.3$ )	113.87	3'-OH, (5'), 6'
5'	7.21 (dd, $J = 8.0, 7.8$ )	129.39	(4'), (6')
6'	6.99 (dd, $J = 7.8, 1.3$ )	122.57	4', (5'), 7'
7'	2.94–2.89 (m) + 2.82–2.75 (m)	35.69	6', 8'
8'	2.96–2.90 (m) + 2.96–2.90 (m)	38.51	7'
9'	-	141.33	7', 8', (10'), (13')
10'	6.92 (br m) <sup>[a]</sup>	130.05 <sup>[a]</sup>	8'
11'	6.77 (br m) <sup>[a]</sup>	123.12 <sup>[a]</sup>	-
12'	-	154.36	-
13'	6.77 (br m) <sup>[a]</sup>	122.85 <sup>[a]</sup>	-
14'	7.02 (br m) <sup>[a]</sup>	130.32 <sup>[a]</sup>	8'



C,H long range  
Kopplung (HMBC)

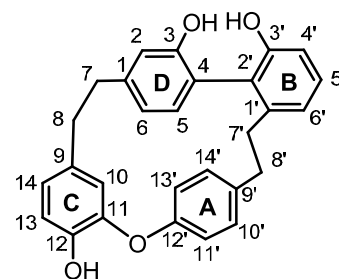
[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

Um einen Vergleich mit Literaturwerten anstellen zu können, werden auch NMR-Messungen in  $\text{CDCl}_3$  durchgeführt. Die Zuordnung der Signale erfolgt analog zur Vorgehensweise bei den Messungen im Solvens Aceton- $\text{d}_6$ .

**Tab 8:**  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von Riccardin D (**12**)

in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (100 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	143.90	(3-OH), 5, (7), 8
2	6.52 (d, $J = 1.6$ )	117.16	3-OH, 6, 7
3	4.81 (br s, 3-OH)	152.93	2, 3-OH, 5
4	-	117.05	2, 3-OH, 6
5	6.83 (d, $J = 7.8$ )	131.53	(6)
6	6.32 (dd, $J = 7.8, 1.6$ )	122.62	2, 7
7	2.77–2.69 (m) + 2.66–2.61 (m)	37.70	2, 6, 8
8	2.82–2.73 (m) + 2.68–2.61 (m)	36.64	7, 10, 14
9	-	133.05	7, 8, 13
10	5.42 (d, $J = 2.0$ )	116.00	8, 14
11	-	146.53	10, 12-OH, 13
12	5.61 (br s, 12-OH)	143.84	10, 12-OH, 13, 14
13	6.92 (d, $J = 8.1$ )	115.06	12-OH
14	6.75 (dd, $J = 8.1, 2.0$ )	122.20	10, (12-OH)
1'	-	143.43	5', (7'), 8'
2'	-	121.42	3'-OH, 4', 5, 6', 7'



3'	4.89 (br s, 3'-OH)	153.65	3'-OH, 4', 5'
4'	6.91 (dd, $J = 8.0, 1.0$ )	113.40	3'-OH, 6'
5'	7.35 (dd, $J = 8.0, 7.8$ )	130.28	(3'-OH)
6'	7.07 (dd, $J = 7.8, 1.0$ )	122.86	4', 7'
7'	3.00–2.95 (m) + 2.61–2.54 (m)	35.03	6', 8'
8'	3.04–2.94 (m) + 2.92–2.85 (m)	37.84	7', 10', 14'
9'	-	140.34	7', 8', 11', 13'
10'	6.85 (br m) <sup>[a]</sup>	129.44 <sup>[a]</sup>	8', 14'
11'	6.84 (br m) <sup>[a]</sup>	122.62 <sup>[a]</sup>	-
12'	-	152.69	-
13'	6.78 (br m) <sup>[a]</sup>	122.25 <sup>[a]</sup>	-
14'	6.93 (br m) <sup>[a]</sup>	129.22 <sup>[a]</sup>	8', 10'

[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

#### 4.5.5 NMR-Spektroskopie Auswertung von Polymorphatin A

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum findet man im Aromatenbereich von 7.22 bis 6.37 Signale für dreizehn Protonen. Weiterhin erkennbar sind die vier Methylengruppen im Bereich von 2.94 bis 2.68 ppm und die drei phenolischen H-Atome bei 8.58, 8.29 und 7.89 ppm.

Die Auswertung des H,H-COSY-Spektrums ergibt drei 1,2,4-trisubstituierte aromatische Ringe sowie den 1,4-disubstituierten aromatischen **A**-Ring, der zwei Signale in Form von Dubletts jeweils mit Integration zwei, vergleichbar mit den **A**-Signalen für acyclische Vorstufen, aufweist. Ein trisubstituierter aromatischer Ring kann aufgrund des charakteristischen Signals von (C10)-H (6.37 ppm) *ortho* zur Aryletherbrücke dem Ring **C** zugeordnet werden.

Zwar ist die chemische Verschiebung mit einem Wert von 6.37 ppm von C(10)-H in diesem Fall nicht so deutlich kennzeichnend wie in den anderen Fällen, jedoch spricht das nicht Vorhandensein eines *long range* Kreuzpeaks mit einem phenolischen H-Atom gegen eine Verwechslung mit C(2)-H bzw. C(2')-H, die jeweils mit C(3)-OH bzw. C(3')-OH koppeln.

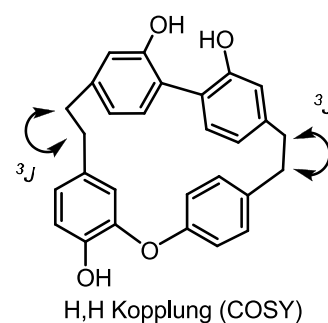
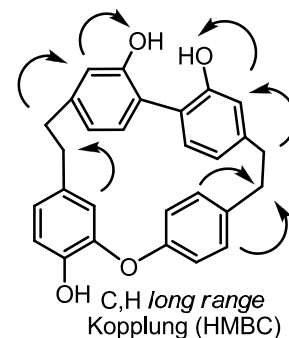
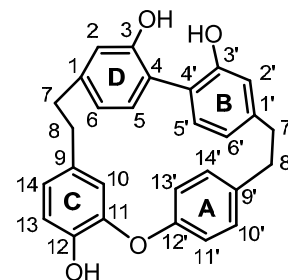
Die Zuordnung der Ringe **D** und **B** erfolgt unter zu Hilfenahme des H,H-COSY- sowie des HMBC-Experiments. Hierbei „hangelt“ man sich jeweils aus dem Ring **C** und Ring **A** über die Ethylenbrücken in die beiden 1,2,4-trisubstituierten Ringe **D** und **B**. Die Zuordnung der Phenolsignale erfolgt über die *long range* Kopplung der protischen Protonen mit den C-Atomen der Ringe **B**, **C** und **D**.

**Tab 9:**  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von Polymorphatin A (**13**)

in Aceton- $d_6$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (100 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	143.13	5, 7, 8
2	6.59 (d, $J = 1.6$ )	118.69	3-OH, (5), 6, 7,
3	8.58 (br s, 3-OH)	154.41	2, 3-OH, 5, (6)
4	-	124.95	2, 4-OH, 5', 6

5	7.17 (d, $J = 7.8$ )	132.84	(6)
6	6.67 (dd, $J = 7.8, 1.6$ )	122.83	2, 7
7	2.92–2.86 (m)	38.84	2,6,8
8	2.94–2.89 (m)	37.42	7, 10, 14
9	-	134.25	7, 8, (10), 13
10	6.37 (d, $J = 2.0$ )	124.36	8, (13), 14
11	-	142.76	10, 12-OH, 13
12	7.89 (br s, 12-OH)	148.46	10, 12-OH, 13, 14
13	7.01 (d, $J = 8.3$ )	118.69	12-OH
14	7.09 (dd, $J = 8.3, 2.0$ )	126.41	8, 10
1'	-	144.33	5', 7', 8'
2'	6.94 (d, $J = 1.6$ )	117.97	3'-OH, (5'), 6', 7'
3'	8.29 (br s, 3'-OH)	155.09	2', 3'-OH, 5', (6')
4'	-	125.36	2', 4'-OH, 5, 6'
5'	7.22 (d, $J = 7.9$ )	133.01	(6')
6'	6.90 (dd, $J = 7.9, 1.6$ )	121.89	2', 7'
7'	2.68 (m)	38.92	2', 6', 8'
8'	2.68 (m)	37.82	7', 10', 14'
9'	-	136.74	7', 8', 11', 13'
10'	7.02 (d, $J = 8.8$ ) <sup>[a]</sup>	130.50 <sup>[a]</sup>	8', 11', 14'
11'	6.56 (d, $J = 8.8$ ) <sup>[a]</sup>	117.08 <sup>[a]</sup>	10', 13'
12'	-	157.60	10', 11', 13', 14'
13'	6.56 (d, $J = 8.8$ ) <sup>[a]</sup>	117.08 <sup>[a]</sup>	11', 14'
14'	7.02 (d, $J = 8.8$ ) <sup>[a]</sup>	130.50 <sup>[a]</sup>	8', 10', 13'



[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' erscheinen jeweils als ein Signal mit Integration 2 H (<sup>1</sup>H-NMR) bzw. mit vergrößerter Höhe (<sup>13</sup>C-NMR).

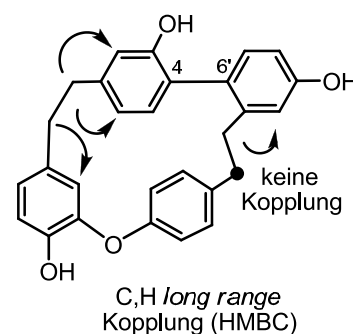
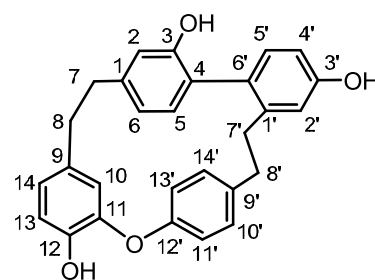
#### 4.5.6 NMR-Spektroskopie Auswertung von Riccardin C

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum findet man im Aromatenbereich von 6.95 bis 6.14 Signale für zwölf Protonen. Bei 5.36 ppm findet man das charakteristische Dublett von C(10)-H. Weiterhin erkennbar sind die Signale der vier Methylengruppen in Form sehr breiter Multipletts im Bereich von 2.93 bis 2.56 ppm und die drei phenolischen H-Atome bei 8.22, 7.64 und 7.51 ppm.

Die Auswertung des H,H-COSY-Spektrums ergibt drei 1,2,4-trisubstituierte aromatische Ringe sowie den 1,4-disubstituierten aromatischen **A**-Ring mit sehr breiten Signalen. Die Signale eines trisubstituierten aromatischen Rings können aufgrund des charakteristischen Signals von (C10)-H (5.36 ppm) *ortho* zur Aryletherbrücke dem Ring **C** zugeordnet werden. Die weitere Zuordnung ist aufgrund der sehr breiten Signale von C(10')-H / C(14')-H und der Diarylethanbrücken erschwert, denn wegen des dadurch bedingten Fehlens der Kreuzpeaks in den korrelierten Spektren (HMBC und H,H-COSY) ist ein „Hangeln“ über die Diarylethanbrücken (vgl. Polymorphatin A, 4.5.5) in diesem Fall nicht möglich.

**Tab 10:**  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von Riccardin C (**6**)in Aceton- $d_6$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (100 MHz)	HMBC (C $\rightarrow$ H)
1	-	141.71	5
2	6.35 (d, $J = 1.8$ )	116.96	3-OH, 6
3	7.51 (br s, 3-OH)	154.37	2, 3-OH, 5
4	-	126.70	2, 3-OH, 5', 6
5	6.78 (d, $J = 7.8$ )	133.06	(6)
6	6.14 (dd, $J = 7.8, 1.8$ )	121.44	2
7	2.65–2.56 (br m)	38.55	<b>2, 6</b>
8	2.69–2.60 (br m)	37.89	<b>10, 14</b>
9	-	133.32	(10), 13, (14)
10	5.36 (d, $J = 2.0$ )	117.69	14
11	-	147.96	10, 12-OH, 13
12	7.64 (br s, 12-OH)	145.25	10, 12-OH, 13, 14
13	6.83 (d, $J = 8.0$ )	116.57	12-OH
14	6.70 (dd, $J = 8.0, 2.0$ )	122.72	10, (12-OH)
1'	-	144.28	5'
2'	6.92 (d, $J = 2.6$ )	117.41	3'-OH, 4'
3'	8.22 (br s, 3'-OH)	157.78	2', 3'-OH, 5'
4'	6.73 (dd, $J = 8.4, 2.6$ )	113.99	2', 3'-OH, 5'
5'	6.95 (d, $J = 8.4$ )	133.46	-
6'	-	130.39	2', 4', 5
7'	2.92–2.86 (br m)	35.95	<b>2'</b>
8'	2.93–2.84 (br m)	38.77	-
9'	-	140.80	11', 13'
10'	6.95–6.80 (br m) <sup>[a]</sup>	130.23 <sup>[a]</sup>	-
11'	6.75–6.68 (br m) <sup>[a]</sup>	122.92 <sup>[a]</sup>	13'
12'	-	154.06	(11'), (13')
13'	6.75–6.68 (br m) <sup>[a]</sup>	122.72 <sup>[a]</sup>	11'
14'	6.95–6.80 (br m) <sup>[a]</sup>	130.23 <sup>[a]</sup>	-



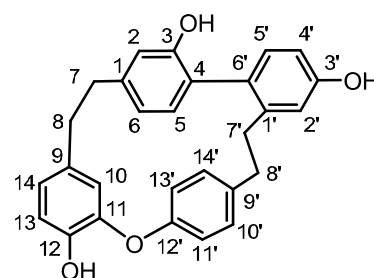
[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

Das Signal von C(8) lässt sich durch die *long range* Kopplung zu C(10) eindeutig zuordnen. Weiterhin stellt man fest, dass ein Kohlenstoffatom der Ethylenbrücke ein Kopplung zu einem Dublett (6.35 ppm,  $^4J = 1.8$  Hz) und einem Dublett vom Dublett (6.14 ppm,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz) aufweist. Hierbei muss es sich um C(7) handeln. Somit lassen sich auch die Signale des **D**-Rings zuordnen. Ein verbleibendes Signal der Diarylethanbrücke zeigt eine Kopplung mit einem Dublett (6.92 ppm,  $^3J = 2.6$  Hz) hierbei handelt es sich um C(2')-H und beim Kohlenstoffsignal um C(7'). Nach dem Ausschlussprinzip handelt es sich beim letzten Signal der Diarylethanbrücke um C(8').

Um einen Vergleich mit Literaturwerten anstellen zu können, werden auch NMR-Messungen in  $\text{CDCl}_3$  durchgeführt. Die Vorgehensweise bei der Zuordnung der Signale ist dabei identisch wie bei den Messungen in Aceton- $d_6$ .

**Tab 11:**  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von Riccardin C (**6**)in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (100 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	141.97	5
2	6.39 (d, $J = 1.7$ )	116.02	6
3	_[a]	151.82	2, 5
4	-	124.35	2, 5', 6
5	6.78 (d, $J = 7.8$ )	131.39	(6)
6	6.23 (dd, $J = 7.8, 1.7$ )	121.72	2
7	2.76–2.58 (br m)	37.76	2, 6
8	2.76–2.58 (br m)	37.08	10, 14
9	-	133.08	13
10	5.35 (d, $J = 1.9$ )	116.02	14
11	-	146.27	10, (12-OH), 13
12	5.59 (br s, 12-OH)	143.31	10, (12-OH), 13, 14
13	6.92 (d, $J = 8.1$ )	114.91	(12-OH)
14	6.74 (dd, $J = 8.1, 1.9$ )	122.16	10, 13
1'	-	143.77	5'
2'	6.98 (d, $J = 2.8$ )	117.50	4'
3'	_[a]	155.88	2', 5'
4'	6.80 (dd, $J = 8.4, 2.8$ )	114.32	2', 5'
5'	7.04 (d, $J = 8.4$ )	132.87	-
6'	-	128.26	2', 4', 5
7'	3.12–2.97 (m) + 2.73–2.64 (m)	34.96	2'
8'	2.96–2.87 (br m)	38.11	-
9'	-	139.81	-
10'	6.85 (br m) <sup>[b]</sup>	129.26 <sup>[b]</sup>	-
11'	6.82–6.70 (br m) <sup>[b]</sup>	122.51 <sup>[b]</sup>	13'
12'	-	152.54	-
13'	6.82–6.70 (br m) <sup>[b]</sup>	122.35 <sup>[b]</sup>	11'
14'	6.73 (br m) <sup>[b]</sup>	129.37 <sup>[b]</sup>	-



[a] Die Signale der phenolischen H-Atome bei 4.97 (br s) und 4.77 (br s) können nicht den Kohlenstoffatomen C(3) und C(3') zugeordnet, da in den korrelierten Spektren (H,H-COSY, HMBC) keine Kopplungen mit den aromatischen Protonen erkennbar sind.

[b] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

#### 4.5.7 NMR-Spektroskopie Auswertung von Plagiochin E

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum findet man im Aromatenbereich von 7.28 bis 6.61 Signale für zwölf Protonen. Bei 5.30 ppm findet man das charakteristische Dublett von C(10)-H. Die Signale der Diarylethylenbrücken findet man im Bereich von 3.23 bis 1.93 ppm. Die Signale der protischen Phenolgruppen in Form breiter Singulettts findet man bei 8.15, 7.79 und 7.50 ppm.

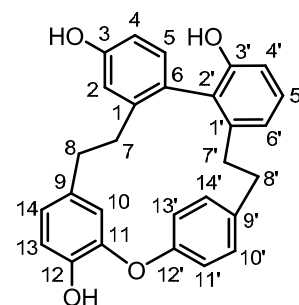
Die Auswertung des H,H-COSY-Spektrums ergibt zwei 1,2,4-trisubstituierte aromatische Ringe, den 1,4-disubstituierten aromatischen **A**-Ring sowie den 1,2,3-trisubstituierten **B**-

Aromaten. Ein 1,2,4-trisubstituierter aromatischer Ring kann aufgrund des charakteristischen Signals von (C10)-H (5.30 ppm) *ortho* zur Aryletherbrücke dem Ring **C** zugeordnet werden.

**Tab 12:**  $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von Plagiochin E (**14**)

in Aceton- $d_6$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (500 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (125 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	143.07	5, 7, 8
2	6.61 (d, $J = 2.4$ )	114.10	3-OH, 4, 7
3	8.15 (br s, 3-OH)	157.45	(2), 3-OH, 5
4	6.66 (dd, $J = 7.9, 2.4$ )	112.31	2, 3-OH, 5
5	6.81 (d, $J = 7.9$ )	133.27	-
6	-	127.56	2, 4, 7
7	3.15–3.08 (m) + 2.00–1.93 (m)	31.28	2, 8
8	2.85–2.79 (m) + 2.75–2.69 (m)	30.63	7, 10, 14
9	-	133.61	7, 8, (10), 13
10	5.30 (d, $J = 2.1$ )	116.89	8, 14
11	-	151.14	10, 12-OH, 13
12	7.79 (br s, 12-OH)	144.41	10, 12-OH, 13, 14
13	6.74 (d, $J = 8.2$ )	116.49	(10), 12-OH
14	6.64 (dd, $J = 8.2, 2.1$ )	122.00	8, 10
1'	-	140.25	5', (6)', 7', 8'
2'	-	129.26	3'-OH, 4', 5, 6', 7'
3'	7.50 (br s, 3'-OH)	155.55	3'-OH, 5'
4'	6.73 (d, $J = 7.6$ )	113.60	3'-OH, 5', 6'
5'	7.21 (dd, $J = 7.9, 7.6$ )	128.25	-
6'	7.28 (d, $J = 7.9$ )	120.71	4', 7'
7'	3.00–2.97 (m) + 2.60–2.54 (m)	36.34	6', 8'
8'	3.29–3.23 (m) + 3.03–3.00 (m)	34.03	7', 10', 14'
9'	-	141.27	7', 8', 11', 13'
10'	7.05 (m) <sup>[a]</sup>	131.17 <sup>[a]</sup>	8', 14'
11'	6.82 (m) <sup>[a]</sup>	124.85 <sup>[a]</sup>	13'
12'	-	156.65	10', 14'
13'	6.65 (m) <sup>[a]</sup>	123.24 <sup>[a]</sup>	11'
14'	7.04 (m) <sup>[a]</sup>	130.85 <sup>[a]</sup>	8', 10'



[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

#### 4.5.8 NMR-Spektroskopie Auswertung von Isoriccardin D

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum findet man im Aromatenbereich von 7.16 bis 6.53 Signale für zwölf Protonen. Bei 5.85 ppm findet man das charakteristische Dublett von C(10)-H. Die Signale der Diarylethylenbrücken findet man im Bereich von 3.12 bis 2.27 ppm. Die Signale der protischen Phenolgruppen in Form breiter Singulettts findet man bei 8.14, 7.71 und 7.32 ppm.

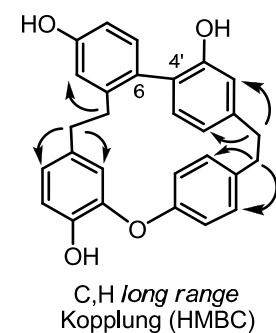
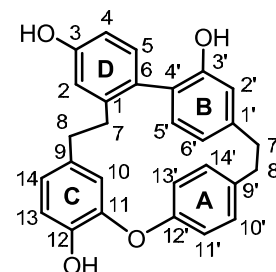
Die Auswertung des H,H-COSY-Spektrums ergibt drei 1,2,4-trisubstituierte aromatische Ringe sowie den 1,4-disubstituierten aromatischen **A**-Ring, wobei hier die Protonensignale jeweils in Form von Dubletts von Dubletts ( $^3J$  und  $^4J$ ) vorliegen was auf eine eingeschränkte Rotation des **A**-Rings schließen lässt. Ein trisubstituierter aromatischer Ring kann aufgrund des charakteristischen Signals von C(10)-H (5.85 ppm) *ortho* zur Aryletherbrücke dem Ring **C** zugeordnet werden.

Die Zuordnung der Ringe **D** und **B** gelingt ausgehend von den Biarylethanbrücken. Durch die Korrelation von C(8) und C(8') mit C(10)-H, C(14)-H bzw. C(10')-H, C(14')-H lassen sich die Signale der Brücken eindeutig zuordnen. Ausgehend von C(7) erkennt man die *long range* Kopplung mit C(2)-H, während man bei C(7') die Kopplung mit zwei Protonen (C(2')-H und C(6')-H) des **B**-Aromaten erkennen kann.

**Tab 13:**  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von Isoriccardin D (**15**)

in Aceton- $d_6$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (100 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	141.85	5, 7, 8
2	6.81 (d, $J = 2.6$ )	115.17	3-OH, 4
3	8.14 (br s, 3-OH)	156.40	(2), 3-OH, (4), 5
4	6.66 (d, $J = 8.4, 2.6$ )	112.48	2, 3-OH, (5)
5	6.89 (d, $J = 8.4$ )	131.19	-
6	-	128.51	2,4, 7
7	2.33–2.27 (m)	36.45	2, 8
8	2.73–2.67 (m) + 2.52–2.46 (m)	37.02	7, 10, 14
9	-	133.42	7, 8, 10, (13)
10	5.85 (d, $J = 1.9$ )	115.31	7, 8, 14
11	-	144.36	10, 12-OH, 13, 14
12	7.71 (br s, 12-OH)	147.94	10, 12-OH, 13
13	6.75 (d, $J = 8.2$ )	115.17	12-OH
14	6.89 (dd, $J = 8.2, 1.9$ )	121.32	8, 10
1'	-	140.29	5', 7', 8'
2'	6.54 (d, $J = 1.6$ )	116.04	3'-OH, 6'
3'	7.32 (br s, 3'-OH)	153.78	2', 3'-OH, 5'
4'	-	125.29	2', 3'-OH, 5, 6'
5'	6.79 (d, $J = 7.9$ )	130.14	(6')
6'	6.53 (dd, $J = 7.9, 1.6$ )	119.88	2', 7'
7'	3.09–3.07 (m) + 3.06–2.99 (m)	35.57	2', 6', 8'
8'	3.12–3.05 (m)	34.44	7', 10', 14'
9'	-	136.73	7', 8', 11', 13'
10'	7.16 (dd, $J = 8.2, 2.2$ ) <sup>[a]</sup>	130.23 <sup>[a]</sup>	14'
11'	6.83 (dd, $J = 8.2, 2.5$ ) <sup>[a]</sup>	120.70 <sup>[a]</sup>	13'
12'	-	153.67	10', 14'
13'	6.76 (dd, $J = 8.2, 2.5$ ) <sup>[a]</sup>	120.63 <sup>[a]</sup>	11'
14'	7.06 (dd, $J = 8.2, 2.2$ ) <sup>[a]</sup>	130.23 <sup>[a]</sup>	10'



[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

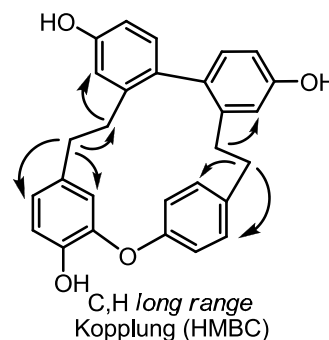
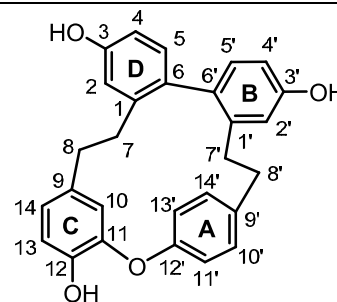
#### 4.5.9 NMR-Spektroskopie Auswertung von Plagiochin G

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum findet man im Aromatenbereich von 7.20 bis 6.59 Signale für zwölf Protonen. Bei 5.34 ppm findet man das charakteristische Dublett von C(10)-H. Die Signale der Diarylethylenbrücken findet man im Bereich von 3.10 bis 2.11 ppm. Die drei Signale der protischen Phenolgruppen in Form von breiten Singulets findet man bei 8.21, 8.05, und 7.70 ppm.

Die Auswertung des H,H-COSY-Spektrums ergibt drei 1,2,4-trisubstituierte aromatische Ringe sowie den 1,4-disubstituierten aromatischen **A**-Ring. Ein trisubstituierter aromatischer Ring kann aufgrund des charakteristischen Signals von (C10)-H (5.34 ppm) dem Ring **C** zugeordnet werden. Die Zuordnung der Ethylenbrücken-Kohlenstoffatome ist durch die Überlagerung der Signale der Protonen der Brücke erschwert. Eindeutig zuordnen lässt sich C(8) anhand der *long range* C,H-Kopplung mit C(10)-H und C(14)-H. Basierend auf dieser Zuordnung können durch die Analyse des HSQC-Spektrums die Protonen C(8)-H ermittelt werden. Diese wiederum weisen eine *long range* Kopplung mit C(7) auf. Da ein Signal von C(8)-H nicht überlagert und somit eindeutig ist (2.85–2.80 ppm, m), kann auch C(7) zweifelsfrei zugeordnet werden. Die beiden verbleibenden Kohlenstoffsignale gehören also zur Ethylenbrücke zwischen den Ringen **B** und **A**. Im HMBC-Spektrum weist ein Kohlenstoffsignal eine Kopplung C(10') und C(14')-H auf und ist somit C(8') zuzuordnen. Das verbleibende C(7') weist eine Kopplung zu einem Dublett ( $^4J = 2.5$  Hz) bei 7.20 ppm auf, dieses muss dementsprechend C(2')-H zugeordnet werden. Auf analoge Weise erfolgt die Zuordnung von C(2)-H.

**Tab 14:**  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von Plagiochin G (**16**)  
in Aceton- $d_6$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (400 MHz)	$\delta_{\text{C}}$ (100 MHz)	HMBC (C→H)
1	-	139.72	5, 7, 8
2	6.59 (d, $J = 2.3$ )	113.49	3-OH, 4, (5), 7
3	8.05 (br s, 3-OH)	155.80	2, 3-OH, 5
4	6.62 (dd, $J = 8.0, 2.3$ )	111.08	2, 3-OH, 5
5	6.83 (d, $J = 8.0$ )	132.37	-
6	-	130.34	2, 4, 5', 7
7	3.05–2.97 (m) + 2.17–2.11 (m)	30.87	<b>2, 8</b>
8	2.92–2.87 (m) + 2.85–2.80 (m)	29.42	<b>7, 10, 14</b>
9	-	131.91	(7), 8, (10), 13
10	5.34 (d, $J = 2.0$ )	114.81	8, 14
11	-	149.73	(10), 12-OH, 13
12	7.70 (br s, 12-OH)	143.44	10, 12-OH, (13), 14
13	6.75 (d, $J = 8.0$ )	115.57	12-OH
14	6.68 (d, $J = 8.0, 2.5$ )	121.24	8, 10
1'	-	139.39	5', 7', 8'
2'	7.20 (d, $J = 2.5$ )	115.63	3'-OH, 4', (5'), 7'
3'	8.21 (br s, 3'-OH)	155.74	2', 3'-OH, 5'





4'	6.64 (dd, $J = 8.5, 2.5$ )	112.00	2', 3'-OH
5'	6.98 (d, $J = 8.5$ )	131.93	-
6'	-	131.53	2', 4', 5, 7'
7'	3.04–2.97 (m) + 2.91–2.85 (m)	34.78	2', 8'
8'	3.10–3.04 (m)	34.41	7', 10', 14'
9'	-	139.74	7', 8', 11', 13'
10'	6.96 (m) <sup>[a]</sup>	129.93 <sup>[a]</sup>	14'
11'	6.72–6.68 (m) <sup>[a]</sup>	123.43 <sup>[a]</sup>	13'
12'	-	154.97	(10'), (14'), 11', 13'
13'	6.72–6.68 (m) <sup>[a]</sup>	122.02 <sup>[a]</sup>	11'
14'	7.02 (m) <sup>[a]</sup>	129.80 <sup>[a]</sup>	10'

[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

#### 4.5.10 Vergleich mit Literaturwerten der Naturstoffe

##### 4.5.10.1 Isoriccardin C

Die Messungen wurden beide in  $\text{CDCl}_3$  als Solvens durchgeführt. Die NMR-Spektren des synthetisierten sowie des isolierten Materials wurden bei 400 MHz ( $^1\text{H-NMR}$ ) und 100 MHz ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) aufgenommen.

Man findet dabei eine exzellente Übereinstimmung der NMR-Daten des Naturstoffs Isoriccardin C (**10**)<sup>[15]</sup> und des synthetischen Materials. Die Kohlenstoffsignale wurden in der Literatur allerdings nicht zugeordnet und werden daher passend übertragen.

**Tab 15:**  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von synthetischem und isolierten Isoriccardin C (**10**) in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{H}}$ (Naturstoff)	$\delta_{\text{C}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{C}}$ (Naturstoff)
1	-	-	142.94	142.9
2	-	-	120.46	120.5
3	4.74 (br s, 3-OH)	4.73 (s)	154.06	154.0
4	6.72 (dd, $J = 7.8, 1.0$ )	[6.86 (dd, $J = 8.1, 1.0$ )]	113.30	113.3
5	7.28 (dd, $J = 7.8, 8.0$ )	7.28 (t, $J = 8.1$ )	130.14	130.1
6	6.97 (dd, $J = 7.8, 1.0$ )	[6.69 (dd, $J = 8.1, 1.0$ )]	121.62	121.60
7	2.37–2.29 (m) + 2.27–2.17 (m)	2.29 (m)	36.52	36.5
8	2.53–2.47 (m)	2.50 (m)	37.97	38.0
9	-	-	133.62	133.6
10	5.60 (d, $J = 2.0$ )	5.59 (d, $J = 2.0$ )	114.61	114.5
11	-	-	147.82	147.8
12	5.53 (br s, 12-OH)	5.53 (s)	143.66	143.6
13	6.83 (d, $J = 8.0$ )	6.83 (d, $J = 8.1$ )	114.70	114.7
14	6.69 (dd, $J = 8.0, 2.0$ )	6.68 (dd, $J = 8.1, 2.0$ )	121.74	121.69
1'	-	-	143.31	143.3
2'	6.77 (d, $J = 1.6$ )	6.77 (d, $J = 1.3$ )	116.66	116.6
3'	4.67 (br s, 3'-OH)	4.67 (s)	153.49	153.5

4'	-	-	117.07	117.1
5'	6.91 (d, $J = 7.8$ )	6.91 (d, $J = 7.8$ )	130.53	130.5
6'	6.66 (dd, $J = 7.8, 1.6$ )	6.66 (dd, $J = 8.1, 1.3$ )	122.62	122.6
7'	3.13–3.05 (m)		36.09	36.1
8'	3.22–3.10 (m)	3.13 (m)	34.49	34.9
9'	-	-	137.21	137.2
10'	7.14 (dd, $J = 8.3, 2.1$ ) <sup>[a]</sup>	7.13 (dd, $J = 8.3, 1.7$ ) <sup>[a]</sup>	130.83 <sup>[a]</sup>	130.8 <sup>[a]</sup>
11'	6.89 (dd, $J = 8.3, 2.6$ ) <sup>[a]</sup>	6.89 (dd, $J = 8.3, 1.7$ ) <sup>[a]</sup>	121.71 <sup>[a]</sup>	121.7 <sup>[a]</sup>
12'	-	-	153.30	153.2
13'	6.85 (dd, $J = 8.3, 2.6$ ) <sup>[a]</sup>	6.84 (dd, $J = 8.3, 1.7$ ) <sup>[a]</sup>	121.66 <sup>[a]</sup>	121.64 <sup>[a]</sup>
14'	7.09 (dd, $J = 8.3, 2.1$ ) <sup>[a]</sup>	7.08 (dd, $J = 8.3, 1.7$ ) <sup>[a]</sup>	130.32 <sup>[a]</sup>	130.3 <sup>[a]</sup>

[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

#### 4.5.10.2 Riccardin D

Die Messungen wurden beide in  $\text{CDCl}_3$  als Solvens durchgeführt. Die NMR-Spektren des synthetisierten sowie des isolierten Materials wurden bei 400 MHz ( $^1\text{H-NMR}$ ) und 100 MHz ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) aufgenommen.

Man erhält eine sehr gute Übereinstimmung mit den Literaturwerten des Naturstoffs Riccardin D (**12**).<sup>[16]</sup> Allerdings wurden in der Literatur einige Kohlenstoffsignale fehlerhaft zugeordnet.

**Tab 16:**  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von synthetischem und isolierten Riccardin D (**12**) in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{H}}$ (Naturstoff)	$\delta_{\text{C}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{C}}$ (Naturstoff)
1	-		143.90	143.9
2	6.52 (d, $J = 1.6$ )	6.49 (d, $J = 1.5$ )	117.16	[122.0]
3	4.81 (br s, 3-OH)	-	152.93	153.0
4	-	-	117.05	121.9
5	6.83 (d, $J = 7.8$ )	6.81 (d, $J = 7.8$ )	131.53	131.7
6	6.32 (dd, $J = 7.8, 1.6$ )	6.31 (dd, $J = 7.8, 1.5$ )	122.62	[117.2]
7	2.77–2.69 (m) + 2.66–2.61 (m)		37.70	[37.8]
8	2.82–2.73 (m) + 2.68–2.61 (m)	3.00–2.56 (m)	36.64	36.6
9	-	-	133.05	133.1
10	5.42 (d, $J = 2.0$ )	5.41 (d, $J = 2.0$ )	116.00	116.1
11	-	-	146.53	146.6
12	5.61 (br s, 12-OH)	-	143.84	143.7
13	6.92 (d, $J = 8.1$ )	6.91 (d, $J = 7.8$ )	115.06	115.1
14	6.75 (dd, $J = 8.1, 2.0$ )	6.73 (dd, $J = 7.8, 2.0$ )	122.20	122.2
1'	-	-	143.43	143.3
2'	-	-	121.42	121.8
3'	4.89 (br s, 3'-OH)		153.65	153.6
4'	6.91 (dd, $J = 8.0, 1.0$ )	6.89 (d, $J = 7.8$ )	113.40	113.4
5'	7.35 (dd, $J = 8.0, 7.8$ )	7.32 (t, $J = 7.8$ )	130.28	130.1

6'	7.07 (dd, $J = 7.8, 1.0$ )	7.05 (dd, $J = 7.8, 1.0$ )	122.86	[122.2]
7'	3.00–2.95 (m) + 2.61–2.54 (m)		35.03	[37.7]
8'	3.04–2.94 (m) + 2.92–2.85 (m)	3.00–2.56 (m)	37.84	[35.0]
9'	-	-	140.34	140.3
10'	6.85 (br m) <sup>[a]</sup>		129.44 <sup>[a]</sup>	129.4 <sup>[a]</sup>
11'	6.84 (br m) <sup>[a]</sup>	6.92–6.72 überlagerte Signale	122.62 <sup>[a]</sup>	122.5 <sup>[a]</sup>
12'	-	-	152.69	152.7
13'	6.78 (br m) <sup>[a]</sup>		122.25 <sup>[a]</sup>	[122.5] <sup>[a]</sup>
14'	6.93 (br m) <sup>[a]</sup>	6.92–6.72 überlagerte Signale	129.22 <sup>[a]</sup>	129.3 <sup>[a]</sup>

[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

#### 4.5.10.3 Polymorphatin A

Die Messungen wurden beide in Aceton-d<sub>6</sub> als Solvens durchgeführt. Die NMR-Spektren des synthetisierten Materials wurden bei 400 MHz (<sup>1</sup>H-NMR) und 100 MHz (<sup>13</sup>C-NMR) aufgenommen im Gegensatz zu dem isolierten Material, das bei 600 MHz (<sup>1</sup>H-NMR) und 150 MHz (<sup>13</sup>C-NMR) vermessen wurde.

Die ermittelten NMR-Daten für das synthetisch erhaltene Polymorphatin A (**13**) zeigen erhebliche Abweichungen (siehe Fettdruck in der Tabelle) von den in der Literatur beschriebenen Daten.<sup>[20]</sup>

**Tab 17:** <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten von synthetischem und isolierten Polymorphatin A (**13**) in Aceton-d<sub>6</sub> ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{H}}$ (Naturstoff)	$\delta_{\text{C}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{C}}$ (Naturstoff)
1	-	-	143.13	143.3
2	6.59 (d, $J = 1.6$ )	6.76 (d, $J = 2.6$ )	118.69	116.5
3	8.58 (br s, 3-OH)	8.01 (s)	154.41	157.6
4	-	-	124.95	131.0
5	7.17 (d, $J = 7.8$ )	6.88 (d, $J = 8.2$ )	132.84	135.4
6	6.67 (dd, $J = 7.8, 1.6$ )	6.62 (dd, $J = 8.2, 2.6$ )	122.83	116.3
7	<b>2.92–2.86 (m)</b>	<b>2.25–2.32 (m)</b>	<b>38.84</b>	<b>38.1</b>
8	<b>2.94–2.89 (m)</b>	<b>2.68–2.74 (m)</b>	<b>37.42</b>	<b>38.7</b>
9	-	-	134.25	135.4
10	<b>6.37 (d, <math>J = 2.0</math>)</b>	<b>5.88 (d, <math>J = 1.9</math>)</b>	<b>124.36</b>	<b>117.0</b>
11	-	---	142.76	149.7
12	7.89 (br s, 12-OH)	7.82 (s)	148.46	145.6
13	7.01 (d, $J = 8.3$ )	6.72 (d, $J = 8.1$ )	118.69	116.6
14	7.09 (dd, $J = 8.3, 2.0$ )	6.66 (dd, $J = 8.1, 1.9$ )	126.41	122.6
1'	-	-	144.33	141.9
2'	6.94 (d, $J = 1.6$ )	6.44 (d, $J = 1.4$ )	117.97	117.4
3'	8.29 (br s, 3'-OH)	7.65 (s)	155.09	155.1
4'	-	-	125.36	127.1
5'	7.22 (d, $J = 7.9$ )	6.77 (d, $J = 7.6$ )	133.01	131.8
6'	6.90 (dd, $J = 7.9, 1.6$ )	6.55 (dd, $J = 7.6, 1.4$ )	121.89	121.2

7'	2.68 (m)	3.06–3.10 (m)	38.92	37.3
8'	2.68 (m)	3.04–3.08 (m)	37.82	36.2
9'	-	-	136.74	135.4
10'	7.02 (d, $J = 8.8$ ) <sup>[a]</sup>	7.17 (dd, $J = 8.2, 2.1$ ) <sup>[b]</sup>	130.50 <sup>[a]</sup>	131.6 <sup>[b]</sup>
11'	6.56 (d, $J = 8.8$ ) <sup>[a]</sup>	6.89 (dd, $J = 8.2, 2.2$ ) <sup>[b]</sup>	117.08 <sup>[a]</sup>	122.1 <sup>[b]</sup>
12'	-	-	157.60	155.6
13'	6.56 (d, $J = 8.8$ ) <sup>[a]</sup>	6.77 (dd, $J = 8.3, 2.2$ ) <sup>[b]</sup>	117.08 <sup>[a]</sup>	122.3 <sup>[b]</sup>
14'	7.02 (d, $J = 8.8$ ) <sup>[a]</sup>	7.00 (dd, $J = 8.3, 2.1$ ) <sup>[b]</sup>	130.50 <sup>[a]</sup>	131.7 <sup>[b]</sup>

[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' erscheinen jeweils als ein Signal mit Integration 2 H (<sup>1</sup>H-NMR) bzw. mit vergrößerter Höhe (<sup>13</sup>C-NMR).

[b] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

Einige signifikante Unterschiede sind im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum: das charakteristische C(10)-H, sowie die beiden Ethylenbrücken C(7)H<sub>2</sub>, C(8)H<sub>2</sub> und C(7')H<sub>2</sub>, C(8')H<sub>2</sub>. Weiterhin berichten Lou et al. vom Auftreten von vier Dubletts von Dubletts im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum für C(10')-H, C(14')-H und C(11')-H, C(13')-H, und von vier verschiedenen Signalen im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum für C(10'), C(11'), C(13') und C(14'). Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum vom synthetischen Polymorphatin A beobachtet man dagegen für die H-Atome C(10')-H, C(14')-H und C(11')-H, C(13')-H je nur ein Signal annähernd in Form eines Dubletts, was ja gerade auf die strukturelle Einzigartigkeit des Polymorphatin A Gerüsts zurückzuführen ist. Somit bestehen erhebliche Zweifel an der postulierten Struktur des von Lou et al. isolierten Bisbibenzyls.

Möglich wäre eine Verwechslung mit den isomeren Verbindungen, die ein gleiches Substitutionsmuster aufweisen (drei aromatische Ringe mit 1,2,4-Trisubstitution und ein Aromatenring mit 1,4-Disubstitution), nämlich die beiden bereits isolierten Bisbibenzyle Riccardin C (**6**) und Isoriccardin D (**15**) sowie das synthetische erhaltene Plagiochin G (**16**). Aber auch in diesen Fällen sind die NMR-Daten mit den Daten des isolierten Bisbibenzyls mit der angenommenen Struktur **13**, nicht übereinstimmend, so dass die Struktur des von Lou et al. isolierten Bisbibenzyls nicht abschließend geklärt ist.

#### 4.5.10.4 Riccardin C

Die Messungen wurden beide in  $\text{CDCl}_3$  als Solvens durchgeführt. Die NMR-Spektren des synthetisierten Materials wurden bei 400 MHz ( $^1\text{H-NMR}$ ) und 100 MHz ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) aufgenommen im Gegensatz zu dem isolierten Material, das bei 600 MHz ( $^1\text{H-NMR}$ ) und 150 MHz ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) vermessen wurde.

Man findet eine exzellente Übereinstimmung der NMR-Daten des synthetisierten Materials und des isolierten Naturstoffs Riccardin C (**6**).<sup>[32]</sup>

**Tab 18:**  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von synthetischem und isolierten Riccardin C (**6**) in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{H}}$ (Naturstoff)	$\delta_{\text{C}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{C}}$ (Naturstoff)
1	-	-	141.97	141.9
2	6.39 (d, $J = 1.7$ )	6.39 (d, $J = 1.7$ )	116.02	116.0
3	_[a]	-	151.82	151.8
4	-	-	124.35	124.4
5	6.78 (d, $J = 7.8$ )	6.77 (d, $J = 7.8$ )	131.39	131.4
6	6.23 (dd, $J = 7.8, 1.7$ )	6.23 (dd, $J = 7.8, 1.7$ )	121.72	121.7
7	2.76–2.58 (br m)	2.75–2.23 (br m)	37.76	37.6
8	2.76–2.58 (br m)	2.75–2.23 (br m)	37.08	37.1
9	-	-	133.08	133.1
10	5.35 (d, $J = 1.9$ )	5.35 (d, $J = 2.0$ )	116.02	116.0
11	-	-	146.27	146.3
12	5.59 (br s, 12-OH)	-	143.31	[143.7]
13	6.92 (d, $J = 8.1$ )	6.92 (d, $J = 8.1$ )	114.91	114.9
14	6.74 (dd, $J = 8.1, 1.9$ )	6.73 (dd, $J = 8.1, 2.0$ )	122.16	122.1
1'	-	-	143.77	143.7
2'	6.98 (d, $J = 2.8$ )	6.96 (d, $J = 2.9$ )	117.50	117.5
3'	_[a]	-	155.88	155.9
4'	6.80 (dd, $J = 8.4, 2.8$ )	6.79 (dd, $J = 8.6, 2.9$ )	114.32	114.3
5'	7.04 (d, $J = 8.4$ )	7.03 (d, $J = 8.6$ )	132.87	132.8
6'	-	-	128.26	128.2
7'	3.12–2.97 (m) + 2.73–2.64 (m)	3.03 (m) + 2.75–2.23 (br m)	34.96	35.0
8'	2.96–2.87 (br m)	2.95 (m) + 2.88 (m)	38.11	38.1
9'	-	-	139.81	139.8
10'	6.85 (br m) <sup>[b]</sup>	6.87 (br s) <sup>[b]</sup>	129.26 <sup>[b]</sup>	129.2 <sup>[b]</sup>
11'	6.82–6.70 (br m) <sup>[b]</sup>	6.80–6.72 (br s) <sup>[b]</sup>	122.51 <sup>[b]</sup>	122.3 <sup>[b]</sup>
12'	-	-	152.54	152.5
13'	6.82–6.70 (br m) <sup>[b]</sup>	6.80–6.72 (br s) <sup>[b]</sup>	122.35 <sup>[b]</sup>	122.3 <sup>[b]</sup>
14'	6.73 (br m) <sup>[b]</sup>	6.75 (br s) <sup>[b]</sup>	129.37 <sup>[b]</sup>	129.2 <sup>[b]</sup>

[a] Die Signale der phenolischen H-Atome bei 4.97 (br s) und 4.77 (br s) können nicht den Kohlenstoffatomen C(3) und C(3') zugeordnet, da in den korrelierten Spektren ( $\text{H,H-COSY}$ ,  $\text{HMBC}$ ) keine Kopplungen mit den aromatischen Protonen erkennbar sind.

[b] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

#### 4.5.10.2 Plagiochin E

Die Messungen wurden beide in Aceton- $d_6$  als Solvens durchgeführt. Die NMR-Spektren des synthetisierten Materials wurden bei 500 MHz ( $^1\text{H}$ -NMR) und 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ -NMR) aufgenommen im Gegensatz zu dem isolierten Material, das bei 600 MHz ( $^1\text{H}$ -NMR) und 150 MHz ( $^{13}\text{C}$ -NMR) vermessen wurde. Die NMR-Daten des isolierten Bisbibenzyls<sup>[18]</sup> der angenommenen Struktur **14** weichen deutlich von den Werten des synthetischen Plagiochin E (**14**) ab.

Jedoch ist eine exakte Übereinstimmung mit den Werten von Riccardin D (**12**), das ein gleiches Aromatensubstitutionsmuster wie **14** aufweist, festzustellen. Es ist also davon auszugehen, dass es sich bei dem von LOU et al. isolierten Material in Wirklichkeit um Riccardin D (**12**) handelt.

Die Zuordnungen gemäß der Literatur zu den einzelnen Kohlenstoffatomen und Protonen können für die Ringe **C**, **A** und **B** übernommen werden. Die eng benachbarten Signale von C(5) und C(9) wurden in der Literatur vertauscht. Die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome von isoliertem Material und synthetischem Riccardin D (**12**) weichen konstant, vermutlich infolge einer unterschiedlichen Kalibrierung, um etwa 0.6 ppm ab.

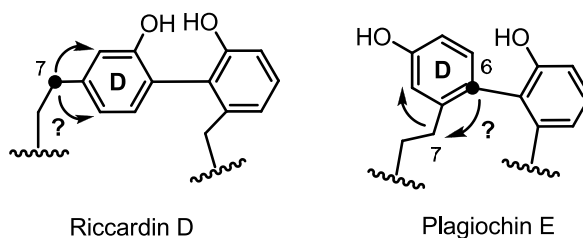
**Tab 19:**  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von synthetischem Riccardin D (**12**) und isoliertem „Plagiochin E“ (**14**) ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Nr.	$\delta_{\text{H}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{H}}$ (Naturstoff)	$\delta_{\text{C}}$ (Synthese)	$\delta_{\text{C}}$ (Naturstoff)
1	-	-	142.67	143.28
2	6.32 (d, $J = 1.8$ )	6.35–6.32 (m)	117.87	118.41
3	7.68 (br s, 3-OH)	-	155.06	155.65
4	-	-	121.14	121.82
5	6.84 (d, $J = 8.0$ )	6.85 (d, $J = 7.8$ )	133.70	[134.18]
6	6.31 (dd, $J = 7.9, 1.8$ )	6.35–6.32 (m)	121.21	121.74
7	2.71–2.67 (m) + 2.63–2.56 (m)	2.72–2.64 (m) + 2.63–2.56 (m)	38.48	39.08
8	2.71–2.68 (m) + 2.71–2.68 (m)	2.76–2.70 (m)	37.52	38.11
9	-	-	133.57	[134.29]
10	5.45 (d, $J = 2.0$ )	5.46 (d, $J = 1.8$ )	117.81	118.48
11	-	-	148.35	148.95
12	7.14 (br s, 12-OH)	-	145.34	145.96
13	6.85 (d, $J = 8.0$ )	6.86 (d, $J = 7.8$ )	116.69	117.29
14	6.72 (dd, $J = 8.0, 2.0$ )	6.74 (dd, $J = 7.8, 1.8$ )	122.79	123.40
1'	-	-	145.01	145.61
2'	-	-	126.06	126.65
3'	7.15 (br s, 3'-OH)	-	155.59	156.18
4'	6.79 (dd, $J = 8.0, 1.3$ )	6.80 (dd, $J = 7.8, 1.1$ )	113.87	114.47
5'	7.21 (dd, $J = 8.0, 7.8$ )	7.22 (t, $J = 7.8$ )	129.39	129.99
6'	6.99 (dd, $J = 7.8, 1.3$ )	7.01 (dd, $J = 7.8, 1.1$ )	122.57	123.17
7'	2.94–2.89 (m) + 2.82–2.75 (m)	2.94–2.89 (m) + 2.86–2.75(m)	35.69	36.29
8'	2.96–2.90 (m) + 2.96–2.90 (m)	2.96–2.90 (m)	38.51	39.10

<b>9'</b>	-	-	141.33	141.93
<b>10'</b>	6.92 (br m) <sup>[a]</sup>	6.98–6.90 (m) <sup>[a]</sup>	130.05 <sup>[a]</sup>	130.65 <sup>[a]</sup>
<b>11'</b>	6.77 (br m) <sup>[a]</sup>	6.79–6.77 (m) <sup>[a]</sup>	123.12 <sup>[a]</sup>	123.71 <sup>[a]</sup>
<b>12'</b>	-	-	154.36	154.96
<b>13'</b>	6.77 (br m) <sup>[a]</sup>	6.78–6.75 (m) <sup>[a]</sup>	122.85 <sup>[a]</sup>	123.40 <sup>[a]</sup>
<b>14'</b>	7.02 (br m) <sup>[a]</sup>	7.05–7.00 (m) <sup>[a]</sup>	130.32 <sup>[a]</sup>	130.91 <sup>[a]</sup>

[a] Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.

Der entscheidende Fehler bei der Strukturbestimmung des isolierten Bisbibenzyls<sup>[18]</sup> trat bei der Analyse von Ring **D** auf, hier wurde vermutlich im HMBC-Spektrum die *long range* Kopplung von C(7) mit einem Dublett (<sup>3</sup>J) – sowie – einem Dublett von Dublett (<sup>3</sup>J und <sup>4</sup>J) übersehen, was zur Annahme einer falschen Struktur führte. Auch das Fehlen der *long range* Kopplung des **D**-Biarylachsen Kohlenstoffatoms C(6) mit den Protonen an C(7) wurde offensichtlich nicht berücksichtigt.



**Abb. 10:** Mögliche Fehler bei der Strukturaufklärung des isolierten „Plagiochin E“

#### 4.5.10.6 Isoriccardin D

Die Messungen wurden beide in Aceton-d<sub>6</sub> als Solvens durchgeführt. Die NMR-Spektren des synthetisierten Materials wurden bei 400 MHz (<sup>1</sup>H-NMR) und 100 MHz (<sup>13</sup>C-NMR) aufgenommen im Gegensatz zu dem isolierten Material, das bei 600 MHz (<sup>1</sup>H-NMR) und 150 MHz (<sup>13</sup>C-NMR) vermessen wurde.

Man erhält sehr gute Übereinstimmung mit den Werten des isolierten Naturstoffs Isoriccardin D (**15**).<sup>[20]</sup> In der Literatur wurden lediglich die Werte für C(2') und C(6') sowie C(11) und C(12) vertauscht. Bei dem Wert von C(9) handelt es sich in der Literatur vermutlich um einen Übertragungsfehler.

**Tab 20:** <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten von synthetischem und isolierten Isoriccardin D (**15**) in Aceton-d<sub>6</sub> (δ in ppm, *J* in Hz)

Nr.	δ <sub>H</sub> (Synthese)	δ <sub>H</sub> (Naturstoff)	δ <sub>C</sub> (Synthese)	δ <sub>C</sub> (Naturstoff)
1	-	-	141.85	141.9
2	6.81 (d, <i>J</i> = 2.6)	6.83 (d, <i>J</i> = 2.6)	115.17	115.2
3	8.14 (br s, 3-OH)	8.15 (s)	156.40	156.4
4	6.66 (d, <i>J</i> = 8.4, 2.6)	6.67 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.6)	112.48	112.5
5	6.89 (d, <i>J</i> = 8.4)	6.90 (d, <i>J</i> = 8.2)	131.19	131.2
6	-	-	128.51	128.6
7	2.33–2.27 (m)	2.34 –2.26 (m)	36.45	36.5
8	2.73–2.67 (m) + 2.52–2.46 (m)	2.44–2.37 (m)	37.02	37.04
9	-	-	133.42	[144.4]
10	5.85 (d, <i>J</i> = 1.9)	5.86 (d, <i>J</i> = 2.0)	115.31	115.3
11	-	-	144.36	[147.9]
12	7.71 (br s, 12-OH)	7.78 (s)	147.94	[144.4]
13	6.75 (d, <i>J</i> = 8.2)	6.76 (d, <i>J</i> = 8.0)	115.17	115.0
14	6.70 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9)	6.71 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0)	121.32	121.3
1'	-	-	140.29	140.3
2'	6.54 (d, <i>J</i> = 1.6)	6.54 (d, <i>J</i> = 1.8)	116.04	[119.9]
3'	7.32 (br s, 3'-OH)	7.40 (s)	153.78	153.7
4'	-	-	125.29	125.3
5'	6.79 (d, <i>J</i> = 7.9)	6.80 (d, <i>J</i> = 8.0)	130.14	130.1
6'	6.53 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6)	6.54 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8)	119.88	[115.5]
7'	3.09–3.07 (m) + 3.06–2.99 (m)	2.94 –2.89 (m)	35.57	35.6
8'	3.12–3.05 (m)	3.14 –3.01 (m)	34.44	34.5
9'	-	-	136.73	136.8
10'	7.16 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2)	7.17 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1)	130.23	130.3
11'	6.83 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.5)	6.84 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.5)	120.70	120.7
12'	-	-	153.67	153.8
13'	6.76 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.5)	6.77 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.5)	120.63	120.6
14'	7.06 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2)	7.06 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1)	130.23	130.3

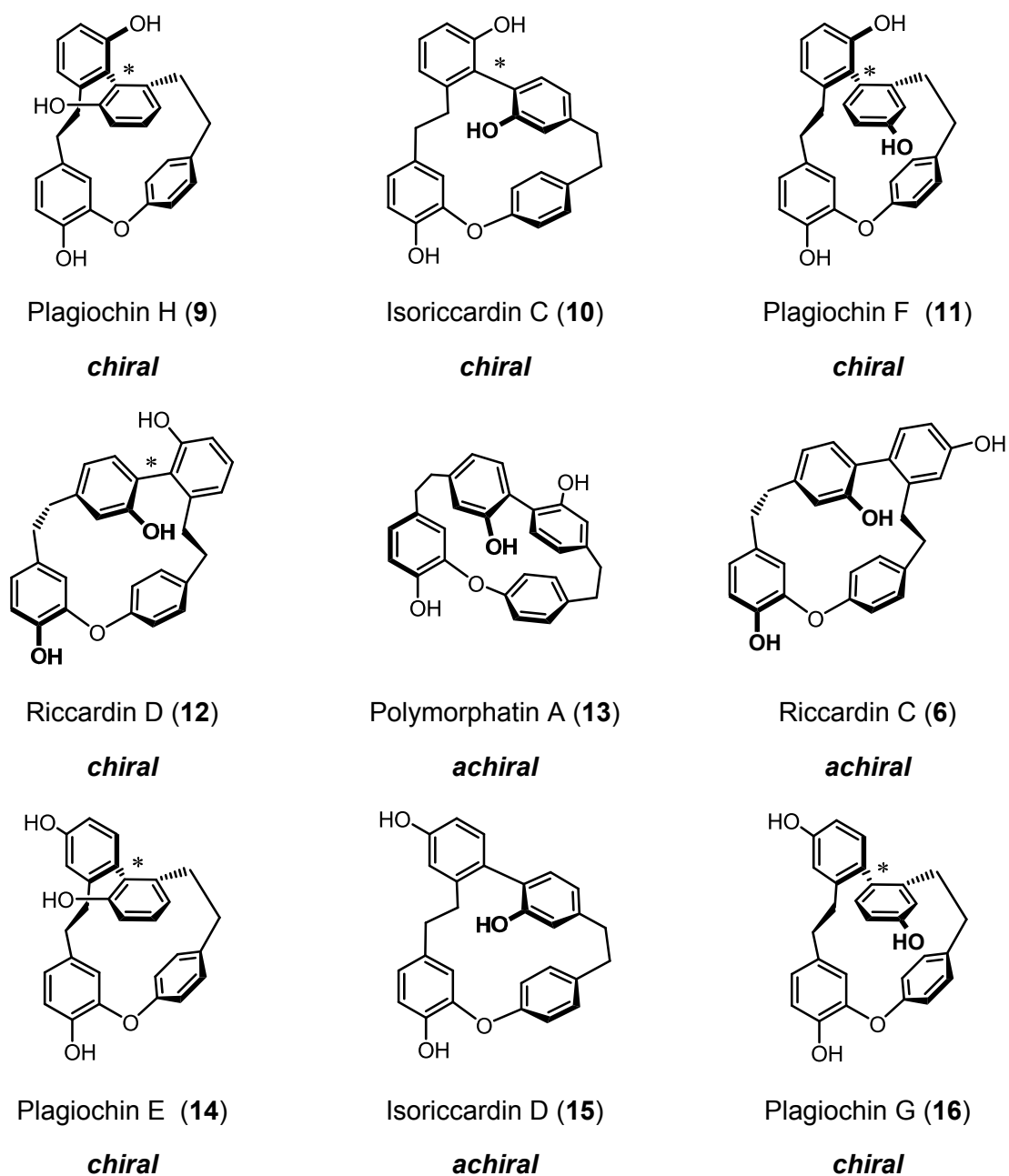
Die Signale von 10'/14' und 11'/13' sind vertauschbar.



#### 4.6 Stereochemische Untersuchung der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs

In Kapitel 1 wurde bereits erwähnt, dass es sich bei den Isoplagiochinen C (**8**) und D (**7**) um chirale Verbindungen handelt. Die beiden Atropisomere von **7** und **8** konnten an einer chiralen HPLC-Phase getrennt werden und durch simultane Aufnahme der CD-Spektren eindeutig als Enantiomerenpaar identifiziert werden.

Die Stereochemie der Verbindungen des Plagiochin- und Riccardin-Typs wurde bisher völlig vernachlässigt. Jedoch lassen einige Strukturen das Vorliegen von Atropisomerie vermuten. In den Plagiochinen H (**9**), F (**11**) und E (**14**) sowie Isoriccardin C (**10**) und Riccardin D (**12**) stellt die *ortho/ortho'* tetra- bzw. trisubstituierte Biarylachse schon ein ausreichend stabiles stereogenes Element dar, sodass bei diesen Verbindungen davon auszugehen ist, dass sie in Form zweier stabiler Atropisomere vorliegen.



**Abb. 11:** Chiralität der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs

Betrachtet man nun die verbleibenden Bisbibenzyle (Polymorphatin A (**13**), Riccardin C (**6**), Isoriccardin D (**15**) und Plagiochin G (**16**)), so findet man jeweils nur eine *ortho/ortho'*-Disubstitution. In diesen Fällen ist schwer vorherzusagen, ob axiale Chiralität vorhanden ist. Wie bei den Isoplagiochinen C (**8**) und D (**7**) kann diese nur durch eine zusätzliche Stabilisierung der Konformeren durch die cyclische Gesamtstruktur der Moleküle bedingt werden. Daher werden die synthetisierten Verbindungen mittels HPLC an chiraler Phase auf das Vorliegen von Stereoisomeren untersucht.

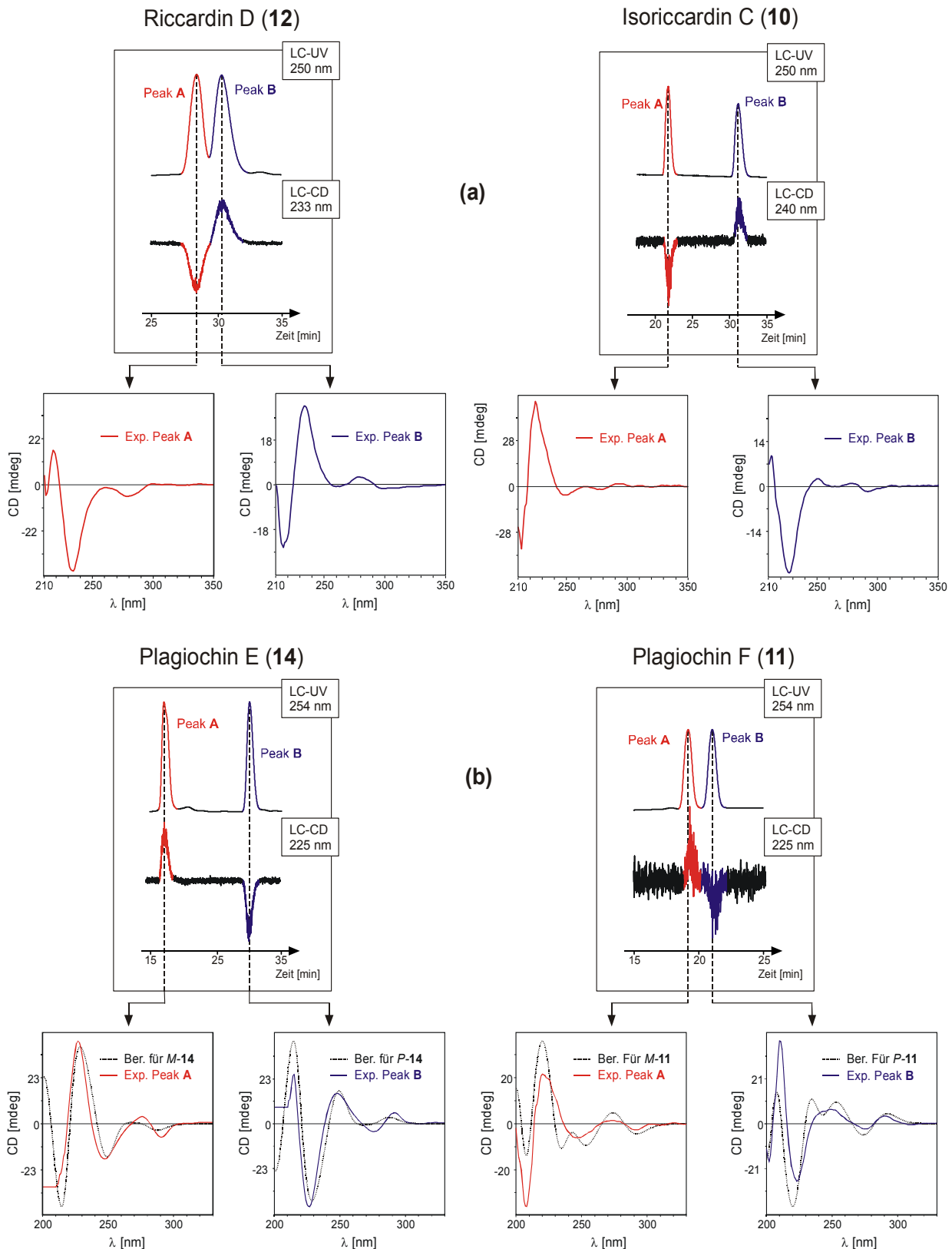
Für die Plagiochine H (**9**), F (**11**) und E (**14**) sowie Isoriccardin C (**10**) und Riccardin D (**12**) kann das Vorliegen von Atropisomeren nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, ist in diesen Fällen schon allein der hohe Substitutionsgrad der Biarylachse ursächlich für die Ausbildung (bei Raumtemperatur) stabiler Atropisomere.

Bei der stereochemischen Untersuchung mittels HPLC an chiraler Phase von Polymorphatin A (**13**), Riccardin C (**6**) und Isoriccardin D (**15**) können keine bei Raumtemperatur stabilen Konformere nachgewiesen werden. Im Bezug auf **13** ist dies nicht verwunderlich: Zum einen trägt die Biarylachse nur zwei Methoxygruppen in *ortho* und *ortho'*-Position, zum anderen weist der zwanzig-gliedrige Ring eine deutlich höhere Flexibilität auf als in den anderen Bisbibenzylstrukturtypen. Im Fall von **6** und **15** ist das Nichtvorliegen von stabilen Atropisomeren etwas unerwartet, da die Verbindungen bezüglich der Aromatenringe an der Biarylachse ein analoges Substitutionsmuster wie die Isoplagiochine **7** und **8** aufweisen. Die unterschiedliche Ringgröße (achtzehn statt sechzehn Atome) und unterschiedliche Konstitution des „unteren“ Molekülteils ist hier offenbar für eine erhöhte Flexibilität verantwortlich, sodass keine ausreichende Stabilisierung der Konformeren erfolgt.

Für Plagiochin G (**16**) können zwei atropisomeren Formen nachgewiesen werden. In diesem Fall ist vermutlich durch die Ringgröße – sechzehn Atome – und das Substitutionsmuster – beide Biarylethanbrücken *ortho* und *ortho'* zur Biarylachse – eine ausreichend hohe Energiebarriere vorhanden, sodass bei Raumtemperatur stabile Atropisomere ausgebildet werden.

In der Arbeitsgruppe BRINGMANN erfolgen weiterführende Untersuchungen zur Stereochemie der Bisbibenzyle des Plagiochin- und Riccardin-Typs. So wurde von Herrn Dipl. Chem. Michael KNAUER eine HPLC-CD-Kopplung durchgeführt. Die online-Messung des CD-Spektrums bei der Trennung der Atropisomere von Riccardin D (**12**), Isoriccardin C (**10**) Plagiochin E (**14**) und F (**11**) an chiraler HPLC-Phase ergibt zwei exakt spiegelbildliche Spektren, sodass diese eindeutig als Enantiomerenpaar identifiziert werden können.

Ergänzend werden von Frau Dipl. Chem. Anu SCHAUMLÖFFEL, basierend auf quantenmechanischen Berechnungen, Simulationen der CD-Spektren der Stereoisomere durchgeführt (Spektrenberechnung mit TD-B2PLYP/SVP// MP2/6-31G\*<sup>[95]</sup>). Somit ist durch Vergleich von experimentellen mit simulierten Daten die Zuordnung der Konfiguration zu den jeweiligen Enantiomeren möglich.

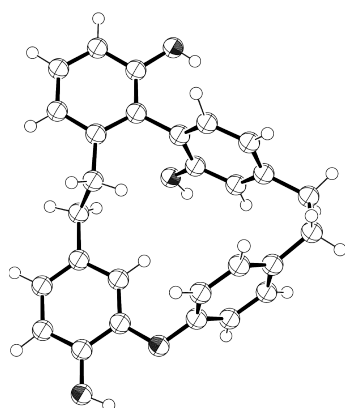


**Abb 12:** (a) HPLC-CD-Kopplung bei der Trennung der Enantiomere von Riccardin D (12) und Isoriccardin C (10) und online-Messung der CD-Spektren. (b) HPLC-CD-Kopplung bei der Trennung der Enantiomere von Plagiochin E (14) und Plagiochin F (11) und Zuordnung der Konfiguration durch Vergleich der berechneten und experimentellen CD-Spektren.

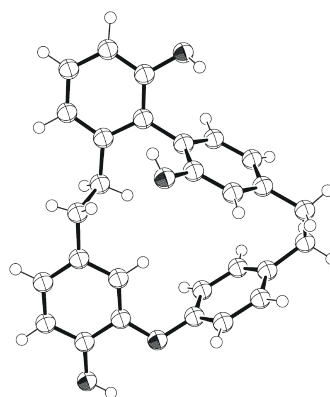
#### 4.7 Röntgenstrukturen

Durch Kristallisation aus einem Lösemittelgemisch aus *n*-Hexan und Essigsäureethylester können Kristalle von Isoriccardin C (**10**), Plagiochin F (**11**) und E (**14**), sowie Riccardin D (**12**) erhalten werden mit denen eine Röntgenstrukturbestimmung durchgeführt wird. Die erhaltenen Strukturen als ORTEP-Plot sind in Abb. 13 dargestellt. Für Isoriccardin C (**10**) konnten im Kristall die Konformere beider atropisomeren Strukturen (*M*-**10** und *P*-**10**) erhalten werden. Die erhaltenen Daten sind hilfreich bei den Strukturbetrachtungen zur Berechnung der CD-Spektren und können auch in medizinisch-chemischen Experimenten (Struktur-Wirk-Beziehungen etc.) eingesetzt werden.

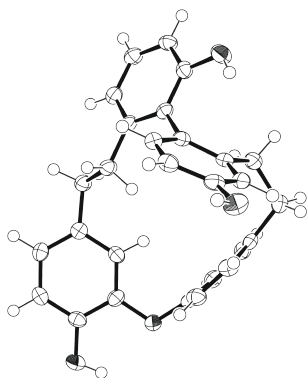
**Abb 13:** ORTEP-Plots der Röntgenstrukturen der Bisbibenzyle **10**, **11** und **14**



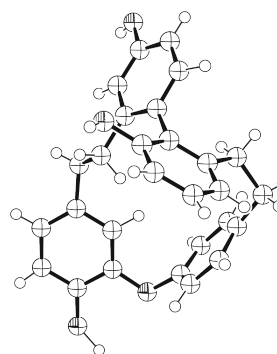
(*M*)-Isoriccardin C (**10**)



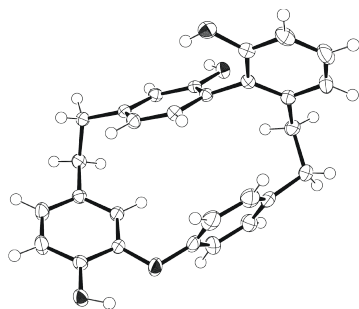
(*P*)-Isoriccardin C (**10**)



Plagiochin F (**11**)



Plagiochin E (**14**)

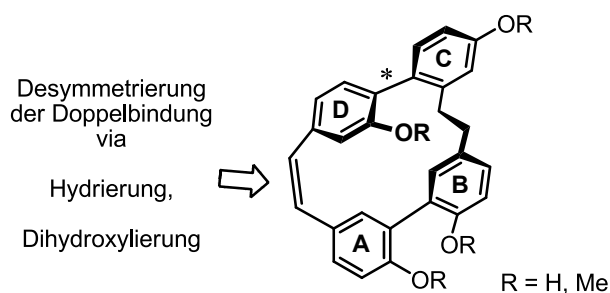


Riccardin D (**12**)

## 5. Zusammenfassung der Ergebnisse

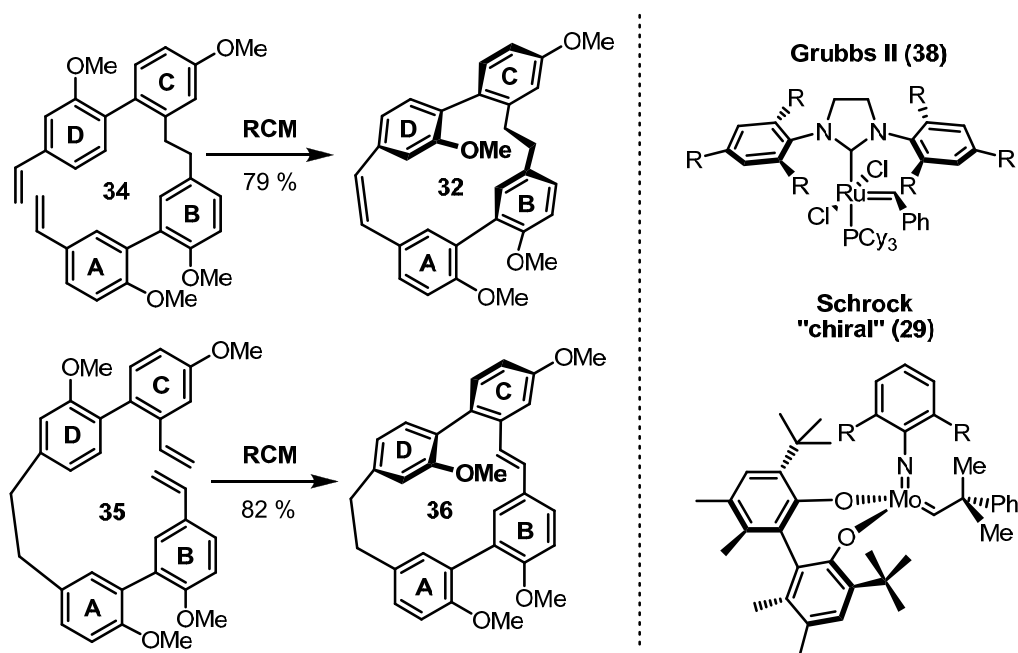
### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der enantioselektiven Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs

Ein Ziel dieser Arbeit war – im Rahmen eines DFG-Projekts – die Darstellung enantiomerenreiner Bisbibenzyle vom Isoplagiochin-Typ. Die kinetische Racematspaltung durch enantiomerdifferenzierende asymmetrische Hydrierung und Dihydroxylierung von Isoplagiochin C war nicht erfolgreich. In beiden Fällen erfolgte keine atropselektive Diskriminierung bei Reaktion mit chiraalem Reagenz (Katalysator), Edukte und Produkte wurden stets in racemischer Zusammensetzung erhalten.



**Abb. 14:** Kinetische Racematspaltung von Isoplagiochin C

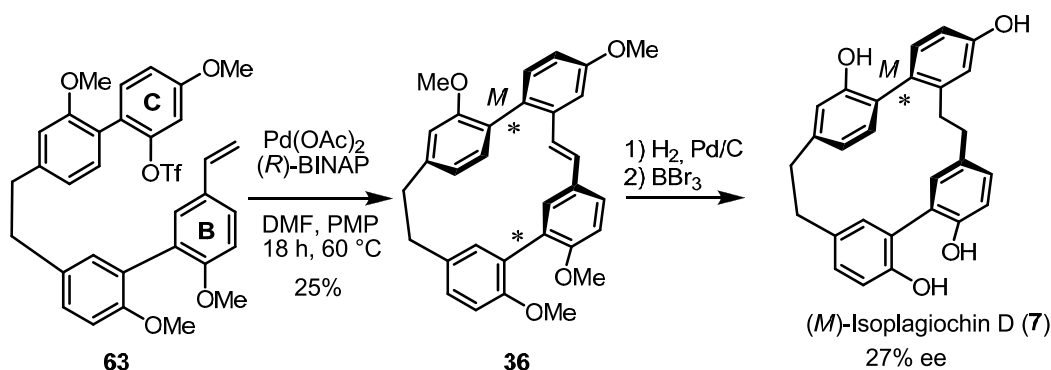
Zu einem enantioselektiven Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts sollte die Makrocyclisierung via Ringschluss Olefinmetathese (RCM) untersucht werden. Dabei gelang erstmals der Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts durch Ringschlussmetathese unter Verwendung des GRUBBS II Katalysators (**38**). So konnten **34** und **35** unter Zusatz hoher Mengen an Katalysator (0.30 bis 0.40 Äquivalenten) in guten Ausbeuten cyclisiert werden werden.



**Schema 64:** Synthese von Isoplagiochinen via Ringschlussmetathese

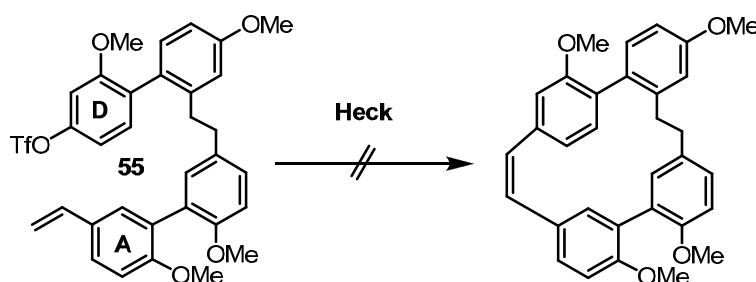
Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen konnte auch ein Bisbibenzyl des Plagiochin- und Riccardin-Typs, exemplarisch Isoriccardin C (**10**), erfolgreich dargestellt werden. Der Einsatz des chiralen SCHROCK-Katalysators **29** zum Ringschluss von **34** und **35** (sowie der entsprechenden Cyclisierungsvorstufe von **10**) blieb erfolglos. In allen Fällen wurde keinerlei Umsatz erhalten.

Erfolgreicher hingegen war der enantioselektive Ringschluss durch asymmetrische intramolekulare HECK-Reaktion. Bei Einsatz von Palladium(II)acetat und dem chiralen Diphosphanliganden (*R*)-BINAP erfolgte die atropselektive Cyclisierung zum *E*-Dehydroisoplagiochin D Tetramethylether (**36**). Nach katalytischer Hydrierung der Stilbenbrücke und Spaltung der Methylethergruppen erhielt man bevorzugt (*M*)-Isoplagiochin D (**7**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 27 %. Unter ansonsten analogen Bedingungen bei Verwendung des enantiomeren (*S*)-BINAP-Liganden erhielt man in vergleichbaren Ausbeuten und Enantiomerenverhältnis (*P*)-**7**.



**Schema 65:** Intramolekulare atropselektive HECK-Reaktion von **63**

Die HECK-Cyclisierung des Triflats **55** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen scheiterte, vermutlich ist aufgrund der für die HECK-Reaktion ungünstigen Konstitution von **55** der intramolekulare Ringschluss unmöglich.



**Schema 66:** Intramolekulare HECK-Reaktion von **55**

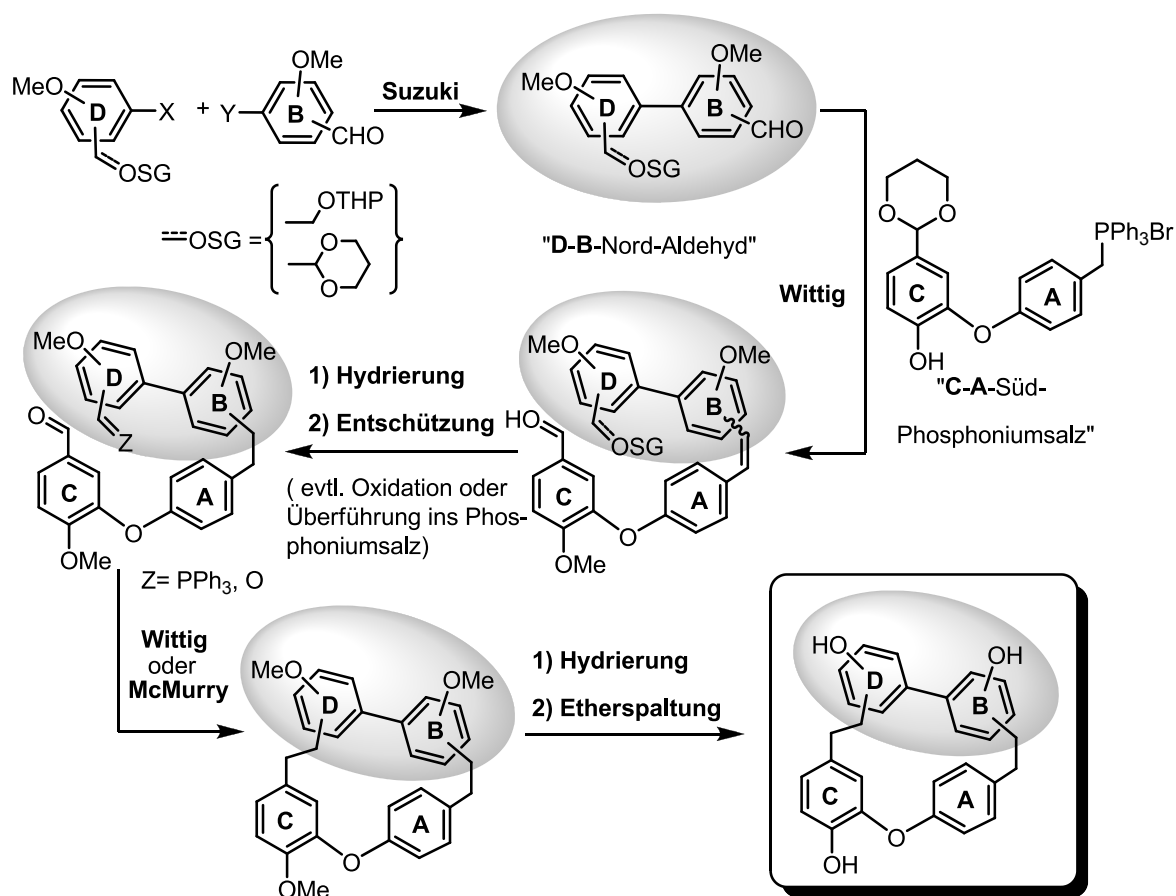
Natürlich sollten die Reaktionsbedingungen der intramolekularen HECK-Reaktion zum Aufbau von Isoplagiochin D (**7**) hinsichtlich Ausbeute und Katalysator- und Ligandmenge noch weiter optimiert werden. Jedoch stellt die enantioselektive HECK-Cyclisierung von **63** das bis dato einzige Beispiel zum Aufbau von atropisomeren Verbindungen via intramolekularer HECK-Reaktion dar.

## 5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich der Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs

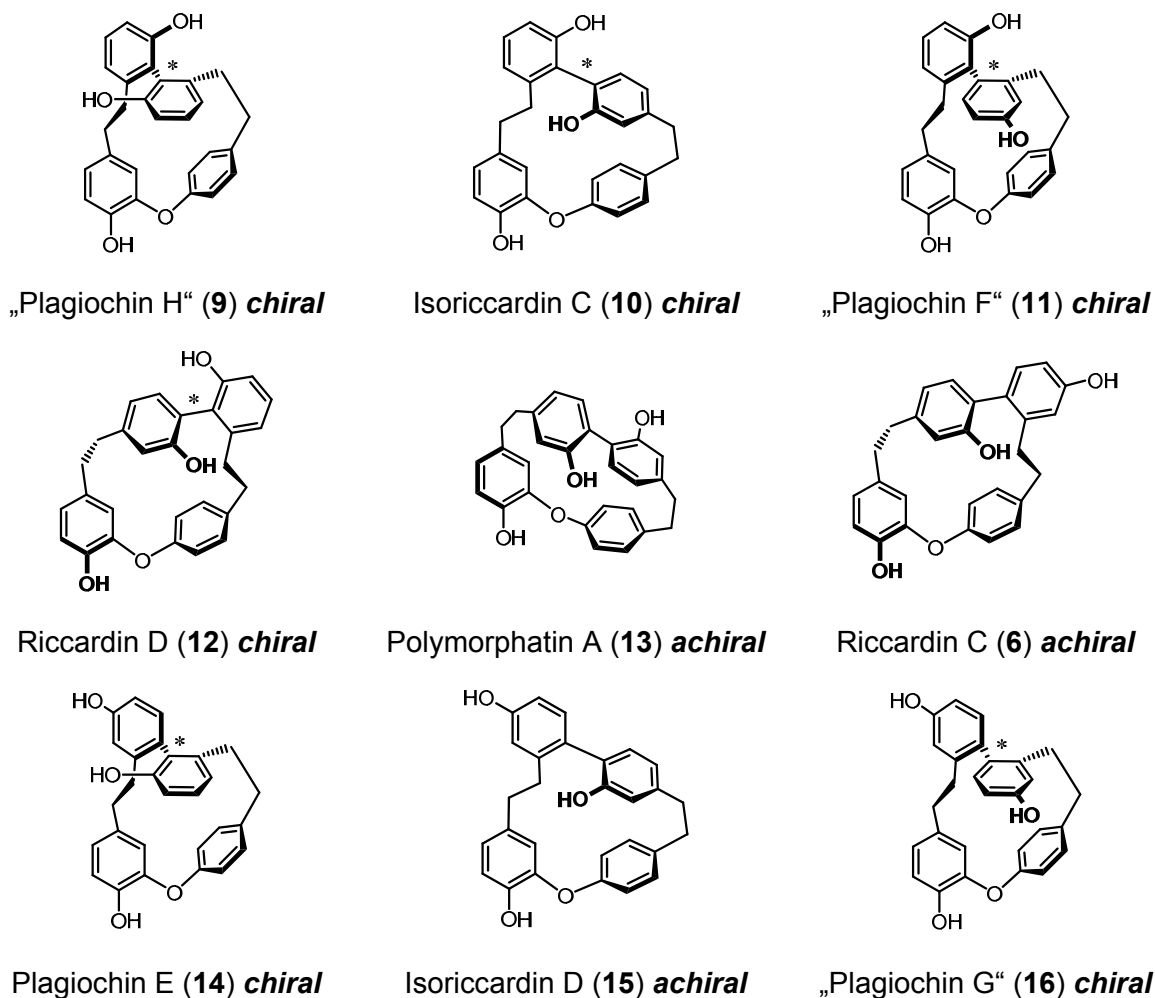
Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- und Riccardin-Typs. Im Rahmen dieser Arbeit konnten die Synthesen aller neun von Perrottetin E (**3**) abgeleiteten Bisbibenzyle des Plagiochin- und Riccardin-Typs gemäß einer einheitlichen Strategie erfolgreich durchgeführt werden.

Die Synthesen begannen mit dem Aufbau des **D-B**-Aldehyds entsprechend des Substitutionsmusters des nördlichen **D-B**-Biarylfragments des jeweiligen Bisbibenzyls. Die Verknüpfung der jeweiligen **D**- und **B**-Bausteine erfolgte durch SUZUKI-Kreuzkupplung. Der **D-B**-Aldehyd wurde nun jeweils mit dem für alle Bisbibenzyle identischen, „südlichen“ „**C-A**-Phosphoniumsalz“ durch WITTIG-Reaktion verknüpft. Nach der katalytischen Hydrierung der Stilbendoppelbindung und Freisetzung der funktionellen Gruppen erfolgte nun jeweils die Makrocyclisierung, die nach allgemeinen Protokollen durch intramolekulare MCMURRY- oder WITTIG-Olefinierung bewerkstelligt wurde. Nach katalytischer Hydrierung der Stilbenbrücke und Spaltung der Methylethergruppen erhielt man die jeweiligen Bisbibenzyle.

Der erhebliche Vorteil einer einheitlichen Synthesestrategie war, dass die darin verwendeten **D**- und **B**-Aromatenbausteine (teilweise nach geringfügiger Manipulation) in den unterschiedlichen Synthesen eingesetzt werden konnten.



**Schema 67:** Synthese der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs



**Abb. 15:** Chiralität der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs

Von den synthetisierten Bisbibenzyle wurde eine detaillierte Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie durchgeführt und es erfolgte ein sorgfältiger Vergleich mit den Literaturdaten der Naturstoffe. So konnte der Strukturvorschlag des isolierten „Polymorphatin A“<sup>[20]</sup> widerlegt werden, im Fall vom isolierten, hoch bioaktiven „Plagiochin E“<sup>[18]</sup> erfolgte eine Strukturrevision. Bei dem isolierten Material handelte es sich nämlich um Riccardin D (12). Die zahlreichen biologischen Aktivitäten von „Plagiochin E“, über die berichtet wurde, müssen also Riccardin D (12) zugeschrieben werden.

Die Bisbibenzyle des Plagiochin- und Riccardin-Typs wurden erstmals stereochemisch auf das Vorliegen von Atropisomerie untersucht. Dabei konnten durch HPLC an chiraler Phase für einige Vertreter bei Raumtemperatur stabile enantiomere Konformere nachgewiesen werden. In der Arbeitsgruppe BRINGMANN (Universität Würzburg) wurden ergänzend HPLC-Messungen mit CD-Kopplung, sowie computergestützte CD-Berechnungen durchgeführt, um eine exakte Zuordnung der Konfiguration der Bisbibenzyle vornehmen zu können.

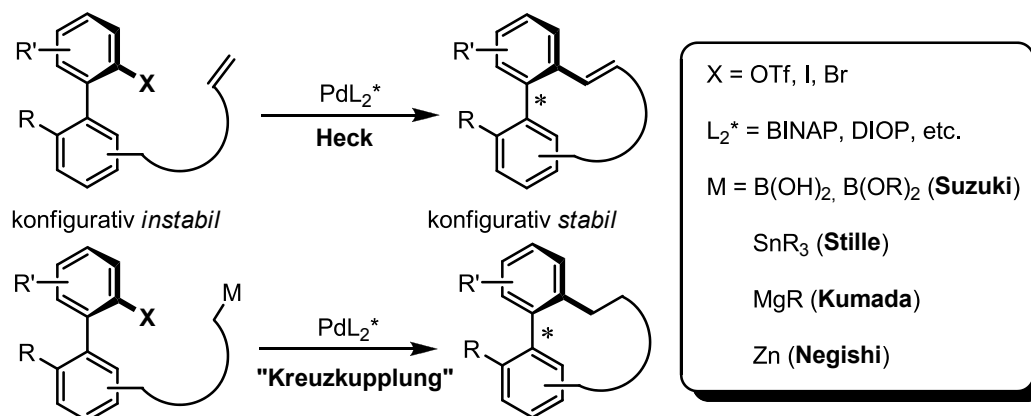
Studien zur Bioaktivität der neun synthetisierten Bisbibenzyle werden zurzeit in der Arbeitsgruppe LOU an der School of Pharmaceutical Sciences (Shandong University, China) angestellt.



## 6. Ausblick

### 6.1 Asymmetrische Synthese zum Aufbau verbrückter Biaryle

Das entwickelte Reaktionprinzip der atropselektiven intramolekularen HECK-Reaktion zeigt einen neuartigen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer stereoselektiver Synthesen verbrückter Biaryle<sup>[96]</sup> auf. Möglicherweise könnte das Prinzip der asymmetrischen Cylisierung in *ortho*-Position zur Biarylachse auch auf die zahlreichen Palladium-katalysierten „Kreuzkupplungen“ übertragbar sein.

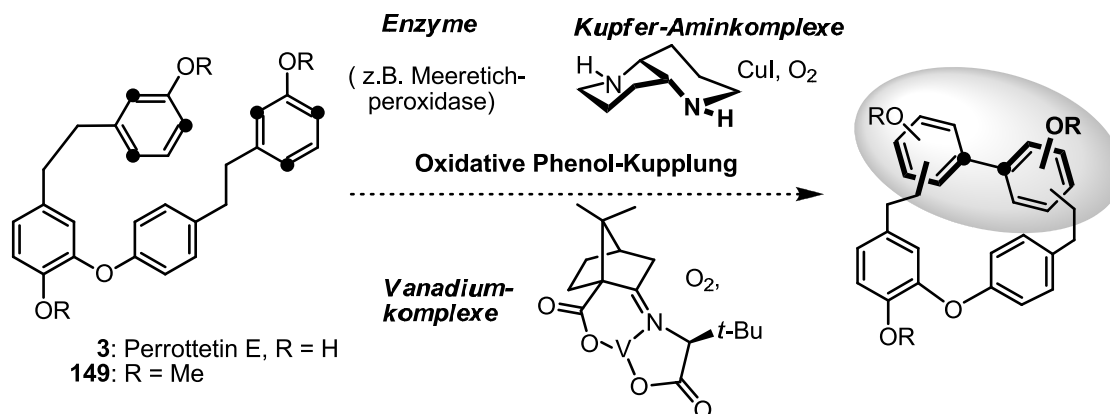


**Schema 68:** Asymmetrische Synthese verbrückter Biaryle

### 6.2 Biomimetische Synthese von Bisbibenzylen durch Oxidative Phenolkupplung

Bisher wurde der Ringschluss bei den Synthesen von Bisbibenzyl-Makrocyclen unter Generierung der Bibenzylbrücken üblicherweise durch WITTIG- oder McMURRY-Reaktionen bewerkstelligt. In einigen Fällen erfolgte die Makrocyclisierung unter Ausbildung der Biarylachse durch SUZUKI- oder STILLE-KELLY-Kupplung. Ein sehr attraktiver Ansatz ist es, die Natur zu „imitieren“ und gemäß der Biosynthese der cyclischen Bisbibenzyle die Makrocyclisierung via oxidativer Phenolkupplung zu bewerkstelligen. So wurde bereits von ZENK et al. Lunularsäure (**2**) biochemisch mit einem Cytochrom P-450 Enzym zu Marchantin C (**5**) umgesetzt.<sup>[5]</sup>

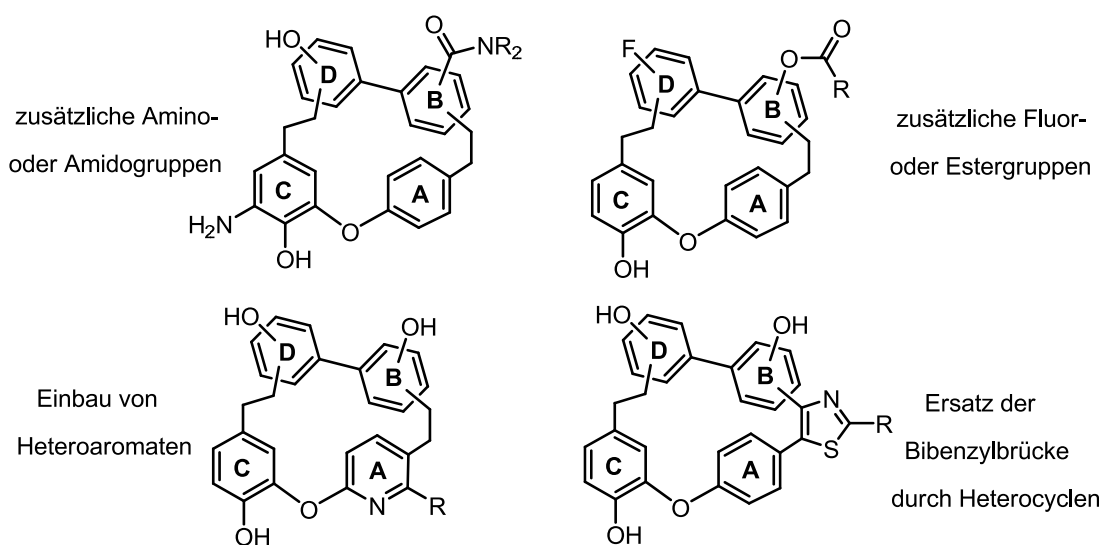
Würde man, falls notwendig, die C–O-Kupplung unterdrücken, z.B. durch Methylierung der Hydroxygruppen, könnte man so Verbindungen des Plagiochin- und Riccardin-Typs erhalten. Denkbar wäre z.B. auf diesem Weg eine intramolekulare Kupplung von Perrottetin E (**3**) oder dessen Trimethylether (**149**), bei Verwendung von Cytochromen<sup>[5]</sup>, Peroxidasen<sup>[97]</sup> oder organischen oder anorganischen Oxidationsmitteln. Besonders reizvoll in diesem Zusammenhang wären Versuche zur atropselektiven Cyclisierung bei Einsatz von Enzymen oder asymmetrischen Oxidationsmitteln, wie z.B. Kupfersalzen unter Zusatz von chiralen Aminien<sup>[98]</sup> oder chiralen Vanadium-<sup>[99]</sup> oder Rutheniumkomplexen<sup>[100]</sup>.



**Schema 69:** Biomimetische Synthese von Bisbibenzylen durch asymmetrische oxidative Phenolkupplung

### 6.3 Derivatisierung von Bisbibenzylen

Die Klasse der Bisbibenzyle hat mittlerweile erhöhte Aufmerksamkeit in der medizinisch chemischen Wirkstoffforschung erfahren und stellt aufgrund ihrer moderaten Komplexität – was Struktur und synthetischer Zugang angeht – einen attraktiven Ansatzpunkt bei der Entwicklung neuer Therapeutika dar. Vor allem durch die baukastenartigen Synthesen bietet die Verbindungsklasse ein enormes Potential für zukünftige Forschungsarbeiten. Denkbar wäre z.B. die gezielte Derivatisierung an einzelnen Aromatenringen des Bisbibenzylgerüsts, so könnten beispielsweise zusätzliche Hydroxy-, Amino-, Amid-, Ether- oder Estergruppen installiert werden. Auch könnten einzelne Aromatenbausteine durch heterocyclische Strukturelemente ersetzt werden oder beispielsweise die Bibenzylbrücken in biologisch relevante Heterocyclen (z.B. Thiazoline) transformiert werden. In einer ersten aktuellen Arbeit konnten so bereits deutliche Aktivitätssteigerungen erzielt werden.<sup>[101]</sup>



**Abb. 16:** Mögliche Derivatisierungen zur Bioaktivitätssteigerung cyclischer Bisbibenzyle

## **Experimenteller Teil**

## 1 Allgemeines

Die  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden am Gerät Avance 2 Spektrometer (400 oder 100 MHz) und DRX 500 (500 oder 125 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösemittel für die NMR-Spektroskopie diente Deuteriochloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) mit Tetramethylsilan als internem Standard, Hexadeuteraceton ( $\text{Aceton-d}_6$ ) und Hexadeuterodimethylsulfoxid ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Die Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen, die Kalibrierung der Spektren erfolgte über das Signal von Tetramethylsilan oder das Signal des Lösemittels (Hexadeuteroaceton und Hexadeuterodimethylsulfoxid)

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind unkorrigiert.

Für die Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel (Korngröße 63-260  $\mu\text{m}$ ) und für die Flashchromatographie Kieselgel (Korngröße 35-70  $\mu\text{m}$ ) verwendet.

Die verwendeten Lösemittel wurden nach gängigen Labormethoden gereinigt und getrocknet.

Versuche mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt.

Für die analytische HPLC wurden folgende Apparaturen benutzt: Bischoff HPLC Pumpe Modell 2200, Bischoff LAMBDA 100 HPLC-Spektrometer. Als analytische Säulen dienten eine Nucleosil 5u C18 100A der Firma phenomenex<sup>®</sup> mit einem Durchmesser von 4.6 mm und einer Länge von 155 mm sowie eine YMC-Pack Pro 18 der Firma YMC mit einem Durchmesser von 4.6 mm und einer Länge von 150 mm. Für die chirale HPLC wurden folgende Apparaturen benutzt: Waters 600 E Multisolvant Delivery System, Merck-Hitachi L-4200 UV-Detector. Als analytische Säule diente eine DAICEL CHIRALCEL<sup>®</sup> OD-H mit einem Durchmesser von 4.6 mm und einer Länge von 250 mm.

Röntgenstrukturanalysen wurden auf einem IPDS (image plate system) der Firma Stoe von Herrn Dr. Volker Huch am Institut für Anorganische Chemie der Universität des Saarlandes gemessen und berechnet.

Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 90 der Firma Finnigan (CI) aufgenommen.

## 2 Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Verbindungsnummer	Versuchsnummer	Verbindungsnummer	Versuchsnummer
6	95	57	22
7	36	59	23
9	59	60	25
10	69	61	26
11	77	62	27
12	83	63	34
13	89	64	31
14	101	65	29
15	110	66	30
16	117	68	32
32	10	69	33
34	9	71	40
35	20	72	41
36	21, 35	73	42
39	6	74	43
40	3	75	53
42	1	76	46
43	2	77	48, 50, 52
44	4	79	44
45	7	80	45
46	8	81	47
47	12	83	49
48	16	85	51
49	13	86	54
50	14	87	55
51	15	88	56
52	17	89	57
53	18	90	58
54	19	91	64
55	28	92	62
56	24	93	63

<b>Verbindungsnummer</b>	<b>Versuchsnummer</b>	<b>Verbindungsnummer</b>	<b>Versuchsnummer</b>
95	60	124	92
96	61	125	93
97	65	126	94
98	66	127	96
99	67, 122	128	97
100	68	129	98
101	72	130	99
102	70	131	100
103	71	132	105
104	73	133	104
105	74	134	102
106	75	135	103
107	76	136	106
108	78	137	107
110	79	138	108
111	80	139	109
112	81	140	118
113	82	141	112, 119
114	84	142	111
115	5	143	113
116	85	144	114
117	86	145	115
119	87	146	116
120	88	147	120
121	90	148	121
123	91		

### 3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acetalisierung aromatischer Aldehyde (AAV1)

Zu einem Gemisch des Benzaldehyds (60.0 mmol), Triethylorthoformiat (11.1 g, 75.0 mmol) und 1,3-Propandiol (18.2 g, 0.24 mmol) gibt man Tetrabutylammoniumtribromid (289 mg, 0.60 mmol) und rührt 6 h bei 80 °C im Ölbad. Man lässt auf RT abkühlen und nimmt das Reaktionsgemisch in EtOAc (100 mL) auf. Man wäscht nacheinander jeweils mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3 x 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 x 50 mL). Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösemittels erhält man das 1,3-Dioxolan.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die THP-Schützung von Benzylalkoholen (AAV2)

Der Benzylalkohol (70.8 mmol) wird in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (175 mL) gelöst. Nach Zugabe von 3,4-Dihydro-2H-pyran (14.7 g, 174 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (270 mg, 1.41 mmol) wird das Reaktionsgemisch 16 h bei RT gerührt und danach über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie an SiO<sub>2</sub>.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Kupplung (AAV3)

Man löst die Boronsäure / den Boronsäureester (18.0 mmol) und das Triflat / Bromid / Iodid (22.5 mmol) in Toluol (90 mL) und gibt EtOH (30 mL) und 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) hinzu. Das Lösemittelgemisch wird durch Einleiten eines Argonstroms entgast und es werden Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (1.04 g 0.90 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h im Ölbad bei 105 °C erhitzt. Man filtriert das Gemisch über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht, spült mit EtOAc nach und befreit von den flüchtigen Bestandteilen. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie an SiO<sub>2</sub>.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die intermolekulare WITTIG-Reaktion (AAV4)

Der Aldehyd (15.0 mmol), das Phosphoniumsalz (19.5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.7 g, 0.15 mol) und 2 Spatelspitzen Kronenether 18-Krone-6 werden in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) vorgelegt. Man erhitzt 24 h unter Rückfluss. Man filtriert das Gemisch durch eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht und spült mit EtOAc nach. Man destilliert das Lösemittel am Rotationsverdampfer ab. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die katalytische Hydrierung von Stilbenen mit säurelabilen Schutzgruppen (AAV5)

Das Stilben (10.0 mmol) wird in EtOAc (200 mL) gelöst und mit NEt<sub>3</sub> (5 mL) versetzt. Nach Zugabe von Palladium (5 %) auf Aktivkohle (1.00 g) wird 24 h bei 3 bar hydriert. Danach wird abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Hydrolyse von säurelabilen Schutzgruppen (AAV6)**

Man löst die Verbindung mit Acetalschutzgruppe/n (10.0 mmol) in THF (50 mL) und 2 M HCl-Lösung (50 mL). Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt wurde, werden EtOAc (150 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) zugegeben. Man wäscht mit ges. NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 mL) anschließend mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 mL) und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Die flüchtigen Bestandteile werden unter reduziertem Druck abgetrennt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die intramolekulare WITTIG-Reaktion (AAV7)**

Eine Lösung des Benzylalkohols (2.50 g, 5.03 mmol) in MeCN (60 mL) wird mit Triphenylphosphoniumhydrobromid (1.81 g, 5.27 mmol) versetzt und 16 h bei 90 °C Ölbadtemperatur unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wird mit wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) verdünnt und in einen Tropftrichter überführt. Diese tropft man innerhalb von 6 h zu einer Suspension von Natriummethanolat (1.50 g, 27.8 mmol) in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 mL). Nach beendeter Zugabe rührt man weitere 12 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die intramolekulare McMURRY-Reaktion (AAV8)**

Zinkstaub (4.00 g, 61.2 mmol) wird in wfr. THF (75 mL) vorgelegt und mit einem NaCl / Eis Kältebad gekühlt. Zu dieser Suspension tropft man vorsichtig Titan-tetrachlorid (2.90 mL, 3.00 g, 15.9 mmol). Nach beendeter Zugabe erhitzt man 1 h unter Rückfluss und tropft eine Lösung des Dialdehyds (500 mg, 1.01 mmol) in wfr. THF (150 mL) innerhalb von 4 h zu und erhitzt weitere 16 h zum Rückfluss. Man kühlt das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und fügt 2 M HCl-Lösung (150 mL) zu und rührt 5 min. Man versetzt mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) und extrahiert mit EtOAc (1 x 200 mL, 2 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie an SiO<sub>2</sub>.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift der Entschützung der Bisbibenzyl Trimethylether (AAV9)**

Zum Bisbibenzyl Trimethylether (0.90 mmol) in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) wird eine Lösung von Bortribromid (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9.00 mL, 9.00 mmol) bei -78 °C langsam zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch innerhalb von 6 h auf RT erwärmen und rührt weitere 10 h bei RT. Man fügt Eiswasser (70 mL) hinzu und versetzt das Reaktionsgemisch mit EtOAc (100 mL). Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan / EtOAc 2:1).

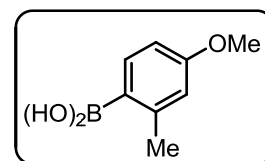


## 4 Beschreibung der Versuche

### Versuch 1: Darstellung der 4-Methoxy-2-methylphenylboronsäure (42)

In einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Innenthermometer werden Magnesiumspäne (2.55 g, 0.11 mol) und ein Körnchen Iod unter Schutzgasatmosphäre in wfr. THF (30 mL) vorgelegt. Man tropft eine Lösung von 4-Brom-3-methylanisol (**49**, 20.0 g, 99.5 mmol) in wfr. THF (80 mL) so zu, dass die Innentemperatur bei etwa 50 °C liegt. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h gerührt und die tiefbraune Lösung in einen trockenen Tropftrichter überführt. Diese tropft man zu einer Lösung von Tributylborat (22.9 g, 99.5 mmol) in wfr. THF (50 mL) bei einer Innentemperatur von unter –60 °C (Kühlung mit Aceton-Trockeneis-Kältebad). Nach beendeter Zugabe rührt man über Nacht und hydrolysiert durch langsames Zutropfen von 2 M HCl-Lösung (40 mL). Nach 30 min Rühren trennt man die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (60 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden erschöpfend mit 1 M NaOH-Lösung extrahiert (nach Ansäuern der NaOH-Lösung kein Niederschlag mehr). Man neutralisiert mit konz. HCl, filtriert den ausgefallenen Feststoff zügig ab, wäscht mit Wasser (2 x 30 mL) und trocknet im Exsikkator über CaCl<sub>2</sub>.

### 4-Methoxy-2-methylphenylboronsäure (42)



Ausbeute: 11.6 g (70 % d. Th.)

Hellbrauner Feststoff Smp.: 190–192 °C

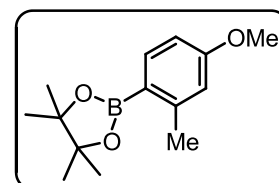
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.74 (bs s, 2 H, B(OH)<sub>2</sub>), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.66 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 159.98, 143.99, 135.45, 115.03, 109.83, 54.72 (OCH<sub>3</sub>), 22.42 (CH<sub>3</sub>) ppm.

### Versuch 2: Darstellung des Boronsäureesters 43

Eine Lösung von 4-Methoxy-2-methylphenylboronsäure (**42**, 14.3 g, 86.1 mmol) und Pinakol (15.3 g, 0.13 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL) wird mit MgSO<sub>4</sub> versetzt (104 g, 0.86 mol) und 16 h bei RT gerührt. Das MgSO<sub>4</sub> wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### 2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan (43)



Ausbeute: 20.0 g (94 % d. Th.)

Farbloses Öl

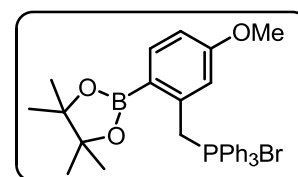
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.72$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H),  $6.70$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H),  $6.68$  (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1 H),  $3.79$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.52$  (s, 3 H,  $\text{Ar-CH}_3$ ),  $1.32$  (s, 12 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.73, 147.24, 137.86, 115.53, 110.14, 83.12$  ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ),  $54.98$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $24.89$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.41$  ( $\text{Ar-CH}_3$ ) ppm.

### Versuch 3: Darstellung des Phosphoniumsalzes 40

Das Methylaren **43** (17.3 g, 69.7 mmol) wird mit *N*-Bromsuccinimid (13.0 g, 73.0 mmol) und drei Spatelspitzen Azo-bis-(isobutyronitril) in  $\text{CCl}_4$  (300 mL) 6 h unter Rückfluss mit zusätzlicher Bestrahlung (Tageslichtlampe 300 W) erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen und saugt ab. Der Feststoff wird mit  $\text{CCl}_4$  (50 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließend wird der Rückstand in Toluol (400 mL) gelöst, mit Triphenylphosphan (20.0 g, 76.2 mmol) versetzt und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit *n*-Hexan (2 x 75 mL).

**(5-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)benzyl)triphenylphosphoniumbromid (40)**



Ausbeute: 34.9 g (85 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp: 247–248 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.83$ – $7.79$  (m, 3 H),  $7.69$  (m, 1 H),  $7.68$ – $7.62$  (m, 6 H),  $7.53$ – $7.48$  (m, 6 H),  $6.85$ – $6.81$  (m, 2 H),  $5.52$  (d,  $J_{P,H} = 15.1$  Hz, 2 H,  $\text{Ar-CH}_2$ ),  $3.55$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $1.07$  (s, 12 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.31$  (d,  $J_{P,C} = 3.7$  Hz),  $138.63$  (d,  $J_{P,C} = 2.9$  Hz),  $135.84$  (d,  $J_{P,C} = 8.8$  Hz),  $135.15$  (d,  $J_{P,C} = 2.9$  Hz),  $134.51$  (d,  $J_{P,C} = 9.5$  Hz),  $130.09$  (d,  $J_{P,C} = 12.5$  Hz),  $117.82$  (d,  $J_{P,C} = 85.8$  Hz),  $115.94$  (d,  $J_{P,C} = 5.1$  Hz),  $115.03$  (d,  $J_{P,C} = 3.7$  Hz),  $83.82$  ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ ),  $55.39$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $30.66$  (d,  $J_{P,C} = 45.5$  Hz,  $\text{Ar-CH}_2$ ),  $24.81$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

### Versuch 4: WITTIG-Reaktion des Aldehyds 41 mit dem Phosphoniumsalz 40

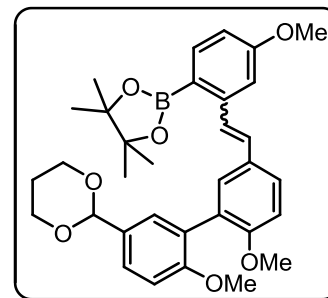
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **41** (5.58 g, 17.0 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **40** (12.0 g, 20.6 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Boronsäureester 44**

Ausbeute: 11.2 g (85 % d. Th.) (*E* / *Z* = 1.2:1.0)

Farbloser Feststoff Smp.: 145–146 °C

HR-MS: 558.2804  $C_{33}H_{39}BO_7$  berechnet: 558.2789

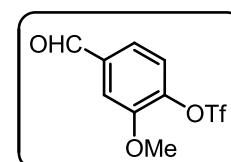


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.96 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 0.55 H, (*E*)-CH=CH), 7.75 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 0.55 H), 7.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 0.45 H), 7.50–7.38 (m, 2.55 H), 7.22 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 0.55 H), 7.19 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 0.45 H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 0.45 H), 7.07 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 0.45 H), 7.01 (d,  $J_{cis}$  = 12.3 Hz, 0.45 H, (*Z*)-CH=CH), 6.99 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 0.55 H, (*E*)-CH=CH), 6.95 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 0.55 H), 6.93 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 0.55 H), 6.89–6.87 (m, 1 H), 6.77 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 0.55 H), 6.72 (dd,  $J$  = 8.3, 2.5 Hz, 0.45 H), 6.71 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 0.45 H), 6.53 (d,  $J_{cis}$  = 12.3 Hz, 0.45 H, (*Z*)-CH=CH), 5.48 (s, 0.55 H, OCHO), 5.43 (s, 0.45 H, OCHO), 4.25–4.20 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.98–3.91 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 1.65 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 1.65 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 1.65 H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 1.35 H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 1.35 H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 1.35 H, OCH<sub>3</sub>), 2.19 (m, 1 H), 1.40 (m, 1 H), 1.33 (s, 6.60 H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 5.40 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.92, 161.19, 157.54, 157.47, 156.87, 156.15, 145.99, 145.89, 138.00, 137.76, 132.52, 131.36, 131.06, 130.91, 130.49, 130.24, 130.07, 129.62, 129.26, 129.24, 129.17, 128.94, 128.13, 127.80, 127.75, 127.69, 127.63, 127.29, 126.81, 126.33, 126.18, 113.59, 113.05, 112.36, 111.18, 110.74, 110.65, 110.58, 109.17, 101.61 (OCHO), 101.58 (OCHO), 67.34, 67.31, 55.90 (OCH<sub>3</sub>), 55.79 (OCH<sub>3</sub>), 55.74 (OCH<sub>3</sub>), 55.68 (OCH<sub>3</sub>), 55.09 (OCH<sub>3</sub>), 54.85 (OCH<sub>3</sub>), 25.79, 25.75, 24.92 (CH<sub>3</sub>), 24.86 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 5: Synthese des Vanillintriflats 115**

Vanillin (6.85 g, 45.0 mmol) und Pyridin (7.12 g, 90.0 mmol) werden in wfr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) gelöst. Bei 0 °C wird innerhalb von 1 h Trifluormethansulfonsäureanhydrid (16.9 g, 60.0 mmol) vorsichtig zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird über eine kurze  $\text{SiO}_2$ -Schicht filtriert (Eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**4-Formyl-2-methoxyphenyltrifluormethansulfonat (115)<sup>[102]</sup>**

Ausbeute: 11.7 g (91 % d. Th.)

Hellgelbes Öl

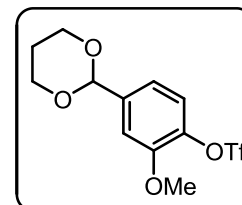
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.99 (s, 1 H, CHO), 7.57 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 7.52 (dd,  $J$  = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.42 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 190.39$  (CHO), 152.30, 142.79, 136.85, 124.13, 123.26, 118.74 (q,  $J_{\text{C,F}} = 320.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 111.85, 56.55 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm.

### Versuch 6: Acetalisierung des Vanillintriflats 115

Entsprechend **AAV1** wird der Aldehyd **115** (11.9 g, 41.9 mmol) als 1,3-Dioxolan geschützt.

#### 4-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenyltrifluormethansulfonat (**39**)



Ausbeute: 14.2 g (99 % d. Th.)

Farbloses Öl

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.22$  (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.08 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H, OCHO), 4.30–4.25 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.02–3.96 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.93 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.22 (m, 1 H), 1.47 (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 151.30, 140.11, 138.82, 122.17, 118.78$  (q,  $J_{\text{C,F}} = 320.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 118.71, 110.98, 100.37 (OCHO), 67.44 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.23 ( $\text{OCH}_3$ ), 25.66 ppm.

### Versuch 7: SUZUKI-Kupplung des Triflats **39** mit dem Boronsäureester **44** und anschließende katalytische Hydrierung

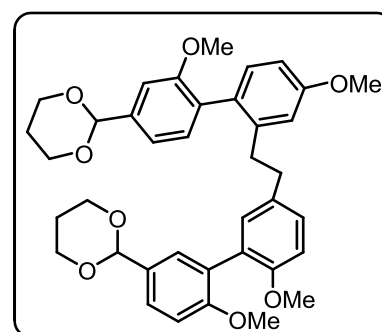
Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **44** (4.46 g, 8.00 mmol) mit dem Triflat **39** (3.66 g, 8.85 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird gemäß **AAV5** hydriert. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 2:1).

#### Bibenzyl **45**

Ausbeute: 4.16 g (83 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 626.2889  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_8$  berechnet: 626.2880



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.43$  (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H), 7.07 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 6.84 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1 H), 6.78 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 6.77 (dd,  $J = 9.0, 2.8$  Hz, 1 H), 6.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 5.50 (s, 1 H, OCHO), 5.48 (s, 1 H, OCHO), 4.33–4.22 (m, 4 H), 4.03–3.93 (m, 4 H), 3.78 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.75–2.64 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.31–2.14 (m, 2 H), 1.48–1.39 (m, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.79, 157.51, 156.85, 155.31, 141.89, 139.14, 133.73, 131.42, 131.39, 131.28, 130.88, 130.82, 130.58, 129.34, 128.28, 127.97, 127.56, 126.08, 118.16, 114.17, 111.27, 111.06, 110.74, 108.13, 101.67, 101.53, 67.39, 67.32, 55.86$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.84$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.45$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.13$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $36.05$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $35.69$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $25.80$  ppm.

### Versuch 8: Hydrolyse von 45

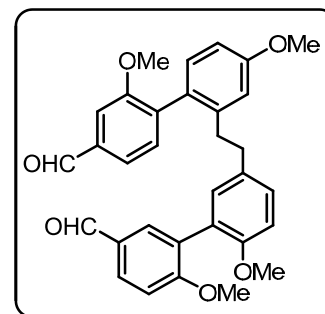
Entsprechend **AAV6** wird die Verbindung **45** (4.02 g, 6.41 mmol) hydrolysiert.

#### Bibenzylaldehyd 46

Ausbeute: 3.01 g (92 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 80–81 °C

HR-MS: 510.2055  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_6$  berechnet: 510.2042



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.96$  (s, 1 H, CHO),  $9.91$  (s, 1 H, CHO),  $7.86$  (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1 H),  $7.66$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H),  $7.46$  (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1 H),  $7.45$  (d,  $J = 1.3$  Hz, 1 H),  $7.25$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H),  $7.07$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H),  $7.05$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H),  $6.87$  (dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1 H),  $6.84$  (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H),  $6.83$  (dd,  $J = 8.0, 2.8$  Hz, 1 H),  $6.79$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H),  $6.73$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H),  $3.82$  (s, 6 H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ),  $3.82$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.71$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.84$ – $2.61$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.87$  (CHO),  $190.96$  (CHO),  $162.10, 159.35, 157.59, 155.26, 141.54, 137.45, 136.88, 133.65, 132.94, 132.16, 131.55, 131.16, 130.86, 129.59, 128.78, 128.74, 126.18, 124.07, 114.64, 111.30, 111.00, 110.82, 109.04, 55.94$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.80$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.71$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.20$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $36.30$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $36.04$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

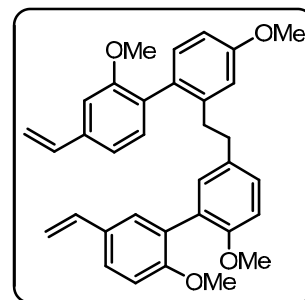
### Versuch 9: Überführung ins Diolefin 34

Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.14 g, 6.00 mmol) wird in wfr. THF (20 mL) suspendiert und mit einer Lösung von  $\text{KO}^t\text{-Bu}$  (20 % in THF, 3.34 g, 6.00 mol) versetzt. Man rührt die gelbe Suspension 15 min bei RT und tropft anschließend eine Lösung des Aldehyds **46** (510 mg, 1.00 mmol) in wfr. THF (15 mL) zu. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluss, kühlt im Eisbad ab und versetzt mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (30 mL). Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) gereinigt.

**Bibenzylidolefin 34**

Ausbeute: 460 mg (91 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 83–84 °C



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.35$  (dd,  $J = 8.4, 2.5$  Hz, 1 H),  $7.22$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H),  $7.08$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H),  $7.03$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H),  $7.01$  (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1 H),  $6.96$  (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H),  $6.90$  (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1 H),  $6.89$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H),  $6.84$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H),  $6.82$  (dd,  $J = 2.5$  Hz, 1 H),  $6.80$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H),  $6.79$  (dd,  $J = 8.3, 2.5$  Hz, 1 H),  $6.71$  (dd,  $J = 17.6, 11.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $6.67$  (dd,  $J = 17.6, 11.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $5.74$  (dd,  $J = 17.6, 1.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $5.60$  (dd,  $J = 17.6, 1.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $5.24$  (dd,  $J = 11.0, 1.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $5.12$  (dd,  $J = 11.0, 1.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $3.80$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.75$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.73$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.71$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.79$ – $2.66$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

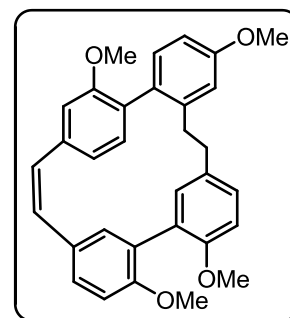
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.86, 156.99, 156.93, 155.27, 141.94, 138.04, 136.82, 136.37, 133.89, 131.66, 131.36, 131.26, 130.56, 130.12, 130.07, 129.21, 128.34, 128.11, 127.41, 126.55, 118.65, 114.39, 113.71, 111.57, 111.12, 111.02, 111.00, 108.19, 55.86$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.80$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.41$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.14$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $36.22$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $35.97$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**Versuch 10: Ringschlussmetathese von 34 mit dem GRUBBS II Katalysator**

Der GRUBBS II Katalysator (**38**, 15 mg,  $18.2 \mu\text{mol}$ ) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) unter ständigem Einleiten eines Argonstromes gelöst. Zu der refluxierenden Lösung des Katalysators (Ölbadtemperatur  $50^\circ\text{C}$ ) fügt man langsam eine Lösung des  $\alpha,\omega$ -Diolefins **34** (35 mg,  $71.1 \mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) mit einer Spritzenpumpe (2 mL/h) zu. Man fügt weiteren GRUBBS II Katalysator (**38**, 5 mg,  $6.1 \mu\text{mol}$ ) hinzu und erhitzt weiter unter Rückfluss bis man vollständigen Umsatz erhält. Die Umsatzkontrolle erfolgt mittels analytischer HPLC (YMC C18-Pro,  $\text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$  85:15, 1.3 mL/min, 275 nm,  $t_R$  (**34**) = 13.1 min,  $t_R$  (**32**) = 10.7 min). Man lässt auf RT abkühlen und trennt die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer ab. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Isoplagiochin C Trimethylether (32)**

Ausbeute: 27 mg (79 % d. Th.)



Spektroskopische Daten bekannt.<sup>[11],[86]</sup>

**Versuch 11: Ringschlussmetathese von 34 mit dem SCHROCK Katalysator**

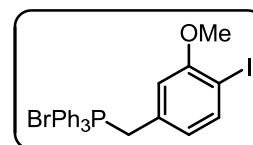
Zu einer Lösung des  $\alpha,\omega$ -Diolefins **34** (42 mg, 82.9  $\mu\text{mol}$ ) in wfr. Benzol<sup>[a]</sup> (15 mL) fügt man eine Lösung des SCHROCK Katalysators (**28**, 15 mg, 18.2  $\mu\text{mol}$ ) in wfr. Benzol<sup>[a]</sup> (0.5 mL) unter ständigem Einleiten eines Argonstroms. Man rührt die rotbraune Lösung 48 h bei RT, versetzt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) und filtriert über eine dünne  $\text{SiO}_2$ -Schicht. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt. Die Umsatzkontrolle erfolgt mittels HPLC (siehe Versuch 10).

Chromatographisch ist kein Cyclisierungsprodukt nachzuweisen.

<sup>[a]</sup> Wasserfreies Benzol wurde durch Einleiten eines Argonstroms entgast.

**Versuch 12: Darstellung des Phosphoniumsalzes 47<sup>[84]</sup>**

4-Iod-3-methoxybenzylalkohol<sup>[86]</sup> (6.10 g, 23.1 mmol) und Trimethylphosphoniumhydrobromid (8.32 g, 24.3 mmol) werden in MeCN (100 mL) gelöst und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer weitestgehend abdestilliert und der Rückstand mit Toluol (150 mL) versetzt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit *n*-Hexan (2 x 50 mL).

**(4-Iod-3-methoxybenzyl)triphenylphosphoniumbromid (47)<sup>[84]</sup>**

Ausbeute: 11.8 g (87 % d. Th.)

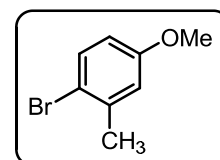
Farbloser Feststoff Smp.: 248–250 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.92–7.87 (m, 3 H), 7.75–7.66 (m, 12 H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.9, 0.8 Hz, 1 H), 6.52 (m, 1 H), 6.47 (m, 1 H), 5.12 (d,  $J_{P,H}$  = 15.6 Hz, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.46 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 157.7 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 139.20 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 135.06 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 134.11 (d,  $J_{P,C}$  = 9.5 Hz), 129.97 (d,  $J_{P,C}$  = 12.5 Hz), 129.46 (d,  $J_{P,C}$  = 8.8 Hz), 124.82 (d,  $J_{P,C}$  = 5.9 Hz), 117.49 (d,  $J_{P,C}$  = 85.3 Hz), 113.94 (d,  $J_{P,C}$  = 5.9 Hz), 86.13 (d,  $J_{P,C}$  = 5.1 Hz, C-I), 55.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 28.72 (d,  $J_{P,C}$  = 47.0 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Versuch 13: Bromierung von 3-Methylanisol<sup>[82]</sup>**

Man löst 3-Methylanisol (19.3 g, 0.16 mol) und *N*-Bromsuccinimid (31.1 g, 0.18 mmol) in Acetonitril (400 mL) und rührt über Nacht. Das Acetonitril wird unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand in  $\text{CCl}_4$  (150 mL) aufgenommen. Das ausgefallene Succinimid wird abfiltriert und mit  $\text{CCl}_4$  (50 mL) gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand unter reduziertem Druck destilliert (Sdp. 119–121 °C, 10 mbar).

**4-Brom-3-Methylanisol (49)**<sup>[82]</sup>

Ausbeute: 27.5 g (86 % d. Th.)

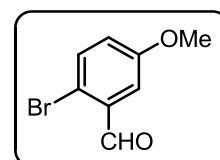
Farbloses Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 6.61 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.76, 138.78, 132.77, 116.46, 115.38, 112.90, 55.37 (OCH<sub>3</sub>), 23.12 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 14: Oxidation des 4-Brom-3-methylanisols (49)**<sup>[83]</sup>

Zu einer Lösung von 4-Brom-3-methylanisol (**49**, 20.1 g, 0.10 mol) in CCl<sub>4</sub> (150 mL) fügt man zwei Spatelspitzen Azo-bis-(isobutyronitril) und *N*-Bromsuccinimid (35.6 g, 0.20 mol) hinzu. Es wird 6 h unter Rückfluss mit zusätzlicher Bestrahlung (Tageslichtlampe 300 W) erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, filtriert ab und spült mit CCl<sub>4</sub> (50 mL) nach. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit Wasser (200 mL) und CaCO<sub>3</sub> (43 g, 0.43 mol) versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man fügt EtOAc (200 mL) hinzu und tropft unter starkem Rühren 6 M HCl-Lösung zu, bis sich der Feststoff vollständig gelöst hat. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (3 x 100 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Hexan 1:1).

**2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (50)**<sup>[83]</sup>

Ausbeute: 15.5 g (72 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 75–76 °C

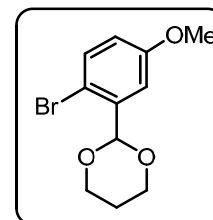
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.29 (s, 1 H, CHO), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.69 (CHO), 159.25, 134.54, 133.96, 123.04, 117.92, 112.71, 55.71 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 15: Acetalisierung des 2-Brom-5-methoxybenzaldehyds (50)**

Entsprechend **AAV1** wird der 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (**50**, 15.5 g, 72.1 mmol) als 1,3-Dioxolan geschützt.



**2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (51)**

Ausbeute: 18.3 g (93 % d. Th.)

Farbloses Öl

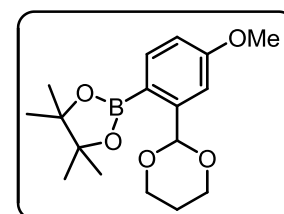
HR-MS: 272.0070  $C_{34}H_{34}O_4$  berechnet: 272.0048

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.40 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 5.71 (s, 1 H, OCHO), 4.26 (m, 2 H,  $OCH_2$ ), 4.02 (m, 2 H,  $OCH_2$ ), 3.80 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.25 (m, 1 H), 1.45 (m, 1 H) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 159.14, 138.26, 133.22, 117.14, 112.72, 112.60, 100.83 (OCHO), 67.57 ( $OCH_2$ ), 55.53 ( $OCH_3$ ), 25.68 ppm.

**Versuch 16: Darstellung des Boronsäureesters 48**

Zu einer Lösung des Bromids **51** (8.50 g, 31.1 mmol) in wfr. THF (80 mL) tropft man bei  $-78$  °C man eine Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 16.2 mL, 40.4 mmol) und rührt 1 h bei dieser Temperatur. Man fügt Trimethylborat (7.41 g, 71.3 mmol) bei  $-78$  °C hinzu und lässt das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen. Man hydrolysiert durch Zugabe von ges.  $KH_2PO_4$ -Lösung (50 mL) und extrahiert mit  $CH_2Cl_2$  (1 x 80 mL, 2 x 40 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Pinakol (7.35 g, 62.2 mmol) und  $MgSO_4$  (37.3 g, 0.31 mol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Man filtriert ab, spült mit  $CH_2Cl_2$  (50 mL) nach und engt am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie ( $SiO_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 4:1).

**2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan (48)**

Ausbeute: 6.94 g (70 % d. Th.)

Farblose Kristalle Smp.: 61–62 °C

HR-MS: 320.1722  $C_{17}H_{25}BO_5$  berechnet: 320.1795

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.69 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 6.83 (dd,  $J$  = 8.3, 2.8 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H, OCHO), 4.23 (m, 2 H,  $OCH_2$ ), 4.02 (s, 2 H,  $OCH_2$ ), 3.83 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.22 (m, 1 H), 1.41 (m, 1 H), 1.34 (s, 12 H,  $CH_3$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 161.85, 146.21, 137.09, 114.10, 110.00, 100.18 (OCHO), 83.33 ( $OC(CH_3)_2$ ), 67.42 ( $OCH_2$ ), 55.18 ( $OCH_3$ ), 25.93, 24.92 ( $CH_3$ ) ppm.

**Versuch 17: WITTIG-Reaktion des Aldehyds 41 mit dem Phosphoniumsalz 47**

Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **41** (3.65 g, 11.1 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **47** (8.50 g, 14.4 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Stilben 52**

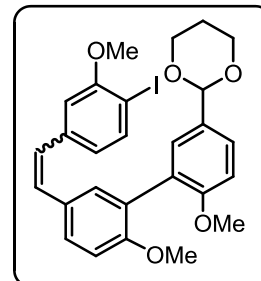
Ausbeute: 5.50 g (92 % d. Th.) (*E/Z* = 1.0:1.0)

Farbloser Feststoff Smp.: 84–85 °C

HR-MS: 558.0906 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>IO<sub>5</sub> berechnet: 558.0903

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70–7.64 (m, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5 H), 7.54 (m, 0.5 H), 7.48–7.40 (m, 3 H), 7.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.5 H), 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.5 H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 0.5 H), 7.08 (d, *J*<sub>cis</sub> = 16.3 Hz, 0.5 H, (*E*)-CH=CH), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.5 H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.5 H), 6.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.5 H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.5 H), 6.90 (d, *J*<sub>trans</sub> = 16.3 Hz, 0.5 H, (*E*)-CH=CH), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 0.5 H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.5 H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5 H), 6.67 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 0.5 H), 6.58 (d, *J*<sub>cis</sub> = 12.0 Hz, 0.5 H, (*Z*)-CH=CH), 6.40 (d, *J*<sub>cis</sub> = 12.0 Hz, 0.5 H, (*Z*)-CH=CH), 5.50 (s, 0.5 H, OCHO), 5.47 (s, 0.5 H, OCHO), 4.27–4.23 (m, 2 H), 4.02–3.94 (m, 2 H), 3.91 (s, 1.5 H), 3.76 (s, 1.5 H), 3.75 (s, 1.5 H), 3.72 (s, 1.5 H), 3.70 (s, 1.5 H), 3.67 (s, 1.5 H), 2.25–2.16 (m, 1 H), 1.45–1.39 (m, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.19, 157.63, 157.51, 157.38, 157.23, 156.53, 139.60, 139.35, 139.14, 138.99, 132.11, 132.02, 132.01, 131.94, 131.92, 130.98, 130.91, 130.85, 129.37, 129.24, 129.15, 129.13, 129.04, 128.96, 128.55, 128.43, 128.32, 127.89, 127.79, 127.51, 127.34, 127.31, 126.54, 126.36, 125.60, 123.38, 120.49, 111.41, 111.01, 110.68, 110.67, 110.63, 108.49, 101.56, 101.48, 83.89 (C–I), 83.86 (C–I), 67.36, 67.34, 56.23 (OCH<sub>3</sub>), 56.01 (OCH<sub>3</sub>), 55.87 (OCH<sub>3</sub>), 55.77 (OCH<sub>3</sub>), 55.75 (OCH<sub>3</sub>), 55.67 (OCH<sub>3</sub>), 25.78, 25.75 ppm.

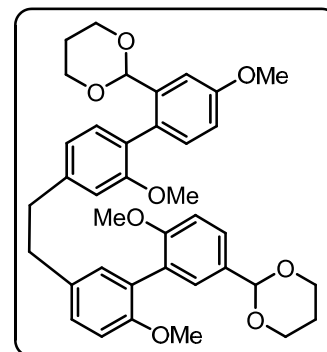
**Versuch 18: SUZUKI-Kupplung des Boronsäureesters 48 mit dem Iodid 52 und anschließende katalytische Hydrierung**

Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **48** (1.50 g, 4.68 mmol) mit dem Iodid **52** (1.65 g, 2.95 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 2:1). Das erhaltene Stilben wird gemäß **AAV5** hydriert. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 2:1 → 1:1).

**Bibenzyl 53**

Ausbeute: 1.41 g (76 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 626.2884  $C_{38}H_{42}O_8$  berechnet: 626.2880

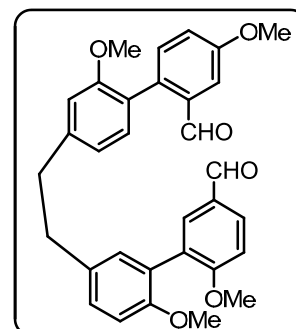
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44$  (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1 H),  $7.34$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H),  $7.29$  (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H),  $7.15$  (dd,  $J = 8.4, 2.3$  Hz, 1 H),  $7.13$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H),  $7.13$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H),  $7.11$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H),  $6.95$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H),  $6.91$  (dd,  $J = 8.5, 2.8$  Hz, 1 H),  $6.87$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H),  $6.84$  (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1 H),  $6.74$  (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H),  $5.48$  (s, 1 H, OCHO),  $5.21$  (s, 1 H, OCHO),  $4.23$  (m, 2 H),  $4.20$ – $4.05$  (br m, 2 H),  $3.96$  (m, 2 H),  $3.86$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.77$ – $3.64$  (br m, 2 H),  $3.76$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.72$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.70$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.98$ – $2.93$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $2.26$ – $2.12$  (m, 2 H),  $1.42$  (m, 1 H),  $1.30$  (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.98, 157.55, 156.66, 155.55, 142.77, 138.06, 133.50, 131.82, 131.71, 131.49, 131.01, 129.41, 129.19, 128.42, 127.97, 127.89, 126.30, 120.21, 115.32, 111.17, 111.01, 110.79, 110.28, 101.63$  (OCHO),  $100.27$  (OCHO),  $67.36, 67.26, 55.90$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.86$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.44$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.33$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $38.30$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $37.08$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $25.80, 25.75$  ppm.

**Versuch 19: Entschützung von 53**Entsprechend AAV6 wird die Verbindung **53** (1.10 g, 1.76 mmol) hydrolysiert.**Bibenzylaldehyd 54**

Ausbeute: 870 mg (97 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 510.2040  $C_{32}H_{30}O_6$  berechnet: 510.2042

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.90$  (s, 1 H, CHO),  $9.71$  (s, 1 H, CHO),  $7.88$  (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1 H),  $7.77$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H),  $7.48$  (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H),  $7.26$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H),  $7.19$  (dd,  $J = 8.5, 2.8$  Hz, 1 H),  $7.18$  (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 1 H),  $7.17$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H),  $7.08$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H),  $7.07$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H),  $6.92$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H),  $6.91$  (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1 H),  $6.73$  (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H),  $3.89$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.86$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.76$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.68$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.02$ – $2.93$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 192.63$  (CHO),  $190.99$  (CHO),  $162.21, 159.06, 156.49, 155.44, 143.88, 134.87, 134.70, 133.43, 133.10, 132.54, 131.51, 131.47, 131.33, 129.62, 129.10, 128.82,$

126.38, 124.12, 121.23, 121.02, 111.09, 111.07, 110.89, 109.39, 56.00 (OCH<sub>3</sub>), 55.86 (OCH<sub>3</sub>), 55.56 (OCH<sub>3</sub>), 55.33 (OCH<sub>3</sub>), 38.27 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.98 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

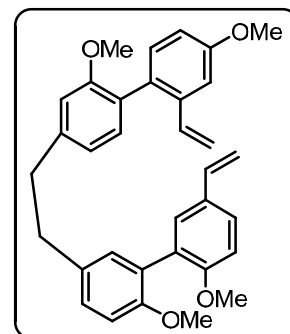
### Versuch 20: Überführung in Diolefin 35

Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.37 g, 6.63 mmol) wird in wfr. THF (25 mL) suspendiert und mit einer Lösung von KO<sup>t</sup>-Bu (20 % in THF, 3.71 g, 6.61 mmol) versetzt. Man rührt die gelbe Suspension 15 min bei RT und tropft anschließend eine Lösung des Aldehyds **54** (600 mg, 1.18 mmol) in wfr. THF (15 mL) zu. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluss, kühlt im Eisbad ab und versetzt mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (30 mL). Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt.

### Bibenzylidiolefin 35

Ausbeute: 526 mg (88 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp: 75–76 °C



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.04 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 6.68 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.50 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.63 (dd, *J* = 17.6, 1.3 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.61 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.12 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.09 (dd, *J* = 11.1, 1.3 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.96 (br s, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.83, 156.99, 156.78, 155.49, 142.77, 137.51, 136.34, 135.91, 133.60, 131.79, 131.73, 131.46, 130.37, 130.19, 129.23, 128.53, 128.13, 127.67, 127.03, 126.64, 120.38, 113.82, 113.39, 111.67, 111.30, 111.12, 111.09, 109.72, 55.92 (OCH<sub>3</sub>), 55.87 (OCH<sub>3</sub>), 55.47 (OCH<sub>3</sub>), 55.27 (OCH<sub>3</sub>), 38.29 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.08 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

### Versuch 21: Ringschlussmetathese von **35** mit dem GRUBBS II Katalysator

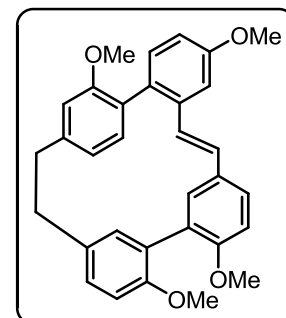
Der GRUBBS II Katalysator (**38**, 15 mg, 18.2  $\mu\text{mol}$ ) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) unter ständigem Einleiten eines Argonstroms gelöst. Zu der refluxierenden Lösung des Katalysators (Ölbadtemperatur 50 °C) fügt man langsam eine Lösung des  $\alpha,\omega$ -Diolefins **35** (40 mg, 79.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) mit einer Spritzenpumpe (2 mL/h) zu. Man fügt weiteren GRUBBS II Katalysator (**38**, 5 mg, 6.1  $\mu\text{mol}$ ) hinzu und erhitzt weiter unter Rückfluss bis man vollständigen Umsatz erhält. Die Umsatzkontrolle erfolgt mittels analytischer HPLC (YMC C18-Pro, MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$  85:15, 1.3 mL/min, 275 nm,  $t_R$  (**35**) = 19.1 min,  $t_R$  (**36**) = 12.4 min). Man lässt auf RT abkühlen und trennt die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer ab. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### **E-Dehydroisoplogochin D Tetramethylether (36)**

Ausbeute: 31 mg (82 % d. Th.)

Farbloser Feststoff. Smp.: 125–126 °C

HR-MS: 478.2166  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_4$  berechnet: 478.2144

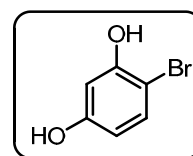


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.28–7.19 (m, 3.5 H), 7.16–7.13 (m, 1.5 H), 7.02 (m, 0.5 H), 6.97 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 1 H, CH=CH), 6.95–6.84 (m, 4 H), 6.81 (m, 1 H), 6.68 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 0.5 H, CH=CH), 6.61 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 0.5 H, CH=CH), 6.48 (m, 1 H), 6.37 (m, 0.5 H), 6.22 (m, 0.5 H), 3.88 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 + 3.82 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 + 3.43 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.28 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.11 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.85 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.59 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.12, 159.03, 157.62, 157.10, 156.83, 156.81, 155.45, 142.45, 142.14, 137.35, 137.15, 134.87, 134.61, 133.43, 133.33, 133.29, 133.10, 132.93, 132.78, 132.67, 132.57, 132.31, 131.70, 131.38, 131.32, 130.94, 130.09, 128.88, 128.83, 128.79, 127.81, 127.75, 127.60, 127.58, 126.84, 126.66, 125.49, 125.28, 122.56, 120.59, 113.07, 113.03, 112.92, 111.59, 111.44, 111.08, 110.77, 110.59, 108.57, 108.53, 55.94 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.89 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.83 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.74 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.47 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.28 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.42 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.15 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 38.94 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 37.03 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 36.65 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

### Versuch 22: Bromierung von Resorcin

Man tropft innerhalb von 2 h eine Lösung von *N*-Bromsuccinimid (26.7 g, 0.15 mol) in DMF (300 mL) zu einer gekühlten Lösung von Resorcin (16.5 g, 0.15 mol) in DMF (400 mL) bei 0 °C und rührt das Gemisch 16 h anschließend bei RT. Man fügt Eiswasser (500 mL) hinzu und extrahiert mit  $\text{Et}_2\text{O}$  /  $\text{EtOAc}$  1:1 (5 x 250 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 x 200 mL) und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (2 x 200 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / *n*-Hexan 1:1  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**4-Bromresorcin (57)**<sup>[103]</sup>

Ausbeute: 19.9 g (70 % d. Th.)

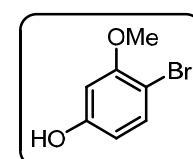
Farbloser Feststoff Smp.: 97–99 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.34 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 5.52 (br s, 1 H, OH), 5.24 (br s, 1 H, OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.57, 153.04, 132.23, 109.48, 103.44, 101.01 ppm.

**Versuch 23: Darstellung des 4-Brom-3-methoxyphenols (59)**<sup>[104]</sup>

Zu einer Lösung von 4-Bromresorcin (**57**, 6.36 g, 33.7 mmol) in Aceton (450 mL) fügt man K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40.0 g, 0.29 mol) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (6.41 g, 33.6 mmol) und erhitzt das Gemisch 14 h unter Rückfluss. Man gibt Methyljodid (5.60 mL, 12.7 g, 89.6 mmol) hinzu und erhitzt das Gemisch weitere 16 h unter Rückfluss. Man lässt das Gemisch auf RT abkühlen, gibt Et<sub>2</sub>O (200 mL) zu, filtriert über ein dünnes Bett Celite und spült mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) nach. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt, der Rückstand mit KOH (21.0 g, 0.37 mol) in EtOH / Wasser 1:1 (700 mL) gelöst und 2 h bei 100°C gerührt. Anschließend wird das Gemisch bis zur Hälfte des Volumens eingengt und mit Eisessig neutralisiert. Man extrahiert mit Et<sub>2</sub>O (4 x 150 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 x 200 mL) und extrahiert mit 3 %iger KOH-Lösung (4 x 150 mL). Nach Ansäuern mit 6 M Salzsäure extrahiert man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x mit 150 mL), wäscht mit ges. NaCl-Lösung (2 x 100 mL), trocknet über MgSO<sub>4</sub> und trennt die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer ab.

**4-Brom-3-methoxyphenol (59)**

Ausbeute: 4.90 g (71 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 63–64 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.33 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 5.17 (br s, 1 H, OH), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

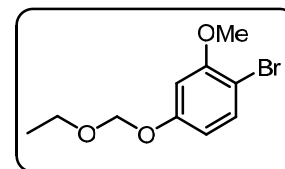
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.73, 156.15, 133.37, 108.61, 102.27, 100.56, 56.20 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 24: Schützung der Phenolgruppe des 4-Brom-3-methoxyphenols (59)**

4-Brom-3-methoxyphenol (**59**, 9.32 g, 45.8 mmol) wird in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 mL) gelöst. Nach der Zugabe von Ethoxymethylchlorid (6.51 g, 6.39 mL, 68.9 mmol) und Diisopropylethylamin

(11.8 g, 91.0 mmol) wird das Gemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, versetzt mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (75 mL), trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) gereinigt.

#### 4-Brom-3-methoxyphenylethoxymethylether (56)



Ausbeute: 10.9 g (91 % d. Th.)

Farbloses Öl

HR-MS: 260.0044  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$  berechnet: 260.0048

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H),  $6.63$  (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H),  $6.57$  (dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 1 H),  $5.20$  (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ),  $3.86$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.72$  (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ),  $1.22$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.04, 156.56, 133.20, 108.96, 103.50, 101.63, 93.35$  ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ),  $64.38$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $56.17$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $15.12$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

#### Versuch 25: Suzuki-Kupplung des Bromids 56 mit dem Boronsäureester 44

Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **44** (3.80 g, 6.80 mmol) mit dem Bromid **56** (2.31 g, 8.85 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird gemäß **AAV5** hydriert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  10:1).

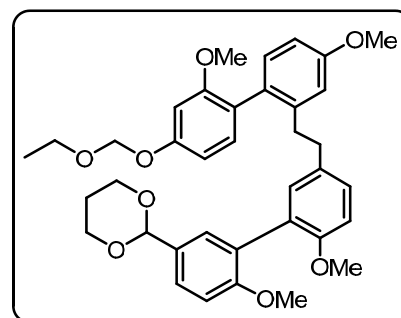
#### Bibenzyl 60

Ausbeute: 3.00 g (72 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 62–63 °C

HR-MS: 614.2882  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_8$  berechnet: 614.2880

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41$  (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1 H),  $7.27$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H),  $7.06$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H),  $6.99$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H),  $6.90$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H),  $6.88$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H),  $6.86$  (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 1 H),  $6.81$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H),  $6.77$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H),  $6.76$  (dd,  $J = 8.3, 2.5$  Hz, 1 H),  $6.66$  (dd,  $J = 7.8, 2.3$  Hz, 1 H),  $6.64$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H),  $5.46$  (s, 1 H),  $5.19$  (s, 2 H),  $4.21$  (m, 2 H),  $3.93$  (m, 2 H),  $3.77$  (s, 3 H),  $3.74$  (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H),  $3.70$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.70$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.65$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.75$ – $2.64$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $2.26$ – $2.16$  (m, 1 H),  $1.37$  (m, 1 H),  $1.23$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H) ppm.



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.75, 157.98, 157.67, 157.44, 155.31, 142.23, 133.86, 131.84, 131.55, 131.33, 130.96, 130.53, 129.25, 128.19, 127.89, 127.62, 126.16, 123.87, 114.21, 111.14, 110.95, 110.65, 107.12, 101.57, 100.12, 93.36, 67.27, 64.19, 55.75$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.74$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.37$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.07$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $36.22$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $36.06$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $25.78, 15.16$  ppm.

### Versuch 26: Entschützung von 60

Entsprechend **AAV6** wird die Verbindung **60** (3.00 g, 4.77 mmol) hydrolysiert.

### Bibenzylaldehyd 61

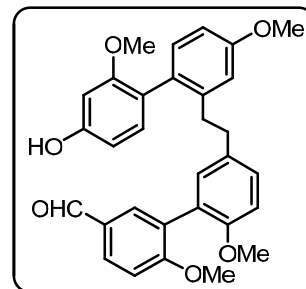
Ausbeute: 2.30 g (96 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 100–101 °C

HR-MS: 498.2028  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_6$  berechnet: 498.2042

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.91$  (s, 1 H, CHO), 7.85 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1 H), 7.74 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.96 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1 H), 6.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.86 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.79 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1 H), 6.72 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 6.51 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 6.46 (dd,  $J = 8.0, 2.3$  Hz, 1 H), 6.21 (br s, 1 H, OH), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.80–2.58 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 192.05$  (CHO), 162.66, 158.71, 157.88, 156.62, 155.24, 142.29, 134.48, 133.24, 131.93, 131.84, 131.66, 131.13, 130.74, 129.49, 129.43, 128.88, 126.19, 122.36, 114.43, 111.00, 110.90, 110.59, 107.01, 99.20, 55.97 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.83 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.47 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.18 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.52 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 36.41 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.



### Versuch 27: Überführung ins Olefin 62

Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.06 g, 5.77 mmol) wird in wfr. THF (50 mL) suspendiert und mit einer Lösung von  $\text{KO}t\text{-Bu}$  (20 % in THF, 3.23 g, 5.77 mol) versetzt. Man rührt die gelbe Suspension 15 min bei RT und tropft anschließend eine Lösung des Aldehyds **61** (1.15 g, 2.31 mmol) in wfr. THF (25 mL) zu. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss, kühlt im Eisbad ab und versetzt mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (40 mL). Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{EtOAc}$  6:1) gereinigt.

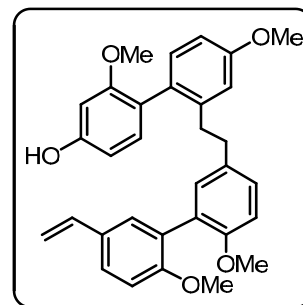


**Bibenzylolefin 62**

Ausbeute: 1.02 g (89 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 496.2227  $C_{32}H_{32}O_5$  berechnet: 496.2250



$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.33 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.91 (dd,  $J$  = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 6.84 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 6.81 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.77 (dd,  $J$  = 8.3, 2.8 Hz, 1 H), 6.68 (dd,  $J$  = 17.6, 10.8 Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 6.43 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 6.37 (dd,  $J$  = 8.0, 2.3 Hz, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 5.62 (dd,  $J$  = 17.6, 1.0 Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 5.13 (dd,  $J$  = 10.8, 1.0 Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 3.78 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.72 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.69 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.64 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.75–2.64 (m, 4 H,  $CH_2CH_2$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 158.65, 157.85, 156.95, 156.45, 155.24, 142.27, 136.39, 134.13, 131.95, 131.68, 131.37, 130.71, 130.12, 129.21, 128.38, 128.18, 127.46, 126.62, 122.45, 114.38, 111.65, 111.14, 111.10, 111.08, 106.81, 98.96, 55.91 ( $OCH_3$ ), 55.82 ( $OCH_3$ ), 55.36 ( $OCH_3$ ), 55.15 ( $OCH_3$ ), 36.28 ( $CH_2CH_2$ ), 36.14 ( $CH_2CH_2$ ) ppm.

**Versuch 28: Bildung des Triflats 55**

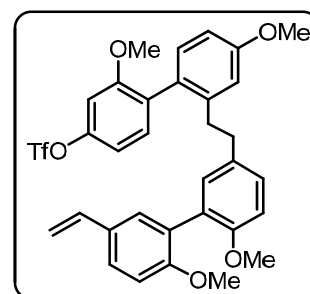
Das Phenol **62** (800 mg, 1.61 mmol) und Diisopropylethylamin (2.08 g, 2.74 mL, 16.1 mmol) werden in wfr.  $CH_2Cl_2$  (150 mL) gelöst. Bei 0 °C wird innerhalb von 1 h Trifluormethansulfonsäureanhydrid (680 mg, 2.42 mmol) vorsichtig zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch durch eine kurze  $SiO_2$ -Schicht filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$  / *n*-Hexan 1:1) gereinigt.

**Triflat 55**

Ausbeute: 902 mg (89 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 628.1741  $C_{33}H_{31}F_3O_7S$  berechnet: 628.1743



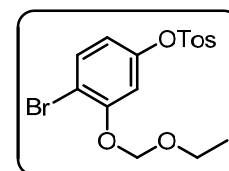
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.35 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 6.84 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 6.82–6.78 (m, 5 H), 6.67 (dd,  $J$  = 17.6, 10.8 Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 5.60 (dd,  $J$  = 17.6, 1.0 Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 5.13 (dd,  $J$  = 17.6, 1.0 Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 3.81 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.75 (s, 6 H, 2 x  $OCH_3$ ), 3.72 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.83–2.54 (m, 4 H,  $CH_2CH_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.36, 158.00, 156.99, 155.45, 149.35, 141.85, 136.37, 133.44, 132.44, 131.33, 131.19, 130.88, 130.17, 129.13, 128.99, 128.37, 128.13, 127.53, 126.66, 118.85$  (q,  $J_{\text{C,F}} = 320.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ),  $114.60, 112.70, 111.57, 111.35, 111.15, 111.06, 104.39, 55.85$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.78$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.74$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.12$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $36.43$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $36.05$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

### Versuch 29: Tosylierung und Veretherung des 4-Bromresorcins (57)

Zu einer Lösung von 4-Bromresorcins (**57**, 5.87 g, 31.1 mmol) in Aceton (400 mL) fügt man  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15.0 g, 0.11 mol) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (5.90 g, 30.9 mmol) und erhitzt das Gemisch 14 h unter Rückfluss. Dann gibt man Ethoxymethylchlorid (5.50 mL, 5.60 g, 59.3 mmol) hinzu und erhitzt das Gemisch weitere 6 h unter Rückfluss. Man lässt das Gemisch auf RT abkühlen und filtriert über eine dünne  $\text{SiO}_2$ -Schicht (Eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 6:1) gereinigt.

### 2-Brom-tosyl-phenylethoxymethylether (65)



Ausbeute: 9.05 g (73 % d. Th.)

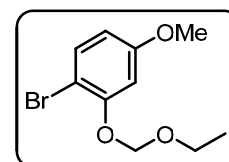
Farbloses Öl

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.72$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H),  $7.44$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H),  $7.32$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H),  $6.83$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H),  $6.56$  (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1 H),  $5.15$  (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ),  $3.70$  (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ),  $2.45$  (s, 3 H, Ar- $\text{CH}_3$ ),  $1.18$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.50, 149.37, 145.53, 133.33, 132.21, 129.83, 128.60, 116.59, 110.96, 110.77, 93.89$  ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ),  $64.81$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $21.71$  (Ar- $\text{CH}_3$ ),  $14.98$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

### Versuch 30: Darstellung des 2-Brom-5-methoxy-phenylethoxymethylethers (66)

Das Tosylat **65** (8.83 g, 22.0 mmol) wird mit KOH (7.08 g, 0.13 mol) in EtOH (380 mL) und Wasser (50 mL) gelöst und 2 h bei 100 °C gerührt. Man engt das Reaktionsgemisch ein, lässt abkühlen und versetzt bei 0 °C mit  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -Lösung (100 mL). Man extrahiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 mL) und engt ein. Der Rückstand wird in Aceton (200 mL) gelöst. Man versetzt mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16.9 g, 0.12 mol) und Methyljodid (9.37 g, 66.0 mmol) und erhitzt 3 h unter Rückfluss. Man lässt auf RT abkühlen, filtriert ab und engt das Filtrat unter reduziertem Druck ein. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 8:1) gereinigt.

**2-Brom-5-methoxy-phenylethoxymethylether (66)**

Ausbeute: 5.40 g (94 % d. Th.)

Farbloses Öl

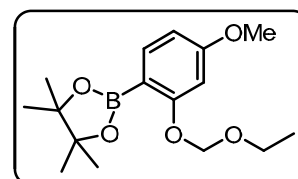
HR-MS: 260.0005  $C_{10}H_{13}BrO_3$  berechnet: 260.0048

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.40 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 6.78 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 6.46 (dd,  $J$  = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H,  $OCH_2O$ ), 3.78 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.78 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H,  $OCH_2$ ), 1.23 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H,  $CH_3$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 160.04, 156.64, 133.11, 108.10, 103.49, 103.39, 93.91 ( $OCH_2O$ ), 64.66 ( $OCH_2$ ), 55.56 ( $OCH_3$ ), 15.08 ( $CH_3$ ) ppm.

**Versuch 31: Darstellung des Boronsäureesters 64**

Zu einer Lösung des Bromids **66** (3.45 g, 13.2 mmol) in wfr. THF (70 mL) tropft man bei  $-78$  °C eine Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 5.80 mL, 14.5 mmol) und rührt 30 min bei dieser Temperatur. Man fügt Trimethylborat (16.4 g, 15.8 mmol) bei  $-78$  °C hinzu und lässt das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen. Man hydrolysiert durch Zugabe von ges.  $KH_2PO_4$ -Lösung (50 mL) und extrahiert mit  $Et_2O$  (1 x 80 mL, 2 x 40 mL). Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 mL), trocknet über  $MgSO_4$  und engt am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in  $CH_2Cl_2$  (80 mL) gelöst mit Pinakol (2.50 g, 21.2 mmol) und  $MgSO_4$  (12.0 g, 0.10 mol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Nach Abfiltrieren wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie ( $SiO_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 8:1) gereinigt.

**2-(2-(Ethoxymethoxy)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan (64)**

Ausbeute: 2.14 g (53 % d. Th.)

Farbloses Öl

HR-MS: 308.1772  $C_{16}H_{25}BO_5$  berechnet: 308.1795

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.64 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.60 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 6.56 (dd,  $J$  = 8.3, 2.2 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H,  $OCH_2O$ ), 3.80 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.78 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H,  $OCH_2$ ), 1.32 (s, 12 H,  $CH_3$ ), 1.23 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H,  $CH_2CH_3$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 163.72, 163.37, 138.09, 107.02, 102.54, 94.11 ( $OCH_2O$ ), 83.14 ( $OC(CH_3)_2$ ), 64.25 ( $OCH_2$ ), 55.24 ( $OCH_3$ ), 24.84 ( $CH_3$ ), 15.12 ( $CH_2CH_3$ ) ppm.

### Versuch 32: SUZUKI-Kupplung des Iodids **52** mit dem Boronsäureester **64** gefolgt von katalytischer Hydrierung und saurer Hydrolyse

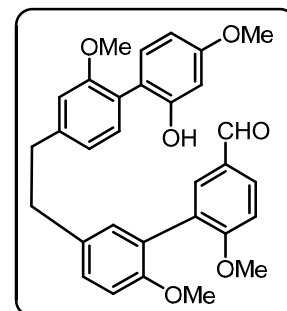
Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **64** (2.24 g, 7.26 mmol) mit dem Iodid **52** (3.12 g, 5.59 mmol) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 2:1). Das erhaltene Stilben wird gemäß **AAV5** hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert.

#### Bibenzyl **68**

Ausbeute: 2.19 g (79 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 120–121 °C

HR-MS: 498.2025  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_6$  berechnet: 498.2042



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.89 (s, 1 H, CHO), 7.88 (dd,  $J$  = 8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.77 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.14 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 6.91 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 6.59–6.57 (m, 2 H), 6.46 (br s, 1 H, OH), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.01–2.90 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 191.04 (CHO), 162.20, 160.70, 155.42, 155.22, 154.76, 143.02, 133.41, 133.12, 132.20, 131.80, 131.49, 131.31, 129.60, 129.07, 128.78, 126.35, 124.54, 122.32, 118.65, 112.05, 111.09, 110.88, 107.43, 102.58, 56.18 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.98 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.84 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.34 ( $\text{OCH}_3$ ), 38.02 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 36.92 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

#### Versuch 33: Überführung ins Olefin **69**

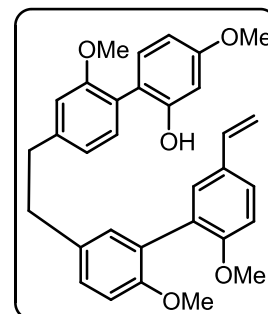
Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.33 g, 6.53 mmol) wird in wfr. THF (50 mL) suspendiert und mit einer Lösung von  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (20 % in THF, 3.66 g, 6.53 mol) versetzt. Man rührt die gelbe Suspension 15 min bei RT und tropft anschließend eine Lösung des Aldehyds **68** (1.30 g, 2.61 mmol) in wfr. THF (25 mL) zu. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss, kühlt im Eisbad ab und versetzt mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (40 mL). Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$  / EtOAc 6:1) gereinigt.

**Bibenzylolefin 69**

Ausbeute: 960 mg (74 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 496.2245  $C_{32}H_{32}O_5$  berechnet: 496.2250



$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.37 (dd,  $J$  = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.17–7.13 (m, 2 H), 7.10 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (dd,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 6.92 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 6.79 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H), 6.67 (dd,  $J$  = 17.6, 10.8 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 6.59–6.57 (m, 2 H), 6.44 (br s, 1 H, OH), 5.61 (dd,  $J$  = 17.6, 1.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.12 (dd,  $J$  = 10.8, 1.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.01–2.91 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 160.69, 156.96, 155.53, 155.19, 154.78, 143.16, 136.31, 133.27, 132.19, 131.83, 131.46, 130.19, 129.19, 128.54, 128.06, 127.70, 126.66, 124.47, 122.35, 118.68, 112.06, 111.68, 111.11, 107.44, 102.55, 56.17 (OCH<sub>3</sub>), 55.90 (OCH<sub>3</sub>), 55.87 (OCH<sub>3</sub>), 55.34 (OCH<sub>3</sub>), 38.00 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.95 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**Versuch 34: Bildung des Triflats 63**

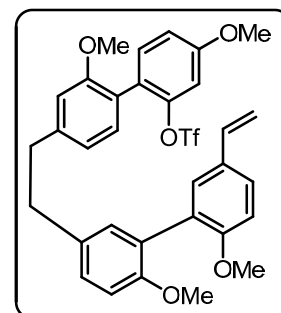
Das Phenol **69** (810 mg, 1.63 mmol) und Diisopropylethylamin (2.11 g, 2.84 mL, 16.3 mmol) werden in wfr.  $CH_2Cl_2$  (150 mL) gelöst. Bei 0 °C wird innerhalb von 1 h Trifluormethansulfonsäureanhydrid (690 mg, 2.45 mmol) vorsichtig zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch durch eine kurze  $SiO_2$ -Schicht filtriert und eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$  / *n*-Hexan 1:1).

**Triflat 63**

Ausbeute: 860 mg (84 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 628.1753  $C_{33}H_{31}F_3O_7S$  berechnet: 628.1743



$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.37 (dd,  $J$  = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.31 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.14–7.12 (m, 2 H), 7.11 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 6.95 (dd,  $J$  = 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.93 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 6.87 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 6.72 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 6.66 (dd,  $J$  = 17.6, 10.8 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.62 (dd,  $J$  = 17.6, 1.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.12 (dd,  $J$  = 10.8, 1.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.00–2.91 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

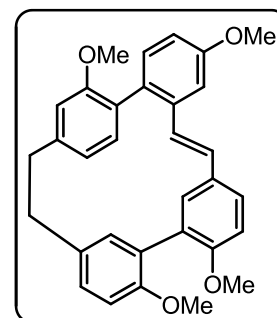
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.72, 156.99, 156.61, 155.48, 148.07, 144.07, 136.35, 133.41, 132.87, 131.42, 131.28, 130.18, 129.25, 128.67, 128.14, 127.64, 126.62, 124.52, 122.06, 120.60, 118.40$  (q,  $J_{\text{C,F}} = 320.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ),  $113.69, 111.64, 111.28, 111.11, 111.09, 107.39, 55.89$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.87$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.74$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.39$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $38.30$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $37.01$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

### Versuch 35: Asymmetrische Heck-Makrocyclisierung von 63

In einem Reagenzglas mit Schraubverschluss werden (*R*)-BINAP (48 mg, 76.4  $\mu\text{mol}$ ), Palladium(II)acetat (8.6 mg, 38.2  $\mu\text{mol}$ ), Pentamethylpiperidin (89 mg, 0.57 mmol) und das Triflat **63** (60 mg, 95.4  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (4.0 mL) unter ständigem Einleiten eines Argonstroms gelöst. Das Reagenzglas wird verschlossen und in einem auf 60 °C vorgewärmten Ölbad erhitzt. Man rührt 20 h bei 60 °C Ölbadtemperatur, dabei verfärbt sich die anfänglich orange Lösung über tiefrot nach rotbraun. Man lässt auf RT abkühlen und versetzt mit EtOAc (15 mL) und ges. NaCl-Lösung (15 mL). Man trennt die Phasen und wäscht die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (3 x 15 mL), trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und engt unter reduziertem Druck ein. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / *n*-Hexan 1:1) oder präparativer Dünnschichtchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / *n*-Hexan 1:1).

### *E*-Dehydroisoplagiochin D Tetramethylether (**36**)

Ausbeute: 11.4 mg (25 % d. Th.)



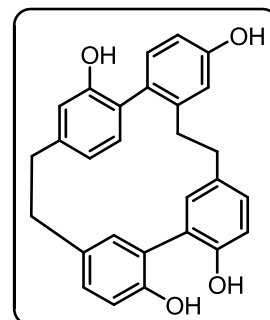
### Versuch 36: Darstellung von Isoplagiochin D (**7**)

Das makrocyclische Stilben **36** (11.4 mg, 23.9  $\mu\text{mol}$ ) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (20 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung über eine kurze  $\text{SiO}_2$ -Schicht filtriert (Eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und eingengt. Man löst den Rückstand in wfr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) und fügt bei RT langsam eine Lösung von Bortribromid (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1.00 mL, 1.00 mmol) zu. Man lässt das Reaktionsgemisch 1 h bei RT rühren und fügt Eiswasser (10 mL) und EtOAc (15 mL) hinzu. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (3 x 20 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 2:1) Die Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung erfolgt mittels analytischer HPLC (Chiracel OD-H, *n*-Hexan / *i*-PrOH 70:30, 1.0 mL/min, 275 nm,  $t_{\text{R}}$  (*M*-**7**) = 5.0 min,  $t_{\text{R}}$  (*P*-**7**) = 8.6 min).

**Isoplagiochin D (7)**

Ausbeute: 7.0 mg (69 % d. Th.) ee: *M-7* 27 %

Spektroskopische Daten bekannt.<sup>[11]</sup>

**Versuch 40: Acetalisierung von Isovanillin (70)**

Isovanillin (**70**, 15.2 g, 0.10 mol) wird gemäß **AAV1** als 1,3-Dioxolan geschützt.

**5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenol (71)**

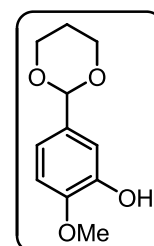
Ausbeute: 20.4 g (97 % d. Th.)

Farblose Kristalle Smp.: 88–89 °C

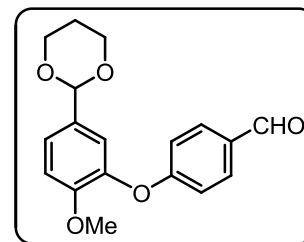
HR-MS: 210.0877  $C_{14}H_{14}O_4$  berechnet: 210.0892

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.05 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 6.82 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 5.66 (s, 1 H, Ar–OH), 5.41 (s, 1 H, OCHO), 4.28–4.18 (m, 2 H,  $OCH_2$ ), 4.00–3.90 (m, 2 H,  $OCH_2$ ), 3.86 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.27–2.11 (m, 1 H), 1.45–1.36 (m, 1 H) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 146.98, 145.52, 132.21, 117.77, 112.62, 110.34, 101.45 (OCHO), 67.34 ( $OCH_2$ ), 56.01 ( $OCH_3$ ), 25.75 ppm.

**Versuch 41: Darstellung des Biarylethers 72<sup>[76]</sup>**

Zum Phenol **71** (19.5 g, 92.8 mmol) werden 4-Fluorbenzaldehyd (11.6 g, 93.6 mmol),  $K_2CO_3$  (11.7 g, 84.9 mmol) und wfr. DMF (130 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 165 °C über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und mit  $Et_2O$  (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (5 x 50 mL) gewaschen. Anschließend wird über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösemittel abgetrennt. Man erhält den Biarylether als gelbes Öl, das langsam kristallisiert.

**4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)benzaldehyd (72)**

Ausbeute: 27.2 g (93 % d. Th.)

Gelbliche Kristalle Smp.: 60–61 °C

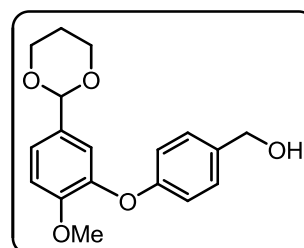
HR-MS: 314.1143 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> berechnet: 314.1154

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.89 (s, 1 H, CHO), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.35 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.46 (s, 1 H, OCHO), 4.27–4.19 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.00–3.91 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.25–2.13 (m, 1 H), 1.46–1.39 (m, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 190.80 (CHO), 163.45, 151.93, 142.63, 132.42, 131.83, 130.92, 124.09, 120.49, 116.31, 112.58, 100.71 (OCHO), 67.34 (OCH<sub>2</sub>), 56.00 (OCH<sub>3</sub>), 25.66 ppm.

**Versuch 42: Reduktion zum Benzylalkohol 73**

Der Aldehyd **72** (27.2 g, 86.5 mmol) wird in THF (50 mL) und EtOH (250 mL) gelöst. Man gibt bei 0 °C vorsichtig NaBH<sub>4</sub> (3.28 g, 86.7 mmol) hinzu und rührt 30 min bei dieser Temperatur und lässt weitere 14 h bei RT rühren. Es wird Eiswasser (230 mL) zugegeben, mit Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL) extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc 4:1) gereinigt.

**(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)phenyl)-methanol (73)<sup>[105]</sup>**

Ausbeute: 24.5 g (90 % d. Th.)

Farblose Kristalle Smp.: 71–72 °C

HR-MS: 316.1272 C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> berechnet: 316.1311

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.38 (s, 1 H, OCHO), 4.54 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 4.20–4.16 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.93–3.87 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.33 (br s, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 2.20–2.08 (m, 1 H), 1.40–1.36 (m, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.30, 151.67, 144.67, 135.06, 132.03, 128.49, 122.52, 118.97, 117.23, 112.41, 100.96 (OCHO), 67.28 (OCH<sub>2</sub>), 64.67 (CH<sub>2</sub>OH), 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 25.61 ppm.

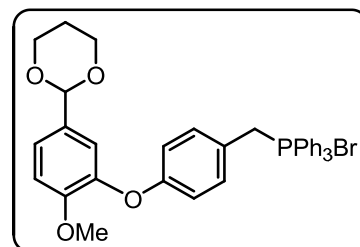


**Versuch 43: Darstellung des Phosphoniumsalzes 74**

Der Benzylalkohol **73** (17.6 g, 55.3 mmol) und Triphenylphosphoniumhydrobromid (20.0 g, 58.4 mmol) werden in MeCN (300 mL) gelöst und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in  $\text{CHCl}_3$  (150 mL) gelöst und mit Propandiol (40.0 g, 0.53 mol), Triethylformiat (23.0 g, 0.16 mol) und Tetrabutylammoniumtribromid (400 mg, 0.83 mmol) versetzt. Man erhitzt 12 h unter Rückfluss. Nach Abtrennen des Lösemittels am Rotationsverdampfer erhält man das Phosphoniumsalz (verunreinigt mit Propandiol), das ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.

**{4-[5-([1,3]Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy]-benzyl}**

**triphenylphosphoniumbromid (74)**



Ausbeute: 81.6 g Rohprodukt

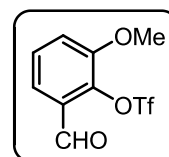
entspricht ca. 0.68 mmol/g

Gelbes zähflüssiges Öl

**Versuch 44: Bildung des Triflats 79**

*Ortho*-Vanillin (**78**) (8.05 g, 52.9 mmol) und Pyridin (9.18 g, 9.00 mL, 0.12 mmol) werden in wfr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) gelöst. Bei 0 °C wird innerhalb von 1 h Trifluormethansulfonsäureanhydrid (12.1 mL, 20.3 g, 72.0 mmol) vorsichtig zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über eine kurze  $\text{SiO}_2$ -Schicht filtriert (Eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**2-Formyl-6-methoxyphenyltrifluormethansulfonat (79)**<sup>[106]</sup>



Ausbeute: 14.3 g (95 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 42–43 °C

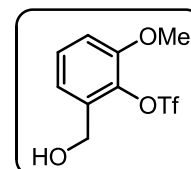
HR-MS: 283.9884  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$  berechnet: 283.9966

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.23 (s, 1 H, CHO), 7.51 (dd,  $J$  = 7.9, 1.9 Hz, 1 H), 7.47 (dd,  $J$  = 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.33 (dd,  $J$  = 7.9, 1.9 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 186.89 (CHO), 151.81, 139.26, 129.66, 129.27, 121.41, 118.81, 118.80 (q,  $J_{\text{C,F}}$  = 320.6 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 56.64 ( $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**Versuch 45: Reduktion zum Benzylalkohol 80**

Zu einer Lösung des Aldehyds **79** (14.2 g, 50.0 mmol) in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL) tropft man bei -78 °C langsam eine Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (1.5 M in Toluol, 43.0 mL, 64.5 mmol). Man lässt über Nacht auf RT erwärmen und fügt bei 0 °C 2 M HCl-Lösung (80 mL) hinzu. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (2 x 50 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt.

**2-(Hydroxymethyl)-6-methoxyphenyltrifluormethansulfonat (80)**

Ausbeute: 12.4 g (87 % d. Th.)

Farbloses Öl

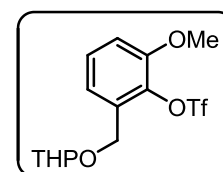
HR-MS: 286.0104 C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S berechnet: 286.0123

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30 (dd, *J* = 8.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1 H), 4.73 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.38 (br t, *J* = 5.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 151.12, 136.10, 135.11, 128.99, 120.64, 118.78 (q, *J*<sub>C,F</sub> = 320.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 112.28, 59.42 (CH<sub>2</sub>OH), 56.15 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 46: Schützung des Benzylalkohols 80**

Der Benzylalkohol **80** (11.8 g, 41.2 mmol) wird gemäß **AAV2** als THP-Ether geschützt.

**2-Methoxy-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)phenyl trifluormethansulfonat (76)**

Ausbeute: 13.0 g (85 % d. Th.)

Farbloses Öl

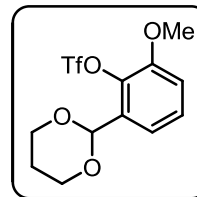
HR-MS: 370.0600 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S berechnet: 370.0698

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30 (dd, *J* = 8.3, 7.9 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 4.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, Ar-CH<sub>2</sub>O), 4.72 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, OCHO), 4.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, Ar-CH<sub>2</sub>O), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 3.56 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 1.90–1.52 (m, 6 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 151.15, 136.77, 132.95, 128.64, 121.37, 118.79 (q, *J*<sub>C,F</sub> = 320.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 112.22, 98.29 (OCHO), 63.26, 62.18, 56.12 (OCH<sub>3</sub>), 30.39, 25.43, 19.26 ppm.

**Versuch 47: Acetalisierung von 79**

Der Aldehyd **79** (13.5 g, 47.5 mmol) wird gemäß **AAV1** als 1,3-Dioxolan geschützt.

**2-(1,3-Dioxan-2-yl)-6-methoxyphenyltrifluormethansulfonat (81)**

Ausbeute: 16.0 g (98 % d. Th.)

Gelbes Öl

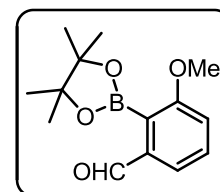
HR-MS: 342.0351  $C_{12}H_{13}F_3O_3S$  berechnet: 342.0385

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.33 (dd,  $J$  = 8.0, 7.0 Hz, 1 H), 7.31 (dd,  $J$  = 8.0, 2.8 Hz, 1 H), 7.02 (dd,  $J$  = 7.0, 2.8 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H, OCHO), 4.25 (m, 2 H,  $OCH_2$ ), 3.99 (m, 2 H,  $OCH_2$ ), 3.88 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.26 (m, 1 H), 1.45 (m, 1 H) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 150.95, 136.15, 133.02, 128.78, 119.16, 118.88 (q,  $J_{C,F}$  = 320.6 Hz), 113.51, 96.85 (OCHO), 67.52 ( $OCH_2$ ), 56.17 ( $OCH_3$ ), 25.58 ppm.

**Versuch 48: Palladium-katalysierte Darstellung des Boronsäureesters 77**

Zu einer Lösung von  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (450 mg, 0.55 mmol) in wfr. Dioxan (100 mL) gibt man das Triflat **81** (6.14 g, 17.9 mmol), Triethylamin (8.10 mL, 0.11 mol) und Pinakolboran (5.10, 39.4 mmol) und rührt das Gemisch 16 h bei 100 °C. Nach dem Abkühlen im Eisbad versetzt man mit 2 M HCl-Lösung (50 mL) und rührt 30 min bei 0 °C. Man extrahiert mit  $CH_2Cl_2$  (1 x 100 mL, 2 x 50 mL), trocknet über  $MgSO_4$  und engt ein. Der Rückstand wird in  $CH_2Cl_2$  (100 mL) gelöst, mit Pinakol (3.17 g, 26.9 mmol) und  $MgSO_4$  (21.7 g, 0.18 mol) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Man filtriert ab und trennt die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer ab. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie ( $SiO_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 4:1) gereinigt.

**3-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzaldehyd (77)**

Ausbeute: 1.50 g (31 % d. Th.)

Farbloses Öl

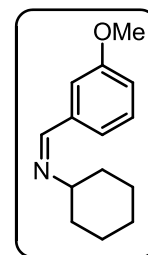
HR-MS: 262.1358  $C_{14}H_{19}BO_4$  berechnet: 262.1376

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.94 (s, 1 H, CHO), 7.48 (dd,  $J$  = 8.3, 7.5 Hz, 1 H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd,  $J$  = 7.5, 0.8 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 1.45 (s, 12 H,  $CH_3$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 193.09 (CHO), 163.14, 141.02, 130.93, 124.37, 115.98, 84.24 ( $OC(CH_3)_2$ ), 55.95 ( $OCH_3$ ), 24.81 ( $CH_3$ ) ppm.

**Versuch 49: Darstellung des Imins 83<sup>[93]</sup>**

Zu einer Lösung von 3-Methoxybenzaldehyd (**82**, 20.5 g, 0.15 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) werden MgSO<sub>4</sub> (15.0 g, 0.12 mol) und Cyclohexylamin (22.4 g, 0.23 mol) gegeben. Die erhaltene Suspension wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das MgSO<sub>4</sub> abfiltriert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) nachgewaschen und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird unter reduziertem Druck destilliert (Sdp. 147–149 °C, 0.9 mbar).

***N*-(3-Methoxybenzyliden)cyclohexanamin (**83**)<sup>[93]</sup>**

Ausbeute: 32.2 g (99 % d. Th.)

Farblose Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.27 (s, 1 H, CHN), 7.32 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 1.3 Hz, 1 H), 6.94 (ddd, *J* = 7.8, 2.6, 1.3 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (m, 1 H, CH–N), 1.20–1.85 (m, 10 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.88, 158.43, 138.16, 129.26, 121.22, 116.92, 111.82, 69.91 (CH–N), 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 34.36, 25.67, 24.83 ppm.

**Versuch 50: Darstellung des Boronsäureesters 77 aus 83**

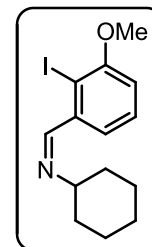
Zu einer Lösung von Tetramethylpiperidin (10.5 mL, 8.71 g, 61.7 mmol) in wfr. THF (30 mL) wird bei –15 °C tropfenweise eine Lösung von *n*-Butyllithium (40.6 mL, 61.7 mmol, 1.52 M in *n*-Hexan) innerhalb von 30 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird weitere 30 min bei –15 °C gerührt und anschließend tropfenweise mit **83** (5.83 g, 26.8 mmol) in wfr. THF (10 mL) innerhalb von 15 min versetzt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 1.5 h bei –15 °C gerührt, auf –78 °C gekühlt und mit Trimethylborat (7.50 mL, 6.83 g, 67.2 mmol) versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen und rührt weitere 12 h. Anschließend hydrolysiert man durch Zugabe von 2 M HCl-Lösung (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) und rührt 30 min. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (1 x 100 mL, 2 x 50 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit 2 M NaOH-Lösung (1 x 50 mL, 2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 2 M HCl-Lösung (100 mL) angesäuert. Man extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL), trocknet über MgSO<sub>4</sub> und engt bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) gelöst, mit Pinakol (2.50 g, 21.2 mmol) und MgSO<sub>4</sub> (12.0 g, 0.10 mol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Nach Abfiltrieren wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1) gereinigt.

**3-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzaldehyd (**77**)**

Ausbeute: 840 mg (13 % d. Th.)

**Versuch 51: Darstellung der Iodverbindung 85<sup>[93]</sup>**

Zu einer Lösung von Tetramethylpiperidin (9.70 mL, 8.05 g, 57.0 mmol) in wfr. THF (30 mL) wird bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von *n*-Butyllithium (23.0 mL, 57.5 mmol, 2.5 M in *n*-Hexan) innerhalb von 30 min hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 30 min bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wird eine Lösung von **83** (5.43 g, 25.0 mmol) in wfr. THF (10 mL) innerhalb von 15 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird weitere 1.5 h bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, danach wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam eine Lösung von Iod (15.9 g, 62.7 mmol) in wfr. THF (25 mL) zugefügt. Man lässt die braune Lösung auf RT erwärmen und rührt weitere 12 h. Man versetzt mit halbgesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (250 mL), und extrahiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 80 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 x 40 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt. Das Rohprodukt wird über eine dünne  $\text{SiO}_2$ -Schicht (Eluens: EtOAc) filtriert.

***N*-(2-Iod-3-methoxybenzyliden)cyclohexanamin (85)<sup>[93]</sup>**

Ausbeute: 8.44 g (98 % d. Th.)

Hellgelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.57$  (s, 1 H, CHN), 7.55 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1 H), 7.29 (dd,  $J = 7.8, 7.5$  Hz, 1 H), 6.86 (dd,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.31 (m, 1 H, CH–N), 1.54–1.86 (m, 10 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 162.55, 157.83, 139.22, 129.14, 121.39, 112.17, 92.58$  (C–I), 69.91 (CH–N), 56.64 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.32, 25.62, 24.73 ppm.

**Versuch 52: Darstellung des Boronsäureesters 77 aus 85<sup>[94]</sup>**

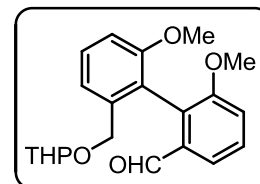
Zu einer Lösung von **85** (3.00 g, 8.74 mmol) in wfr. THF (70 mL) wird bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  tropfenweise eine Lösung von *i*-Propylmagnesiumchlorid (10.9 mL, 13.1 mmol, 1.2 M in THF) innerhalb von 15 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird weitere 2 h bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend mit Trimethylborat (2.00 mL, 1.86 g, 17.4 mmol) versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen und rührt weitere 12 h. Man hydrolysiert durch Zugabe von 2 M HCl (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) und rührt 30 min. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{MgSO}_4$  (13.0 g, 0.11 mol) und Pinakol (2.60 g, 22.0 mmol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über eine kurze  $\text{SiO}_2$ -Schicht filtriert, eingeeengt und mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 4:1) gereinigt.

**3-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzaldehyd (77)**

Ausbeute: 1.20 g (53 % d. Th.)

**Versuch 53: SUZUKI-Kupplung des Triflats 76 mit dem Boronsäureester 77**

Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **77** (860 mg, 3.27 mmol) mit dem Triflat **76** (1.57 g, 4.25 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1 → 3:1) gereinigt.

**2',6-Dimethoxy-6'-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)biphenyl-2-carbaldehyd (75)**

Ausbeute: 340 mg (30 % d. Th.)

Farbloses Öl

HR-MS: 356.1622 C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> berechnet: 356.1624

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.58 + 9.57 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H, CHO), 7.63 + 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.20–7.18 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 6.95–6.93 (m, 1 H), 4.54 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.5 H, OCHO), 4.17 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.5 H, OCHO), 4.51 + 3.99 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, Ar–OCH<sub>2</sub>), 4.35 + 4.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, Ar–OCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74–3.70 (m, 0.5 H, OCH<sub>2</sub>), 3.40–3.35 (m, 0.5 H, OCH<sub>2</sub>), 3.28–3.25 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 1.57–1.34 (m, 6 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.87 (CHO), 192.84 (CHO), 157.22, 157.19, 157.04, 157.00, 138.98, 138.91, 135.72, 135.52, 129.43, 128.88, 121.77, 121.52, 121.20, 121.01, 118.70, 118.57, 116.04, 115.93, 110.00, 109.94, 98.43 (OCHO), 97.74 (OCHO), 67.50 (Ar–OCH<sub>2</sub>), 67.25 (Ar–OCH<sub>2</sub>), 61.86 (OCH<sub>2</sub>), 61.09 (OCH<sub>2</sub>), 56.04 (OCH<sub>3</sub>), 56.01 (OCH<sub>3</sub>), 55.79 (OCH<sub>3</sub>), 30.19, 30.12, 25.37, 25.30, 19.13, 18.64 ppm.

**Versuch 54: WITTIG-Reaktion zum Stilben 86**

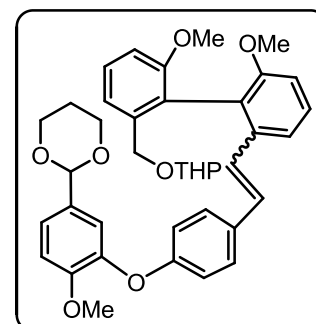
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **75** (0.87 g, 2.45 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **74** (4.68 g, 3.19 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 3:1 → 2:1) gereinigt.

**Stilben 86**

Ausbeute: 1.41 g (88 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloses Harz

HR-MS: 638.2874 C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> berechnet: 638.2880



**Versuch 55: Katalytische Hydrierung des Stilbens **86** und anschließende Hydrolyse**

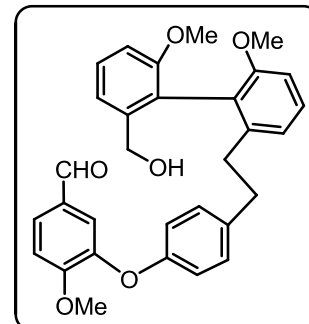
Entsprechend **AAV5** wird das Stilben **86** (1.02 g, 1.60 mmol) hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 1:1) gereinigt.

**Bibenzyl **87****

Ausbeute: 690 mg (86 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 498.2039 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> berechnet: 498.2042



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.79 (s, 1 H, CHO), 7.63 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 7.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 4.24 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 4.20 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.94 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.68–2.48 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 190.42 (CHO), 156.97, 156.84, 156.13, 154.59, 146.92, 142.00, 140.90, 137.44, 130.19, 129.66, 129.03, 128.64, 127.73, 124.70, 124.56, 122.12, 120.98, 118.86, 118.22, 111.94, 110.31, 109.27, 63.83 (CH<sub>2</sub>OH), 56.28 (OCH<sub>3</sub>), 56.01 (OCH<sub>3</sub>), 55.71 (OCH<sub>3</sub>), 35.90 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.83 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**Versuch 56: Oxidation zum Dialdehyd **88****

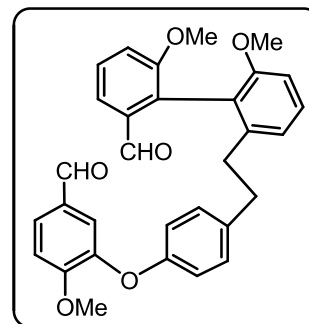
Der Benzylalkohol **87** (650 mg, 1.31 mmol) wird in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) gelöst. Man fügt Pyridiniumchlorochromat auf Aluminiumoxid (1 mmol/g, 2.80 g, 2.80 mmol) zu und rührt die Suspension 16 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert (Eluens: EtOAc). Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 1:1) gereinigt.

**Bibenzylaldehyd **88****

Ausbeute: 610 mg (95 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 496.1850 C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> berechnet: 496.1886



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.80 (s, 1 H, CHO), 9.56 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H, CHO), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, *J* = 8.3, 7.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.5

Hz, 1 H), 6.92 (dd,  $J = 7.8, 0.8$  Hz, 1 H), 6.86 (dd,  $J = 8.3, 0.8$  Hz, 1 H), 6.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 6.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.65–2.52 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 192.73$  (CHO), 190.42 (CHO), 157.32, 157.28, 156.17, 154.73, 146.79, 142.32, 136.96, 135.46, 130.23, 130.20, 129.58, 129.28, 128.89, 127.66, 121.61, 121.52, 119.15, 118.92, 118.15, 116.18, 111.97, 108.36, 56.28 (OCH<sub>3</sub>), 56.00 (OCH<sub>3</sub>), 55.73 (OCH<sub>3</sub>), 35.93 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.78 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

### Versuch 57: McMURRY-Makrocyclisierung von 88

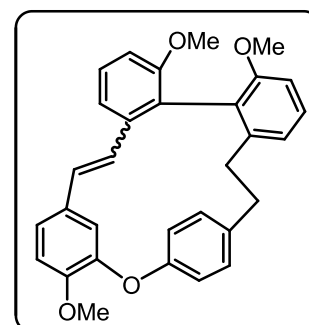
Entsprechend AAV8 wird der Dialdehyd **88** (690 mg, 1.38 mmol) cyclisiert. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1) gereinigt.

#### Dehydroplagiochin H Trimethylether (**89**)

Ausbeute: 170 mg (27 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 147–148 °C

HR-MS: 464.1970 C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 464.1988



Komplexes NMR-Spektrum, *E/Z* = 1.1:1.0, charakteristische Signale:

*E*-**89**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.92 (d,  $J_{trans} = 15.8$  Hz, 1 H, CH=CH), 5.81 (d,  $J_{trans} = 15.8$  Hz, 1 H, CH=CH), 5.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H) ppm.

*Z*-**89**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.22 (s, CH=CH, 2 H), 4.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 158.05, 157.80, 157.66, 156.26, 155.70, 154.58, 151.95, 151.48, 147.40, 146.87, 142.82, 141.59, 140.37, 138.92, 138.17, 137.62, 131.73, 131.42, 130.66, 130.55, 130.28, 129.85, 129.61, 128.37, 128.32, 128.09, 128.06, 127.52, 127.43, 126.19, 125.88, 125.70, 125.57, 124.97, 123.79, 123.46, 123.36, 122.88, 121.79, 121.00, 120.28, 119.67, 117.67, 117.28, 115.67, 111.36, 109.55, 109.18, 109.03, 108.88, 56.16$  (OCH<sub>3</sub>), 55.95 (OCH<sub>3</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 55.82 (OCH<sub>3</sub>), 55.66 (OCH<sub>3</sub>), 36.58 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.74 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.69 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.33 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

### Versuch 58: Hydrierung des Dehydroplagiochin H Trimethylethers (**89**)

Das makrocyclische Stilben **89** (160 mg, 0.34 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (80 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung unter reduziertem Druck eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

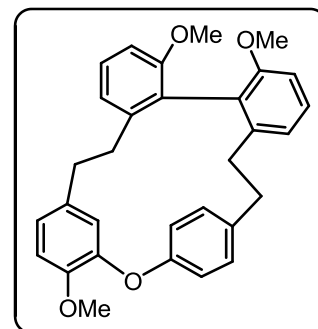


**Plagiochin H Trimethylether (90)**

Ausbeute: 155 mg (97 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 184–186 °C

HR-MS: 466.2134  $C_{31}H_{30}O_4$  berechnet: 466.2144



$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.35–7.31 (m, 2 H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.07 (dd,  $J$  = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (dd,  $J$  = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.83 (dd,  $J$  = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.78–6.73 (m, 3 H), 6.71–6.68 (m, 3 H), 5.23 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.65 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.59 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.25 (m, 1 H,  $CH_2CH_2$ ), 3.03 (m, 1 H,  $CH_2CH_2$ ), 2.96–2.73 (m, 4 H,  $CH_2CH_2$ ), 2.28 (m, 1 H,  $CH_2CH_2$ ), 1.94–1.85 (m, 1 H,  $CH_2CH_2$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 156.97, 156.95, 155.35, 151.63, 146.14, 141.99, 140.38, 140.22, 133.96, 130.40, 129.81, 128.05, 127.56, 125.68, 124.69, 124.17, 122.74, 120.55, 120.22, 118.25, 116.02, 111.48, 108.32, 108.07, 56.14 ( $OCH_3$ ), 55.53 ( $OCH_3$ ), 55.39 ( $OCH_3$ ), 34.95 ( $CH_2CH_2$ ), 32.91 ( $CH_2CH_2$ ), 30.23 ( $CH_2CH_2$ ), 30.04 ( $CH_2CH_2$ ) ppm.

**Versuch 59: Deblockieren des Plagiochin H Trimethylethers (90)**

Der Plagiochin H Trimethylether (**90**, 150 mg, 0.32 mmol) wird gemäß **AAV9** entschützt.

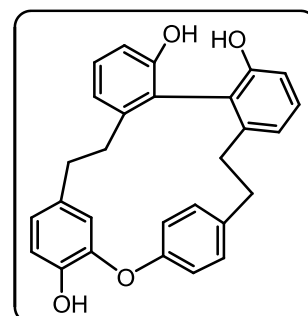
**Plagiochin H (9)**

Ausbeute: 102 mg (75 % d. Th.)

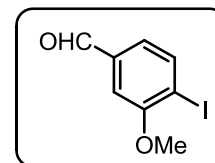
Farbloses Pulver Smp.: 240–241 °C

HR-MS: 424.1660  $C_{28}H_{24}O_4$  berechnet: 424.1675

NMR-Daten: siehe 4.5.1

**Versuch 60: Oxidation des 4-Iod-3-methoxybenzylalkohols (94)**

Zu einer Lösung des 4-Iod-3-methoxybenzylalkohols (**94**)<sup>[86]</sup> (17.2 g, 65.1 mmol) in wfr.  $CH_2Cl_2$  (200 mL) gibt man Pyridiniumchlorochromat auf Aluminiumoxid (1 mmol/g, 108 g, 108 mmol) und rührt über Nacht bei RT. Man filtriert über eine kurze  $SiO_2$ -Schicht. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ) gereinigt.

**4-Iod-3-methoxybenzaldehyd (95)**

Ausbeute: 15.7 g (92 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 82–83 °C

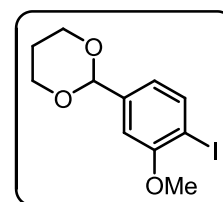
HR-MS: 261.9463 C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>I<sub>2</sub>O<sub>2</sub> berechnet: 261.9491

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.95 (s, 1 H, CHO), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.32 (CHO), 158.87, 140.27, 137.82, 124.95, 108.62, 95.22 (C–I), 56.56 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 61: Acetalisierung des 4-Iod-3-methoxybenzaldehyds (95)**

Entsprechend **AAV1** wird der 4-Iod-3-methoxybenzaldehyd (**95**, 9.56 g, 36.5 mmol) als 1,3-Dioxolan geschützt.

**2-(4-Iod-3-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (96)**

Ausbeute: 11.6 g (99 % d. Th.)

Farblose Kristalle Smp.: 42–43 °C

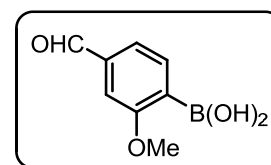
HR-MS: 320.9985 (M+H) C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>I<sub>2</sub>O<sub>3</sub> berechnet: 319.9909 (M+H: 320.9988)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 6.82 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H, OCHO), 4.25 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.96 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.20 (m, 1 H), 1.44 (m, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.01, 140.66, 139.09, 120.24, 108.55, 100.75 (OCHO), 86.21 (C–I), 67.32 (OCH<sub>2</sub>), 56.30 (OCH<sub>3</sub>), 25.64 ppm.

**Versuch 62: Darstellung der 4-Formyl-2-methoxyphenylboronsäure (92)**

Zu einer Lösung des Iodids **96** (25.8 g, 80.6 mmol) in wfr. THF (150 mL) tropft man bei –78 °C eine Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 42.0 mL, 105 mmol) und rührt 1 h bei dieser Temperatur. Man fügt bei –78 °C Trimethylborat (12.6 g, 121 mmol) hinzu und lässt das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen. Man hydrolysiert durch langsames Zutropfen von 2 M HCl-Lösung (100 mL). Nach 30 min Rühren extrahiert man mit Et<sub>2</sub>O (3 x 75 mL). Die vereinigten etherischen Phasen werden erschöpfend mit 1 M NaOH-Lösung extrahiert (nach Ansäuern der NaOH-Lösung kein Niederschlag mehr). Man neutralisiert mit konz. HCl, filtriert den ausgefallenen Feststoff zügig ab, wäscht mit Wasser (2 x 40 mL) und trocknet im Exsikkator über CaCl<sub>2</sub>.

**4-Formyl-2-methoxyphenylboronsäure (92)**<sup>[107]</sup>

Ausbeute: 7.93 g (55 % d. Th.)

Farbloses Pulver Smp.: 135–136 °C

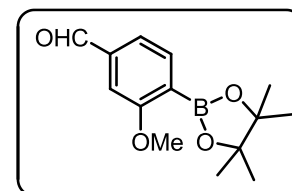
HR-MS: 180.0606 C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BO<sub>4</sub> berechnet: 180.0594

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9.99 (s, 1 H, CHO), 8.01 (br s, 2 H, B(OH)<sub>2</sub>), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 193.10 (CHO), 163.16, 138.48, 135.10, 122.50, 109.10, 55.43 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 63: Darstellung des Boronsäureesters 93**

Man löst die Boronsäure **92** (4.00 g, 22.2 mmol) und Pinakol (3.50 g, 29.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) und versetzt mit MgSO<sub>4</sub> (25.0 g, 0.21 mol). Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei RT gerührt. Das MgSO<sub>4</sub> wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**3-Methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzaldehyd (93)**

Ausbeute: 4.98 g (86 % d. Th.)

Farbloses Öl

HR-MS: 262.1373 C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>4</sub> berechnet: 262.1376

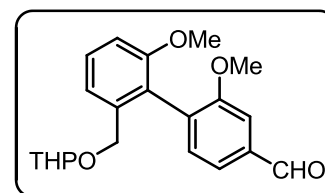
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.00 (s, 1 H, CHO), 7.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 12 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.42 (CHO), 164.39, 139.60, 136.94, 123.28, 108.57, 84.05 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 24.82 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 64: Suzuki-Kupplung des Triflats 76 mit dem Boronsäureester 93**

Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **93** (2.00 g, 7.63 mmol) mit dem Triflat **76** (3.67 g, 9.91 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1 → 3:1) gereinigt.

**2,2'-Dimethoxy-6'-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)  
biphenyl-4-carbaldehyd (91)**



Ausbeute: 865 mg (32 % d. Th.)

Gelbes Öl

HR-MS: 356.1608  $C_{21}H_{24}O_5$  berechnet: 356.1624

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 10.0 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1 H, CHO), 7.51 (ddd,  $J$  = 7.5, 1.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.48 + 7.48 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.38 (dd,  $J$  = 8.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.33 + 7.32 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 4.54 + 4.43 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 4.49 + 4.40 (t,  $J$  = 3.5 Hz, 1 H, OCHO), 4.18 + 4.07 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.68–3.53 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 3.40–3.32 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>O), 1.82–1.40 (m, 6 H) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 192.04 (CHO), 157.96, 157.82, 156.81, 138.14, 138.04, 137.14, 132.85, 132.36, 132.25, 129.03, 128.94, 125.69, 125.52, 124.02, 123.92, 120.74, 120.70, 120.59, 112.25, 110.31, 110.23, 109.20, 109.17, 98.05 (OCHO), 66.95 (Ar-OCH<sub>2</sub>), 61.74 (OCH<sub>2</sub>), 61.59 (OCH<sub>2</sub>), 55.95 (OCH<sub>3</sub>), 55.82 (OCH<sub>3</sub>), 55.79 (OCH<sub>3</sub>), 30.46, 30.45, 25.41, 19.16, 19.07 ppm.

**Versuch 65: WITTIG-Reaktion zum Stilben 97**

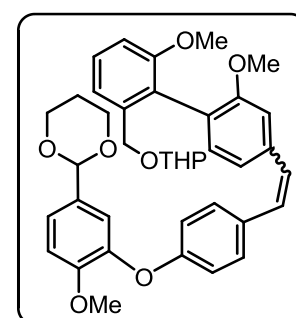
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **91** (950 mg, 2.67 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **74** (5.88 g, 4.00 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie ( $SiO_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 2:1).

**Stilben 97**

Ausbeute: 1.30 g (76% d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloses Harz

HR-MS: 638.2853  $C_{39}H_{42}O_8$  berechnet: 638.2880



**Versuch 66: Katalytische Hydrierung des Stilbens 97 und anschließende Hydrolyse**

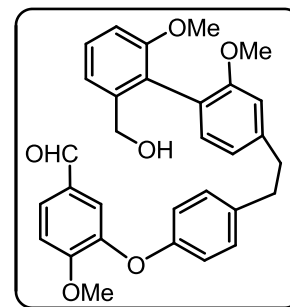
Entsprechend **AAV5** wird das Stilben **97** (1.07 g, 1.68 mmol) hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert.

**Bibenzyl 98**

Ausbeute: 800 mg (96 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp: 42–43 °C

HR-MS: 498.2020  $C_{31}H_{30}O_6$  berechnet: 498.2042



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.80 (s, 1 H, CHO), 7.63 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.17 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 7.15 (dd,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.02 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 6.93 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 6.92 (dd,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 6.87 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 4.33 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.30 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.96 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.71 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.97 (s, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 190.40 (CHO), 157.23, 156.65, 156.10, 154.74, 147.00, 142.69, 141.06, 137.16, 131.61, 130.20, 129.85, 128.71, 127.82, 126.24, 122.77, 120.93, 120.66, 118.64, 118.43, 111.96, 111.91, 110.51, 63.70 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 56.28 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.95 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.80 ( $\text{OCH}_3$ ), 38.14 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 36.99 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**Versuch 67: WITTIG-Makrocyclisierung zum Dehydroisoriccardin C Trimethylether (99)**

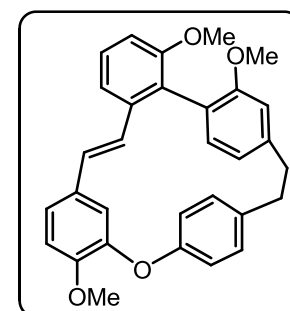
Entsprechend AAV7 wird der Benzylalkohol 98 (1.73 g, 3.46 mmol) zum makrocyclischen Stilben umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 3:1) gereinigt.

***E*-Dehydroisoriccardin C Trimethylether (99)**

Ausbeute: 710 mg (44 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 216–218 °C

HR-MS: 464.1945  $C_{31}H_{28}O_4$  berechnet: 464.1988



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.35 (dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.26 (dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.94 (m, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 6.86 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 6.84 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.83 (d,  $J$  = 8.30 Hz, 1 H), 6.82 (dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 6.78 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 6.71 (dd,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1 H), 6.64 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H), 6.20 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 6.12 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.94 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.71 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.20–3.11 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157.50, 156.87, 152.73, 150.26, 148.40, 140.98, 137.20, 136.97, 131.66, 130.63, 130.46, 128.04, 126.75, 126.46, 125.79, 122.61, 122.26, 122.10, 121.94, 121.26, 116.17, 112.40, 111.44, 109.54, 109.48, 56.06 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.82 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.77 ( $\text{OCH}_3$ ), 35.70 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34.81 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**Versuch 68: Hydrierung des Dehydroisoriccardin C Trimethylethers (99)**

Das makrocyclische Stilben **99** (630 mg, 1.36 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (180 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung unter reduziertem Druck eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Isoriccardin C Trimethylether (100)**

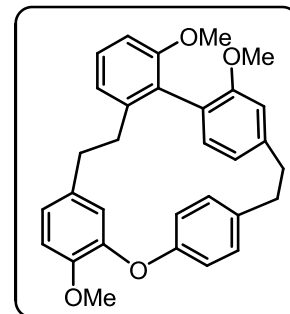
Ausbeute: 626 mg (99 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 198 °C

HR-MS: 466.2158 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> berechnet 466.2144

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.28 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.80 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 6.76 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.66 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 5.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.16–3.05 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.64–2.49 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.39, 156.61, 153.57, 149.87, 147.02, 142.01, 140.79, 137.03, 134.82, 130.81, 130.53, 130.25, 128.14, 126.76, 123.14, 121.78, 121.59, 121.19, 121.16, 121.04, 115.21, 112.03, 111.38, 108.33, 56.08 (OCH<sub>3</sub>), 55.83 (OCH<sub>3</sub>), 55.46 (OCH<sub>3</sub>), 37.67 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.73 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.11 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**Versuch 69: Deblockieren des Isoriccardin C Trimethylethers (100)**

Der Isoriccardin C Trimethylether (**100**, 600 mg, 1.29 mmol) wird gemäß **AAV9** entschützt.

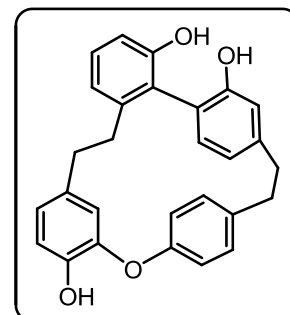
**Isoriccardin C (10)**

Ausbeute: 472 mg (86 % d. Th.)

Farblose Kristalle Smp.: 197–198 °C

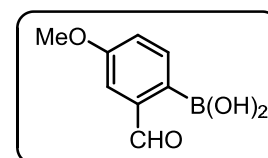
HR-MS: 424.1677 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 424.1675

NMR-Daten: siehe 4.5.2



**Versuch 70: Darstellung der 2-Formyl-4-methoxyphenylboronsäure (102)**

Zu einer Lösung des Bromids **51** (23.5 g, 86.0 mmol) in wfr. THF (250 mL) gibt man bei  $-78$  °C langsam eine Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 41.0 mL, 103 mmol) und rührt 1 h bei dieser Temperatur. Man fügt Trimethylborat (11.2 g, 94.8 mmol) hinzu und lässt das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen. Man hydrolysiert durch Zugabe von 2 M HCl-Lösung (150 mL) und rührt 5 min. Anschließend extrahiert man mit Et<sub>2</sub>O (1 x 150 mL, 2 x 75 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und 2 M NaOH-Lösung (3 x 50 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konz. HCl neutralisiert (Kühlen im Eisbad), die ausfallende Boronsäure abgesaugt, einmal mit Wasser (50 mL) gewaschen und im Exsikkator über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

**2-Formyl-4-methoxyphenylboronsäure (102)<sup>[108]</sup>**

Ausbeute: 8.00 g (52 % d. Th.)

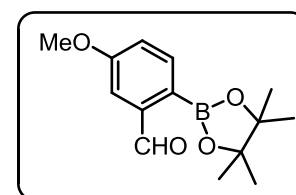
Farbloser Feststoff Smp.: 150–151 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.23 (s, 1 H, CHO), 7.63 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.1, 2.7 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 194.21 (CHO), 159.98, 141.39, 135.57, 119.17, 112.39, 55.25 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 71: Darstellung des Boronsäureesters 103**

Die Boronsäure **102** (2.00 g, 11.1 mmol) und Pinakol (2.63 g, 22.2 mmol) werden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) gelöst und mit MgSO<sub>4</sub> (13.4 g, 0.11 mmol) versetzt. Man rührt 12 h bei RT, filtriert ab und trennt die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer ab.

**5-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan-2-yl)-benzaldehyd (103)**

Ausbeute: 2.32 g (80 % d. Th.)

Farbloses Öl

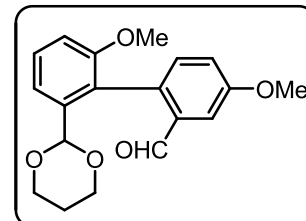
HR-MS: 262.1383     C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BO<sub>4</sub> berechnet: 262.1376

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.68 (s, 1 H, CHO), 7.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.3, 2.8 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 12 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 194.76 (CHO), 161.96, 143.63, 137.96, 119.91, 110.32, 84.15 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.37 (OCH<sub>3</sub>), 24.86 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**Versuch 72: SUZUKI-Kupplung des Triflats 81 mit dem Boronsäureester 103**

Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **103** (2.20 g, 8.39 mmol) mit dem Triflat **81** (3.73 g, 9.91 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1 → 3:1) gereinigt.

**2'-(1,3-Dioxan-2-yl)-4,6'-dimethoxybiphenyl-2-carbaldehyd (101)**

Ausbeute: 1.85 g (67 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 142–144 °C

HR-MS: 328.1262 C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> berechnet: 328.1311

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.55 (s, 1 H, CHO), 7.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.97 (s, 1 H, OCHO), 4.13 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 4.00 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.50 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 2.12 (m, 1 H), 1.28 (m, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.21 (CHO), 159.26, 156.78, 139.01, 135.65, 132.86, 132.05, 129.71, 124.85, 120.78, 118.41, 110.86, 109.09, 99.62 (OCHO), 67.20 (OCH<sub>2</sub>), 67.10 (OCH<sub>2</sub>), 55.77 (OCH<sub>3</sub>), 55.51 (OCH<sub>3</sub>), 25.49 ppm.

**Versuch 73: WITTIG-Reaktion zum Stilben 104**

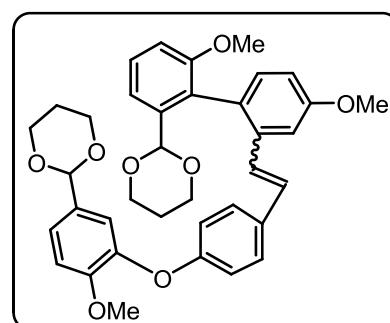
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **101** (1.75 g, 5.33 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **74** (10.6 g, 7.21 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 2:1).

**Stilben 104**

Ausbeute: 3.04 g (93 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloses Harz

HR-MS: 610.2536 C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub> berechnet: 610.2567

**Versuch 74: Katalytische Hydrierung des Stilbens 104 und anschließende Hydrolyse**

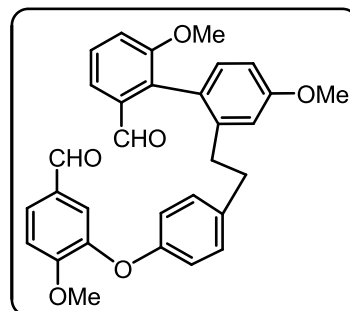
Entsprechend **AAV5** wird das Stilben **104** (3.04 g, 4.98 mmol) hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert.



**Bibenzylidialdehyd (105)**

Ausbeute: 2.30 g (93 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 66–67 °C

HR-MS: 496.1870 C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> berechnet: 496.1886

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.80 (s, 1 H, CHO), 9.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H, CHO), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.47 (ddd, *J* = 8.0, 7.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.83 (dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.73–2.57 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.51 (CHO), 190.47 (CHO), 159.49, 157.36, 156.15, 154.77, 146.65, 142.17, 136.74, 135.77, 133.98, 132.22, 130.13, 129.58, 128.84, 127.75, 124.84, 119.14, 118.95, 118.12, 115.75, 114.84, 111.95, 111.20, 56.25 (OCH<sub>3</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 55.20 (OCH<sub>3</sub>), 35.93 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.90 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

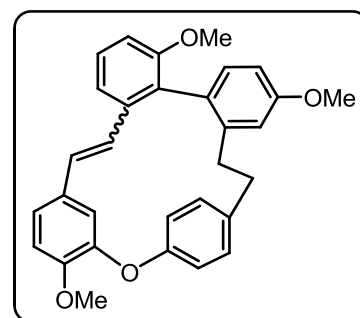
**Versuch 75: McMURRY-Makrocyclisierung von 105**

Entsprechend **AAV8** wird der Dialdehyd **105** (1.10 g, 2.03 mmol) cyclisiert. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1) gereinigt.

**Dehydroplagiochin F Trimethylether (106)**

Ausbeute: 296 mg (29 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 120–121 °C

HR-MS: 464.1960 C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 464.1988

Komplexes NMR-Spektrum, *E/Z* = 1.2:1.0, charakteristische Signale:

**E-106:** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.90 (d, *J*<sub>trans</sub> = 16.1 Hz, 1 H, CH=CH), 5.77 (d, *J*<sub>trans</sub> = 16.1 Hz, 1 H, CH=CH), 5.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H) ppm.

**Z-106:** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.63 (d, *J*<sub>cis</sub> = 12.2 Hz, 1 H, CH=CH), 6.25 (d, *J*<sub>cis</sub> = 12.2 Hz, 1 H, CH=CH), 5.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.50, 158.32, 158.16, 157.31, 155.56, 154.27, 151.83, 151.27, 147.53, 146.97, 142.97, 140.78, 140.03, 139.17, 138.09, 137.14, 133.25, 131.82, 131.29, 130.44, 130.38, 130.21, 130.18, 129.98, 129.91, 129.83, 129.52, 129.08, 128.53, 127.94, 127.39, 127.28, 125.53, 124.92, 123.99, 123.45, 123.24, 122.75, 121.29, 120.30, 117.58,

117.54, 115.52, 115.48, 114.19, 111.36, 110.47, 110.25, 109.21, 109.02, 56.15 (OCH<sub>3</sub>), 55.95 (OCH<sub>3</sub>), 55.73 (OCH<sub>3</sub>), 55.50 (OCH<sub>3</sub>), 55.22 (OCH<sub>3</sub>), 55.11 (OCH<sub>3</sub>), 36.31 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.36 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.75 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.67 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

### Versuch 76: Hydrierung des Dehydroplagiochin F Trimethylethers (106)

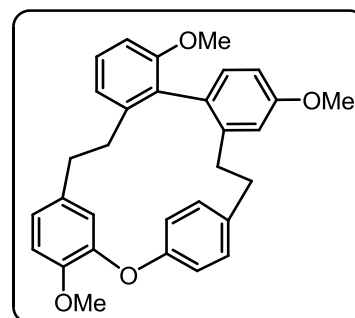
Das makrocyclische Stilben **106** (167 mg, 0.36 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (100 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung unter reduziertem Druck eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### Plagiochin F Trimethylether (107)

Ausbeute: 166 mg (99 % d. Th.)

Farbloses Pulver Smp.: 119–120 °C

HR-MS: 466.2147 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 466.2144



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.80 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 6.74–6.69 (m, 4 H), 5.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.21–3.14 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.11–2.78 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.41–2.34 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.01–1.93 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.36, 156.92, 155.05, 151.45, 146.17, 140.96, 140.54, 139.86, 133.45, 131.84, 130.35, 129.80, 128.86, 128.37, 127.85, 123.98, 122.67, 120.66, 118.94, 115.60, 114.34, 111.57, 110.13, 108.02, 56.18 (OCH<sub>3</sub>), 55.47 (OCH<sub>3</sub>), 55.15 (OCH<sub>3</sub>), 35.25 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 33.78 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.61 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.27 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

### Versuch 77: Deblockieren des Plagiochin F Trimethylethers (107)

Der Plagiochin F Trimethylether (**107**, 150 mg, 0.32 mmol) wird gemäß **AAV9** entschützt.

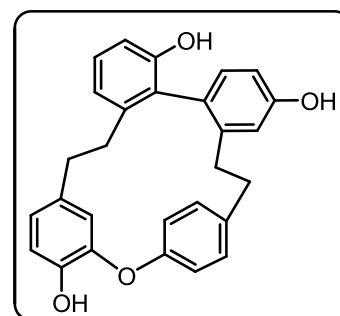
### Plagiochin F (11)

Ausbeute: 90 mg (66 % d. Th.)

Farblose Kristalle Smp.: 250–252 °C

HR-MS: 424.1690 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 424.1675

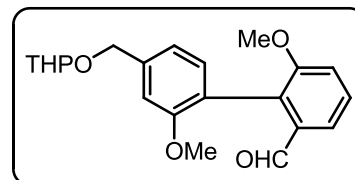
NMR-Daten: siehe 4.5.3



**Versuch 78: SUZUKI-Kupplung des Triflats 79 mit der Boronsäure 109**

Entsprechend **AAV3** wird die Boronsäure **109**<sup>[86]</sup> (5.30 g, 19.9 mmol) mit dem Triflat **79** (6.00 g, 21.1 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 3:1 → 2:1) gereinigt.

**2',6-Dimethoxy-4'-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)biphenyl-2-carbaldehyd (108)**



Ausbeute: 4.86 g (69 % d. Th.)

Gelbes Öl

HR-MS: 356.1614 C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> berechnet: 356.1624

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.68 (s, 1 H, CHO), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.04 (dd, *J* = 7.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 4.86 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, Ar–OCH<sub>2</sub>), 4.79 (m, 1 H, OCHO), 4.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, Ar–OCH<sub>2</sub>), 3.99–3.93 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.61–3.56 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 1.94–1.56 (m, 6 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.84 (CHO), 157.36, 157.26, 157.22, 140.31, 135.40, 132.40, 131.09, 128.68, 121.09, 121.06, 119.65, 119.60, 118.72, 116.24, 110.17, 110.12, 98.01 (OCHO), 68.82 (Ar–OCH<sub>2</sub>), 62.30 (OCH<sub>2</sub>), 62.27 (OCH<sub>2</sub>), 56.12 (OCH<sub>3</sub>), 55.56 (OCH<sub>3</sub>), 30.64, 25.50, 19.46, 19.45 ppm.

**Versuch 79: WITTIG-Reaktion zum Stilben 110**

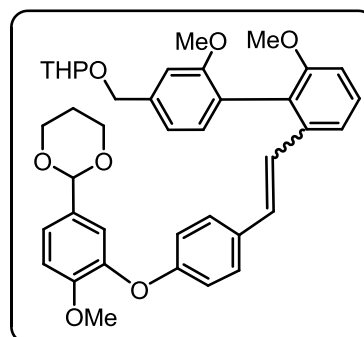
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **108** (4.76 g, 13.4 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **74** (23.1 g, 15.7 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 2:1).

**Stilben 110**

Ausbeute: 8.01 g (94 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloses Harz

HR-MS: 638.2890 C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> berechnet: 638.2880

**Versuch 80: Katalytische Hydrierung des Stilbens 110 und anschließende Hydrolyse**

Entsprechend **AAV5** wird das Stilben **110** (8.91 g, 13.9 mmol) hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert.

**Bibenzyl 111**

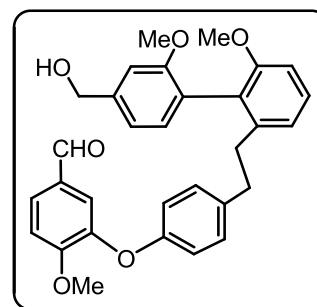
Ausbeute: 6.65 g (96 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 498.2029  $C_{31}H_{30}O_6$  berechnet: 498.2042

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.77 (s, 1 H, CHO), 7.60 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.26 (dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 6.99 (dd,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 6.88 (dd,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 6.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 6.83 (dd,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 6.81 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 4.73 (br s, 2 H,  $CH_2OH$ ), 3.92 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.74 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.69 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.72–2.53 (m, 4 H,  $CH_2CH_2$ ), 2.14 (br s, 1 H,  $CH_2OH$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 190.49 (CHO), 157.39, 157.37, 156.07, 154.47, 146.99, 141.76, 141.69, 137.60, 131.64, 130.12, 129.68, 128.23, 127.75, 126.99, 125.43, 121.48, 118.80, 118.62, 118.25, 111.92, 109.59, 108.75, 65.39 ( $CH_2OH$ ), 56.24 ( $OCH_3$ ), 55.87 ( $OCH_3$ ), 55.58 ( $OCH_3$ ), 36.34 ( $CH_2CH_2$ ), 35.79 ( $CH_2CH_2$ ) ppm.

**Versuch 81: WITTIG-Makrocyclisierung zum Dehydriccardin D Trimethylether (112)**

Entsprechend **AAV7** wird der Benzylalkohol **111** (2.50 g, 5.01 mmol) zum makrocyclischen Stilben umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ) gereinigt.

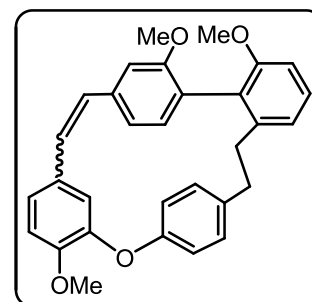
**Dehydriccardin D Trimethylether (112)**

Ausbeute: 1.60 g (68 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 100–101 °C

HR-MS: 464.192  $C_{31}H_{28}O_4$  berechnet: 464.1988Komplexes NMR-Spektrum,  $E/Z$  = 1.1:1.0, charakteristische Signale:**E-112:**  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 6.17 (d,  $J_{trans}$  = 16.6 Hz, 1 H,  $CH=CH$ ) ppm.**Z-112:**  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 6.35 (d,  $J_{cis}$  = 12.6 Hz, 1 H,  $CH=CH$ ), 6.32 (d,  $J_{cis}$  = 12.6 Hz, 1 H,  $CH=CH$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 158.37, 157.08, 156.28, 154.42, 152.41, 150.57, 148.87, 148.24, 147.44, 143.15, 142.89, 141.31, 141.04, 139.71, 136.68, 136.04, 134.41, 133.83, 133.64, 132.83, 131.18, 129.78, 129.74, 129.54, 129.22, 129.13, 128.77, 128.70, 128.50, 128.45, 128.41, 127.28, 127.05, 124.79, 124.07, 123.85, 123.66, 122.62, 122.60, 122.22, 122.20,



122.18, 119.96, 119.63, 119.60, 113.43, 112.03, 111.53, 111.36, 111.00, 108.96, 108.30, 56.23 (OCH<sub>3</sub>), 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 55.96 (OCH<sub>3</sub>), 55.89 (OCH<sub>3</sub>), 55.75 (OCH<sub>3</sub>), 55.18 (OCH<sub>3</sub>), 38.10 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.27 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.04 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.09 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

### Versuch 82: Hydrierung des Dehydririccardin D Trimethylethers (112)

Das makrocyclische Stilben **112** (1.30 g, 2.80 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (300 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung unter reduziertem Druck eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### Riccardin D Trimethylether (113)

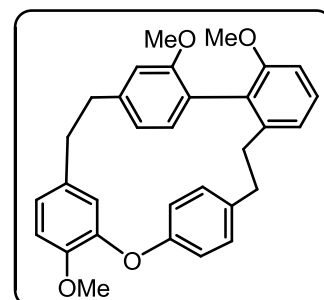
Ausbeute: 1.24 g (95 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 78–79 °C

HR-MS: 466.2138 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 466.2144

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.06 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 6.91–6.84 (br m, 2 H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.81 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 6.80–6.72 (br m, 2 H), 6.78 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.40 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 6.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 5.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.97–2.62 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 157.34, 156.71, 152.91, 149.09, 146.89, 143.72, 141.56, 140.26, 134.28, 132.65, 129.39, 129.26, 128.40, 127.14, 122.67, 122.46, 122.30, 122.18, 121.42, 120.81, 116.63, 111.88, 111.79, 108.24, 56.12 (OCH<sub>3</sub>), 55.80 (OCH<sub>3</sub>), 55.31 (OCH<sub>3</sub>), 38.10 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.67 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.91 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.84 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.



### Versuch 83: Deblockieren des Riccardin D Trimethylethers (114)

Der Riccardin D Trimethylether (**113**, 600 mg, 1.29 mmol) wird gemäß **AAV9** entschützt.

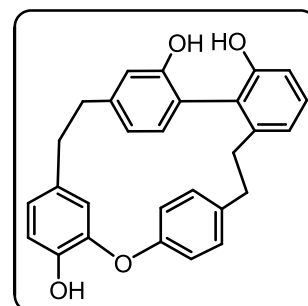
### Riccardin D (12)

Ausbeute: 388 mg (71 % d. Th.)

Farblose Kristalle Smp.: 172–173 °C

HR-MS: 424.1659 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 424.1675

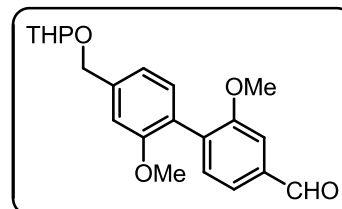
NMR-Daten: siehe 4.5.4



**Versuch 84: SUZUKI-Kupplung des Triflats 115 mit der Boronsäure 109**

Entsprechend **AAV3** wird die Boronsäure **109**<sup>[86]</sup> (4.75 g, 17.9 mmol) mit dem Triflat **115** (5.83 g, 20.5 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1 → 3:1) gereinigt.

**2,2'-Dimethoxy-4'-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)biphenyl-4-carbaldehyd (114)**



Ausbeute: 5.02 g (79 % d. Th.)

Farbloses Öl

HR-MS: 356.1638 C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> berechnet: 356.1624

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.01 (s, 1 H, CHO), 7.51 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 4.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 4.77 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H, OCHO), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.00–3.92 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.62–3.55 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 1.79–1.50 (m, 6 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.98 (CHO), 156.90, 155.77, 139.91, 136.87, 134.69, 132.09, 130.97, 125.74, 123.98, 119.77, 110.62, 109.38, 97.96 (OCHO), 68.85 (Ar-OCH<sub>2</sub>), 62.28 (OCH<sub>2</sub>), 55.84 (OCH<sub>3</sub>), 55.72 (OCH<sub>3</sub>), 30.63, 25.50, 19.45 ppm.

**Versuch 85: WITTIG-Reaktion zum Stilben 116**

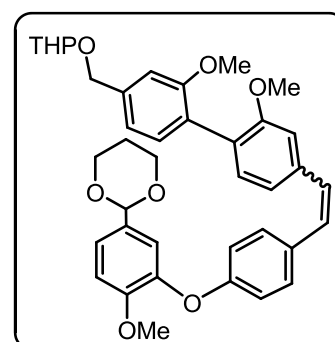
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **114** (4.70 g, 15.3 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **74** (29.1, 19.8 mmol) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 3:1 → 2:1).

**Stilben 116**

Ausbeute: 6.10 g (79 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloses Harz

HR-MS: 638.2867 C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> berechnet: 638.2880

**Versuch 86: Katalytische Hydrierung des Stilbens 116 und anschließende Hydrolyse**

Entsprechend **AAV5** wird das Stilben **116** (4.00 g, 6.79 mmol) hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert.

**Bibenzyl 117**

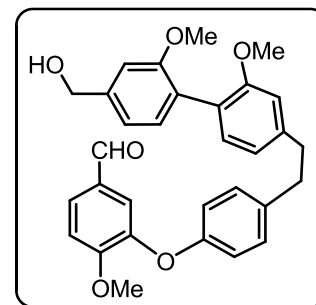
Ausbeute: 2.96 g (87 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 498.2027  $C_{31}H_{30}O_6$  berechnet: 498.2042

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.81 (s, 1 H, CHO), 7.63 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.02 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H), 6.98 (dd,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 6.86 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.79 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 4.73 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2 H,  $CH_2OH$ ), 3.97 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.79 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.75 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.97 (s, 4 H,  $CH_2CH_2$ ), 1.74 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H,  $CH_2OH$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 190.42 (CHO), 157.33, 156.94, 156.11, 154.73, 147.02, 142.47, 141.46, 137.32, 131.68, 131.68, 130.32, 129.83, 127.74, 127.18, 125.13, 120.35, 118.77, 118.72, 118.46, 111.96, 111.51, 109.78, 65.54 ( $CH_2OH$ ), 56.30 ( $OCH_3$ ), 55.77 ( $OCH_3$ ), 55.71 ( $OCH_3$ ), 38.14 ( $CH_2CH_2$ ), 37.05 ( $CH_2CH_2$ ) ppm.

**Versuch 87: Oxidation zum Dialdehyd 119**

Der Benzylalkohol **118** (1.85 g, 3.71 mmol) wird in wfr.  $CH_2Cl_2$  (80 mL) gelöst. Man fügt Pyridiniumchlorochromat auf Aluminiumoxid (1 mmol/g, 9.20 g, 9.20 mmol) zu und rührt die Suspension 16 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird über eine kurze  $SiO_2$ -Schicht filtriert (Eluens: EtOAc). Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand mittels Flashchromatographie ( $SiO_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 1:1) gereinigt.

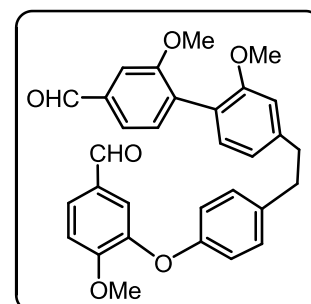
**Bibenzylaldehyd 119**

Ausbeute: 1.76 g (96 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 496.1869  $C_{31}H_{28}O_6$  berechnet: 496.1886

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 10.00 (s, 1 H, CHO), 9.81 (s, 1 H, CHO), 7.63 (dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.48 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.41 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 7.17 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 6.88 (dd,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.85 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.75 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.98 (s, 4 H,  $CH_2CH_2$ ) ppm.



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 192.01$  (CHO),  $190.40$  (CHO),  $157.77$ ,  $156.74$ ,  $156.10$ ,  $154.75$ ,  $147.03$ ,  $143.34$ ,  $137.15$ ,  $136.77$ ,  $134.83$ ,  $132.16$ ,  $130.94$ ,  $130.22$ ,  $129.84$ ,  $127.87$ ,  $124.20$ ,  $123.98$ ,  $120.46$ ,  $118.56$ ,  $118.51$ ,  $111.95$ ,  $111.57$ ,  $109.40$ ,  $56.30$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.86$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.70$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $38.14$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $36.99$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

### Versuch 88: Makrocyclisierung von 119 und anschließende katalytische Hydrierung

Entsprechend **AAV7** wird der Benzylalkohol **117** (2.50 g, 5.01 mmol) zum makrocyclischen Stilben umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) und EtOAc (100 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (200 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und man trennt die Lösemittel am Rotationsverdampfer ab. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / EtOAc 12:6:1).

### Poylmorphatin A Trimethylether (120)

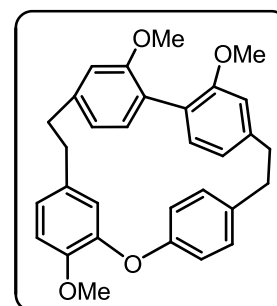
Ausbeute: 440 mg (12 % d. Th.)

Farbloses Pulver Smp.: 211–213 °C

HR-MS: 466.2111  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_4$  berechnet: 466.2144

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.11$  (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1 H),  $7.07$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H),  $7.04$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H),  $7.02$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H),  $7.01$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H),  $6.84$  (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1 H),  $6.80$  (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H),  $6.61$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H),  $6.55$  (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1 H),  $6.52$  (d,  $J = 1.5$  Hz, 1 H),  $6.48$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H),  $3.82$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.71$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.62$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $2.98$ – $2.81$  (m, 8 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 157.00$ ,  $156.43$ ,  $156.43$ ,  $149.79$ ,  $143.47$ ,  $142.52$ ,  $141.23$ ,  $135.31$ ,  $134.39$ ,  $131.67$ ,  $131.22$ ,  $129.27$ ,  $125.43$ ,  $125.20$ ,  $124.78$ ,  $123.78$ ,  $120.94$ ,  $119.97$ ,  $115.95$ ,  $113.36$ ,  $111.79$ ,  $111.26$ ,  $56.29$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.60$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.46$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $38.41$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $38.24$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $36.90$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $36.53$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.





**Versuch 89: Deblockieren des Polymorphatin A Trimethylethers (120)**

Der Polymorphatin A Trimethylether (**120**, 420 mg, 0.90 mmol) wird gemäß **AAV9** entschützt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1).

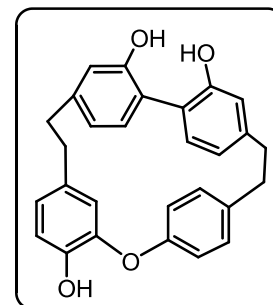
**Polymorphatin A (13)**

Ausbeute: 340 mg (89 % d. Th.)

Farbloses Pulver Smp.: > 300 °C

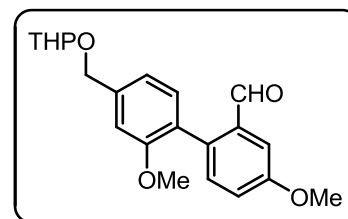
HR-MS: 424.1683 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 424.1675

NMR-Daten: siehe 4.5.5

**Versuch 90: Suzuki-Kupplung des Iodids 122 mit der Boronsäure 102**

Entsprechend **AAV3** wird die Boronsäure **102** (2.70 g, 15.0 mmol) mit dem Iodid **122** (6.80 g, 19.5 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1 → 3:1) gereinigt.

**2',4-Dimethoxy-4'-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)  
biphenyl-2-carbaldehyd (121)**



Ausbeute: 4.67 g (91 % d. Th.)

Farbloses Öl

HR-MS: 356.1674 C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> berechnet: 356.1624

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.74 (s, 1 H, CHO), 7.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 4.85 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 4.76 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, OCHO), 4.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 3.98–3.93 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.61–3.56 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 1.93–1.55 (m, 6 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.46 (CHO), 159.16, 156.70, 140.34, 134.91, 134.49, 132.51, 131.53, 125.75, 121.20, 120.24, 110.05, 109.43, 98.05 (OCHO), 68.73 (Ar-OCH<sub>2</sub>), 62.33 (OCH<sub>2</sub>), 55.54 (OCH<sub>3</sub>), 55.43 (OCH<sub>3</sub>), 30.63, 25.48, 19.47 ppm.

**Versuch 91: WITTIG-Reaktion zum Stilben 123**

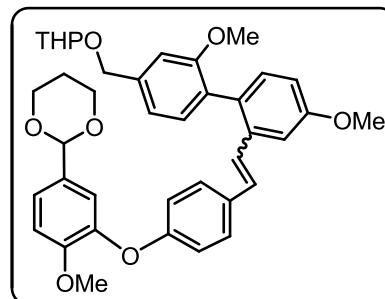
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **121** (1.90 g, 5.33 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **74** (12.0 g, 8.16 mmol) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Flash-chromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 3:1 → 2:1).

**Stilben 123**

Ausbeute: 3.24 g (95 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloses Harz

HR-MS: 638.2845    C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> berechnet: 638.2880

**Versuch 92: Katalytische Hydrierung des Stilbens 123 und anschließende Hydrolyse**

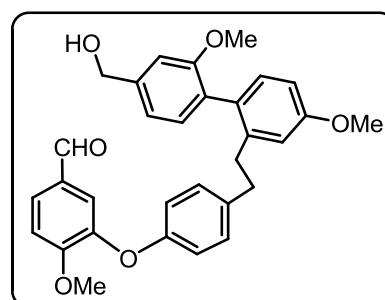
Entsprechend **AAV5** wird das Stilben **123** (3.20 g, 5.01 mmol) hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert.

**Bibenzyl 124<sup>[11]</sup>**

Ausbeute: 2.35 g (94 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 498.2028    C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> berechnet: 498.2042



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.78 (s, 1 H, CHO), 7.61 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.0 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 1 H), 4.73 (br s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.80–2.63 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 190.48 (CHO), 158.87, 157.06, 156.11, 154.54, 146.96, 141.63, 137.48, 131.63, 131.37, 130.57, 130.14, 129.67, 129.56, 127.78, 118.78, 118.68, 118.25, 114.48, 111.95, 111.11, 109.28, 65.31 (CH<sub>2</sub>OH), 56.26 (OCH<sub>3</sub>), 55.48 (OCH<sub>3</sub>), 55.17 (OCH<sub>3</sub>), 36.28 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.79 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

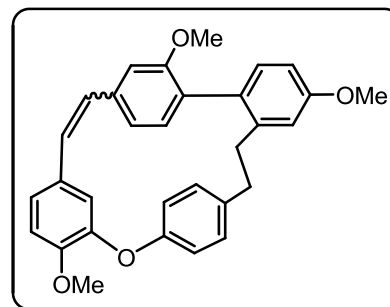
**Versuch 93: WITTIG-Makrocyclisierung zum Dehydroriccardin C Trimethylether (125)**

Entsprechend **AAV7** wird der Benzylalkohol **124** (2.50 g, 5.01 mmol) zum makrocyclischen Stilben umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt.

**Dehydroricardin C Trimethylether (125)**<sup>[11]</sup>

Ausbeute: 750 mg (38 % d. Th.)

Farbloses Pulver Smp.: 108 °C

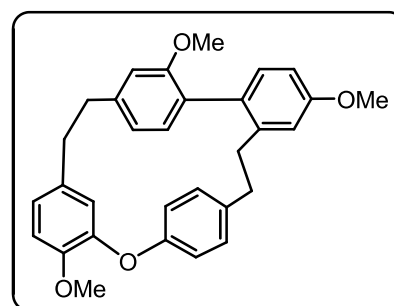
HR-MS: 464.1956 C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 464.1988Komplexes NMR-Spektrum, *E/Z* = 1.0:3.9, charakteristische Signale:*E*-**125**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.17 (d, *J*<sub>trans</sub> = 16.1 Hz, 1 H, CH=CH) ppm.*Z*-**125**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.37 (d, *J*<sub>cis</sub> = 12.1 Hz, 1 H, CH=CH), 6.34 (d, *J*<sub>cis</sub> = 12.1 Hz, 1 H, CH=CH) ppm.<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.21, 159.04, 158.45, 155.68, 154.41, 152.34, 150.56, 148.68, 148.28, 147.47, 142.77, 142.68, 141.24, 141.20, 139.29, 136.64, 135.91, 134.32, 132.50, 131.82, 131.46, 130.91, 130.78, 129.88, 129.64, 129.57, 129.16, 129.08, 129.00, 128.65, 128.38, 127.84, 127.62, 124.03, 123.83, 123.64, 122.66, 122.49, 122.05, 121.72, 120.35, 119.58, 115.41, 113.60, 113.43, 111.54, 111.35, 111.17, 110.72, 110.32, 56.23 (OCH<sub>3</sub>), 55.95 (OCH<sub>3</sub>), 55.71 (OCH<sub>3</sub>), 55.21 (OCH<sub>3</sub>), 55.13 (OCH<sub>3</sub>), 38.51 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.76 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.30 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.10 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.**Versuch 94: Hydrierung des Dehydroricardin C Trimethylethers (125)**

Das makrocyclische Stilben **125** (500 mg, 1.07 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (150 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung unter reduziertem Druck eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Riccardin C Trimethylether (126)**<sup>[11]</sup>

Ausbeute: 487 mg (97 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp: 83–84 °C

HR-MS: 466.2117 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 466.2144<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.90–6.85 (br m, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.81 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 6.79–6.70 (br m, 2 H), 6.78 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 6.75–6.67 (br m, 1 H), 6.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.24 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 5.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.14–2.58 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.12, 155.98, 152.73, 148.65, 146.90, 143.26, 141.22, 139.71, 133.78, 132.44, 132.41, 130.92, 129.53, 129.20, 127.58, 122.31, 121.70, 121.40, 116.66, 115.38, 111.79, 111.43, 111.14, 56.11$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.23$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.20$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $38.24$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $38.09$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $37.25$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $35.59$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

### Versuch 95: Deblockieren des Riccardin C Trimethylethers (126)

Der Riccardin C Trimethylether (**126**, 225 mg, 0.48 mmol) wird gemäß **AAV9** entschützt.

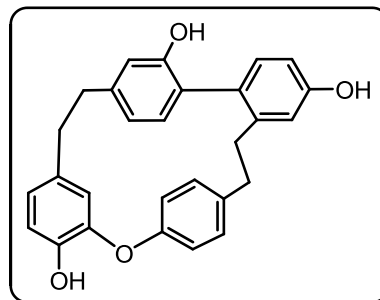
#### Riccardin C (**6**)

Ausbeute: 174 mg (85 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 163–164 °C

HR-MS: 424.1693  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4$  berechnet: 424.1675

NMR-Daten: siehe 4.5.6



### Versuch 96: Suzuki-Kupplung des Triflats **79** mit dem Boronsäureester **48**

Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **48** (4.00 g, 12.5 mmol) mit dem Triflat **79** (4.62 g, 16.3 mmol) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 3:1 → 2:1).

#### 2'-(1,3-Dioxan-2-yl)-4',6-dimethoxybiphenyl-2-carbaldehyd (**127**)

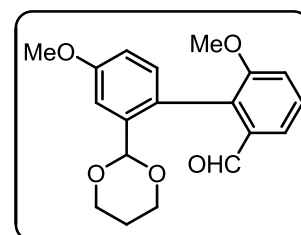
Ausbeute: 3.75 g (91 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 101–102 °C

HR-MS: 328.1298  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$  berechnet: 328.1311

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.54$  (d,  $J = 0.8$  Hz, 1 H, CHO),  $7.62$  (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1 H),  $7.46$  (ddd,  $J = 8.1, 7.8, 0.8$  Hz, 1 H),  $7.33$  (d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H),  $7.17$  (dd,  $J = 8.1, 1.3$  Hz, 1 H),  $7.08$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H),  $6.95$  (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1 H),  $4.98$  (s, 1 H, OCHO),  $4.18$ – $4.13$  (m, 1 H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.93$ – $3.88$  (m, 1 H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.88$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.75$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.71$ – $3.64$  (m, 1 H,  $\text{OCH}_2$ ),  $3.42$ – $3.36$  (m, 1 H,  $\text{OCH}_2$ ),  $2.13$ – $2.01$  (m, 1 H),  $1.26$ – $1.22$  (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 192.41$  (CHO),  $159.72, 157.34, 138.91, 136.19, 132.63, 131.87, 128.82, 124.10, 118.41, 115.50, 115.05, 110.50, 99.86$  (OCHO),  $67.26$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $66.95$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $56.08$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.38$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $25.45$  ppm.



**Versuch 97: WITTIG-Reaktion zum Stilben 128**

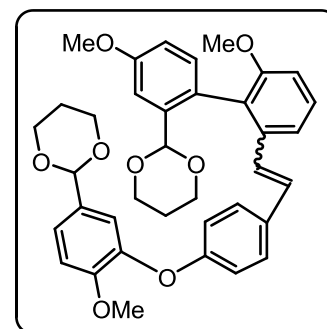
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **127** (2.50 g, 7.61 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **74** (15.2 g, 10.3 mmol) umgesetzt.

**Stilben 128**

Ausbeute: 4.05 g (87 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloses Harz

HR-MS: 610.2532  $C_{37}H_{38}O_8$  berechnet: 610.2567

**Versuch 98: Katalytische Hydrierung des Stilbens 128 und anschließende Hydrolyse**

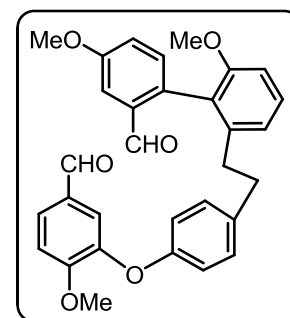
Entsprechend **AAV5** wird das Stilben **128** (3.90 g, 6.39 mmol) hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert.

**Bibenzylaldehyd 129**

Ausbeute: 2.83 g (89 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 70–71 °C

HR-MS: 496.1839  $C_{31}H_{28}O_6$  berechnet: 496.1886



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.80 (s, 1 H, CHO), 9.58 (s, 1 H, CHO), 7.63 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.22 (dd,  $J$  = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 6.97 (dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 6.82 (dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 6.81 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.77–2.56 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 192.42 (CHO), 190.43 (CHO), 159.06, 157.26, 156.13, 154.78, 146.69, 141.90, 136.59, 135.24, 133.72, 132.65, 130.15, 129.63, 129.17, 127.72, 125.60, 121.84, 121.51, 119.11, 118.14, 111.94, 109.40, 108.13, 56.25 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.62 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.52 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.38 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 35.44 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**Versuch 99: McMURRY-Makrocyclisierung von 129**

Entsprechend **AAV8** wird der Dialdehyd **129** (720 mg, 1.45 mmol) cyclisiert. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 3:1) gereinigt.

**Dehydroplagiochin E Trimethylether (130)**

Ausbeute: 235 mg (35 % d. Th.)

Farbloses Pulver Smp.: 196–197 °C

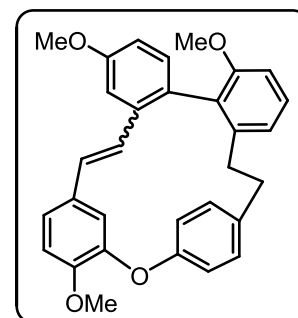
HR-MS: 464.1971 C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 464.1988

Komplexes NMR-Spektrum, *E/Z* = 3.5:1.0, charakteristische Signale:

**E-130**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.92 (d, *J*<sub>trans</sub> = 15.8 Hz, 1 H, CH=CH), 5.84 (d, *J*<sub>trans</sub> = 16.1 Hz, 1 H, CH=CH), 5.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H) ppm.

**Z-130**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.35 (d, *J*<sub>cis</sub> = 12.1 Hz, 1 H, CH=CH), 6.27 (d, *J*<sub>cis</sub> = 12.1 Hz, 1 H, CH=CH), 4.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.74, 158.58, 157.92, 156.23, 155.76, 154.53, 151.95, 151.41, 147.46, 146.87, 144.53, 142.40, 140.90, 138.25, 138.11, 137.21, 133.42, 131.75, 131.49, 131.33, 130.62, 130.47, 130.43, 129.85, 129.72, 129.67, 129.29, 128.94, 128.55, 127.99, 127.48, 125.61, 124.98, 123.63, 123.42, 122.97, 122.52, 121.00, 120.27, 120.00, 117.80, 115.75, 115.66, 113.38, 112.33, 111.50, 111.39, 109.31, 108.66, 108.61, 56.17 (OCH<sub>3</sub>), 56.00 (OCH<sub>3</sub>), 55.83 (OCH<sub>3</sub>), 55.54 (OCH<sub>3</sub>), 55.16 (OCH<sub>3</sub>), 55.03 (OCH<sub>3</sub>), 35.48 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.40 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.26 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.77 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**Versuch 100: Hydrierung des Dehydroplagiochin E Trimethylethers (130)**

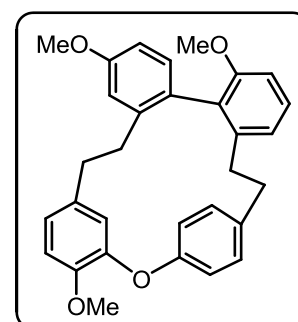
Das makrocyclische Stilben **130** (105 mg, 0.23 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (70 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung unter reduziertem Druck eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert (Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Plagiochin E Trimethylether (131)**

Ausbeute: 103 mg (98 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 212–213 °C

HR-MS: 466.2141 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> berechnet: 466.2144



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.35\text{--}7.30$  (m, 2 H),  $7.02\text{--}6.98$  (m, 2 H),  $6.88$  (dd,  $J = 9.0, 1.9$  Hz, 1 H),  $6.86$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H),  $6.74$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H),  $6.73\text{--}6.68$  (m, 4 H),  $6.67$  (dd,  $J = 9.0, 2.0$  Hz, 1 H),  $5.23$  (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H),  $3.90$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.76$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.61$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.30\text{--}3.23$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $3.06\text{--}2.76$  (m, 5 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $2.55\text{--}2.48$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.96\text{--}1.88$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.68, 157.37, 155.48, 151.66, 146.28, 142.67, 139.82, 139.27, 134.13, 131.73, 130.52, 130.03, 129.76, 128.44, 127.43, 124.28, 122.65, 120.84, 120.50, 116.43, 112.65, 111.38, 108.91, 107.92, 56.17$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.31$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $54.99$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $35.44$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $33.31$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $31.06$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $30.62$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

### Versuch 101: Deblockieren des Plagiochin E Trimethylethers (131)

Der Plagiochin E Trimethylether (**131**, 150 mg, 0.32 mmol) wird gemäß **AAV9** entschützt.

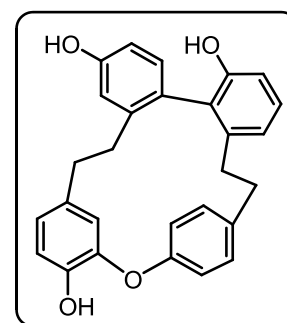
#### Plagiochin E (14)

Ausbeute: 93 mg (68 % d. Th.)

Farblose Kristalle Smp.:  $180\text{--}181^\circ\text{C}$

HR-MS: 424.1687  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4$  berechnet: 424.1675

NMR-Daten: siehe 4.5.7

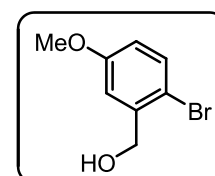


### Versuch 102: Darstellung des 2-Brom-3-methoxybenzylalkohols (134)

4-Brom-3-methylanisol (**49**, 20.3 g, 0.10 mol) wird mit *N*-Bromsuccinimid (17.8 g, 0.10 mmol) und zwei Spatelspitzen Azo-bis-(isobutyronitril) in  $\text{CCl}_4$  (200 mL) 3 h unter Rückfluss mit zusätzlicher Bestrahlung (Tageslichtlampe 300 W) erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen und saugt ab. Der Feststoff wird mit  $\text{CCl}_4$  (50 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser (200 mL) und  $\text{CaCO}_3$  (43.0 g, 0.43 mol) versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man fügt EtOAc (200 mL) hinzu und tropft unter starkem Rühren 6 M HCl-Lösung zu, bis sich der Feststoff vollständig gelöst hat. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen (3 x 100 mL), über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### (2-Brom-5-methoxyphenyl)methanol (**134**)<sup>[109]</sup>

Ausbeute: 13.1 g (60 % d. Th.)



Farblose Nadeln Smp.: 40–41 °C

HR-MS: 215.9814 C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> berechnet: 215.9786

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.20 (br s, 1 H, CH<sub>2</sub>OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.24, 140.76, 133.11, 114.74, 114.18, 112.47, 64.92 (CH<sub>2</sub>OH), 55.50 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

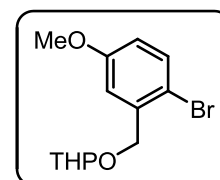
Nebenprodukt: **2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (50)**

Ausbeute: 3.28 g (15 % d. Th.)

### Versuch 103: Schützung des Benzylalkohols 134

Der Benzylalkohol **134** (4.50 g, 20.7 mmol) wird gemäß **AAV2** als THP-Ether geschützt.

#### 2-(2-Brom-5-methoxybenzyloxy)tetrahydro-2H-pyran (**135**)



Ausbeute: 5.80 g (93 % d. Th.)

Farbloses Öl

HR-MS: 300.0351 C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub> berechnet: 300.0361

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 6.70 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.78 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 4.77 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, OCHO), 4.54 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 3.93 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 1.93–1.53 (m, 6 H) ppm.

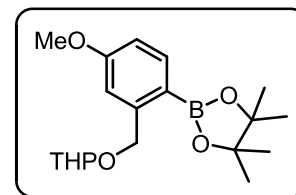
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.07, 138.92, 133.00, 114.66, 114.24, 112.81, 98.44 (OCHO), 68.47 (Ar-OCH<sub>2</sub>), 62.22 (OCH<sub>2</sub>), 55.47 (OCH<sub>3</sub>), 30.55, 25.46, 19.37 ppm.

### Versuch 104: Darstellung des Boronsäureesters 133

Zu einer Lösung des Bromids **135** (4.70 g, 15.6 mmol) in wfr. THF (80 mL) tropft man bei –78 °C eine Lösung von *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 8.10 mL, 20.3 mmol) und rührt 1 h bei dieser Temperatur. Man fügt bei –78 °C Trimethylborat (3.25 g, 31.3 mmol) hinzu und lässt das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen. Man hydrolysiert durch Zugabe von ges. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung (50 mL) und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 80 mL, 2 x 40 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Pinakol (3.79 g, 31.2 mmol) und MgSO<sub>4</sub> (37.6 g, 0.31 mol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Man filtriert ab, spült mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) nach und engt am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1 → 3:1).



**2-(4-Methoxy-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan (133)**



Ausbeute: 4.08 g (75 % d. Th.)

Farbloses Öl

HR-MS: 348.2148  $C_{19}H_{29}BO_5$  berechnet: 348.2108

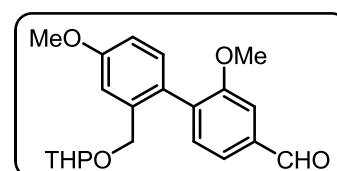
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 6.79 (dd,  $J$  = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 4.94 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.85 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 4.77 (m, 1 H, OCHO), 3.95 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 1.91–1.51 (m, 6 H), 1.32 (s, 12 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 161.99, 147.30, 137.85, 113.43, 111.68, 98.32 (OCHO), 83.31 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.48 (Ar-OCH<sub>2</sub>), 62.08 (OCH<sub>2</sub>), 55.09 (OCH<sub>3</sub>), 30.73, 25.59, 24.90 (CH<sub>3</sub>), 24.85 (CH<sub>3</sub>), 19.51 ppm.

**Versuch 105: Suzuki-Kupplung des Triflats 115 mit dem Boronsäureester 133**

Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **133** (2.93 g, 8.41 mmol) mit dem Triflat **115** (3.10 g, 10.9 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 4:1 → 3:1) gereinigt.

**2,4'-Dimethoxy-2'-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)biphenyl-4-carbaldehyd (132)**



Ausbeute: 2.23 g (74 % d. Th.)

Gelbes Öl

HR-MS: 356.1578  $C_{21}H_{24}O_5$  berechnet: 356.1624

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 10.01 (s, 1 H, CHO), 7.49 (dd,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H), 7.35 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 7.15 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 6.89 (dd,  $J$  = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 4.73–4.49 (br m, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 4.65–4.39 (br m, 1 H, OCHO), 4.35–4.14 (br m, 1 H, Ar-OCH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.80–3.59 (br m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.45–3.31 (br m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 1.83–1.41 (m, 6 H) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 191.90 (CHO), 159.48, 157.52, 138.32, 136.98, 136.59, 132.02, 130.94, 128.79, 124.10, 113.54, 112.68, 108.99, 98.15 (OCHO), 66.99 (Ar-OCH<sub>2</sub>), 61.88 (OCH<sub>2</sub>), 55.71 (OCH<sub>3</sub>), 55.29 (OCH<sub>3</sub>), 30.51, 25.42, 19.22 ppm.

**Versuch 106: WITTIG-Reaktion zum Stilben 136**

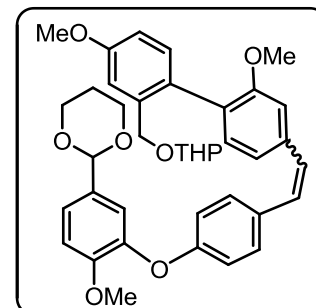
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **132** (2.10 g, 2.67 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **74** (5.50 g, 3.74 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan / EtOAc 2:1).

**Stilben 136**

Ausbeute: 3.57 g (95 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloses Harz

HR-MS: 638.2878    C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub> berechnet: 638.2880

**Versuch 107: Katalytische Hydrierung des Stilbens 136 und anschließende Hydrolyse**

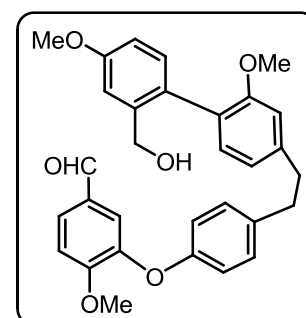
Entsprechend **AAV5** wird das Stilben **136** (3.80 g, 5.95 mmol) hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert.

**Benzylalkohol 137**

Ausbeute: 2.63 g (88 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 498.2057    C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> berechnet: 498.2042



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.81 (s, 1 H, CHO), 7.63 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.89 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 4.40 (br s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.97 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.97 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 190.42 (CHO), 159.26, 156.46, 156.10, 154.77, 147.02, 142.70, 140.78, 137.05, 131.48, 131.43, 130.21, 129.86, 129.68, 127.90, 127.21, 121.05, 118.56, 118.49, 113.44, 113.35, 111.96, 111.49, 63.87 (CH<sub>2</sub>OH), 56.30 (OCH<sub>3</sub>), 55.76 (OCH<sub>3</sub>), 55.31 (OCH<sub>3</sub>), 38.02 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.08 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**Versuch 108: WITTIG-Makrocyclisierung von 137**

Entsprechend **AAV7** wird der Benzylalkohol **137** (2.00 g, 4.01 mmol) zum makrocyclischen Stilben umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt.

**E-Dehydroisoriccardin D Trimethylether (138)**

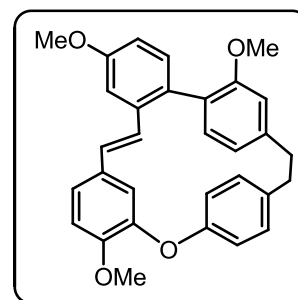
Ausbeute: 750 mg (40 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 185–186 °C

HR-MS: 464.1992  $C_{31}H_{28}O_4$  berechnet: 464.1988

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.22 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.16 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 7.01 (dd,  $J$  = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.99 (dd,  $J$  = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 6.90 (dd,  $J$  = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.86–6.90 (m, 4 H), 6.70 (dd,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 6.52 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H), 6.32 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 6.21 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 1 H, CH=CH), 3.95 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.23–3.03 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 158.83, 156.44, 152.79, 150.07, 148.44, 141.08, 137.04, 136.42, 131.33, 131.18, 130.79, 130.74, 130.68, 130.29, 126.49, 126.43, 125.68, 122.19, 122.04, 121.78, 120.90, 113.08, 112.19, 111.52, 109.54, 108.50, 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 55.44 (OCH<sub>3</sub>), 55.25 (OCH<sub>3</sub>), 35.88 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.43 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**Versuch 109: Hydrierung des E-Dehydroisoriccardin D Trimethylethers (138)**

Das makrocyclische Stilben **138** (470 mg, 1.01 mmol) wird in  $CH_2Cl_2$  (100 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (150 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung unter reduziertem Druck eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand über eine kurze  $SiO_2$ -Schicht filtriert (Eluens:  $CH_2Cl_2$ ).

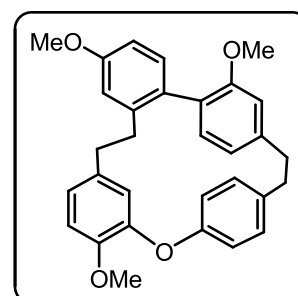
**Isoriccardin D Trimethylether (139)**

Ausbeute: 448 mg (95 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 148–149 °C

HR-MS: 466.2159  $C_{31}H_{30}O_4$  berechnet: 466.2144

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.16 (dd,  $J$  = 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 6.97 (dd,  $J$  = 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 6.92 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 6.89 (dd,  $J$  = 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 6.87 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H), 6.81 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.80 (dd,  $J$  = 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 6.77 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.66 (dd,  $J$  = 7.6, 1.4 Hz, 1 H), 6.41 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H), 5.85 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.16 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.02 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.71 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.32 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.86, 156.27, 153.77, 149.75, 147.23, 141.77, 140.86, 136.78, 134.91, 131.31, 130.83, 130.67, 130.47, 130.16, 127.43, 121.61, 121.41, 121.22, 120.84, 115.37, 114.20, 111.83, 111.62, 111.06, 56.14$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.22$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $55.17$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $37.29$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $36.66$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $36.43$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $35.46$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

### Versuch 110: Deblockieren des Isoriccardin D Trimethylethers (139)

Der Isoriccardin D Trimethylether (**139**, 480 mg, 1.03 mmol) wird gemäß **AAV9** entschützt.

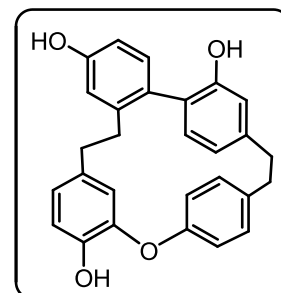
#### Isoriccardin D (15)

Ausbeute: 332 mg (76 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 283–285 °C

HR-MS: 424.1684  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4$  berechnet: 424.1675

NMR-Daten: siehe 4.5.8



### Versuch 111: WITTIG-Reaktion zum Stilben 142

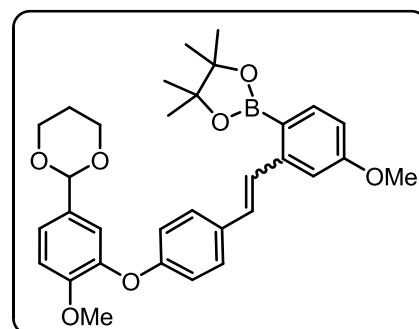
Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **72** (11.0 g, 35.3 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **42** (25.0 g, 42.4 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 2:1).

#### Stilben 142

Ausbeute: 15.8 g (83 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloser Feststoff Smp: 42–43 °C

HR-MS: 544.2613  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{BO}_7$  berechnet: 544.2632



### Versuch 112: SUZUKI-Kupplung des Bromids 135 mit dem Boronsäureester 142

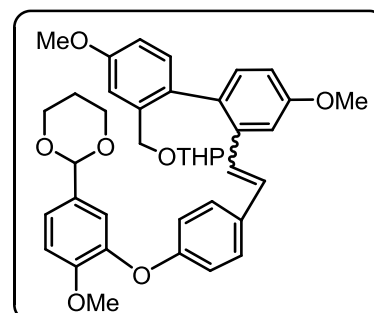
Entsprechend **AAV3** wird der Boronsäureester **142** (4.46 g, 8.00 mmol) mit dem Bromid **135** (3.76 g, 12.5 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 2:1) gereinigt.

**Stilben 141**

Ausbeute: 5.53 g (90 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

Farbloses Harz

HR-MS: 638.2848  $C_{39}H_{42}O_8$  berechnet: 638.2880

**Versuch 113: Katalytische Hydrierung des Stilbens 141 und anschließende Hydrolyse**

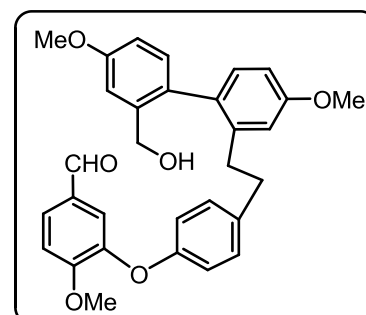
Entsprechend **AAV5** wird das Stilben **141** (5.50 g, 8.61 mmol) hydriert und anschließend gemäß **AAV6** hydrolysiert.

**Benzylalkohol 143**

Ausbeute: 4.16 g (97 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 498.2070  $C_{31}H_{30}O_6$  berechnet: 498.2042



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.79$  (s, 1 H, CHO), 7.62 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.00 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 6.90–6.80 (m, 6 H), 6.77 (dd,  $J = 8.3, 2.5$  Hz, 1 H), 4.38 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.30 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.94 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.72–2.56 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 190.45$  (CHO), 159.09, 158.94, 156.15, 154.73, 146.81, 141.21, 140.49, 136.96, 131.98, 131.71, 131.39, 131.14, 130.17, 129.74, 127.78, 118.95, 118.17, 114.71, 112.68, 112.46, 111.99, 111.20, 63.12 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 56.26 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.34 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.24 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.49 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 35.63 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

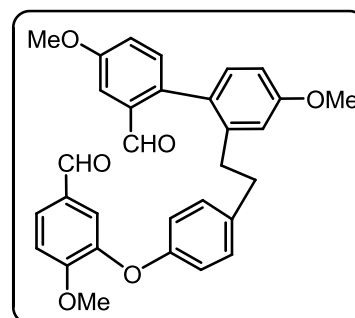
**Versuch 114: Oxidation zum Dialdehyd 144**

Der Benzylalkohol **143** (1.13 g, 2.27 mmol) wird in wfr.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) gelöst. Man fügt Pyridiniumchlorochromat auf Aluminiumoxid (1 mmol/g, 4.60 g, 4.60 mmol) zu und rührt die Suspension 16 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird über eine kurze  $\text{SiO}_2$ -Schicht filtriert (Eluens: EtOAc). Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 2:1) gereinigt.

**Bibenzylaldehyd 144**

Ausbeute: 820 mg (73 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 496.1848  $C_{31}H_{28}O_6$  berechnet: 496.1886

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.68 (s, 1 H, CHO), 7.63 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.14 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 6.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 6.81 (dd,  $J$  = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.78–2.64 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 192.23 (CHO), 190.37 (CHO), 159.49, 159.05, 156.21, 154.92, 146.64, 141.57, 137.98, 136.39, 135.18, 132.68, 132.15, 130.20, 129.64, 129.24, 127.74, 121.32, 119.28, 118.08, 114.86, 112.02, 111.22, 109.42, 56.25 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.58 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.31 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.33 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 35.58 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

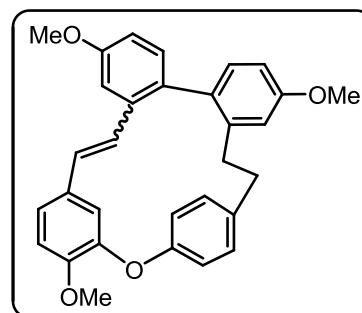
**Versuch 115: McMURRY-Makrocyclisierung von 144**

Entsprechend **AAV8** wird der Dialdehyd **144** (1.00 g, 2.01 mmol) cyclisiert. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 3:1) gereinigt.

**Dehydroplagiocin G Trimethylether (145)**

Ausbeute: 365 mg (39 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp: 91–92 °C

HR-MS: 464.1976  $C_{31}H_{28}O_4$  berechnet: 464.1988

Komplexes NMR-Spektrum,  $E/Z$  = 2.4:1.0, charakteristische Signale:

**E-145:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.89 (d,  $J_{trans}$  = 15.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.84 (d,  $J_{trans}$  = 16.1 Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.19 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H) ppm.

**Z-145:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.30 (d,  $J_{cis}$  = 12.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.09 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158.73, 158.35, 158.27, 157.72, 155.74, 154.10, 151.90, 151.05, 147.59, 147.01, 141.83, 139.94, 139.80, 137.97, 137.92, 136.45, 134.24, 134.05, 133.73, 133.33, 132.16, 132.03, 131.54, 131.09, 130.55, 130.37, 129.99, 129.79, 129.65, 129.04, 128.88, 128.25, 128.24, 125.59, 125.31, 124.99, 123.18, 123.06, 122.91, 121.43, 120.33, 117.50, 116.73, 116.14, 115.44, 114.36, 112.98, 112.04, 111.39, 110.53, 110.08, 109.41, 56.14 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.97 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.34 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.28 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.19 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.36 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 35.31 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34.63 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31.89 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**Versuch 116: Hydrierung des Dehydroplagiochin G Trimethylethers (145)**

Das makrocyclische Stilben **145** (345 mg, 0.74 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL) gelöst. Man fügt Palladium (5 %) auf Aktivkohle (120 mg) hinzu und es wird 24 h bei 3 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung unter reduziertem Druck eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand über eine kurze  $\text{SiO}_2$ -Schicht filtriert (Eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Plagiochin G Trimethylether (146)**

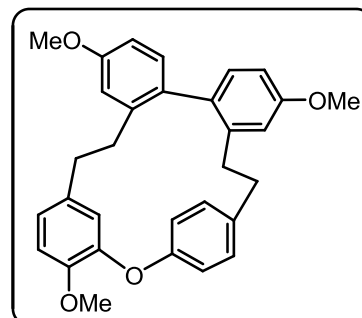
Ausbeute: 347 mg (99 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 69–70 °C

HR-MS: 466.2165  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_4$  berechnet: 466.2144

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.20 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 6.95–6.91 (m, 3 H), 6.78–6.66 (m, 7 H), 5.29 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.14–2.83 (m, 7 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.24–2.16 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158.36, 158.17, 154.94, 151.33, 146.25, 140.29, 139.57, 139.22, 133.23, 132.78, 132.34, 132.09, 131.67, 130.18, 129.78, 123.91, 122.49, 120.76, 115.49, 115.03, 113.35, 111.63, 110.10, 108.98, 56.16 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.22 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.07 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.96 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34.74 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31.53 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.21 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**Versuch 117: Deblockieren des Plagiochin G Trimethylethers (146)**

Der Plagiochin G Trimethylether (**146**, 330 mg, 0.71 mmol) wird gemäß **AAV9** entschützt.

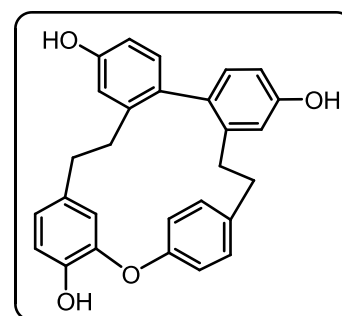
**Plagiochin G (16)**

Ausbeute: 255 mg (85 % d. Th.)

Farbloser Feststoff Smp.: 220–222 °C

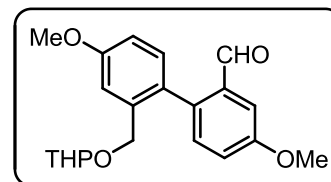
HR-MS: 424.1691  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4$  berechnet: 424.1675

NMR-Daten: siehe 4.5.9

**Versuch 118: Suzuki-Kupplung des Bromids 135 mit der Boronsäure 102**

Entsprechend **AAV3** wird die Boronsäure **102** (2.32 g, 12.9 mmol) mit dem Bromid **103** (5.03 g, 16.7 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 4:1 → 3:1) gereinigt.

**4,4'-Dimethoxy-2'-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)  
biphenyl-2,6-dicarbaldehyd (140)**



Ausbeute: 3.53 g (77 % d. Th.)

Gelbes Öl

HR-MS: 356.1589  $C_{21}H_{24}O_5$  berechnet: 356.1624

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.70 + 9.69 (s, 1 H, CHO), 7.49 + 7.48 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 7.24 + 7.22 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.16 + 7.16 (dd,  $J$  = 8.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.13–7.10 (m, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 4.53 + 4.38 (t,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H, OCHO), 4.52 + 4.48 + 4.17 + 4.09 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 2 H, Ar–OCH<sub>2</sub>), 3.90 + 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 + 3.53 + 3.44–3.34 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1.80–1.41 (m, 6 H) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 192.24 (CHO), 192.15 (CHO), 159.57, 159.22, 138.33, 138.31, 137.28, 137.17, 135.50, 135.39, 132.42, 132.08, 131.97, 129.39, 129.29, 121.16, 121.05, 114.58, 114.51, 112.72, 109.35, 98.44 (OCHO), 98.00 (OCHO), 67.47 (Ar–OCH<sub>2</sub>), 67.21 (Ar–OCH<sub>2</sub>), 61.95 (OCH<sub>2</sub>), 61.63 (OCH<sub>2</sub>), 55.60 (OCH<sub>3</sub>), 55.38 (OCH<sub>3</sub>), 30.33, 30.19, 25.38, 25.34, 19.17, 18.98 ppm.

**Versuch 119: WITTIG-Reaktion zum Stilben 141**

Entsprechend **AAV4** wird der Aldehyd **140** (2.90 g, 8.14 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **74** (18.3 g, 12.4 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie ( $SiO_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 2:1) gereinigt.

**Stilben 141**

Ausbeute: 5.03 g (97 % d. Th.) *E/Z*-Gemisch

**Versuch 120: Oxidation zum Dialdehyd 147**

Der Benzylalkohol **98** (690 mg, 1.38 mmol) wird in wfr.  $CH_2Cl_2$  (40 mL) gelöst. Man fügt Pyridiniumchlorochromat auf Aluminiumoxid (1 mmol/g, 1.60 g, 1.60 mmol) zu, rührt die Suspension 16 h bei RT, fügt weiteres Pyridiniumchlorochromat auf Aluminiumoxid (1 mmol/g, 1.60 g, 1.60 mmol) hinzu und rührt weitere 4 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird über eine kurze  $SiO_2$ -Schicht filtriert (Eluens: EtOAc). Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand mittels Flashchromatographie ( $SiO_2$ , *n*-Hexan / EtOAc 2:1) gereinigt.

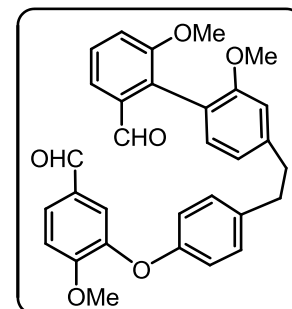


**Bibenzylaldehyd 147**

Ausbeute: 635 mg (92 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 496.1866  $C_{31}H_{28}O_6$  berechnet: 496.1886



$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.81 (s, 1 H, CHO), 9.67 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1 H, CHO), 7.64 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.61 (dd,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.41 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 7.13 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 6.89 (dd,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 6.77 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.77 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.69 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.01–2.95 (m, 4 H,  $CH_2CH_2$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 192.93 (CHO), 190.39 (CHO), 157.39, 157.07, 156.13, 154.82, 146.99, 143.62, 137.06, 135.42, 132.33, 131.28, 130.23, 129.86, 128.57, 127.84, 120.44, 119.49, 118.72, 118.44, 116.28, 111.98, 111.21, 56.30 ( $OCH_3$ ), 56.16 ( $OCH_3$ ), 55.52 ( $OCH_3$ ), 38.23 ( $CH_2CH_2$ ), 37.00 ( $CH_2CH_2$ ) ppm.

**Versuch 121: Überführung ins Diolefin 148**

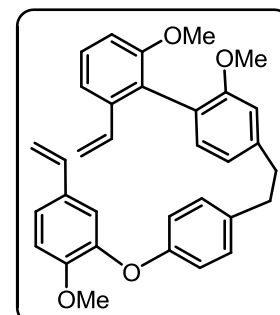
Methyltriphenylphosphoniumbromid (893 mg, 2.50 mmol) wird in wfr. THF (20 mL) suspendiert und mit einer Lösung von  $KOt$ -Bu (1.0 M in THF, 2.50 mL, 2.50 mmol) versetzt. Man rührt die gelbe Suspension 15 min bei RT und tropft anschließend eine Lösung des Aldehyds **147** (410 mg, 0.83 mmol) in wfr. THF (30 mL) zu. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluss, kühlt im Eisbad ab und versetzt mit ges.  $NH_4Cl$ -Lösung (30 mL). Man versetzt mit EtOAc (50 mL) und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung (3 x 40 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$  /  $n$ -Hexan 1:1  $\rightarrow$   $CH_2Cl_2$ ) gereinigt.

**Bibenzylidiolefin 148**

Ausbeute: 350 mg (86 % d. Th.)

Farbloses Harz

HR-MS: 492.2273  $C_{33}H_{32}O_4$  berechnet: 492.2301



$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.32 (dd,  $J$  = 8.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd,  $J$  = 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.16–7.13 (m, 3 H), 7.05 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 6.99 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 6.95 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.92–6.88 (m, 3 H), 6.86 (dd,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1 H), 6.76 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1 H), 6.59 (dd,  $J$  = 17.6, 10.8 Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 6.39 (dd,  $J$  = 17.6, 11.1 Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 5.62 (dd,  $J$  = 17.6, 1.3

Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.54 (dd,  $J = 17.6, 0.8$  Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.12 (dd,  $J = 10.8, 0.8$  Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.06 (dd,  $J = 11.1, 1.3$  Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.97–2.95 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 157.44, 157.13, 155.93, 151.12, 145.40, 142.49, 137.97, 136.11, 135.78, 135.49, 131.81, 131.17, 129.55, 128.12, 123.04, 122.72, 120.38, 118.12, 117.24, 117.19, 114.32, 112.56, 112.45, 111.57, 110.10, 56.10$  (OCH<sub>3</sub>), 55.97 (OCH<sub>3</sub>), 55.72 (OCH<sub>3</sub>), 38.31 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.00 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

### Versuch 122: Ringschlussmetathese von **35** mit dem GRUBBS II Katalysator

Der GRUBBS II Katalysator (**38**, 15 mg, 18.2  $\mu$ mol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) unter ständigem Einleiten eines Argonstroms gelöst. Zu der refluxierenden Lösung des Katalysators (Ölbadtemperatur 50 °C) fügt man langsam eine Lösung des  $\alpha,\omega$ -Diolefins **148** (35 mg, 71.1  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) mit einer Spritzenpumpe (2 mL/h) zu. Man fügt weiteren GRUBBS II Katalysator (**38**, 5 mg, 6.1  $\mu$ mol) hinzu und erhitzt unter Rückfluss bis man vollständigen Umsatz erhält. Die Umsatzkontrolle erfolgt mittels analytischer HPLC (Phenomenex Nucleosil, MeOH / H<sub>2</sub>O 80:20, 1.4 mL/min, 275 nm,  $t_R$  (**99**) = 6.9 min,  $t_R$  (**148**) = 14.9 min). Man lässt auf RT abkühlen und trennt die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer ab. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### **E-Dehydrosisoriccardin C Trimethylether (99)**

Ausbeute: 26 mg (79 % d. Th.)

## 5 NMR-Spektren der Bisbibenzyle des Plagiochin- / Riccardin-Typs

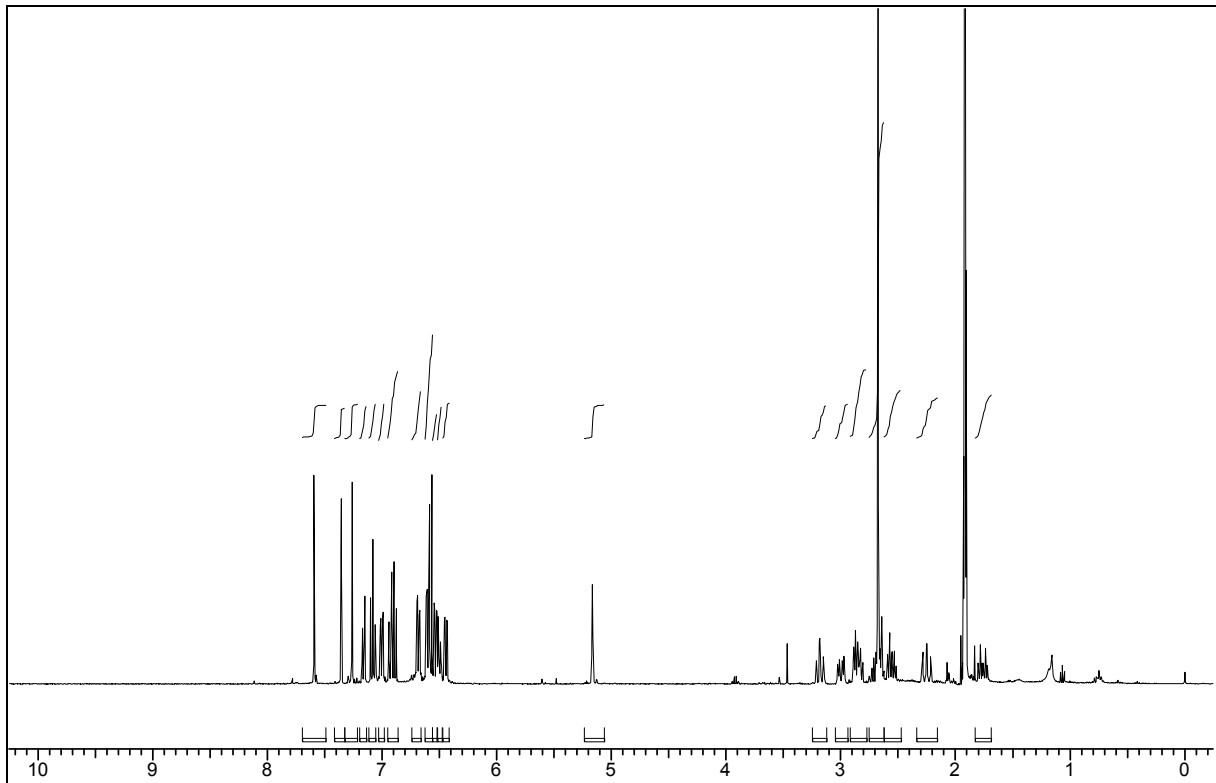


Abb. 17:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Plagiochin H (9) in  $\text{Aceton-d}_6$

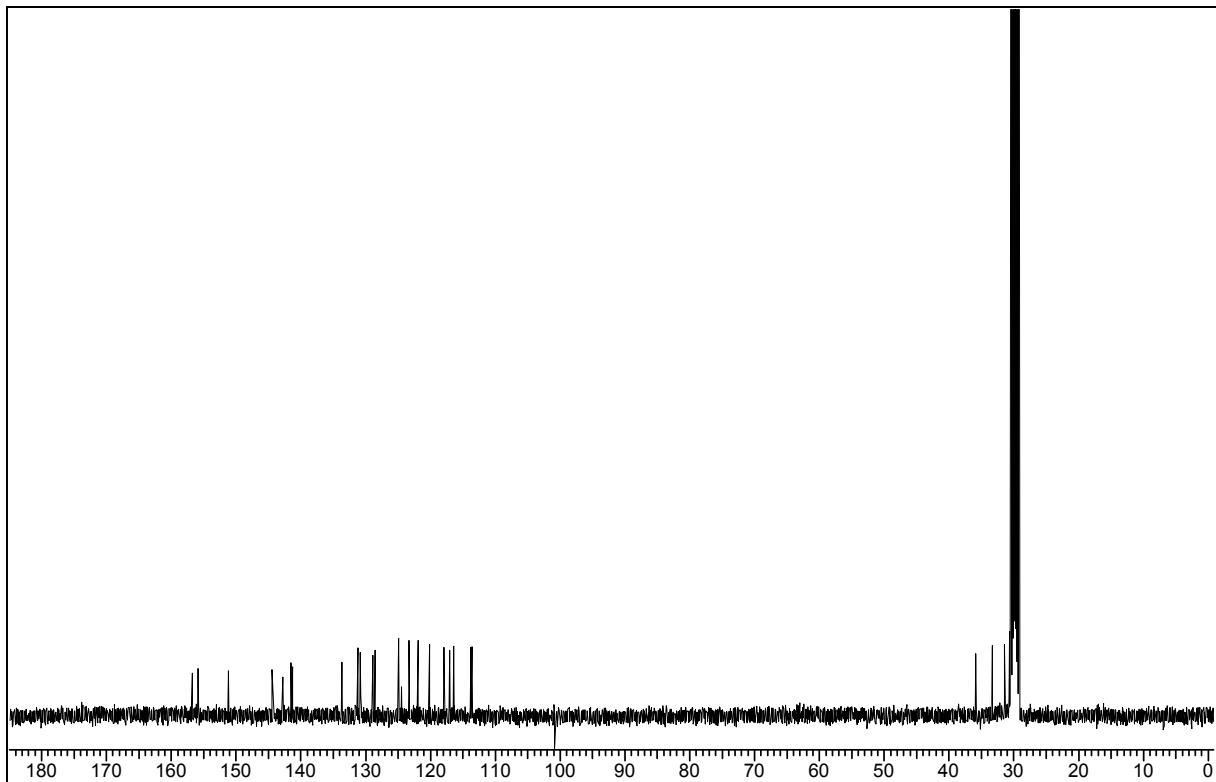


Abb. 18:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Plagiochin H (9) in  $\text{Aceton-d}_6$

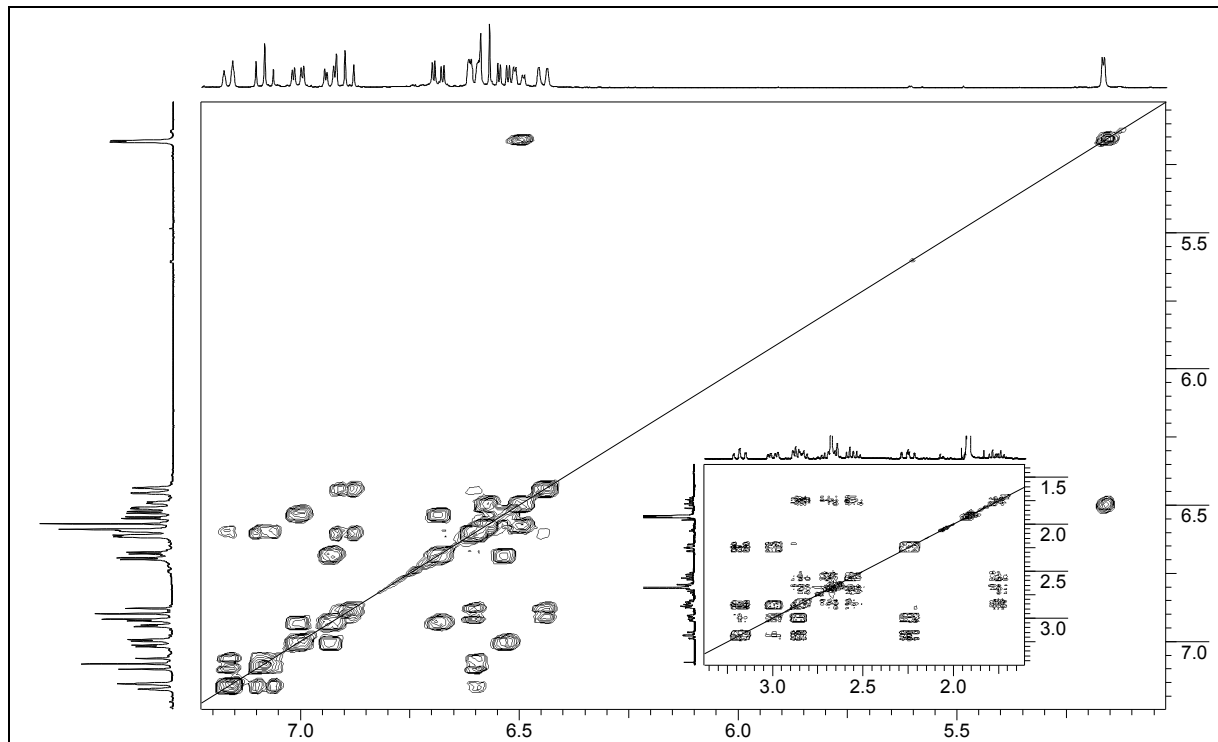


Abb. 19: H,H-COSY-Spektrum von Plagiochin H (9) in Aceton-d<sub>6</sub>

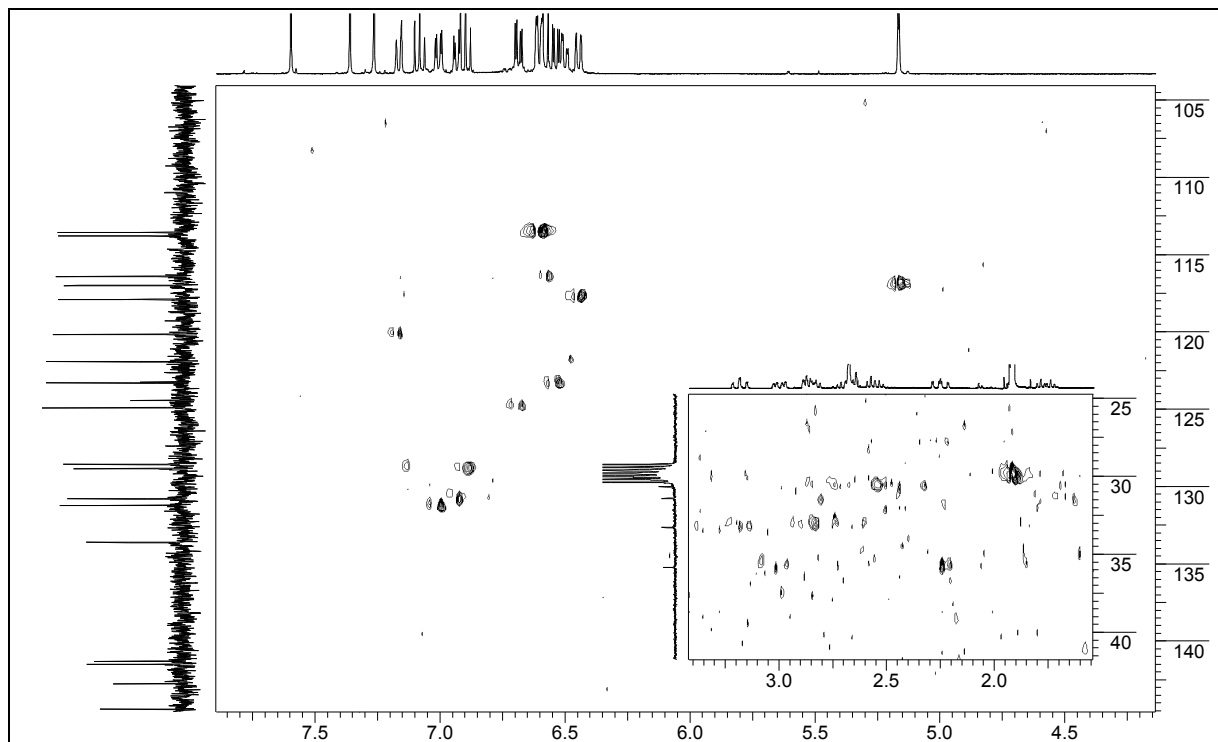


Abb. 20: HSQC-Spektrum von Plagiochin H (9) in Aceton-d<sub>6</sub>

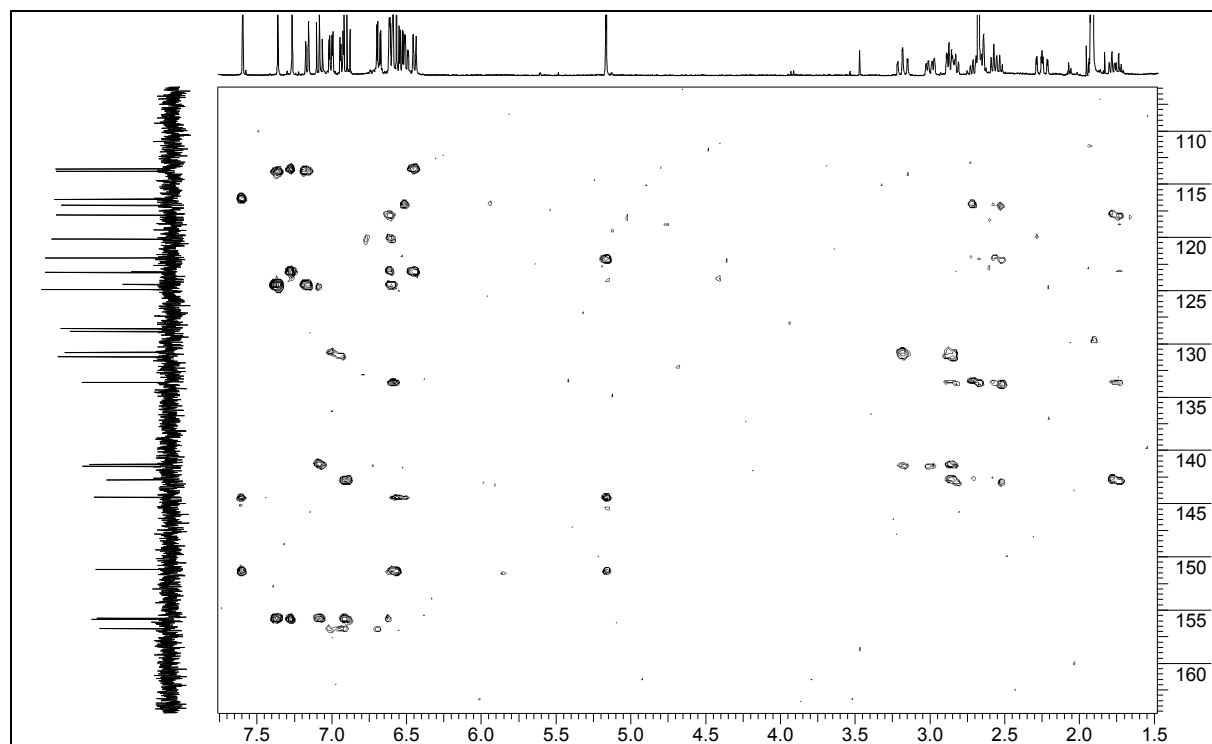


Abb. 21: HMBC- Spektrum von Plagiochin H (**9**) in Aceton-d<sub>6</sub>

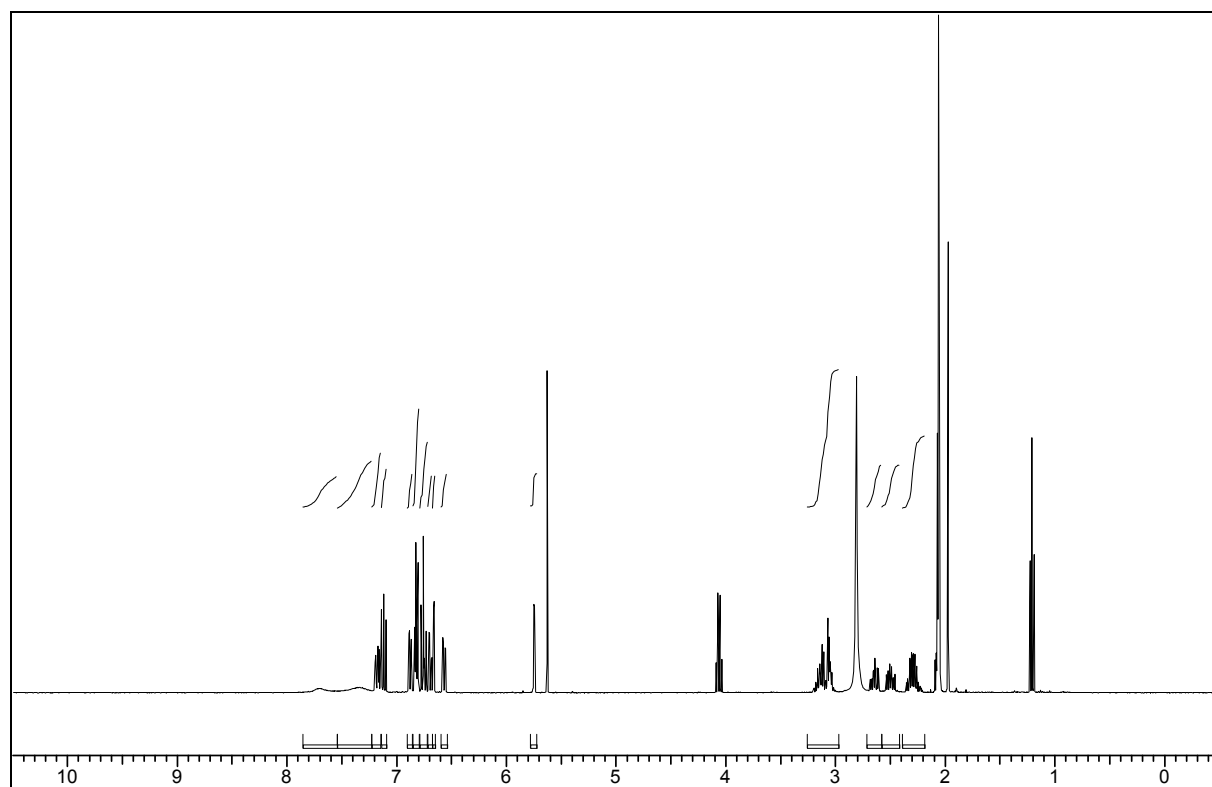


Abb. 22: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Isoriccardin C (**10**) in Aceton-d<sub>6</sub>

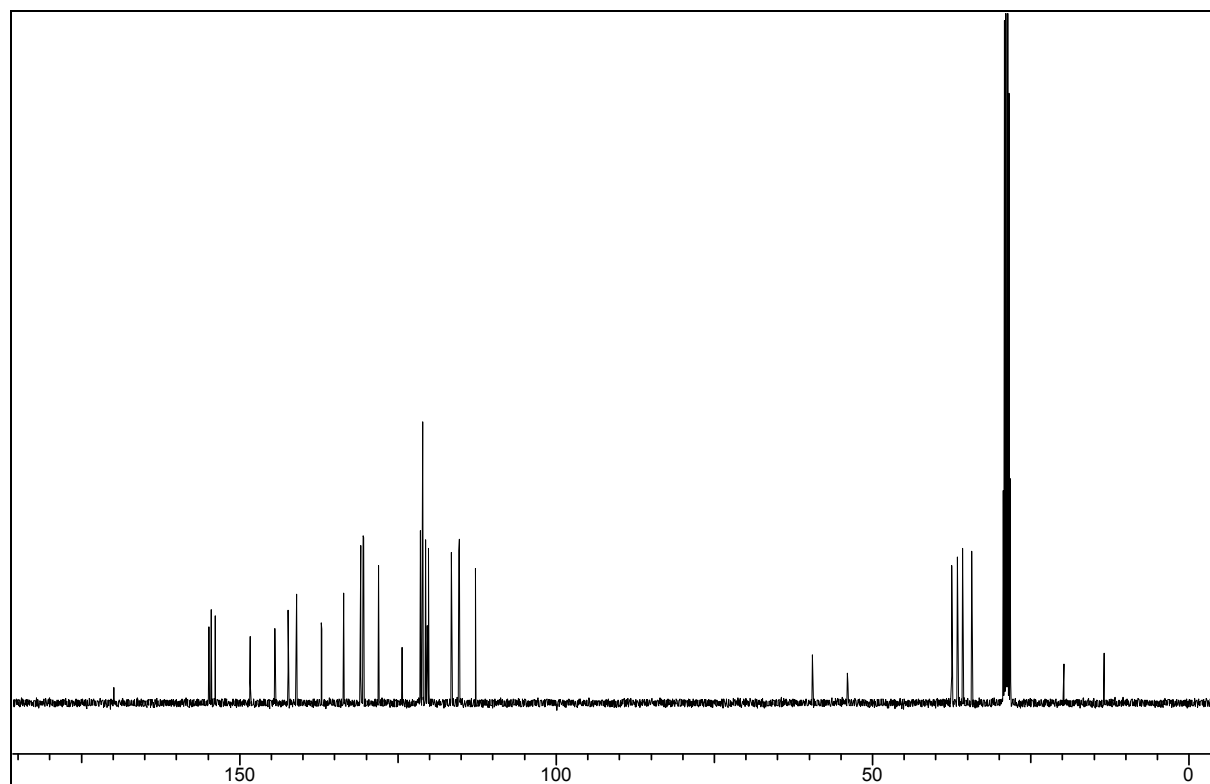


Abb. 23:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Isoriccardin C (10) in  $\text{Aceton-d}_6$

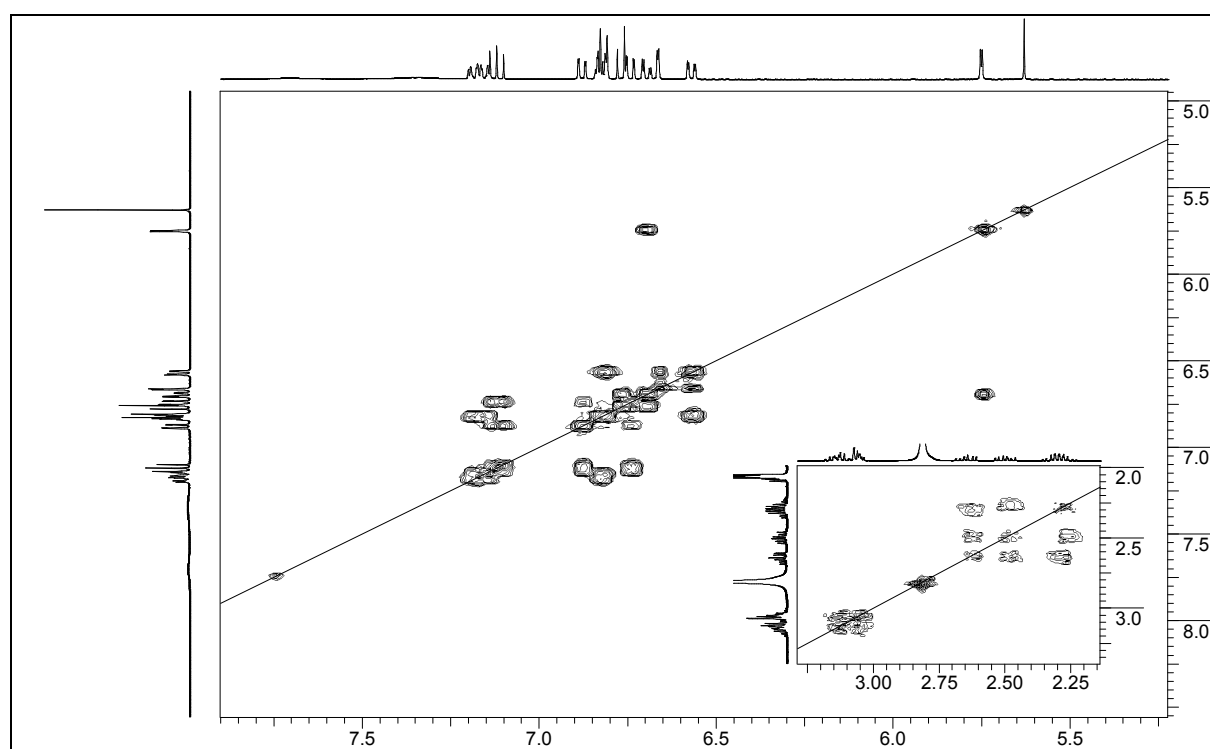


Abb. 24:  $\text{H,H-COSY}$ -Spektrum von Isoriccardin C (10) in  $\text{Aceton-d}_6$

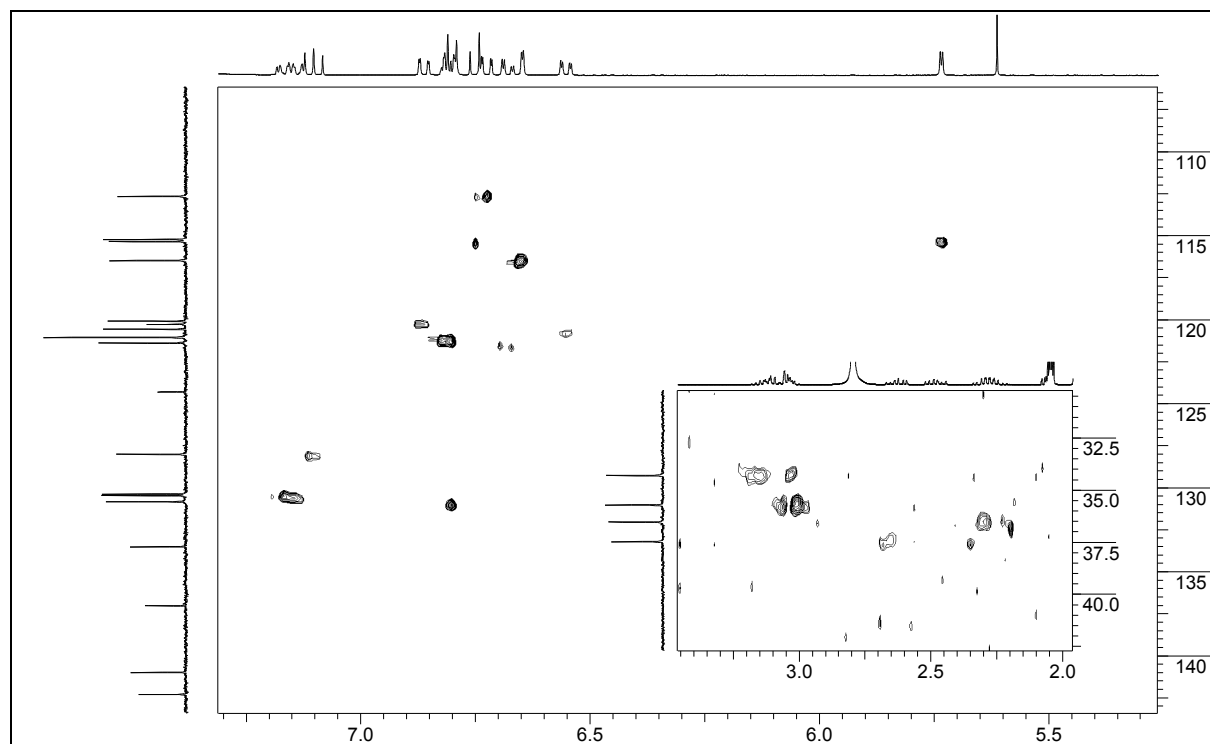


Abb. 25: HSQC-Spektrum von Isoriccardin C (10) in Aceton-d<sub>6</sub>

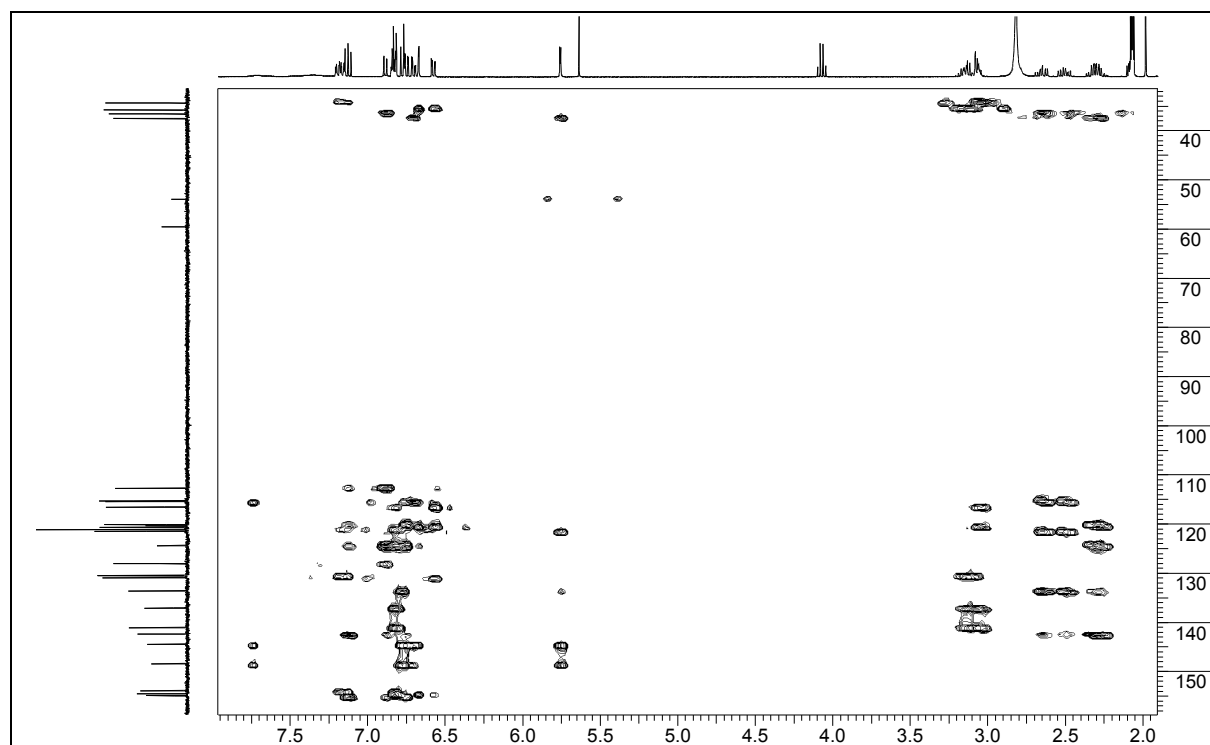
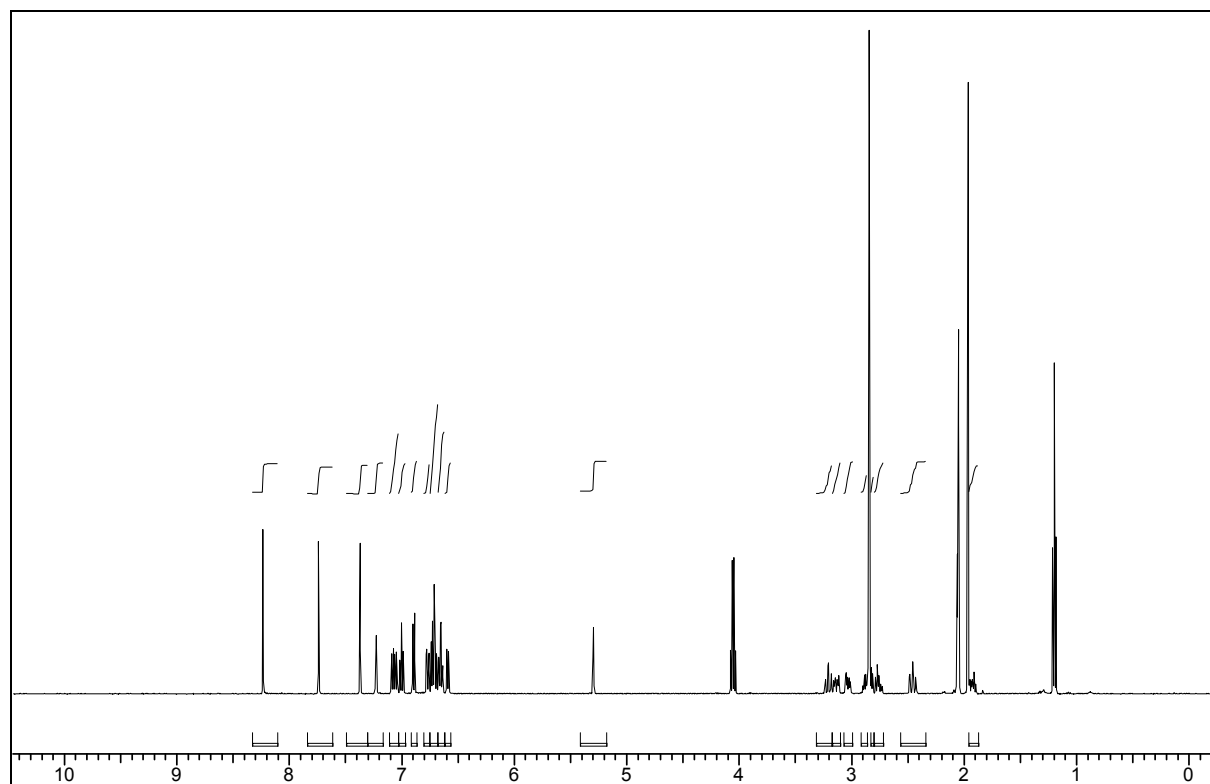
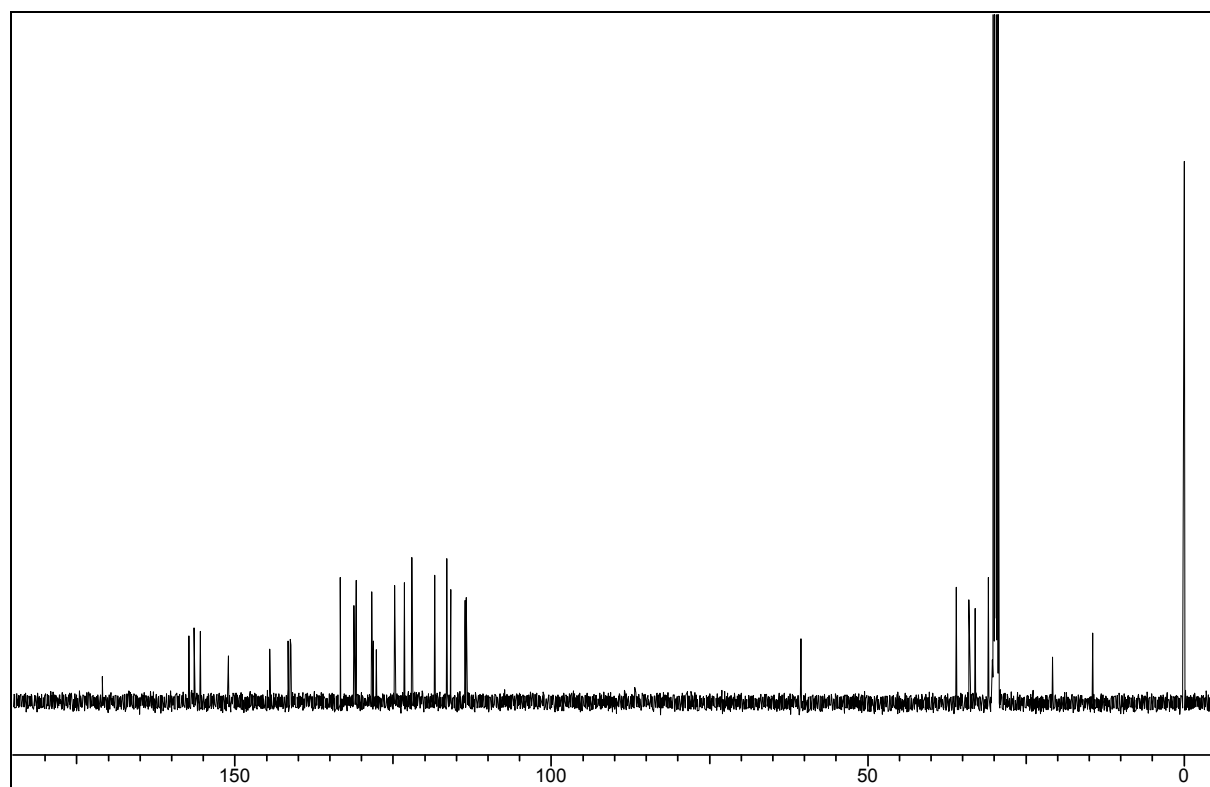


Abb. 26: HMBC-Spektrum von Isoriccardin C (10) in Aceton-d<sub>6</sub>



**Abb. 27:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Plagiochin F (11) in  $\text{Aceton-d}_6$



**Abb. 28:**  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Plagiochin F (11) in  $\text{Aceton-d}_6$



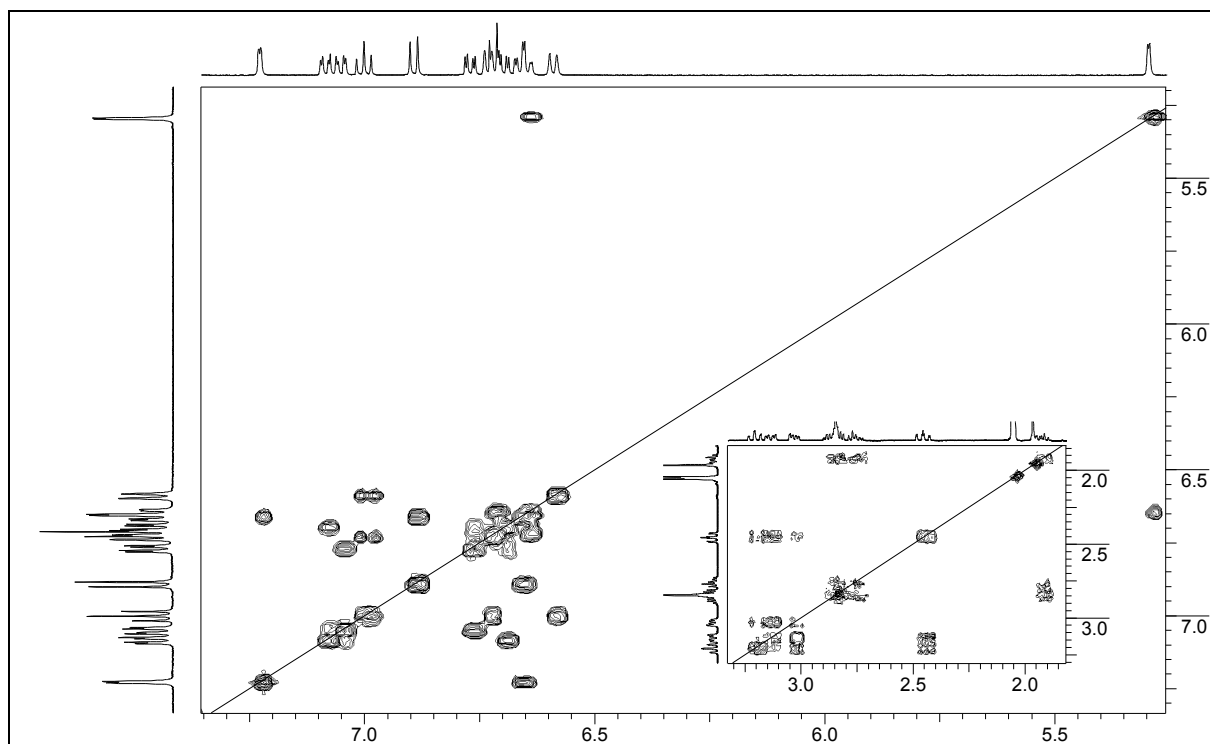


Abb. 29: H,H-COSY-Spektrum von Plagiochin F (11) in Aceton-d<sub>6</sub>

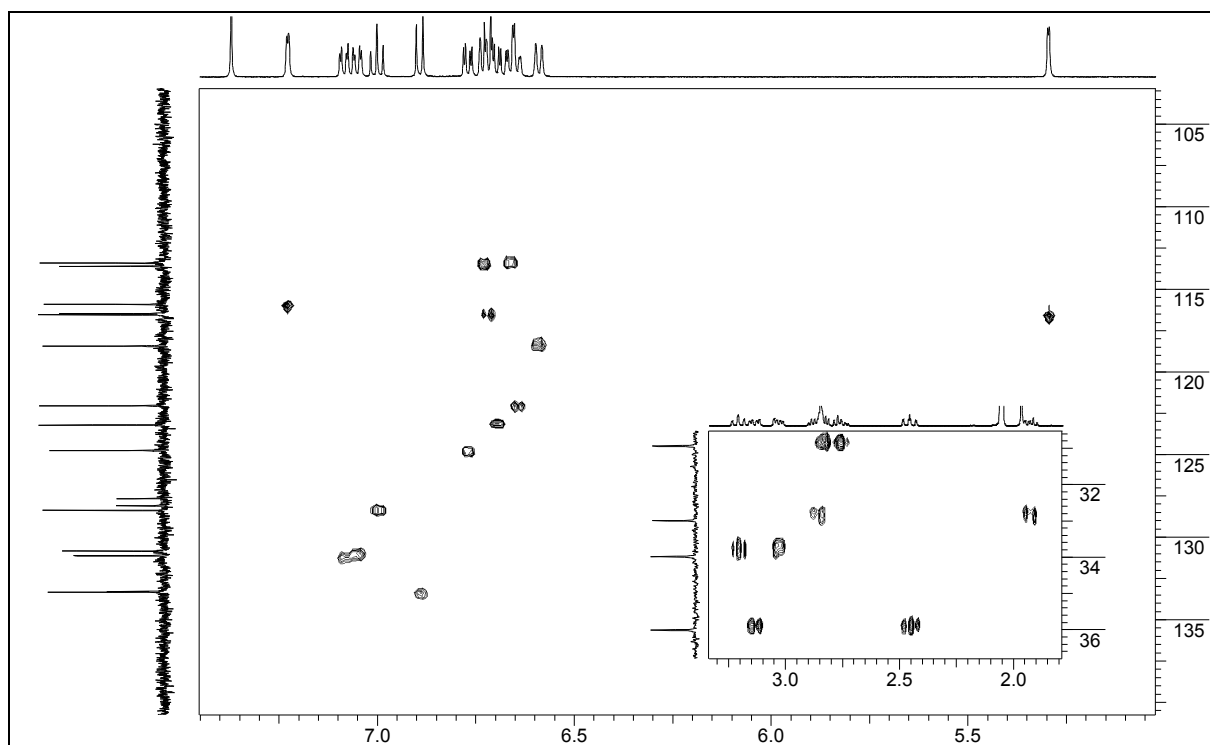


Abb. 30: HSQC-Spektrum von Plagiochin F (11) in Aceton-d<sub>6</sub>

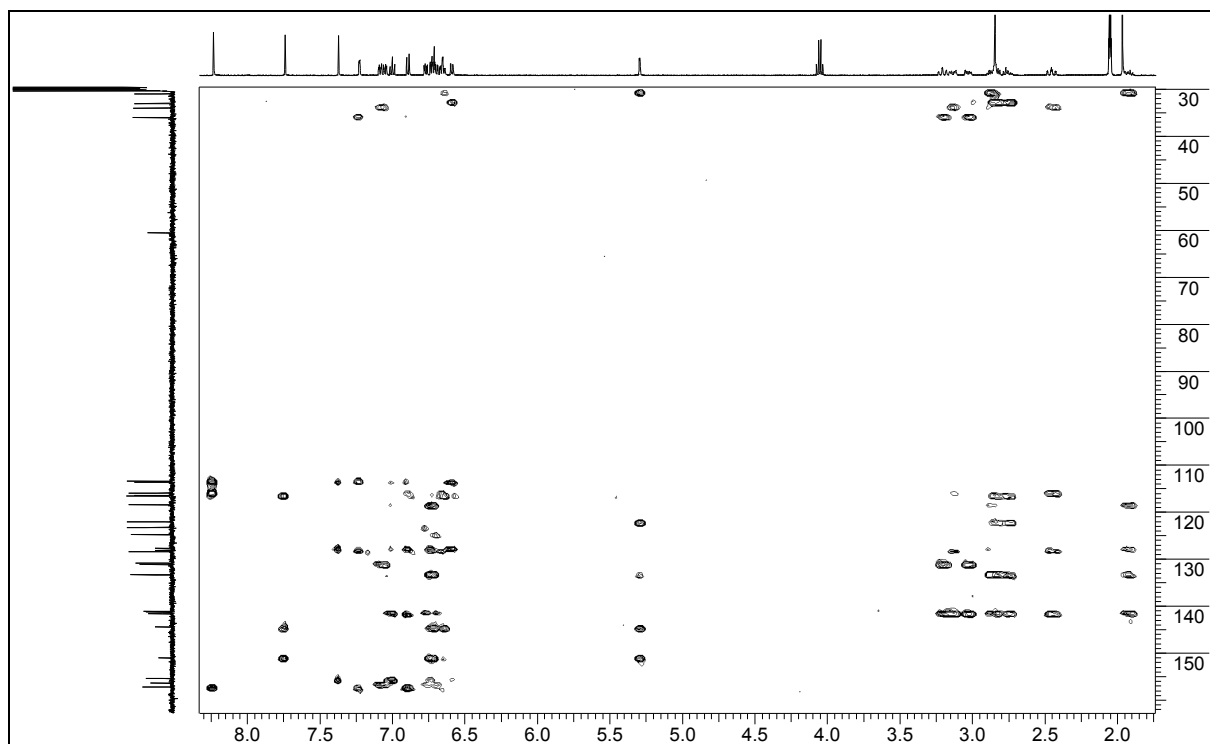


Abb. 31: HMBC-Spektrum von Plagiochin F (**11**) in Aceton- $d_6$

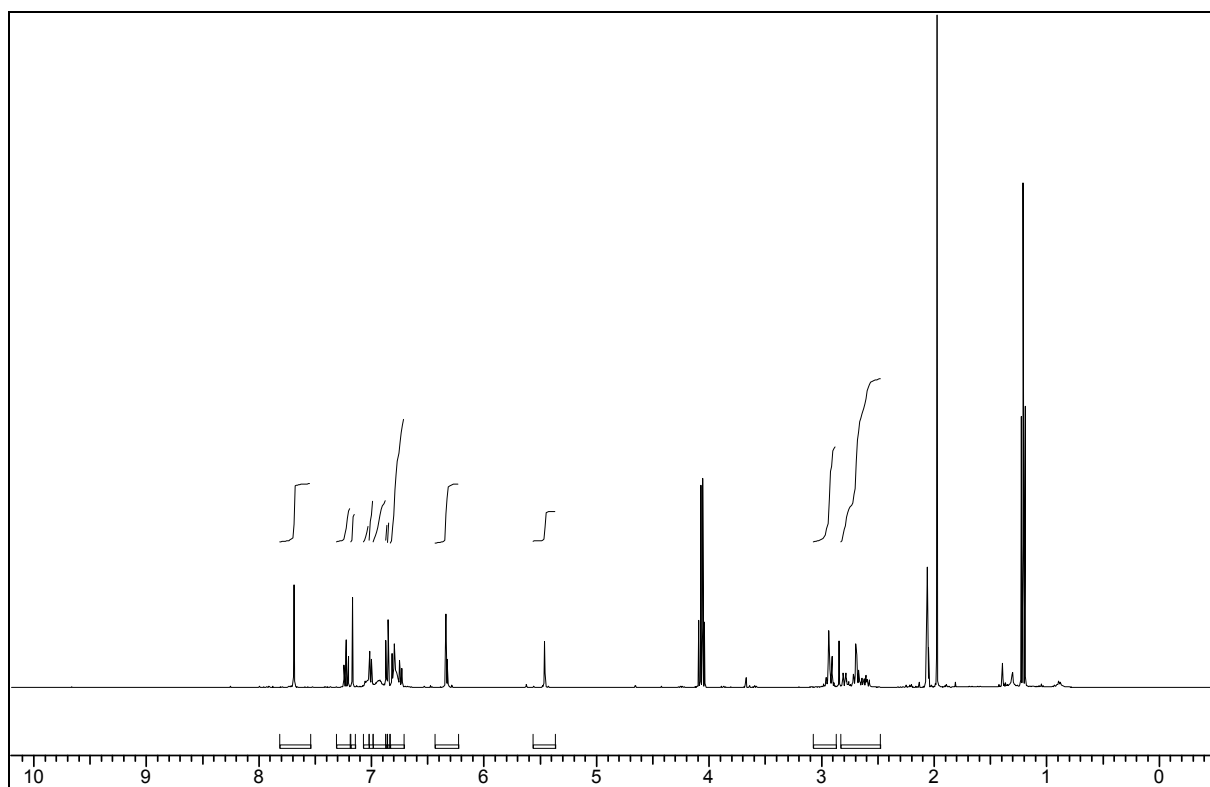


Abb. 32:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Riccardin D (**12**) in Aceton- $d_6$

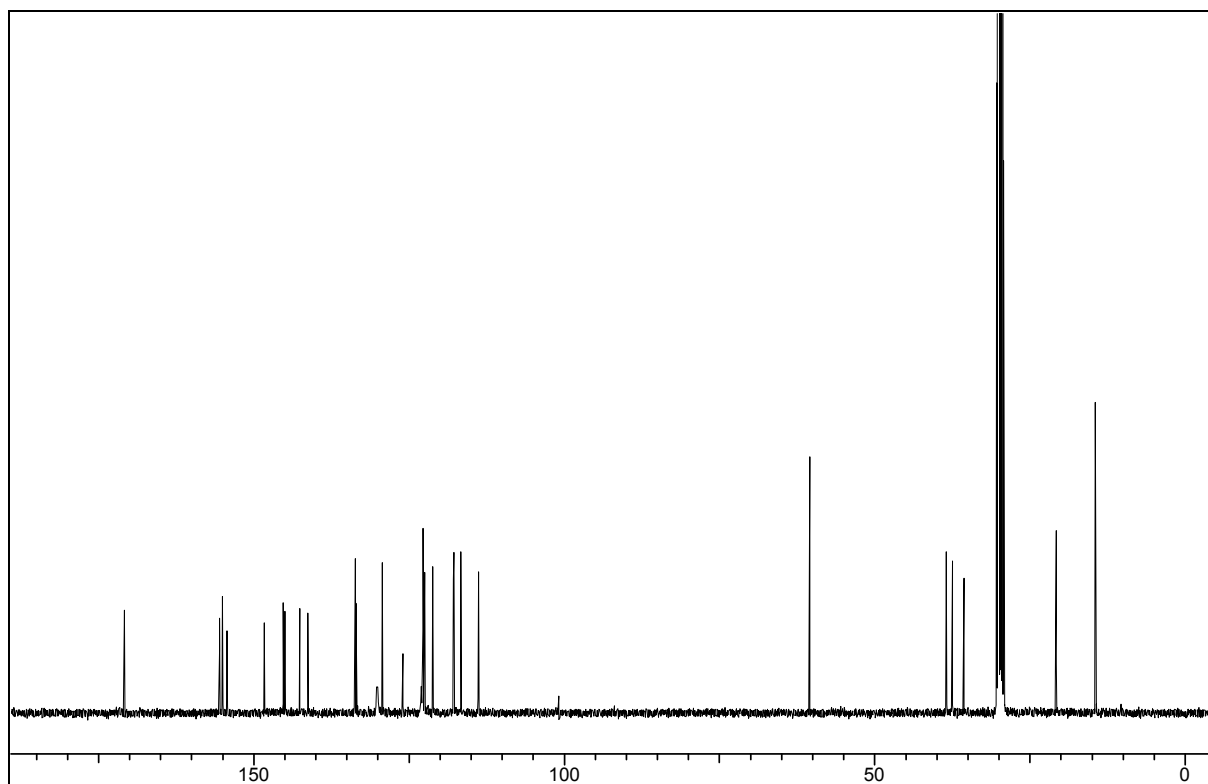


Abb. 33:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Riccardin D (12) in  $\text{Aceton-d}_6$

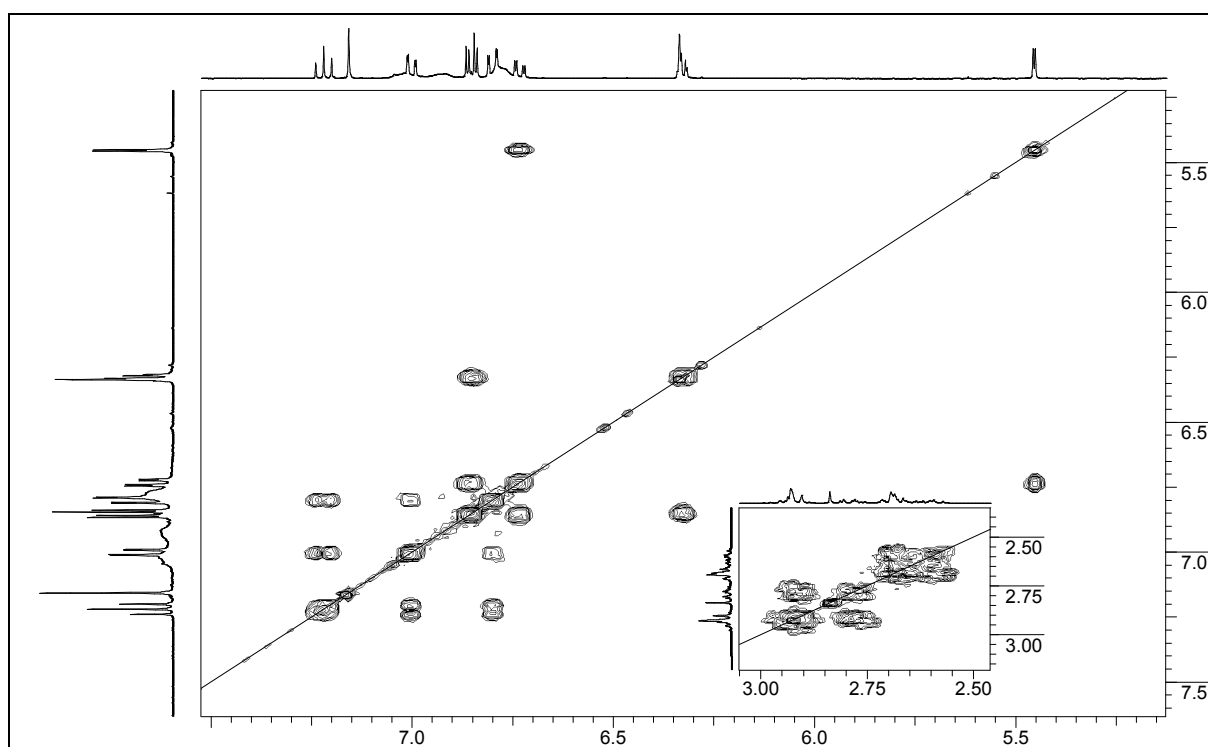


Abb. 34:  $\text{H,H-COSY}$ -Spektrum von Riccardin D (12) in  $\text{Aceton-d}_6$

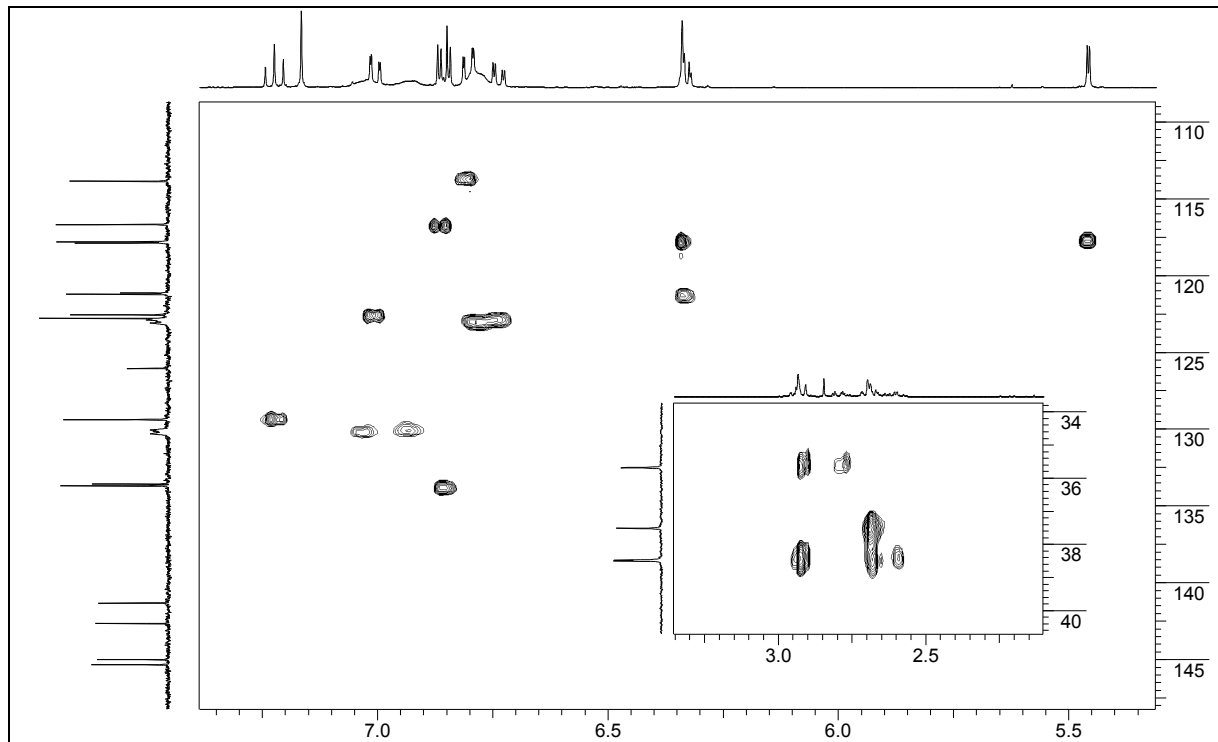


Abb. 35: HSQC-Spektrum von Riccardin D (12) in Aceton-d<sub>6</sub>

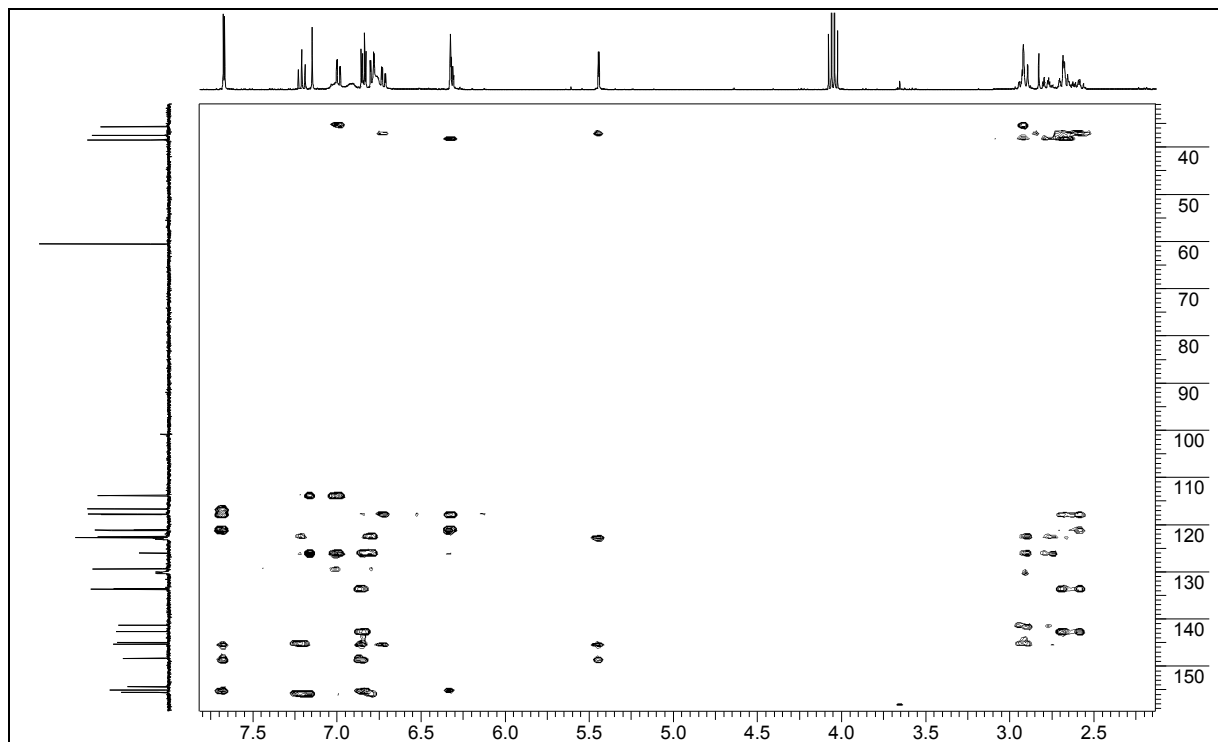
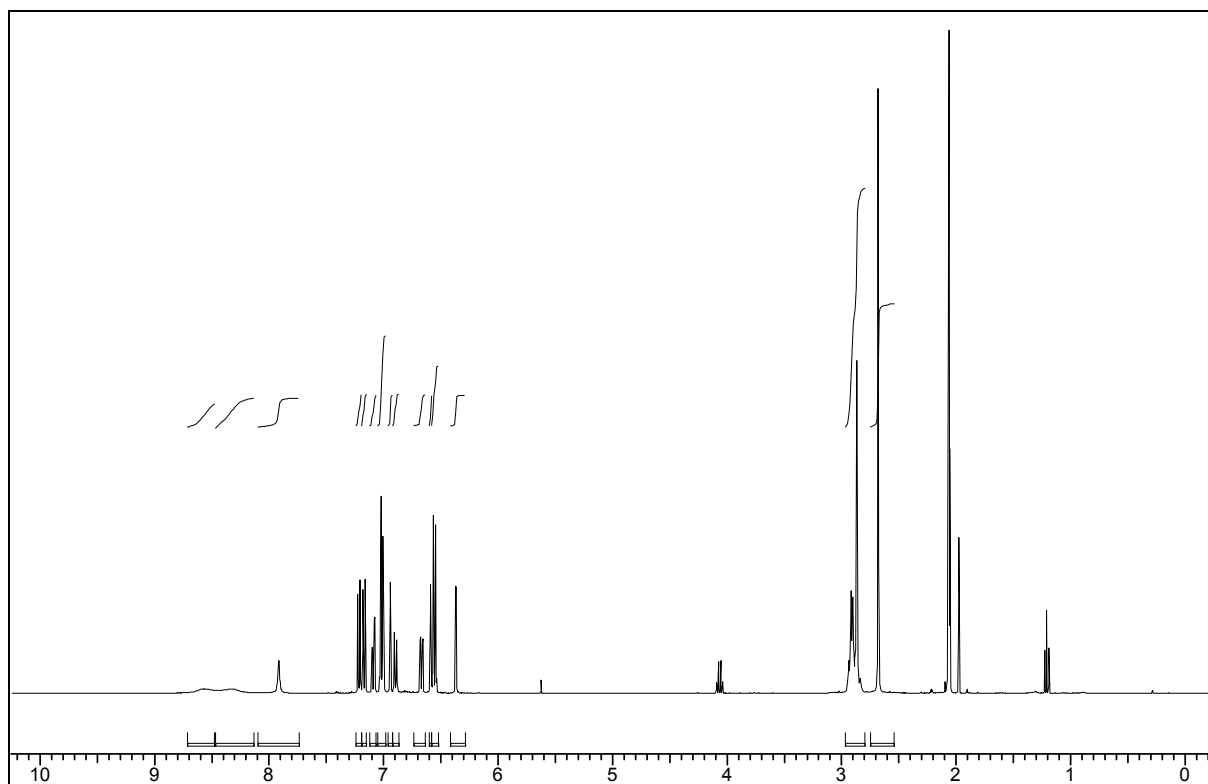
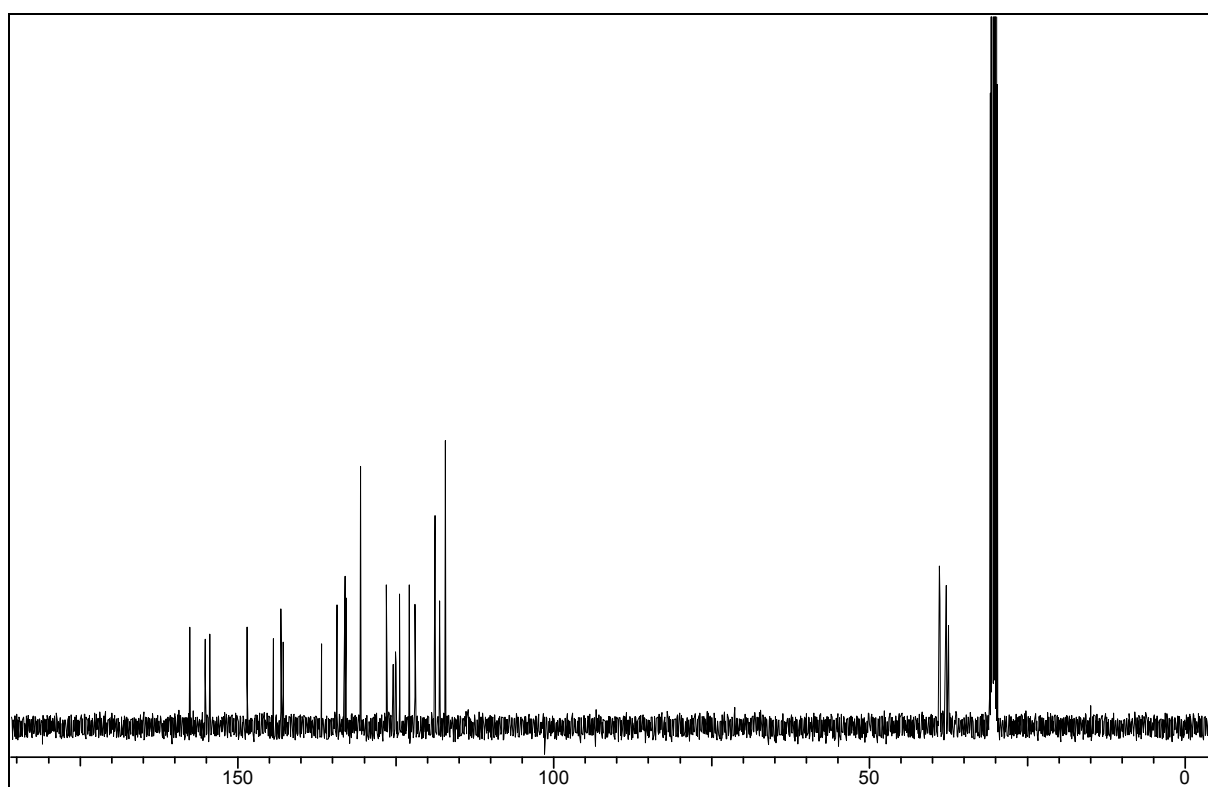


Abb. 36: HMBC-Spektrum von Riccardin D (12) in Aceton-d<sub>6</sub>



**Abb. 37:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Polymorphatin A (**13**) in Aceton- $\text{d}_6$



**Abb. 38:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Polymorphatin A (**13**) in Aceton- $\text{d}_6$

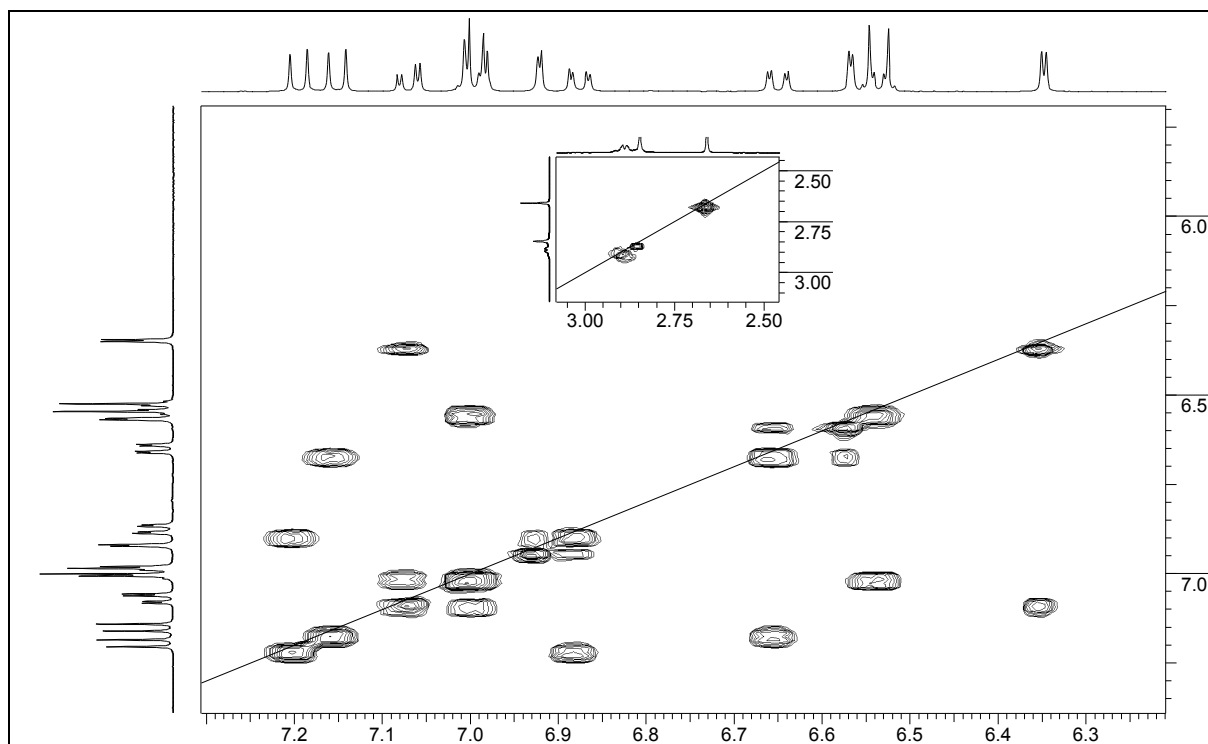


Abb. 39: H,H-COSY-Spektrum von Polymorphatin A (13) in Aceton-d<sub>6</sub>

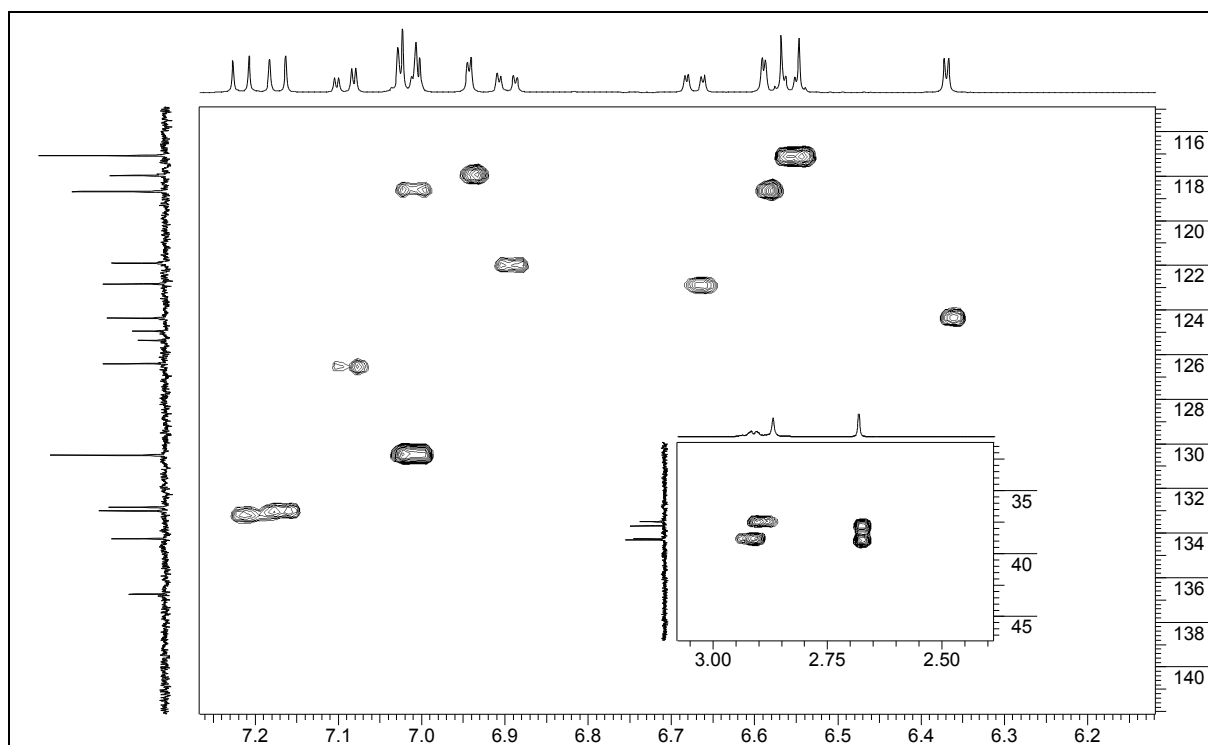


Abb. 40: HSQC-Spektrum von Polymorphatin A (13) in Aceton-d<sub>6</sub>

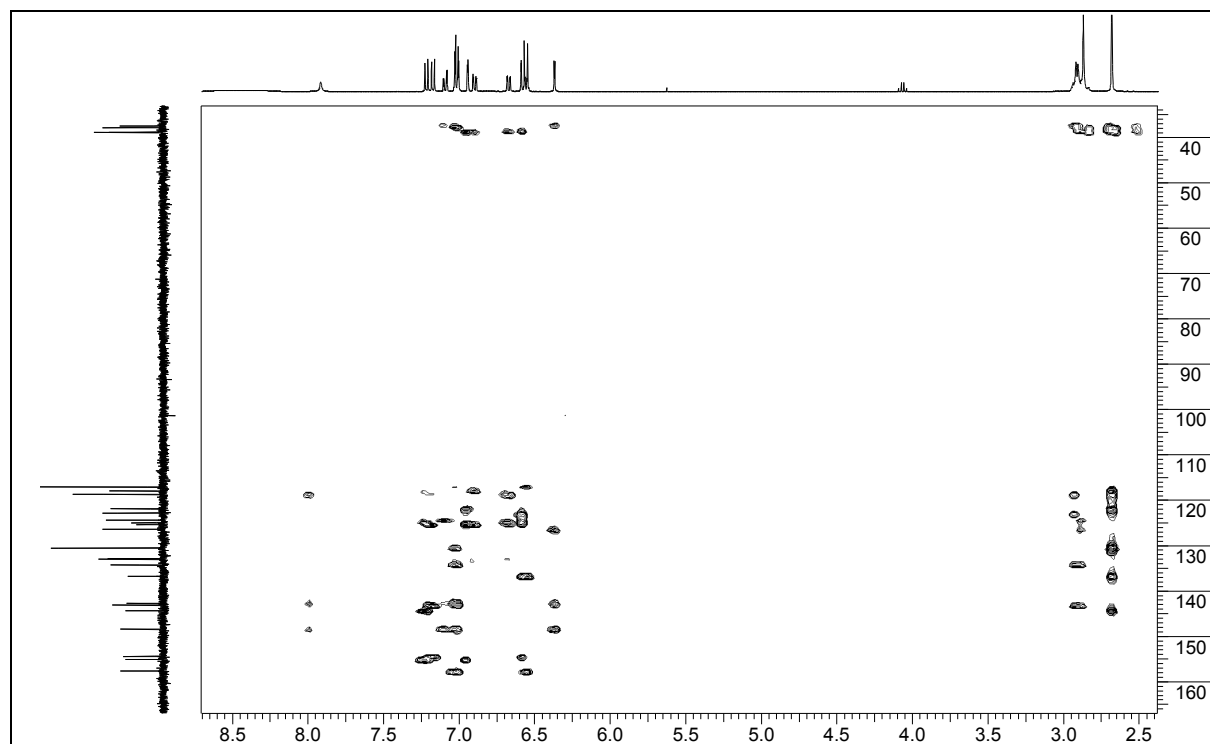


Abb. 41: HMBC-Spektrum von Polymorphatin A (**13**) in Aceton-d<sub>6</sub>

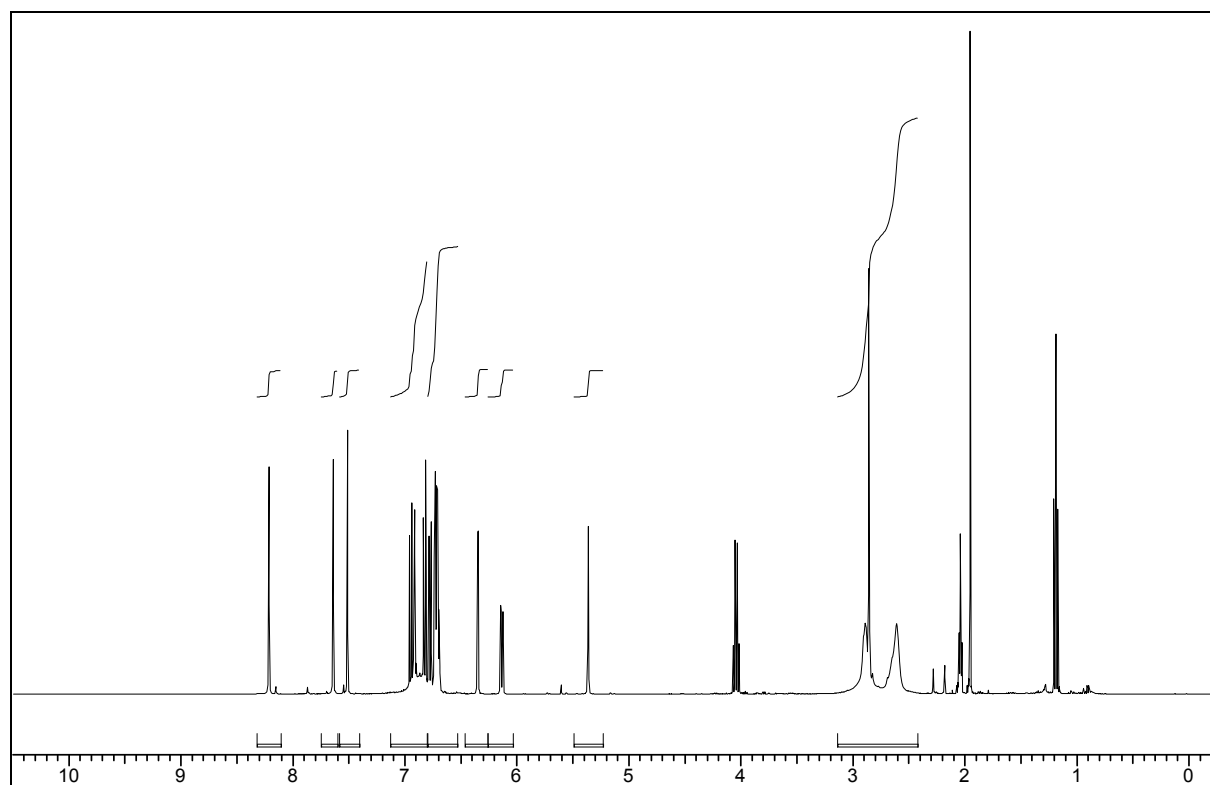


Abb. 42: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Riccardin C (**6**) in Aceton-d<sub>6</sub>

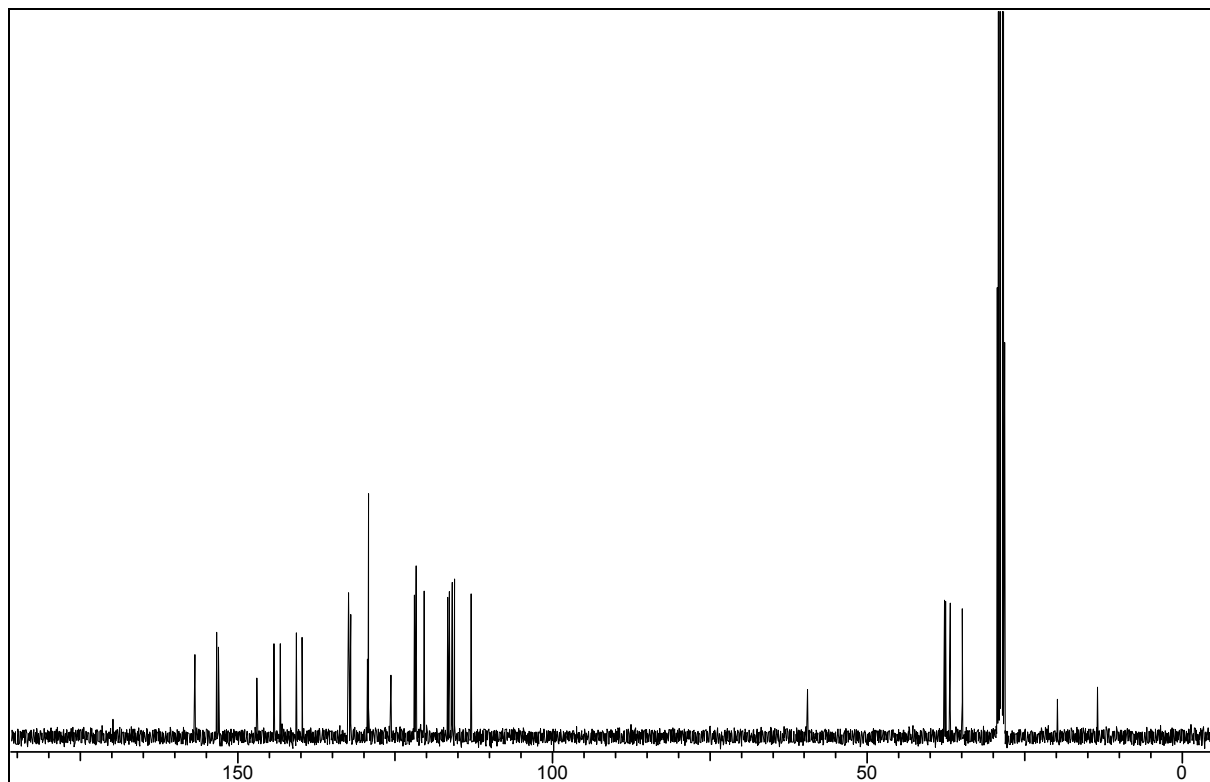


Abb. 43:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Riccardin C (6) in  $\text{Aceton-d}_6$

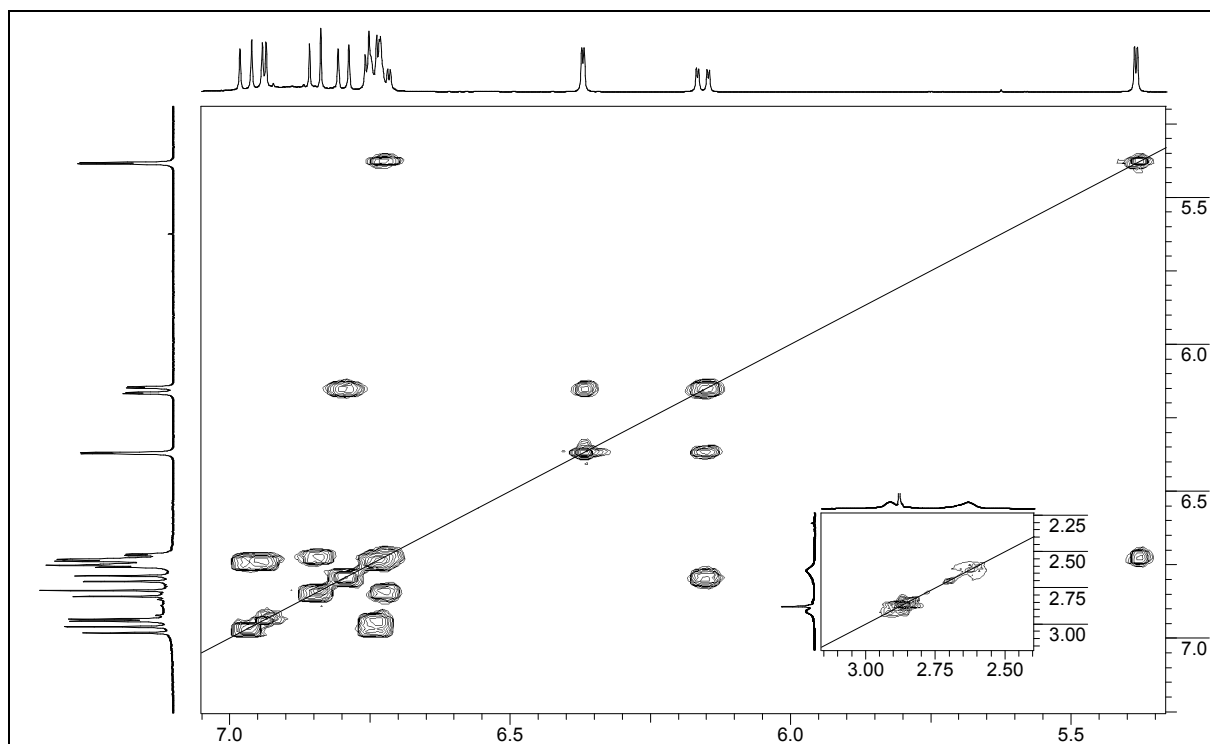


Abb. 44:  $\text{H,H-COSY}$ -Spektrum von Riccardin C (6) in  $\text{Aceton-d}_6$



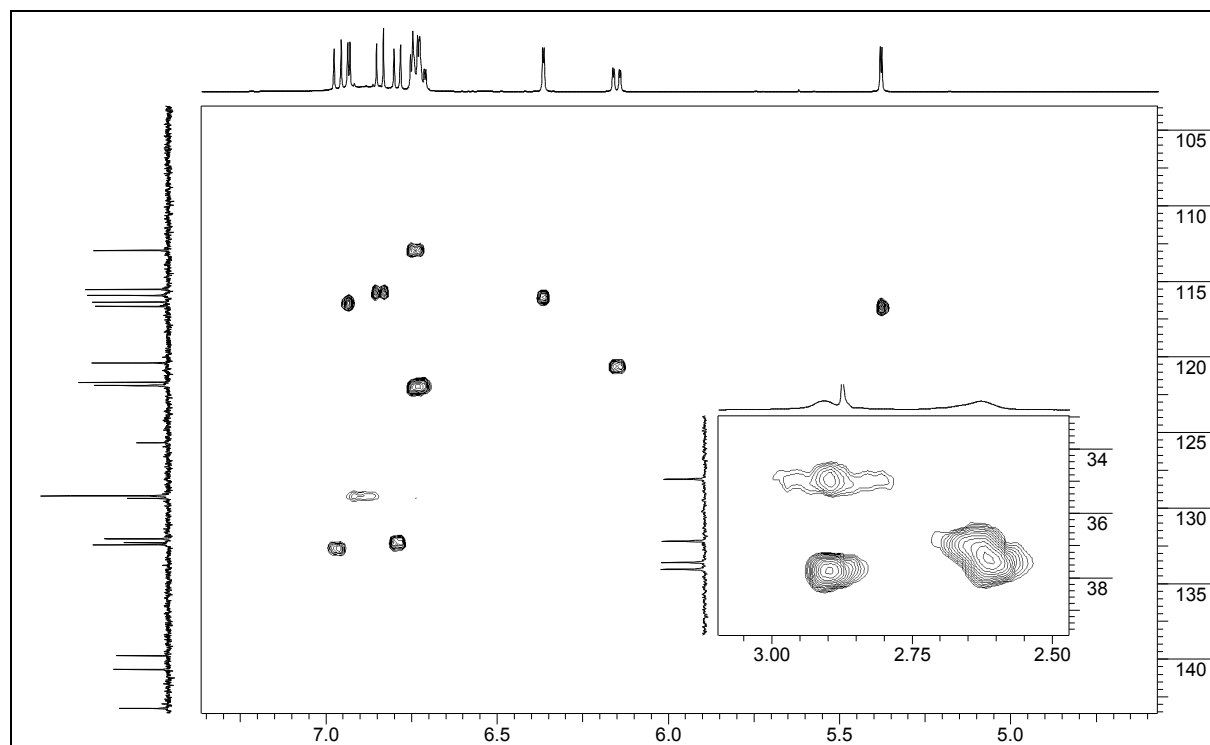


Abb. 45: HSQC-Spektrum von Riccardin C (**6**) in Aceton-d<sub>6</sub>

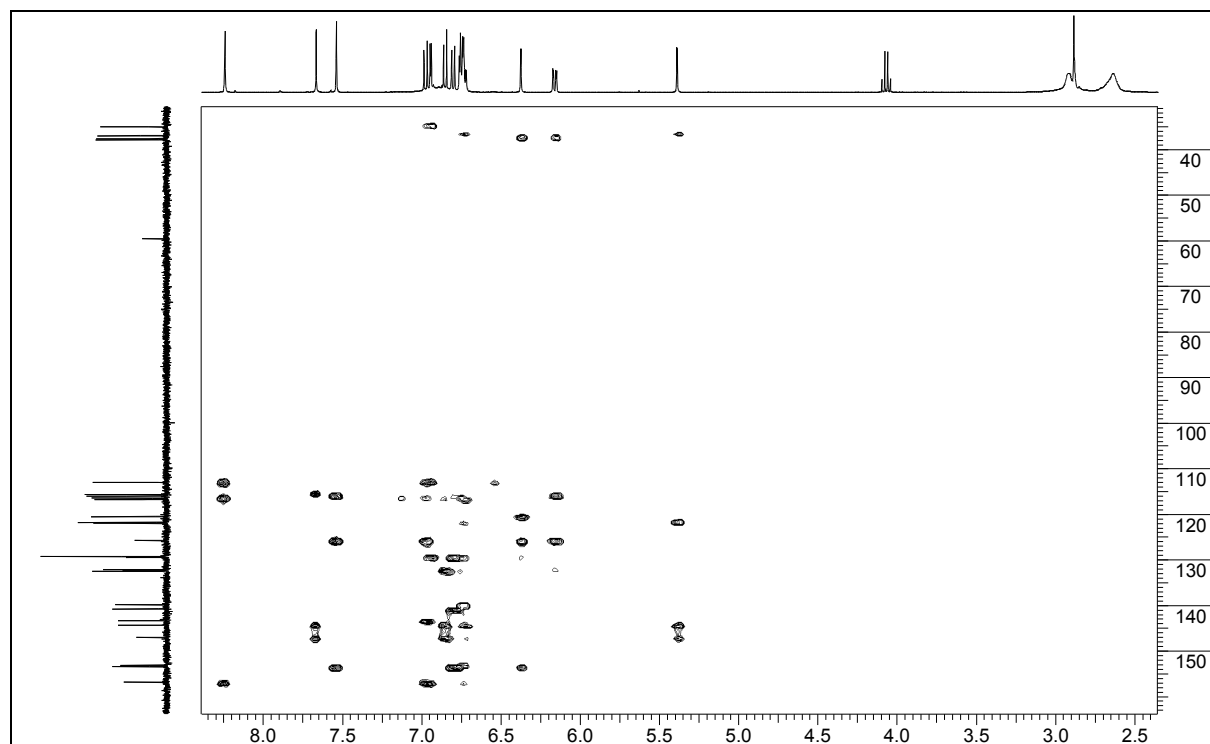
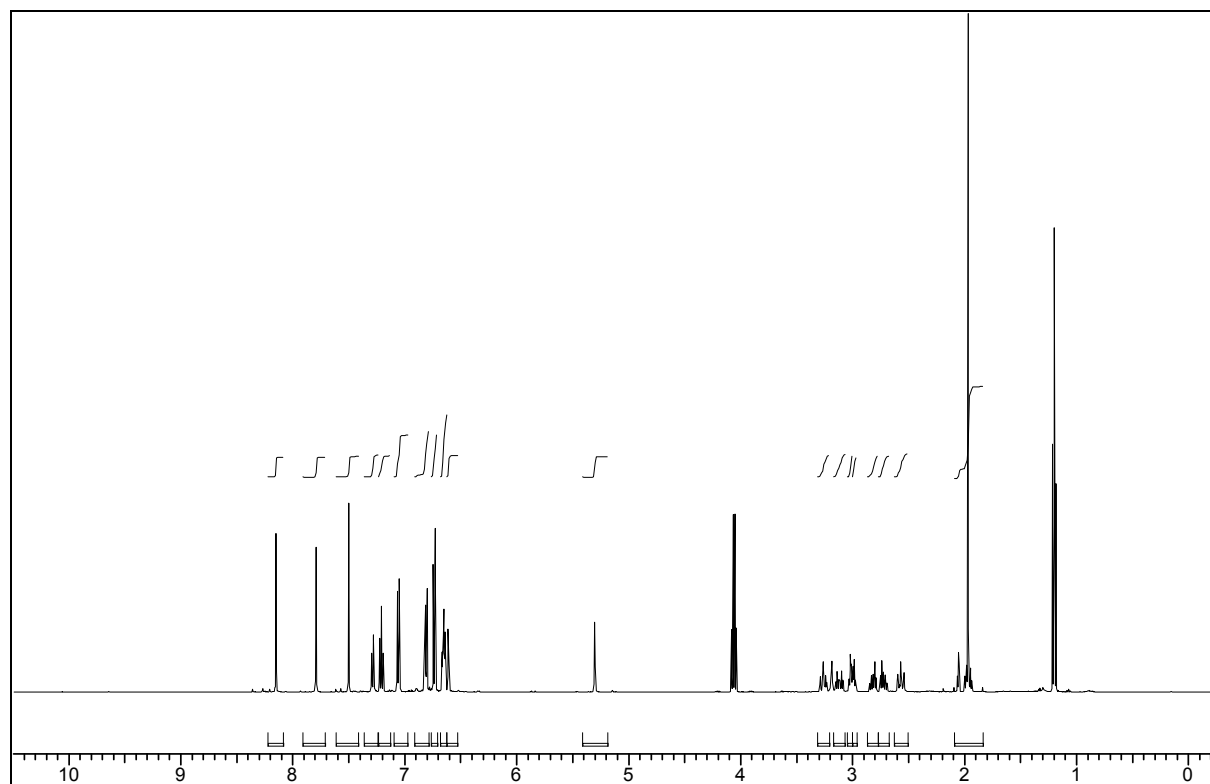
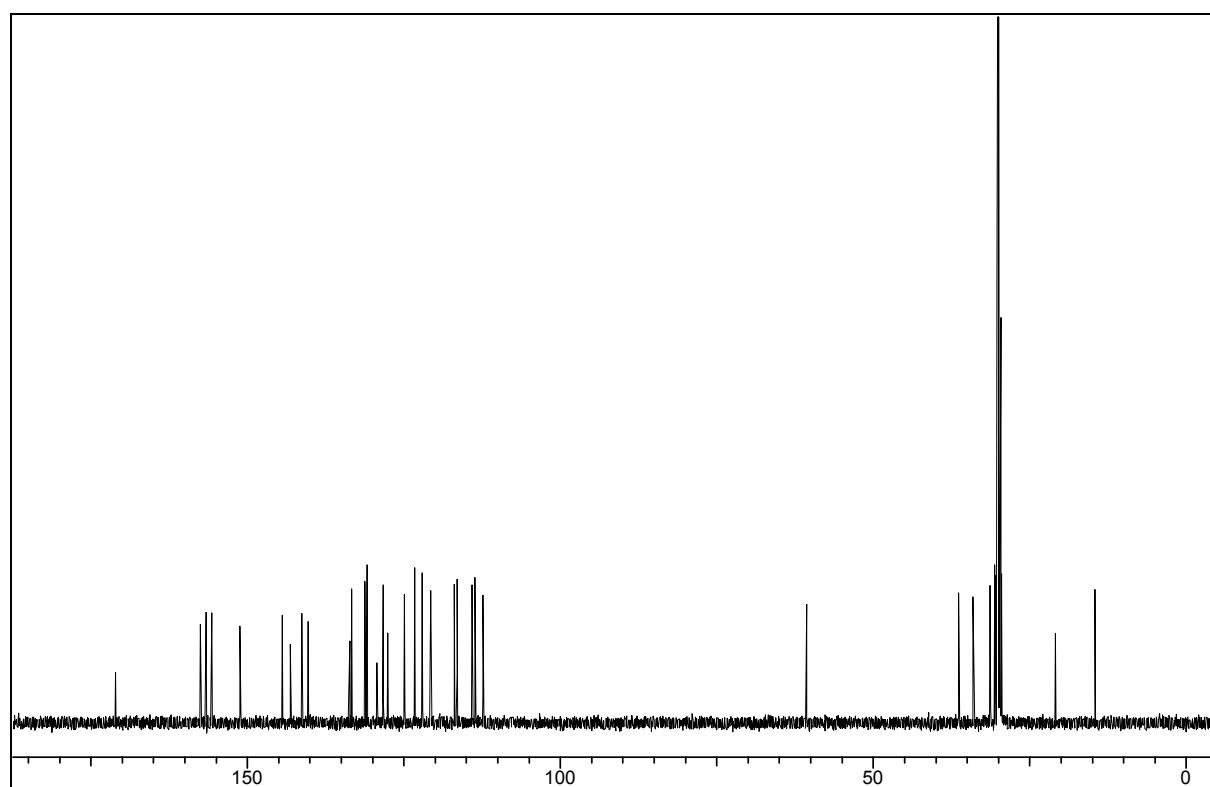


Abb. 46: HMBC-Spektrum von Riccardin C (**6**) in Aceton-d<sub>6</sub>



**Abb. 47:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Plagiochin E (14) in  $\text{Aceton-d}_6$



**Abb. 48:**  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Plagiochin E (14) in  $\text{Aceton-d}_6$

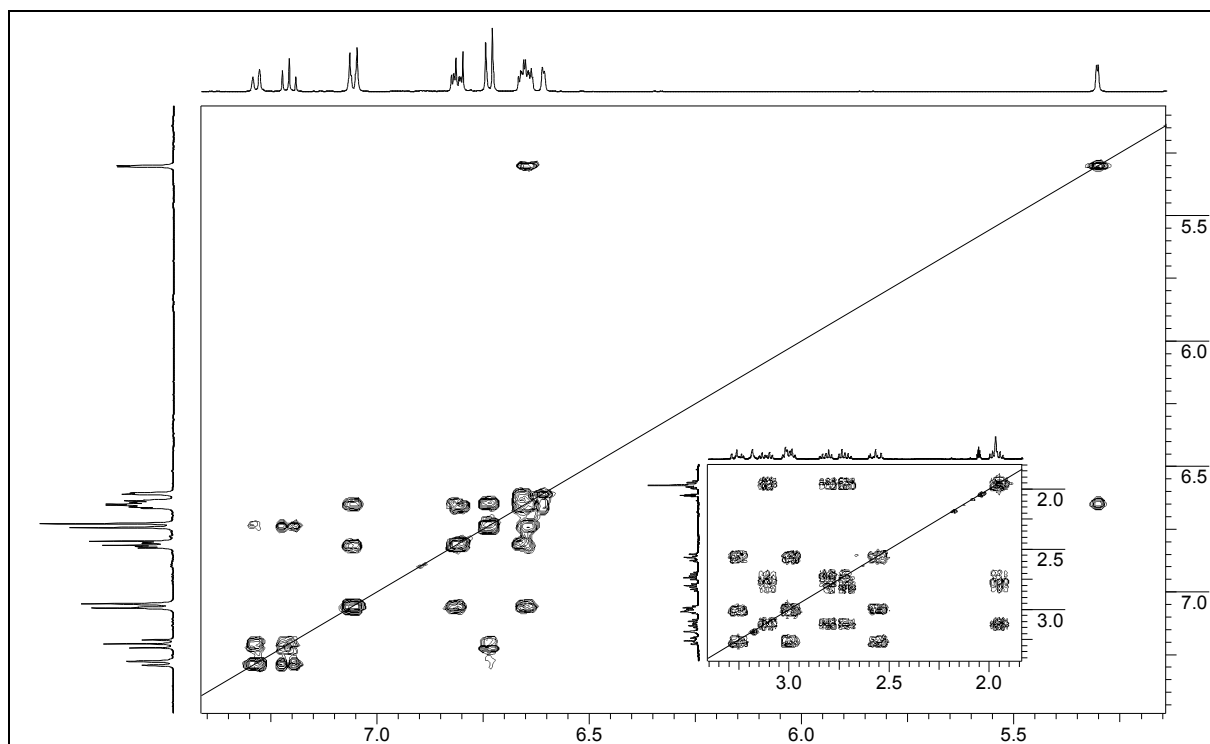


Abb. 49: H,H-COSY-Spektrum von Plagiochin E (**14**) in Aceton-d<sub>6</sub>

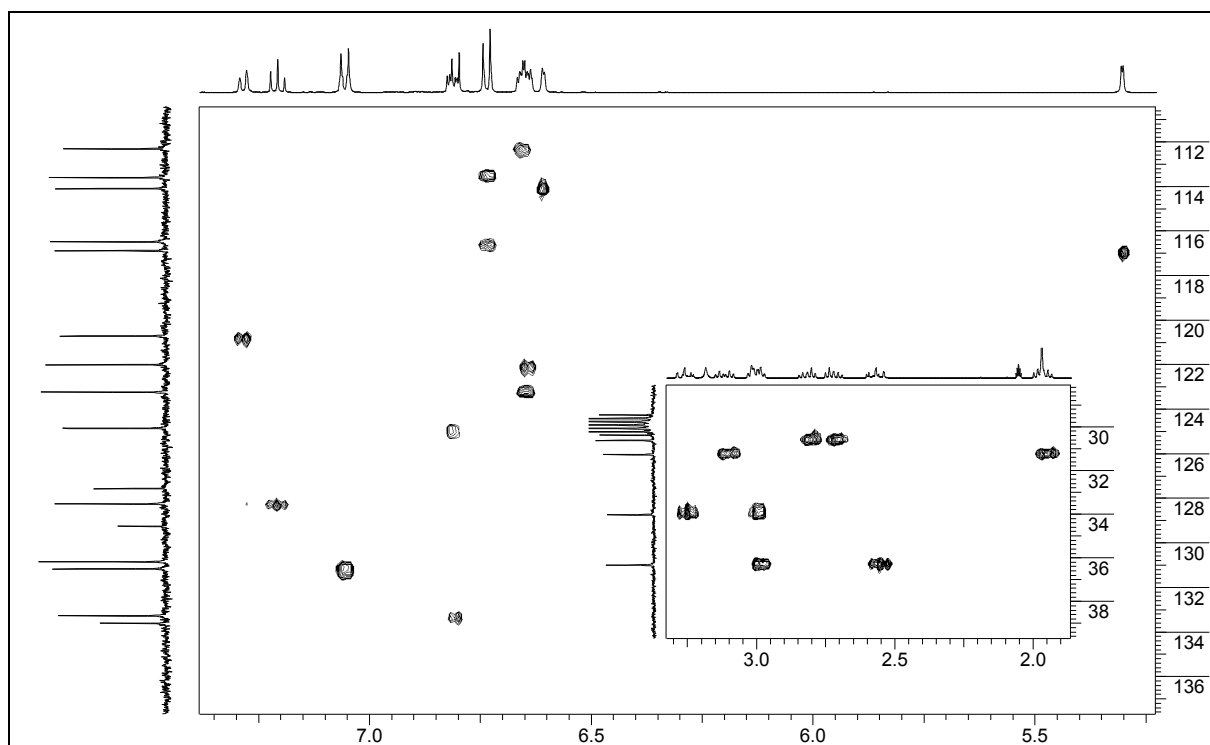


Abb. 50: HSQC-Spektrum von Plagiochin E (**14**) in Aceton-d<sub>6</sub>

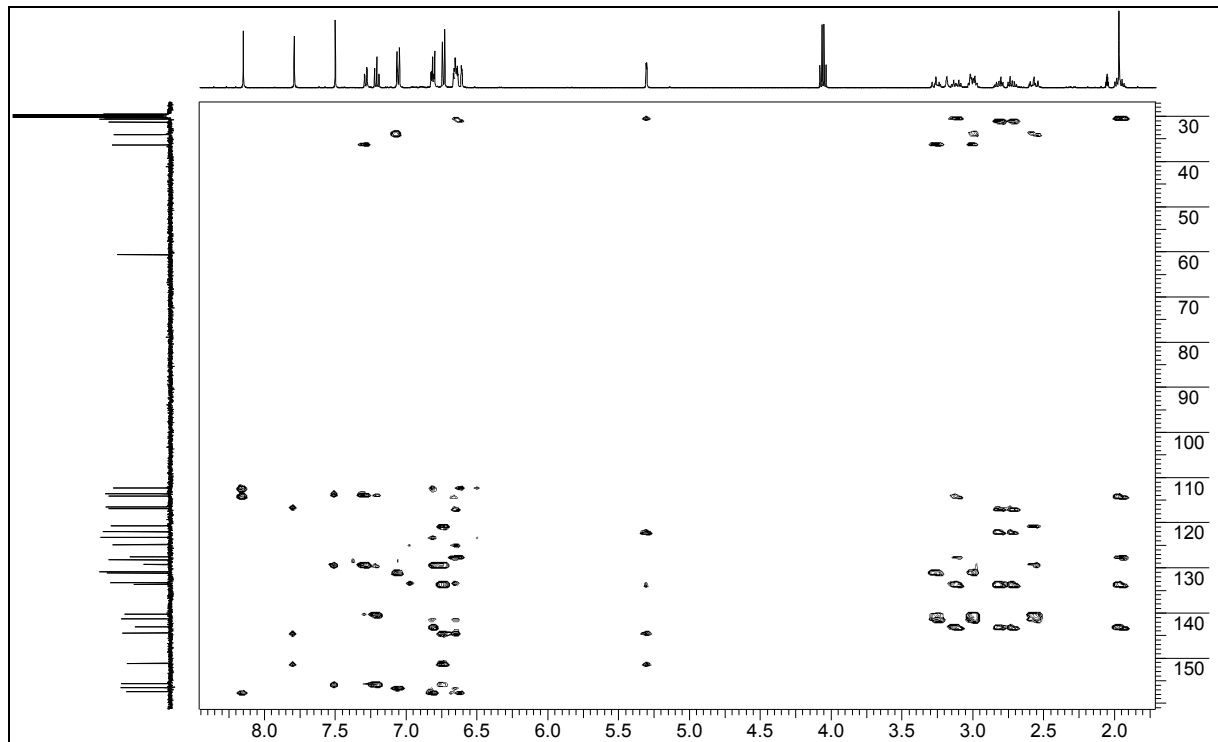


Abb. 51: HMBC-Spektrum von Plagiochin E (14) in Aceton-d<sub>6</sub>

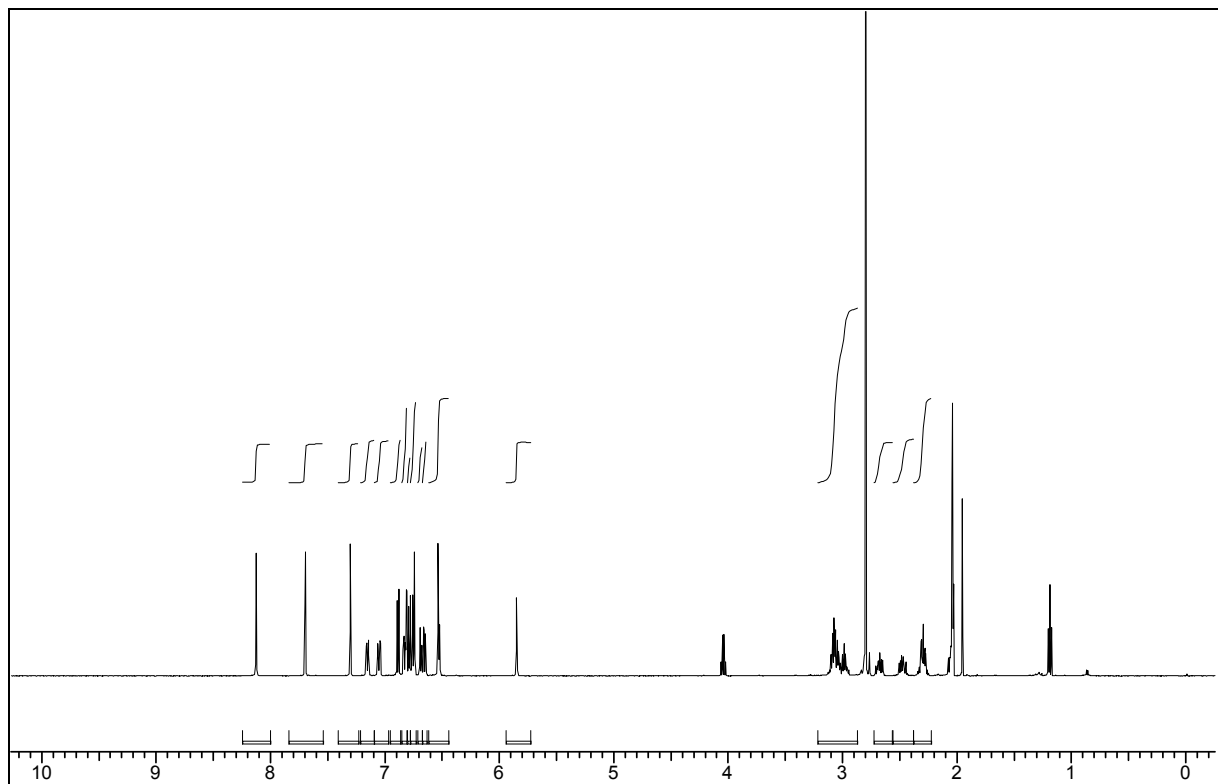


Abb. 52: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Isoriccardin D (15) in Aceton-d<sub>6</sub>

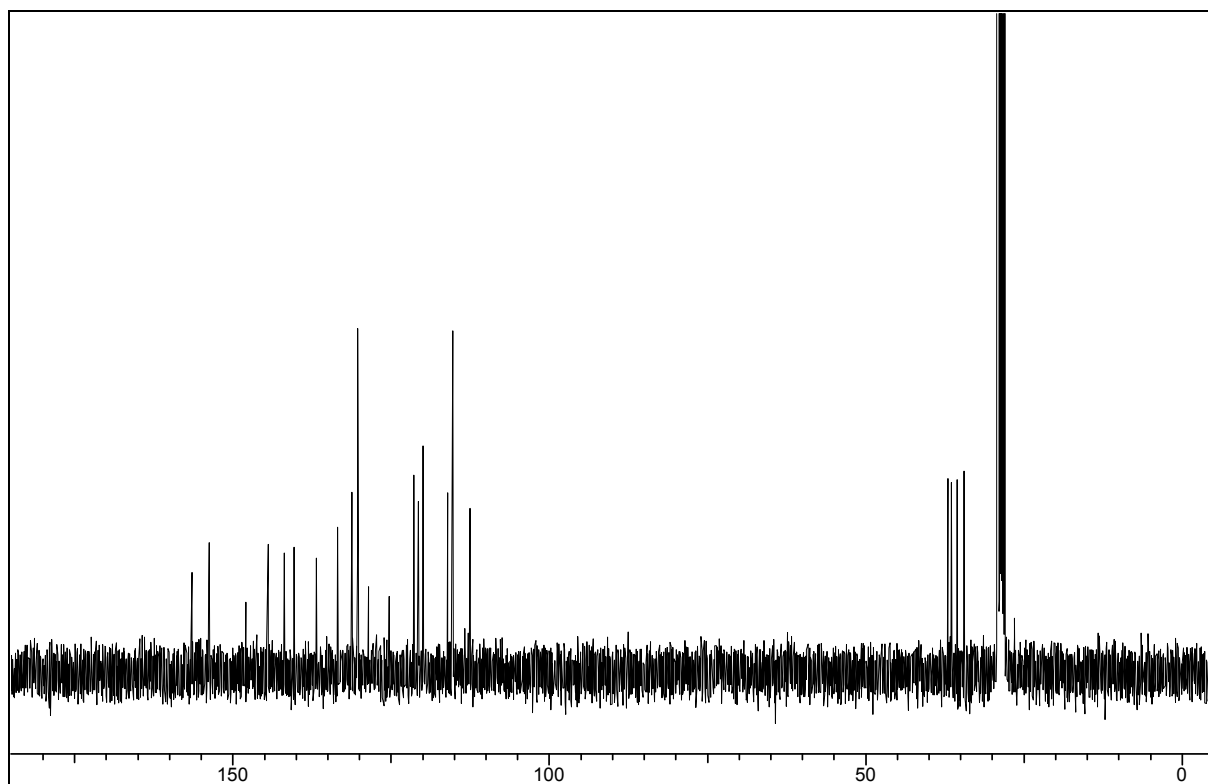


Abb. 53:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Isoriccardin D (15) in  $\text{Aceton-d}_6$

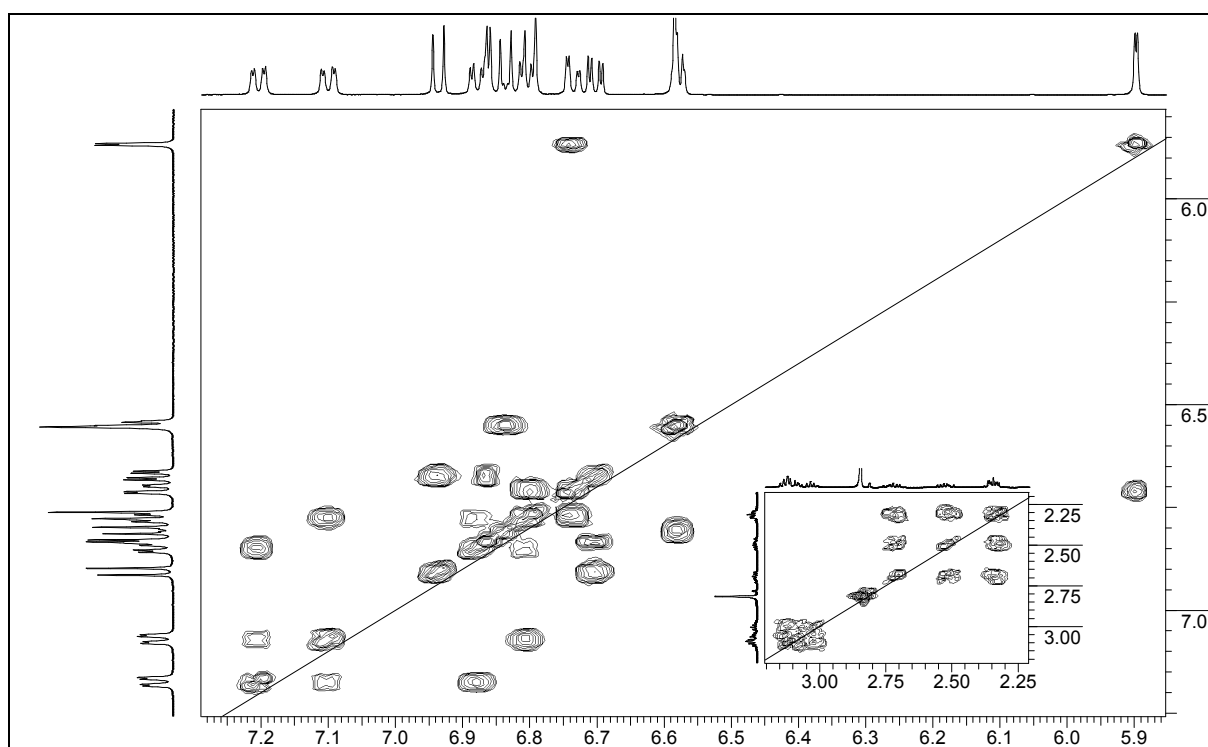


Abb. 54:  $\text{H,H-COSY}$ -Spektrum von Isoriccardin D (15) in  $\text{Aceton-d}_6$

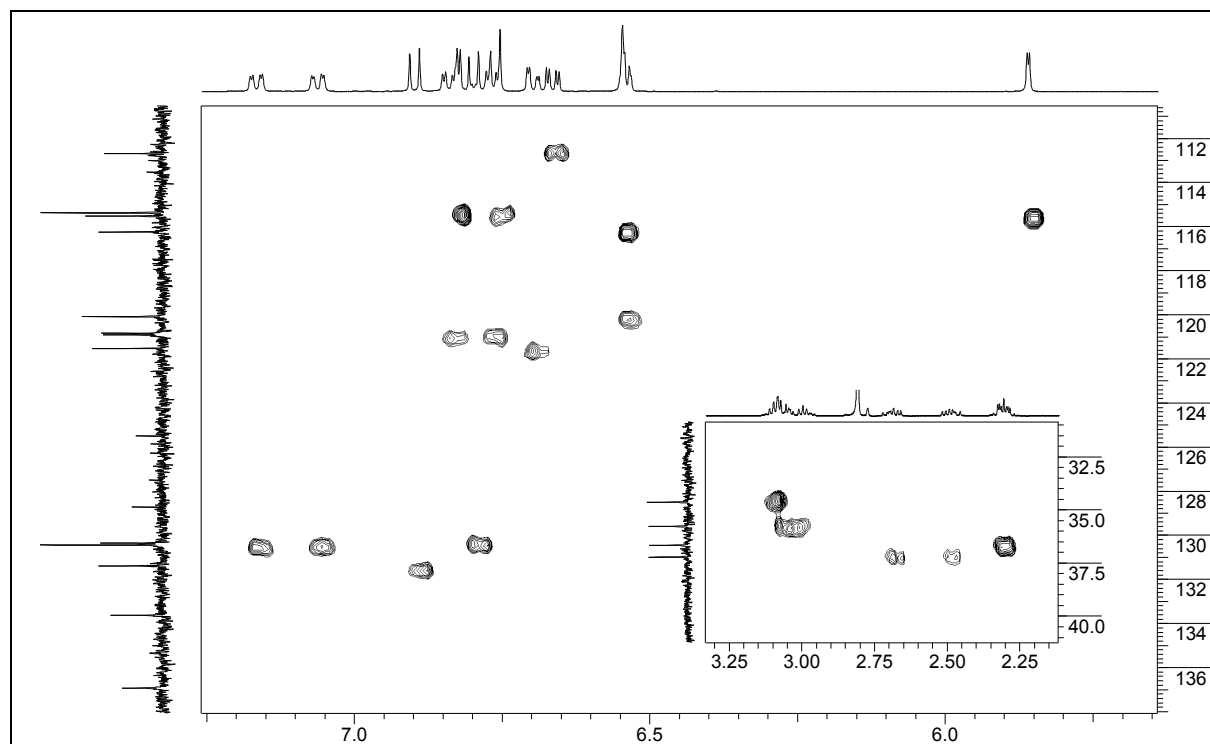


Abb. 55: HSQC-Spektrum von Isoriccardin D (**15**) in Aceton-d<sub>6</sub>

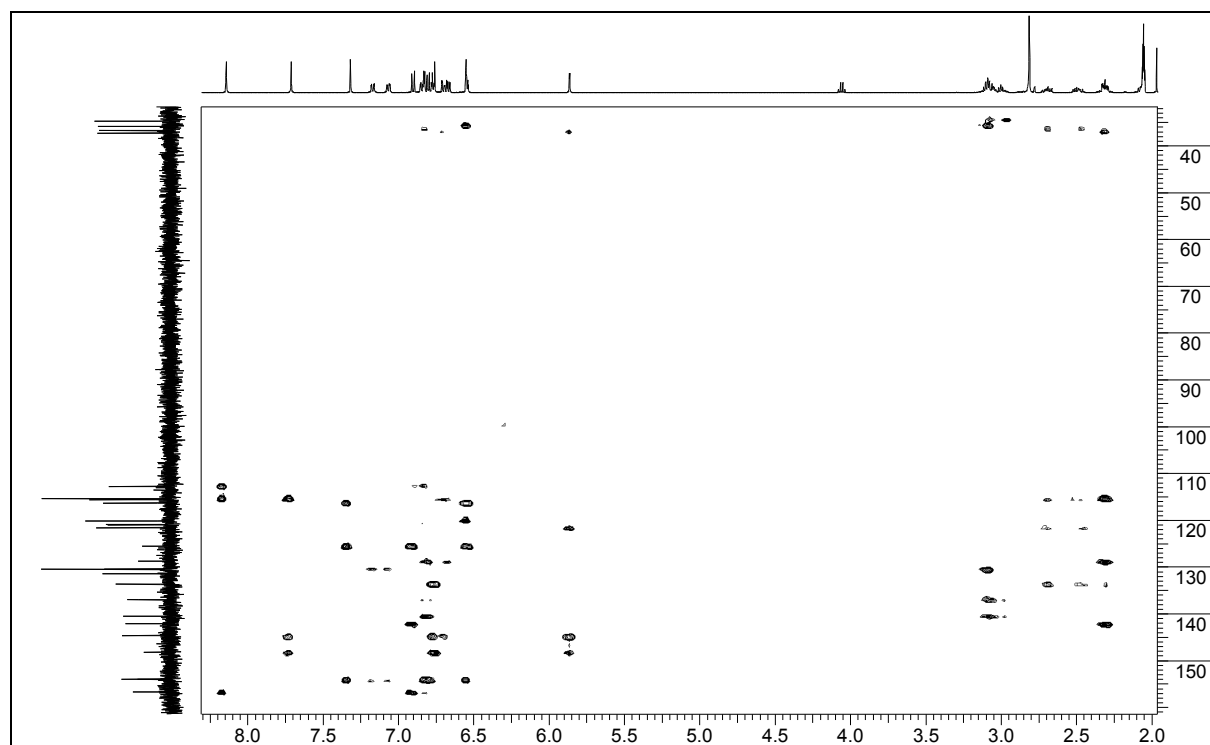
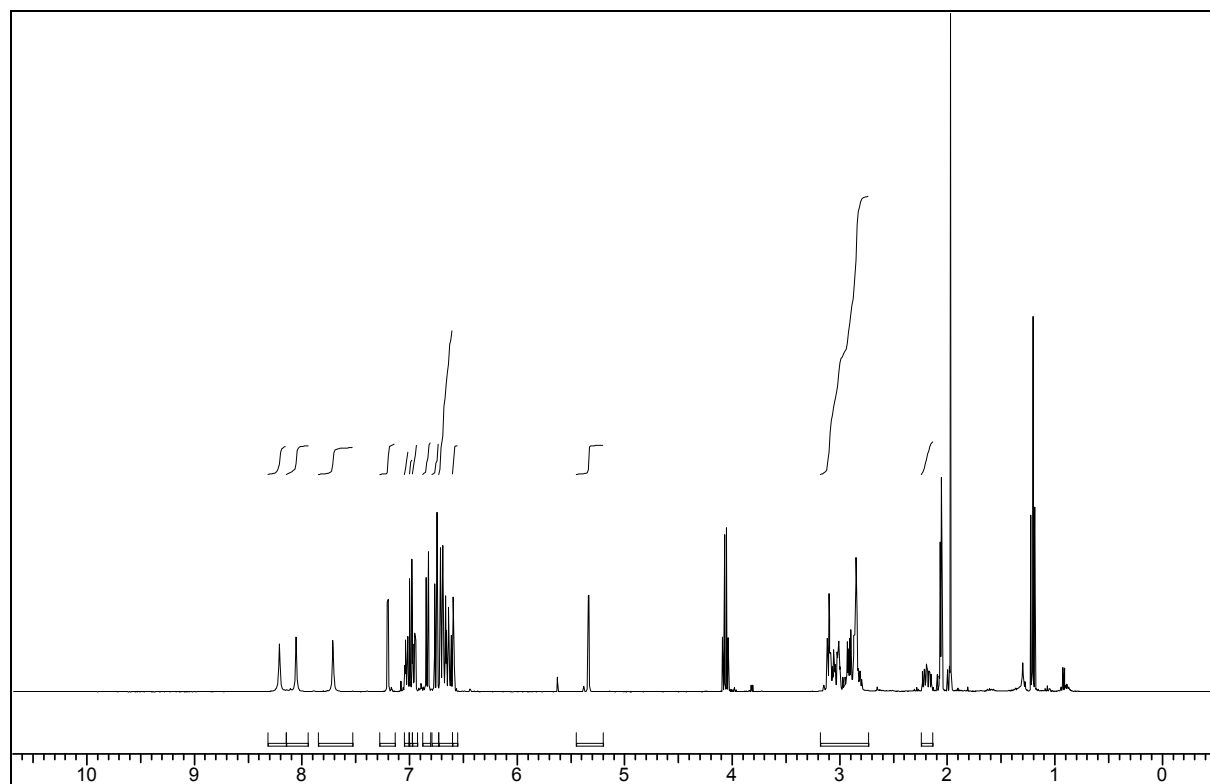
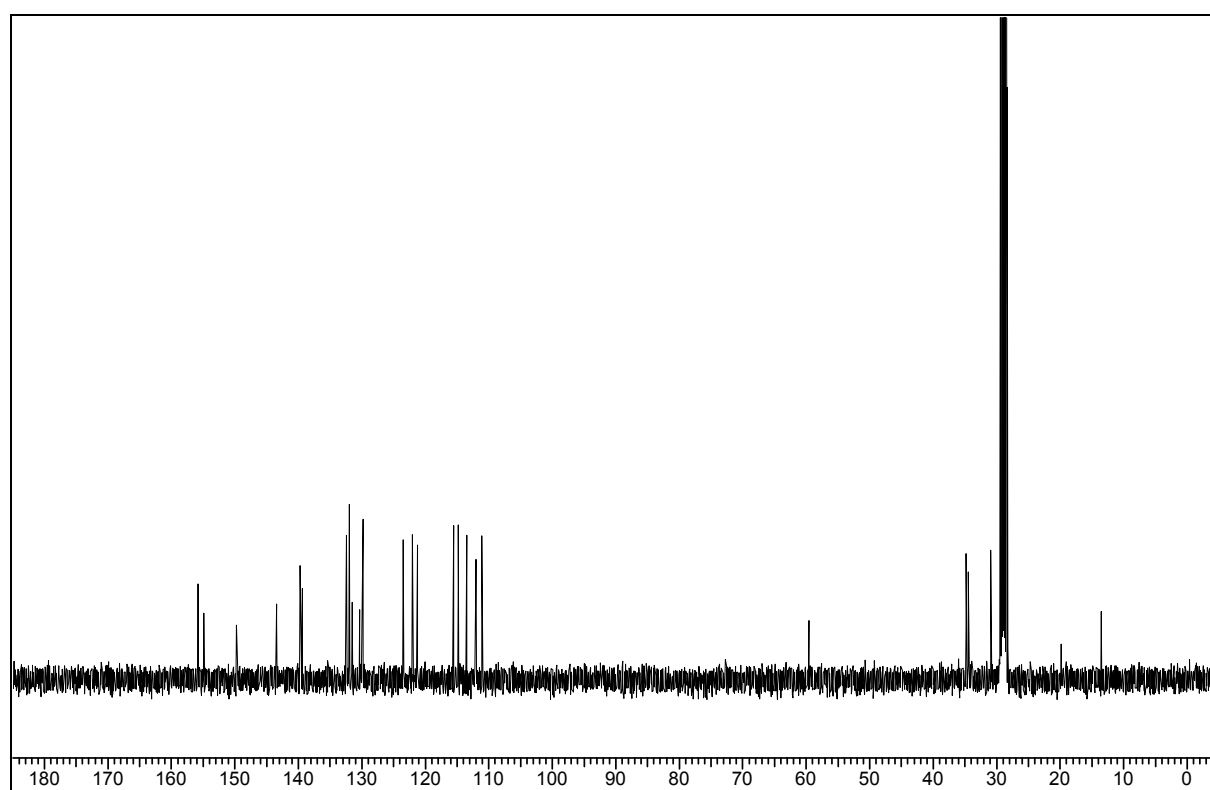


Abb. 56: HMBC-Spektrum von Isoriccardin D (**15**) in Aceton-d<sub>6</sub>



**Abb. 57:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Plagiochin G (**16**) in Aceton- $\text{d}_6$



**Abb. 58:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Plagiochin G (**16**) in Aceton- $\text{d}_6$

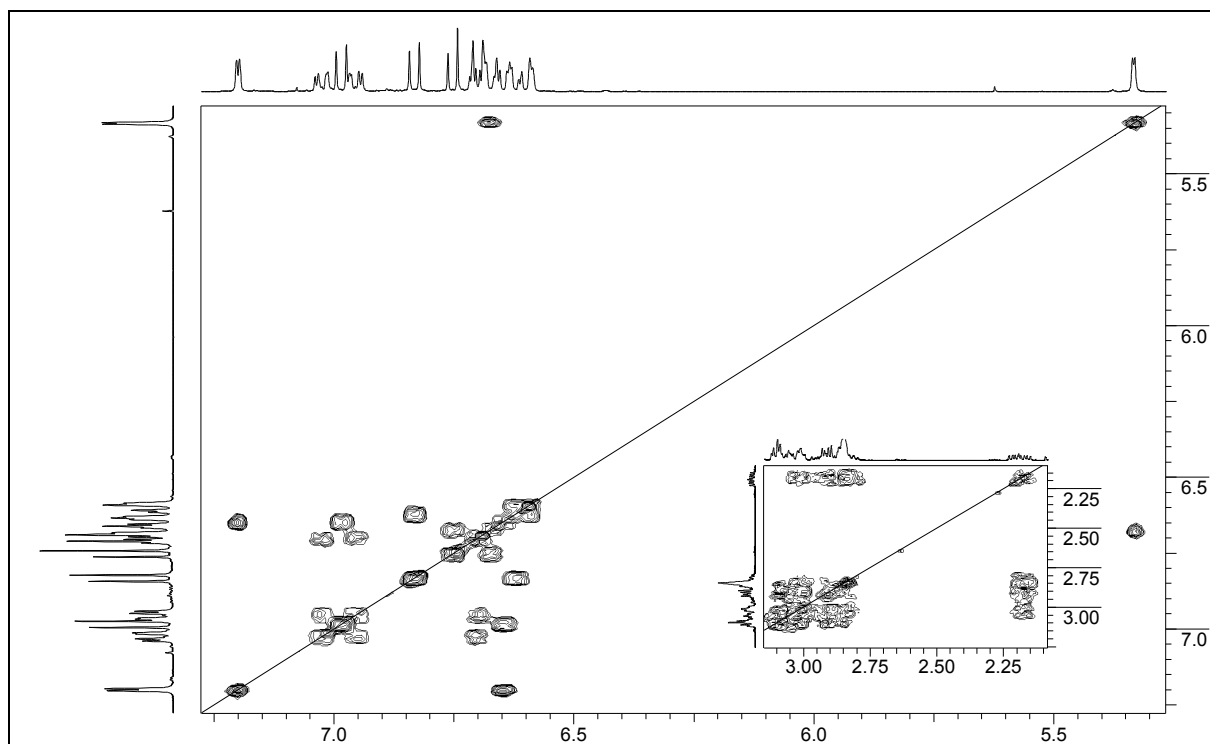


Abb. 59: H,H-COSY-Spektrum von Plagiochin G (**16**) in Aceton- $d_6$

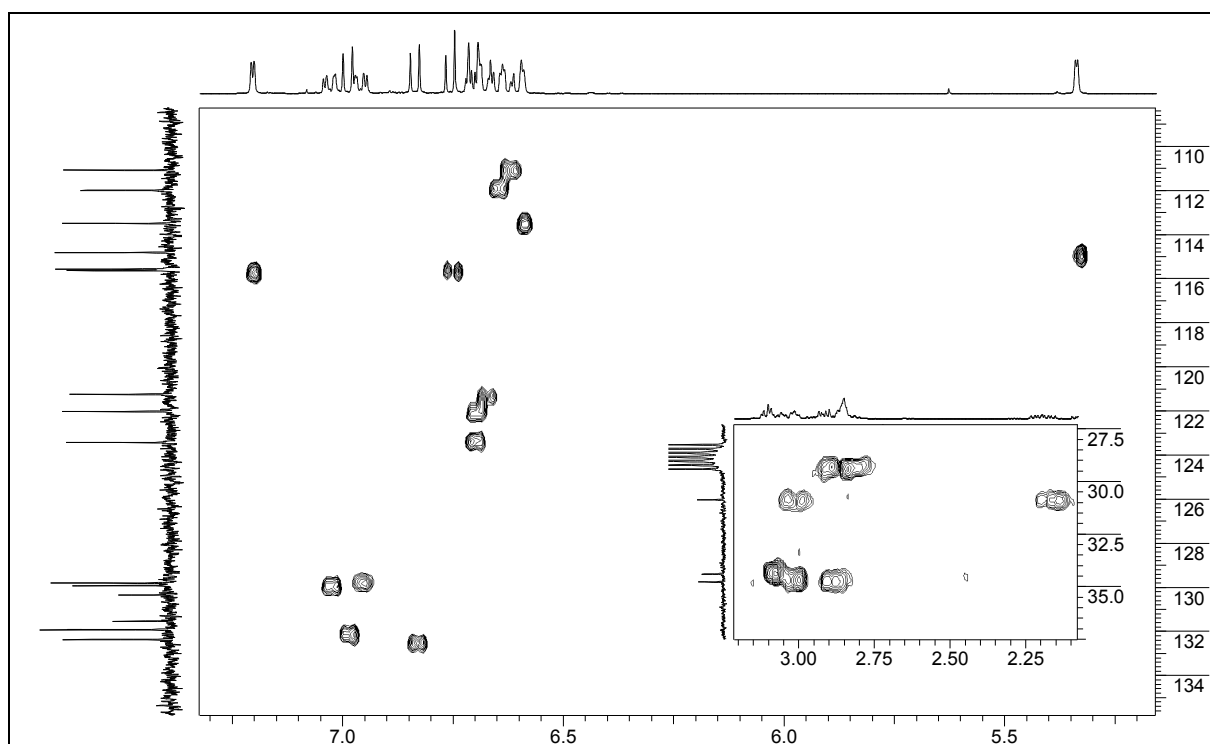
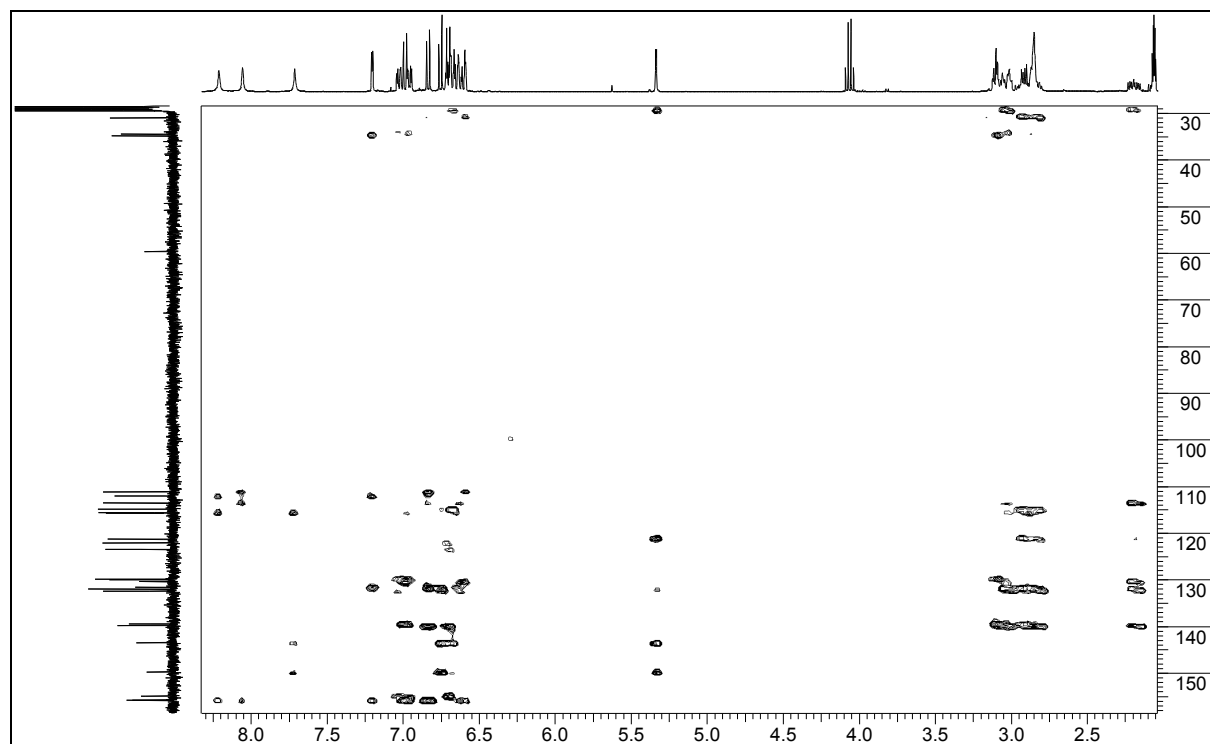


Abb. 60: HSQC-Spektrum von Plagiochin G (**16**) in Aceton- $d_6$





**Abb. 61:** HMBC-Spektrum von Plagiochin G (**16**) in Aceton- $d_6$

## 6 Röntgenstrukturdaten

## 6.1 Röntgenstrukturdaten von Isoriccardin C

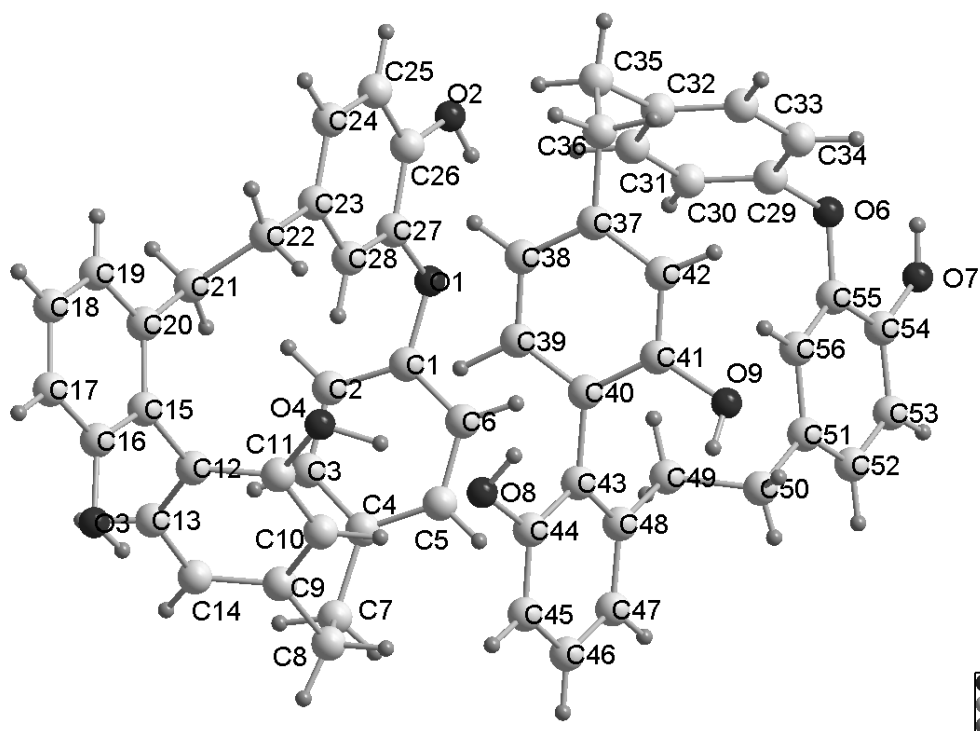


Abb. 62: Röntgenstruktur von Isoriccardin C (10)

Tab. 21: Röntgenstrukturdaten von Isoriccardin C (10)

Summenformel	$C_{28} H_{24} O_4 \times C_4 H_8 O_2$
Molekulargewicht	512.58
Temperatur	132(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P-1
Gitterkonstanten	$a = 12.3858(5) \text{ \AA}; \alpha = 90.868(2)^\circ$ $b = 13.5995(7) \text{ \AA}; \beta = 102.187(2)^\circ$ $c = 18.1280(8) \text{ \AA}; \gamma = 115.915(2)^\circ$
Volumen	$2664.4(2) \text{ \AA}^3$
Z	4
Dichte (berechnet)	$1.278 \text{ Mg/m}^3$
Absorptionskoeffizient	$0.088 \text{ mm}^{-1}$
F (000)	1088
Kristallgröße	$0.43 \times 0.24 \times 0.14 \text{ mm}^3$

Theta-Bereich	1.16 bis 27.19°
Indexgrenzen	-13 ≤ h ≤ 15, -17 ≤ k ≤ 17, -23 ≤ l ≤ 18
Gemessene Reflexe	32186
Unabhängige Reflexe	11577 [R(int) = 0.0548]
Vollständigkeit für Theta = 27.19°	97.5 %
Absorptionskorrektur	keine
N/A	0.9882 and 0.9633
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	11577 / 0 / 916
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.998
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0549, wR2 = 0.1134
R indices (all data)	R1 = 0.1382, wR2 = 0.1432
Largest diff. peak and hole	0.284 and -0.278 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab 22:** Atomkoordinaten ( x 10<sup>4</sup>) und Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) von Isoriccardin C (10)

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	1190(1)	6830(1)	4242(1)	34(1)
O(2)	3266(2)	8457(2)	5156(1)	35(1)
O(3)	1167(2)	2074(2)	514(1)	36(1)
O(4)	1242(2)	5041(1)	1246(1)	31(1)
C(1)	162(2)	5869(2)	3853(1)	26(1)
C(2)	5(2)	4848(2)	4057(2)	30(1)
C(3)	-1013(2)	3919(2)	3655(2)	30(1)
C(4)	-1881(2)	3990(2)	3060(1)	26(1)
C(5)	-1709(2)	5027(2)	2886(2)	30(1)
C(6)	-695(2)	5970(2)	3277(2)	29(1)
C(7)	-2925(2)	2954(2)	2597(2)	30(1)
C(8)	-2806(2)	2822(2)	1776(2)	31(1)
C(9)	-1540(2)	2962(2)	1730(1)	27(1)
C(10)	-724(2)	3919(2)	1505(1)	26(1)
C(11)	456(2)	4087(2)	1474(1)	24(1)
C(12)	856(2)	3295(2)	1678(1)	25(1)
C(13)	30(2)	2336(2)	1908(2)	30(1)
C(14)	-1149(2)	2169(2)	1938(2)	30(1)
C(15)	2108(2)	3431(2)	1627(1)	24(1)

C(16)	2189(2)	2803(2)	1047(1)	27(1)
C(17)	3315(2)	2874(2)	975(2)	32(1)
C(18)	4377(2)	3587(2)	1493(2)	32(1)
C(19)	4329(2)	4217(2)	2075(2)	31(1)
C(20)	3200(2)	4151(2)	2153(1)	27(1)
C(21)	3191(2)	4830(2)	2812(2)	28(1)
C(22)	3711(3)	6069(2)	2741(2)	30(1)
C(23)	3606(2)	6707(2)	3383(2)	27(1)
C(24)	4623(2)	7565(2)	3854(2)	33(1)
C(25)	4508(2)	8152(2)	4441(2)	36(1)
C(26)	3350(2)	7884(2)	4568(1)	28(1)
C(27)	2315(2)	7023(2)	4092(1)	25(1)
C(28)	2438(2)	6453(2)	3507(2)	27(1)
O(6)	588(2)	11387(1)	3969(1)	40(1)
O(7)	-1252(2)	11481(2)	4468(1)	31(1)
O(8)	-147(2)	6104(2)	411(1)	30(1)
O(9)	-157(2)	9214(1)	919(1)	36(1)
C(29)	1554(2)	11215(2)	3805(2)	30(1)
C(30)	1738(2)	10339(2)	4054(2)	34(1)
C(31)	2689(2)	10186(2)	3880(2)	32(1)
C(32)	3451(2)	10892(2)	3460(1)	27(1)
C(33)	3261(2)	11780(2)	3236(2)	31(1)
C(34)	2309(2)	11952(2)	3404(2)	32(1)
C(35)	4409(2)	10654(2)	3213(2)	33(1)
C(36)	4090(2)	10379(2)	2347(2)	33(1)
C(37)	2779(2)	9483(2)	2048(2)	28(1)
C(38)	2446(2)	8412(2)	2220(2)	30(1)
C(39)	1235(2)	7599(2)	1962(2)	29(1)
C(40)	323(2)	7833(2)	1525(1)	25(1)
C(41)	669(2)	8910(2)	1357(1)	26(1)
C(42)	1873(2)	9726(2)	1623(2)	28(1)
C(43)	-956(2)	6937(2)	1202(1)	23(1)
C(44)	-1141(2)	6141(2)	631(1)	25(1)
C(45)	-2304(2)	5331(2)	276(2)	28(1)
C(46)	-3320(2)	5284(2)	506(2)	29(1)
C(47)	-3164(2)	6034(2)	1089(2)	27(1)

C(48)	-1997(2)	6871(2)	1443(1)	24(1)
C(49)	-1865(2)	7636(2)	2104(2)	26(1)
C(50)	-2373(3)	8465(2)	1894(2)	30(1)
C(51)	-2110(2)	9272(2)	2559(1)	26(1)
C(52)	-3026(2)	9358(2)	2843(2)	30(1)
C(53)	-2751(2)	10094(2)	3468(2)	29(1)
C(54)	-1529(2)	10767(2)	3843(2)	25(1)
C(55)	-598(2)	10680(2)	3562(2)	25(1)
C(56)	-880(2)	9960(2)	2934(2)	27(1)
O(10)	8787(2)	1930(1)	10046(1)	35(1)
O(11)	6745(2)	1355(2)	9813(1)	42(1)
C(57)	7759(3)	1219(2)	10036(2)	35(1)
C(58)	7487(3)	109(2)	10267(2)	59(1)
C(59)	6922(2)	2411(2)	9563(2)	37(1)
C(60)	5681(3)	2395(4)	9345(3)	69(1)
O(12)	1015(2)	3213(1)	5021(1)	34(1)
O(13)	2996(2)	4051(2)	5642(1)	45(1)
C(61)	1897(2)	3172(2)	5428(2)	32(1)
C(62)	1902(4)	2173(3)	5744(2)	51(1)
C(63)	3073(3)	5071(3)	5354(3)	53(1)
C(64)	4328(3)	5937(3)	5686(3)	108(2)

**Tab 23:** Bindungslänge (Å) und Bindungswinkel (°) von Isoriccardin C (10)

O(1)-C(27)	1.388(3)	C(27)-O(1)-C(1)	115.99(18)
O(1)-C(1)	1.402(3)	C(6)-C(1)-C(2)	121.2(2)
O(2)-C(26)	1.358(3)	C(6)-C(1)-O(1)	118.5(2)
O(3)-C(16)	1.369(3)	C(2)-C(1)-O(1)	120.3(2)
O(4)-C(11)	1.373(3)	C(3)-C(2)-C(1)	118.7(2)
C(1)-C(6)	1.378(3)	C(2)-C(3)-C(4)	121.6(3)
C(1)-C(2)	1.383(3)	C(5)-C(4)-C(3)	118.0(2)
C(2)-C(3)	1.381(4)	C(5)-C(4)-C(7)	122.0(2)
C(3)-C(4)	1.391(3)	C(3)-C(4)-C(7)	119.9(2)
C(4)-C(5)	1.383(3)	C(4)-C(5)-C(6)	121.6(3)
C(4)-C(7)	1.507(3)	C(1)-C(6)-C(5)	118.9(3)
C(5)-C(6)	1.384(4)	C(4)-C(7)-C(8)	112.4(2)
C(7)-C(8)	1.542(4)	C(9)-C(8)-C(7)	113.6(2)

C(8)-C(9)	1.516(3)	C(10)-C(9)-C(14)	118.6(2)
C(9)-C(10)	1.386(3)	C(10)-C(9)-C(8)	119.8(2)
C(9)-C(14)	1.390(3)	C(14)-C(9)-C(8)	121.5(2)
C(10)-C(11)	1.392(3)	C(9)-C(10)-C(11)	121.4(2)
C(11)-C(12)	1.394(3)	O(4)-C(11)-C(10)	120.1(2)
C(12)-C(13)	1.397(3)	O(4)-C(11)-C(12)	119.3(2)
C(12)-C(15)	1.502(3)	C(10)-C(11)-C(12)	120.6(2)
C(13)-C(14)	1.389(3)	C(11)-C(12)-C(13)	117.6(2)
C(15)-C(16)	1.392(3)	C(11)-C(12)-C(15)	122.0(2)
C(15)-C(20)	1.403(3)	C(13)-C(12)-C(15)	120.3(2)
C(16)-C(17)	1.390(3)	C(14)-C(13)-C(12)	121.8(2)
C(17)-C(18)	1.374(4)	C(13)-C(14)-C(9)	120.1(2)
C(18)-C(19)	1.376(4)	C(16)-C(15)-C(20)	118.6(2)
C(19)-C(20)	1.399(3)	C(16)-C(15)-C(12)	119.0(2)
C(20)-C(21)	1.504(4)	C(20)-C(15)-C(12)	122.4(2)
C(21)-C(22)	1.537(4)	O(3)-C(16)-C(17)	115.9(2)
C(22)-C(23)	1.502(4)	O(3)-C(16)-C(15)	122.2(2)
C(23)-C(24)	1.381(3)	C(17)-C(16)-C(15)	121.9(2)
C(23)-C(28)	1.402(3)	C(18)-C(17)-C(16)	118.8(3)
C(24)-C(25)	1.388(4)	C(17)-C(18)-C(19)	120.7(3)
C(25)-C(26)	1.389(4)	C(18)-C(19)-C(20)	121.0(3)
C(26)-C(27)	1.396(3)	C(19)-C(20)-C(15)	119.0(2)
C(27)-C(28)	1.376(3)	C(19)-C(20)-C(21)	119.0(2)
O(6)-C(55)	1.382(3)	C(15)-C(20)-C(21)	122.0(2)
O(6)-C(29)	1.403(3)	C(20)-C(21)-C(22)	114.3(2)
O(7)-C(54)	1.362(3)	C(23)-C(22)-C(21)	112.7(2)
O(8)-C(44)	1.391(3)	C(24)-C(23)-C(28)	117.8(2)
O(9)-C(41)	1.373(3)	C(24)-C(23)-C(22)	122.4(2)
C(29)-C(30)	1.373(4)	C(28)-C(23)-C(22)	119.7(2)
C(29)-C(34)	1.377(4)	C(23)-C(24)-C(25)	121.7(2)
C(30)-C(31)	1.379(4)	C(24)-C(25)-C(26)	120.2(2)
C(31)-C(32)	1.387(4)	O(2)-C(26)-C(25)	119.0(2)
C(32)-C(33)	1.379(4)	O(2)-C(26)-C(27)	122.4(2)
C(32)-C(35)	1.507(3)	C(25)-C(26)-C(27)	118.5(2)
C(33)-C(34)	1.388(4)	C(28)-C(27)-O(1)	124.1(2)
C(35)-C(36)	1.533(4)	C(28)-C(27)-C(26)	120.8(2)

C(36)-C(37)	1.515(3)	O(1)-C(27)-C(26)	115.0(2)
C(37)-C(42)	1.389(4)	C(27)-C(28)-C(23)	120.9(2)
C(37)-C(38)	1.390(4)	C(55)-O(6)-C(29)	116.80(18)
C(38)-C(39)	1.389(3)	C(30)-C(29)-C(34)	121.8(2)
C(39)-C(40)	1.397(3)	C(30)-C(29)-O(6)	119.8(2)
C(40)-C(41)	1.393(3)	C(34)-C(29)-O(6)	118.3(2)
C(40)-C(43)	1.495(3)	C(29)-C(30)-C(31)	118.6(3)
C(41)-C(42)	1.386(3)	C(30)-C(31)-C(32)	121.4(3)
C(43)-C(44)	1.395(3)	C(33)-C(32)-C(31)	118.5(2)
C(43)-C(48)	1.414(3)	C(33)-C(32)-C(35)	120.7(2)
C(44)-C(45)	1.379(3)	C(31)-C(32)-C(35)	120.7(2)
C(45)-C(46)	1.384(4)	C(32)-C(33)-C(34)	121.2(3)
C(46)-C(47)	1.379(4)	C(29)-C(34)-C(33)	118.5(3)
C(47)-C(48)	1.395(3)	C(32)-C(35)-C(36)	111.3(2)
C(48)-C(49)	1.508(3)	C(37)-C(36)-C(35)	111.7(2)
C(49)-C(50)	1.532(4)	C(42)-C(37)-C(38)	118.6(2)
C(50)-C(51)	1.499(4)	C(42)-C(37)-C(36)	120.6(2)
C(51)-C(52)	1.388(3)	C(38)-C(37)-C(36)	120.7(2)
C(51)-C(56)	1.398(3)	C(39)-C(38)-C(37)	120.6(3)
C(52)-C(53)	1.382(4)	C(38)-C(39)-C(40)	121.1(2)
C(53)-C(54)	1.387(3)	C(41)-C(40)-C(39)	117.7(2)
C(54)-C(55)	1.403(3)	C(41)-C(40)-C(43)	121.4(2)
C(55)-C(56)	1.371(3)	C(39)-C(40)-C(43)	120.8(2)
O(10)-C(57)	1.212(3)	O(9)-C(41)-C(42)	116.8(2)
O(11)-C(57)	1.328(3)	O(9)-C(41)-C(40)	121.9(2)
O(11)-C(59)	1.450(3)	C(42)-C(41)-C(40)	121.3(2)
C(57)-C(58)	1.484(4)	C(41)-C(42)-C(37)	120.7(2)
C(59)-C(60)	1.494(4)	C(44)-C(43)-C(48)	118.3(2)
O(12)-C(61)	1.207(3)	C(44)-C(43)-C(40)	119.0(2)
O(13)-C(61)	1.332(3)	C(48)-C(43)-C(40)	122.7(2)
O(13)-C(63)	1.460(4)	C(45)-C(44)-O(8)	116.7(2)
C(61)-C(62)	1.484(4)	C(45)-C(44)-C(43)	122.1(2)
C(63)-C(64)	1.466(4)	O(8)-C(44)-C(43)	121.2(2)
		C(44)-C(45)-C(46)	119.2(2)
		C(47)-C(46)-C(45)	120.1(2)
		C(46)-C(47)-C(48)	121.4(2)

---

C(47)-C(48)-C(43)	118.9(2)
C(47)-C(48)-C(49)	119.4(2)
C(43)-C(48)-C(49)	121.6(2)
C(48)-C(49)-C(50)	115.0(2)
C(51)-C(50)-C(49)	112.7(2)
C(52)-C(51)-C(56)	117.5(2)
C(52)-C(51)-C(50)	123.5(2)
C(56)-C(51)-C(50)	119.0(2)
C(53)-C(52)-C(51)	122.1(2)
C(52)-C(53)-C(54)	120.2(2)
O(7)-C(54)-C(53)	120.6(2)
O(7)-C(54)-C(55)	121.4(2)
C(53)-C(54)-C(55)	118.0(2)
C(56)-C(55)-O(6)	124.9(2)
C(56)-C(55)-C(54)	121.3(2)
O(6)-C(55)-C(54)	113.9(2)
C(55)-C(56)-C(51)	120.9(2)
C(57)-O(11)-C(59)	116.3(2)
O(10)-C(57)-O(11)	123.2(3)
O(10)-C(57)-C(58)	124.3(3)
O(11)-C(57)-C(58)	112.5(3)
O(11)-C(59)-C(60)	107.7(3)
C(61)-O(13)-C(63)	116.1(2)
O(12)-C(61)-O(13)	122.1(3)
O(12)-C(61)-C(62)	125.4(3)
O(13)-C(61)-C(62)	112.5(3)
O(13)-C(63)-C(64)	107.1(3)

---



## 6.2 Röntgenstrukturdaten von Plagiochin F

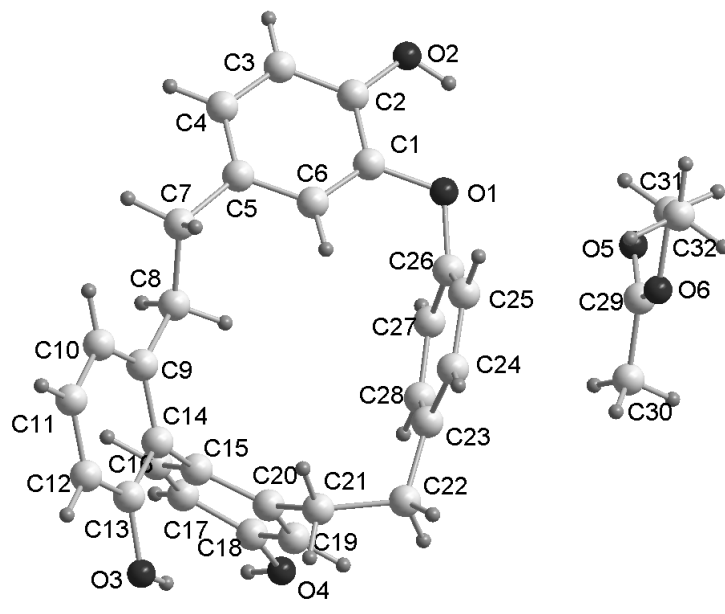


Abb. 63: Röntgenstruktur von Plagiochin F (11)

Tab. 24: Röntgenstrukturdaten von Plagiochin F (11)

Summenformel	$C_{28}H_{24}O_4 \times C_4H_8O_2$
Molekulargewicht	512.58
Temperatur	122(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P2(1)/n
Gitterkonstanten	$a = 7.975(5) \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ$ $b = 16.622(12) \text{ \AA}; \beta = 91.82(4)^\circ$ $c = 19.614(12) \text{ \AA}; \gamma = 90^\circ$
Volumen	$2599(3) \text{ \AA}^3$
Z	4
Dichte (berechnet)	$1.310 \text{ Mg/m}^3$
Absorptionskoeffizient	$0.090 \text{ mm}^{-1}$
F (000)	1088
Kristallgröße	$0.31 \times 0.13 \times 0.06 \text{ mm}^3$
Theta-Bereich	1.61 bis $27.60^\circ$ .
Indexgrenzen	$-9 \leq h \leq 10, -21 \leq k \leq 21, -25 \leq l \leq 22$
Gemessene Reflexe	37659
Unabhängige Reflexe	5856 [R(int) = 0.0661]

Vollständigkeit für Theta = 27.60°	97.2 %
Absorptionskorrektur	keine
N/A	0.9948 and 0.9727
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	5856 / 0 / 471
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.987
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0431, wR2 = 0.0832
R indices (all data)	R1 = 0.0974, wR2 = 0.1007
Largest diff. peak and hole	0.260 and -0.245 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab 25:** Atomkoordinaten (  $\times 10^4$ ) und Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) von Plagiochin F (11)

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	6415(1)	3780(1)	2327(1)	26(1)
O(2)	8498(1)	2933(1)	3212(1)	30(1)
O(3)	-1938(2)	7125(1)	3261(1)	28(1)
O(4)	5010(1)	8406(1)	2998(1)	28(1)
C(1)	5873(2)	3620(1)	2992(1)	21(1)
C(2)	6968(2)	3189(1)	3422(1)	21(1)
C(3)	6475(2)	3024(1)	4082(1)	23(1)
C(4)	4944(2)	3302(1)	4322(1)	22(1)
C(5)	3855(2)	3734(1)	3893(1)	20(1)
C(6)	4345(2)	3872(1)	3224(1)	22(1)
C(7)	2186(2)	4072(1)	4107(1)	21(1)
C(8)	2077(2)	4991(1)	4008(1)	21(1)
C(9)	318(2)	5335(1)	3942(1)	18(1)
C(10)	-1060(2)	4905(1)	4173(1)	22(1)
C(11)	-2670(2)	5216(1)	4097(1)	23(1)
C(12)	-2940(2)	5955(1)	3792(1)	22(1)
C(13)	-1580(2)	6389(1)	3559(1)	20(1)
C(14)	65(2)	6094(1)	3632(1)	18(1)
C(15)	1484(2)	6632(1)	3433(1)	18(1)
C(16)	2443(2)	6990(1)	3961(1)	20(1)
C(17)	3649(2)	7565(1)	3840(1)	22(1)
C(18)	3907(2)	7808(1)	3169(1)	21(1)
C(19)	3016(2)	7443(1)	2637(1)	21(1)
C(20)	1827(2)	6846(1)	2751(1)	18(1)

C(21)	928(2)	6448(1)	2146(1)	22(1)
C(22)	2020(2)	6301(1)	1512(1)	24(1)
C(23)	3347(2)	5662(1)	1634(1)	21(1)
C(24)	3028(2)	4866(1)	1437(1)	23(1)
C(25)	4107(2)	4244(1)	1621(1)	23(1)
C(26)	5511(2)	4420(1)	2017(1)	22(1)
C(27)	5942(2)	5205(1)	2174(1)	24(1)
C(28)	4874(2)	5829(1)	1973(1)	24(1)
O(5)	9068(2)	4348(1)	864(1)	42(1)
O(6)	6771(1)	4144(1)	214(1)	29(1)
C(29)	7877(2)	4614(1)	539(1)	29(1)
C(30)	7487(3)	5484(1)	448(1)	37(1)
C(31)	7030(2)	3274(1)	275(1)	34(1)
C(32)	5532(3)	2870(1)	-41(1)	38(1)

**Tab 25:** Bindungslänge (Å) und Bindungswinkel (°) für Plagiochin F (10)

O(1)-C(26)	1.412(2)	C(26)-O(1)-C(1)	111.85(12)
O(1)-C(1)	1.412(2)	C(6)-C(1)-C(2)	120.02(15)
O(2)-C(2)	1.368(2)	C(6)-C(1)-O(1)	123.16(15)
O(3)-C(13)	1.382(2)	C(2)-C(1)-O(1)	116.82(14)
O(4)-C(18)	1.376(2)	O(2)-C(2)-C(3)	119.93(15)
C(1)-C(6)	1.379(2)	O(2)-C(2)-C(1)	121.77(15)
C(1)-C(2)	1.393(2)	C(3)-C(2)-C(1)	118.30(15)
C(2)-C(3)	1.392(2)	C(2)-C(3)-C(4)	121.46(16)
C(3)-C(4)	1.401(2)	C(5)-C(4)-C(3)	120.14(16)
C(4)-C(5)	1.389(2)	C(4)-C(5)-C(6)	117.69(15)
C(5)-C(6)	1.401(2)	C(4)-C(5)-C(7)	124.11(14)
C(5)-C(7)	1.516(2)	C(6)-C(5)-C(7)	118.20(15)
C(7)-C(8)	1.542(3)	C(1)-C(6)-C(5)	122.33(16)
C(8)-C(9)	1.517(2)	C(5)-C(7)-C(8)	112.23(13)
C(9)-C(10)	1.399(2)	C(9)-C(8)-C(7)	115.69(14)
C(9)-C(14)	1.411(2)	C(10)-C(9)-C(14)	119.57(15)
C(10)-C(11)	1.387(2)	C(10)-C(9)-C(8)	120.85(15)
C(11)-C(12)	1.381(3)	C(14)-C(9)-C(8)	119.57(14)
C(12)-C(13)	1.392(2)	C(11)-C(10)-C(9)	120.55(17)
C(13)-C(14)	1.404(2)	C(12)-C(11)-C(10)	120.61(16)
C(14)-C(15)	1.504(2)	C(11)-C(12)-C(13)	119.40(16)

C(15)-C(16)	1.401(2)	O(3)-C(13)-C(12)	116.44(14)
C(15)-C(20)	1.418(2)	O(3)-C(13)-C(14)	122.15(14)
C(16)-C(17)	1.382(2)	C(12)-C(13)-C(14)	121.41(16)
C(17)-C(18)	1.398(2)	C(13)-C(14)-C(9)	118.46(14)
C(18)-C(19)	1.383(2)	C(13)-C(14)-C(15)	118.32(15)
C(19)-C(20)	1.395(2)	C(9)-C(14)-C(15)	123.00(14)
C(20)-C(21)	1.517(2)	C(16)-C(15)-C(20)	118.31(15)
C(21)-C(22)	1.560(2)	C(16)-C(15)-C(14)	117.24(14)
C(22)-C(23)	1.513(2)	C(20)-C(15)-C(14)	124.27(14)
C(23)-C(28)	1.397(2)	C(17)-C(16)-C(15)	122.20(16)
C(23)-C(24)	1.399(2)	C(16)-C(17)-C(18)	119.04(16)
C(24)-C(25)	1.386(3)	O(4)-C(18)-C(19)	116.69(15)
C(25)-C(26)	1.375(2)	O(4)-C(18)-C(17)	123.57(15)
C(26)-C(27)	1.381(3)	C(19)-C(18)-C(17)	119.74(16)
C(27)-C(28)	1.391(2)	C(18)-C(19)-C(20)	121.79(15)
O(5)-C(29)	1.211(2)	C(19)-C(20)-C(15)	118.75(15)
O(6)-C(29)	1.327(2)	C(19)-C(20)-C(21)	119.45(14)
O(6)-C(31)	1.465(2)	C(15)-C(20)-C(21)	121.80(15)
C(29)-C(30)	1.488(3)	C(20)-C(21)-C(22)	115.45(14)
C(31)-C(32)	1.489(3)	C(23)-C(22)-C(21)	112.92(14)
		C(28)-C(23)-C(24)	117.88(16)
		C(28)-C(23)-C(22)	122.07(16)
		C(24)-C(23)-C(22)	119.97(15)
		C(25)-C(24)-C(23)	121.88(16)
		C(26)-C(25)-C(24)	118.40(17)
		C(25)-C(26)-C(27)	121.29(16)
		C(25)-C(26)-O(1)	118.59(16)
		C(27)-C(26)-O(1)	119.76(15)
		C(26)-C(27)-C(28)	119.78(17)
		C(27)-C(28)-C(23)	120.17(17)
		C(29)-O(6)-C(31)	116.89(14)
		O(5)-C(29)-O(6)	122.45(18)
		O(5)-C(29)-C(30)	125.12(19)
		O(6)-C(29)-C(30)	112.43(17)
		O(6)-C(31)-C(32)	107.61(16)

## 6.2 Röntgenstrukturdaten von Riccardin D

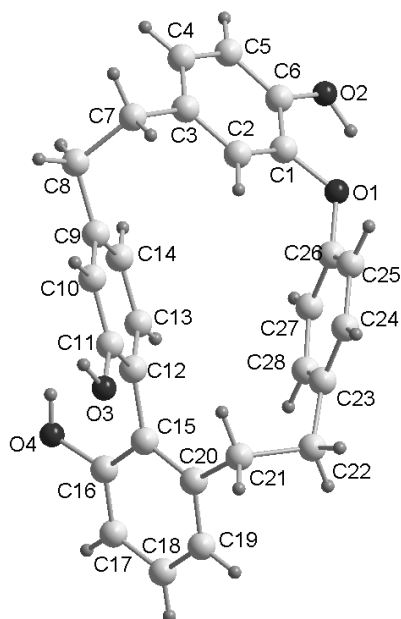


Abb. 64: Röntgenstruktur von Riccardin D (12)

Tab. 27: Röntgenstrukturdaten von Riccardin D (12)

Summenformel	$C_{28}H_{24}O_4$
Molekulargewicht	424.47
Temperatur	123(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P2(1)2(1)2(1)$
Gitterkonstanten	$a = 8.9889(4)$ Å $b = 12.1648(4)$ Å $c = 20.2383(8)$ Å
Volumen	$2213.02(15)$ Å <sup>3</sup>
Z	4
Dichte (berechnet)	$1.274$ Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	$0.084$ mm <sup>-1</sup>
F (000)	896
Kristallgröße	$0.51 \times 0.31 \times 0.19$ mm <sup>3</sup>
Theta-Bereich	1.95 bis 36.35°
Indexgrenzen	$-14 \leq h \leq 14$ , $-20 \leq k \leq 9$ , $-33 \leq l \leq 3$
Gemessene Reflexe	23866

Unabhängige Reflexe	10554 [R(int) = 0.0453]
Vollständigkeit für Theta = 36.35°	99.8 %
Absorptionskorrektur	keine
N/A	0.9839 and 0.9582
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	10554 / 0 / 385
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.991
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0507, wR2 = 0.1072
R indices (all data)	R1 = 0.0886, wR2 = 0.1245
Largest diff. peak and hole	0.426 and -0.250 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab 28:** Atomkoordinaten (x 10<sup>4</sup>) und Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) von Riccardin D (12)

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	289(1)	10118(1)	5034(1)	32(1)
O(2)	1775(1)	11105(1)	6009(1)	21(1)
O(3)	2476(1)	7420(1)	2037(1)	18(1)
O(4)	4674(1)	5421(1)	3544(1)	22(1)
C(1)	1576(1)	10660(1)	4852(1)	17(1)
C(2)	2127(2)	10727(1)	4214(1)	18(1)
C(3)	3443(1)	11299(1)	4086(1)	16(1)
C(4)	4179(2)	11809(1)	4608(1)	22(1)
C(5)	3617(2)	11752(1)	5250(1)	23(1)
C(6)	2322(2)	11168(1)	5374(1)	16(1)
C(7)	4103(2)	11300(1)	3400(1)	17(1)
C(8)	5137(2)	10304(1)	3278(1)	17(1)
C(9)	4325(1)	9220(1)	3256(1)	15(1)
C(10)	3741(1)	8824(1)	2662(1)	15(1)
C(11)	3001(1)	7814(1)	2626(1)	14(1)
C(12)	2802(1)	7175(1)	3196(1)	14(1)
C(13)	3353(2)	7602(1)	3794(1)	16(1)
C(14)	4112(2)	8594(1)	3829(1)	17(1)
C(15)	2209(1)	6023(1)	3196(1)	15(1)
C(16)	3191(2)	5197(1)	3414(1)	17(1)
C(17)	2752(2)	4113(1)	3487(1)	24(1)
C(18)	1300(2)	3827(1)	3327(1)	27(1)

C(19)	326(2)	4615(1)	3095(1)	25(1)
C(20)	747(2)	5714(1)	3028(1)	18(1)
C(21)	-402(2)	6522(1)	2781(1)	21(1)
C(22)	-1672(2)	6754(1)	3282(1)	25(1)
C(23)	-1224(2)	7626(1)	3776(1)	23(1)
C(24)	-1603(2)	8718(1)	3660(1)	28(1)
C(25)	-1117(2)	9559(2)	4078(1)	28(1)
C(26)	-214(2)	9286(1)	4606(1)	25(1)
C(27)	176(2)	8210(2)	4736(1)	28(1)
C(28)	-348(2)	7374(2)	4322(1)	27(1)

**Tab 29:** Bindungslänge (Å) und Bindungswinkel (°) für Riccardin D (12)

O(1)-C(1)	1.3815(16)	C(1)-O(1)-C(26)	116.69(10)
O(1)-C(26)	1.4074(17)	O(1)-C(1)-C(2)	125.09(11)
O(2)-C(6)	1.3773(14)	O(1)-C(1)-C(6)	114.40(11)
O(3)-C(11)	1.3684(14)	C(2)-C(1)-C(6)	120.51(12)
O(4)-C(16)	1.3859(17)	C(1)-C(2)-C(3)	120.39(12)
C(1)-C(2)	1.3857(17)	C(4)-C(3)-C(2)	118.84(11)
C(1)-C(6)	1.3951(17)	C(4)-C(3)-C(7)	120.70(12)
C(2)-C(3)	1.3968(18)	C(2)-C(3)-C(7)	120.33(11)
C(3)-C(4)	1.3927(18)	C(3)-C(4)-C(5)	120.82(13)
C(3)-C(7)	1.5082(17)	C(6)-C(5)-C(4)	119.90(12)
C(4)-C(5)	1.3958(19)	O(2)-C(6)-C(5)	119.84(11)
C(5)-C(6)	1.3865(19)	O(2)-C(6)-C(1)	120.63(12)
C(7)-C(8)	1.547(2)	C(5)-C(6)-C(1)	119.53(11)
C(8)-C(9)	1.5083(18)	C(3)-C(7)-C(8)	112.51(11)
C(9)-C(10)	1.3965(17)	C(9)-C(8)-C(7)	113.48(11)
C(9)-C(14)	1.4002(17)	C(10)-C(9)-C(14)	118.24(12)
C(10)-C(11)	1.3989(18)	C(10)-C(9)-C(8)	120.62(11)
C(11)-C(12)	1.4035(17)	C(14)-C(9)-C(8)	121.13(11)
C(12)-C(13)	1.4069(17)	C(9)-C(10)-C(11)	121.81(11)
C(12)-C(15)	1.4987(18)	O(3)-C(11)-C(10)	121.21(11)
C(13)-C(14)	1.3878(19)	O(3)-C(11)-C(12)	118.54(11)
C(15)-C(16)	1.4078(18)	C(10)-C(11)-C(12)	120.25(11)
C(15)-C(20)	1.4092(18)	C(11)-C(12)-C(13)	117.23(11)
C(16)-C(17)	1.384(2)	C(11)-C(12)-C(15)	124.28(10)

---

C(17)-C(18)	1.390(2)	C(13)-C(12)-C(15)	118.08(10)
C(18)-C(19)	1.380(2)	C(14)-C(13)-C(12)	122.55(11)
C(19)-C(20)	1.396(2)	C(13)-C(14)-C(9)	119.86(11)
C(20)-C(21)	1.511(2)	C(16)-C(15)-C(20)	117.99(12)
C(21)-C(22)	1.553(2)	C(16)-C(15)-C(12)	116.38(11)
C(22)-C(23)	1.512(2)	C(20)-C(15)-C(12)	125.55(12)
C(23)-C(24)	1.391(2)	C(17)-C(16)-O(4)	116.12(13)
C(23)-C(28)	1.392(2)	C(17)-C(16)-C(15)	122.37(13)
C(24)-C(25)	1.398(2)	O(4)-C(16)-C(15)	121.47(12)
C(25)-C(26)	1.382(2)	C(16)-C(17)-C(18)	118.75(14)
C(26)-C(27)	1.380(3)	C(19)-C(18)-C(17)	120.08(14)
C(27)-C(28)	1.399(2)	C(18)-C(19)-C(20)	121.75(15)
		C(19)-C(20)-C(15)	119.03(13)
		C(19)-C(20)-C(21)	118.04(13)
		C(15)-C(20)-C(21)	122.93(12)
		C(20)-C(21)-C(22)	113.86(12)
		C(23)-C(22)-C(21)	111.36(12)
		C(24)-C(23)-C(28)	118.85(14)
		C(24)-C(23)-C(22)	119.54(13)
		C(28)-C(23)-C(22)	121.45(15)
		C(23)-C(24)-C(25)	121.35(15)
		C(26)-C(25)-C(24)	118.37(16)
		C(27)-C(26)-C(25)	121.69(14)
		C(27)-C(26)-O(1)	118.89(14)
		C(25)-C(26)-O(1)	119.39(15)
		C(26)-C(27)-C(28)	119.25(14)
		C(23)-C(28)-C(27)	120.45(16)

---



## 6.4 Röntgenstrukturdaten von Plagiochin E

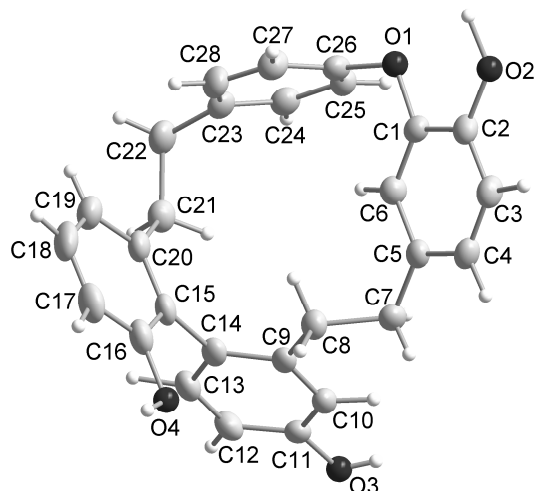


Abb. 65: Röntgenstruktur von Plagiochin E (14)

Tab. 30: Röntgenstrukturdaten von Plagiochin E (14)

Summenformel	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>
Molekulargewicht	424.47
Temperatur	152(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	C2/c
Gitterkonstanten	a = 13.4557(7) Å b = 12.2352(7) Å c = 29.5569(17) Å
Volumen	4803.6(5) Å <sup>3</sup>
Z	8
Dichte (berechnet)	1.412 Mg/m <sup>3</sup>
Absorptionskoeffizient	0.091 mm <sup>-1</sup>
F (000)	2192
Kristallgröße	0.22 x 0.18 x 0.04 mm <sup>3</sup>
Theta-Bereich	1.40 bis 26.39°
Indexgrenzen	-16 ≤ h ≤ 16, -14 ≤ k ≤ 15, -36 ≤ l ≤ 36
Gemessene Reflexe	35092
Unabhängige Reflexe	4925 [R(int) = 0.0550]
Vollständigkeit für Theta = 26.39°	100.0 %
Absorptionskorrektur	Multiscan

N/A	0.9967 and 0.9807
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Full-matrix least-squares on $F^2$	4925 / 0 / 395
Goodness-of-fit on $F^2$	2.158
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0860, wR2 = 0.2436
R indices (all data)	R1 = 0.1258, wR2 = 0.2553
Largest diff. peak and hole	0.836 and -0.987 e.Å <sup>-3</sup>

**Tab 31:** Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und Auslenkungsparameter ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) von Plagiochin E (14)

Atom	x	y	z	U(eq)
O(1)	1666(2)	2261(2)	600(1)	37(1)
O(2)	-115(2)	1244(2)	348(1)	39(1)
O(3)	1305(2)	9666(2)	404(1)	40(1)
O(4)	744(2)	7273(2)	2177(1)	48(1)
C(1)	794(3)	2903(3)	565(1)	30(1)
C(2)	-111(3)	2349(3)	433(1)	32(1)
C(3)	-1004(3)	2925(3)	386(1)	36(1)
C(4)	-997(3)	4050(3)	459(1)	34(1)
C(5)	-106(2)	4608(3)	594(1)	30(1)
C(6)	793(3)	4012(3)	644(1)	33(1)
C(7)	-22(3)	5827(3)	661(1)	35(1)
C(8)	565(3)	6177(3)	1125(1)	34(1)
C(9)	1150(2)	7229(3)	1128(1)	29(1)
C(10)	939(3)	7988(3)	774(1)	31(1)
C(11)	1487(3)	8946(3)	768(1)	31(1)
C(12)	2237(3)	9197(3)	1129(1)	37(1)
C(13)	2465(3)	8455(3)	1483(1)	38(1)
C(14)	1938(3)	7468(3)	1489(1)	31(1)
C(15)	2241(3)	6719(3)	1888(1)	35(1)
C(16)	1628(3)	6679(3)	2233(1)	39(1)
C(17)	1916(4)	6080(4)	2629(1)	46(1)
C(18)	2810(4)	5511(4)	2683(2)	50(1)
C(19)	3418(3)	5526(4)	2350(1)	44(1)
C(20)	3150(3)	6129(3)	1949(1)	35(1)
C(21)	3858(3)	6192(3)	1597(2)	38(1)

C(22)	4503(3)	5177(4)	1539(2)	42(1)
C(23)	3892(2)	4260(3)	1296(1)	34(1)
C(24)	3697(3)	4250(3)	822(1)	35(1)
C(25)	3017(3)	3520(3)	582(1)	34(1)
C(26)	2514(2)	2818(3)	824(1)	32(1)
C(27)	2755(3)	2732(3)	1292(1)	38(1)
C(28)	3456(3)	3445(3)	1522(2)	41(1)

**Tab 32:** Bindungslänge (Å) und Bindungswinkel (°) von Plagiochin E (14)

O(1)-C(26)	1.400(4)	C(26)-O(1)-C(1)	111.8(3)
O(1)-C(1)	1.401(4)	C(6)-C(1)-C(2)	120.1(3)
O(2)-C(2)	1.375(4)	C(6)-C(1)-O(1)	124.3(3)
O(3)-C(11)	1.383(4)	C(2)-C(1)-O(1)	115.5(3)
O(4)-C(16)	1.380(5)	O(2)-C(2)-C(3)	120.4(3)
C(1)-C(6)	1.377(5)	O(2)-C(2)-C(1)	120.4(3)
C(1)-C(2)	1.395(5)	C(3)-C(2)-C(1)	119.2(3)
C(2)-C(3)	1.380(5)	C(2)-C(3)-C(4)	120.3(4)
C(3)-C(4)	1.393(5)	C(5)-C(4)-C(3)	121.1(4)
C(4)-C(5)	1.382(5)	C(4)-C(5)-C(6)	117.9(3)
C(5)-C(6)	1.400(5)	C(4)-C(5)-C(7)	124.8(3)
C(5)-C(7)	1.507(5)	C(6)-C(5)-C(7)	117.1(3)
C(7)-C(8)	1.531(5)	C(1)-C(6)-C(5)	121.3(3)
C(8)-C(9)	1.507(5)	C(5)-C(7)-C(8)	114.3(3)
C(9)-C(10)	1.393(5)	C(9)-C(8)-C(7)	116.0(3)
C(9)-C(14)	1.409(5)	C(10)-C(9)-C(14)	117.9(3)
C(10)-C(11)	1.385(5)	C(10)-C(9)-C(8)	121.4(3)
C(11)-C(12)	1.380(5)	C(14)-C(9)-C(8)	120.7(3)
C(12)-C(13)	1.382(6)	C(11)-C(10)-C(9)	121.9(3)
C(13)-C(14)	1.402(5)	C(12)-C(11)-O(3)	118.4(3)
C(14)-C(15)	1.498(5)	C(12)-C(11)-C(10)	120.2(4)
C(15)-C(20)	1.407(5)	O(3)-C(11)-C(10)	121.4(3)
C(15)-C(16)	1.410(5)	C(11)-C(12)-C(13)	119.0(4)
C(16)-C(17)	1.383(6)	C(12)-C(13)-C(14)	121.6(4)
C(17)-C(18)	1.376(7)	C(13)-C(14)-C(9)	119.4(3)
C(18)-C(19)	1.378(6)	C(13)-C(14)-C(15)	117.5(3)
C(19)-C(20)	1.392(5)	C(9)-C(14)-C(15)	123.1(3)

---

C(20)-C(21)	1.522(5)	C(20)-C(15)-C(16)	119.1(3)
C(21)-C(22)	1.541(6)	C(20)-C(15)-C(14)	122.4(3)
C(22)-C(23)	1.504(5)	C(16)-C(15)-C(14)	118.3(3)
C(23)-C(28)	1.383(6)	O(4)-C(16)-C(17)	120.0(4)
C(23)-C(24)	1.385(5)	O(4)-C(16)-C(15)	119.2(3)
C(24)-C(25)	1.389(5)	C(17)-C(16)-C(15)	120.8(4)
C(25)-C(26)	1.365(5)	C(18)-C(17)-C(16)	119.3(4)
C(26)-C(27)	1.374(5)	C(17)-C(18)-C(19)	121.1(4)
C(27)-C(28)	1.382(6)	C(18)-C(19)-C(20)	120.8(4)
		C(19)-C(20)-C(15)	118.9(4)
		C(19)-C(20)-C(21)	120.2(4)
		C(15)-C(20)-C(21)	120.8(3)
		C(20)-C(21)-C(22)	117.4(3)
		C(23)-C(22)-C(21)	112.3(3)
		C(28)-C(23)-C(24)	117.2(4)
		C(28)-C(23)-C(22)	123.3(4)
		C(24)-C(23)-C(22)	119.5(4)
		C(23)-C(24)-C(25)	121.7(4)
		C(26)-C(25)-C(24)	118.6(4)
		C(25)-C(26)-C(27)	121.2(4)
		C(25)-C(26)-O(1)	119.6(3)
		C(27)-C(26)-O(1)	118.8(3)
		C(26)-C(27)-C(28)	118.8(4)
		C(27)-C(28)-C(23)	121.7(4)

---

## 7 HPLC-Chromatogramme

## 7.1 HPLC-Chromatogramme von Isoplagiochin D (Asymmetrische HECK-Reaktion)

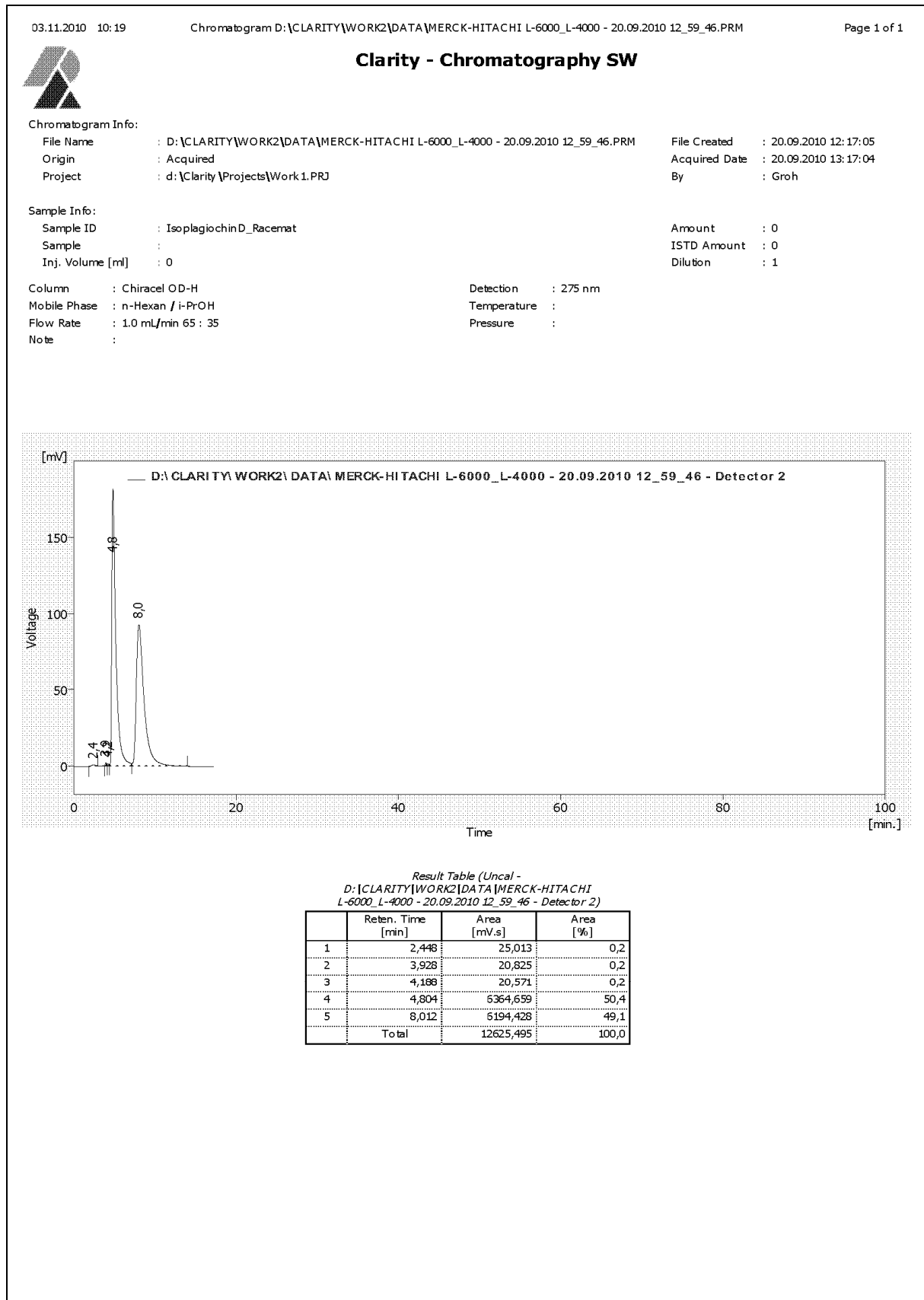


Abb. 66: HPLC-Chromatogramm von racemischem Isoplagiochin D (7)

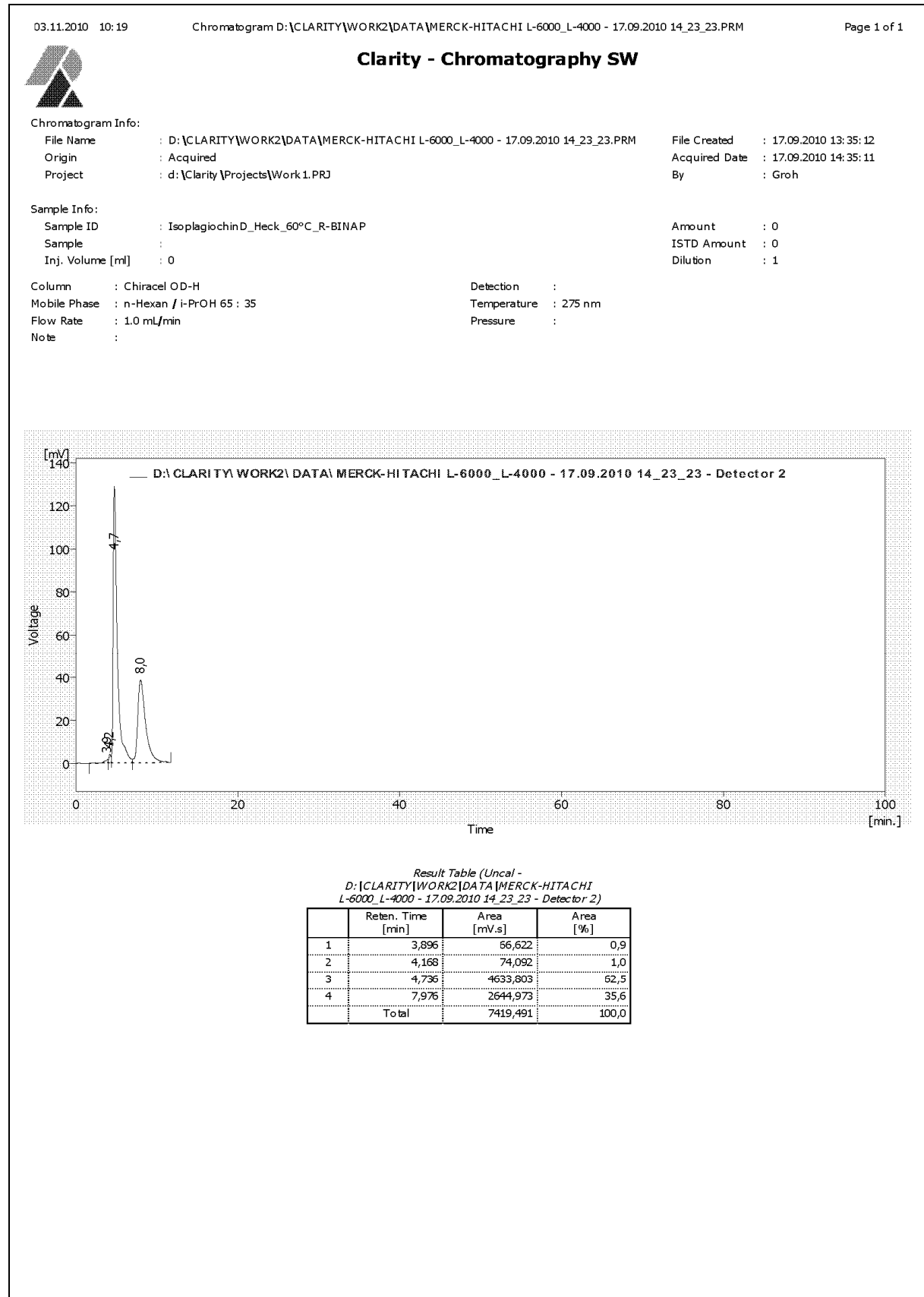


Abb. 67: HPLC-Chromatogramm von 7 aus Heck 60 °C (R)-BINAP

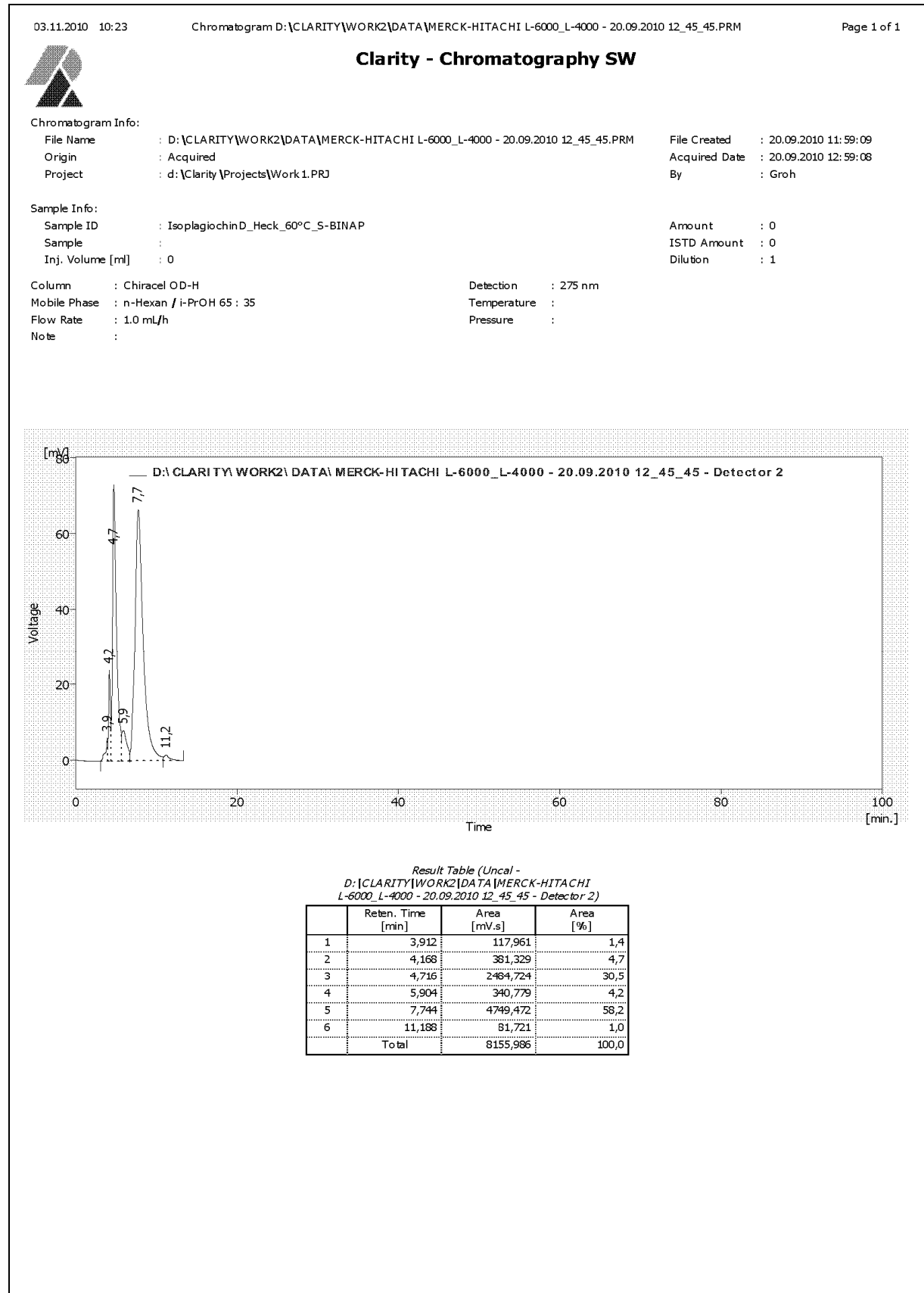
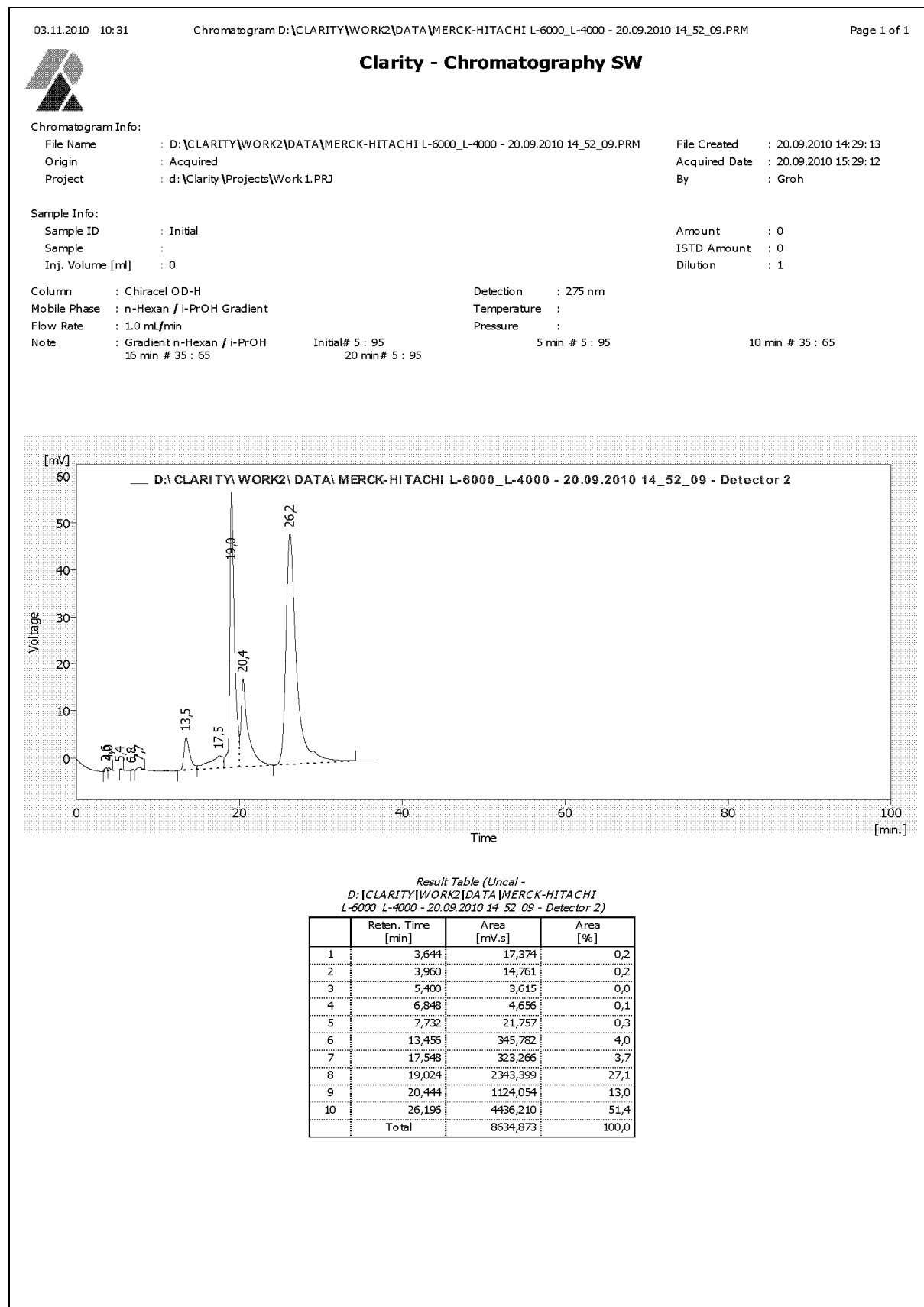


Abb. 68: HPLC-Chromatogramm von 7 aus Heck 60 °C (S)-BINAP



**Abb. 69:** HPLC-Chromatogramm von **7** aus Heck 60 °C (S)-BINAP (Gradienten-Messung)



## 7.1 HPLC-Chromatogramme der Bisbibenzyle des Riccardin- / Plagiochin-Typs

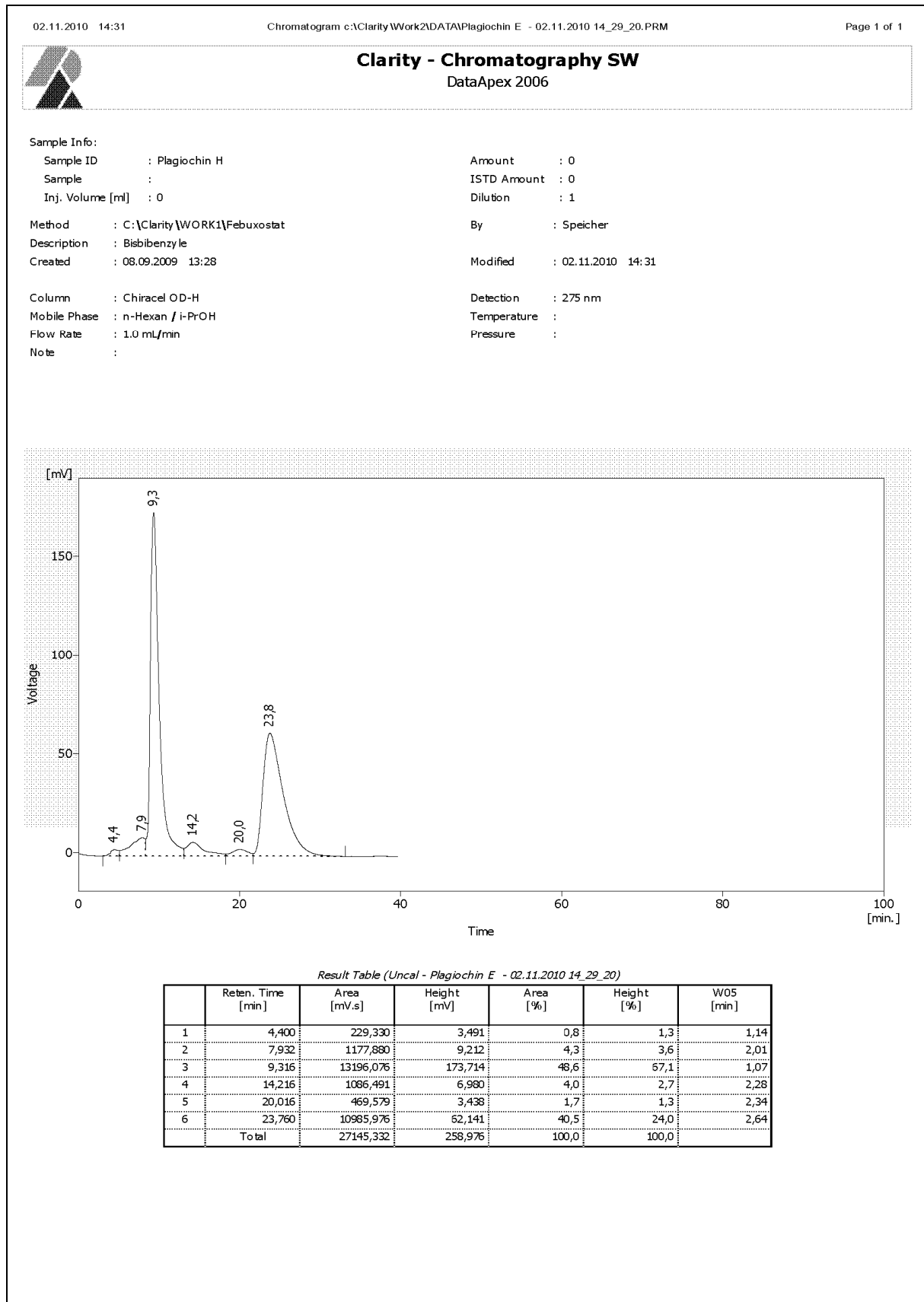
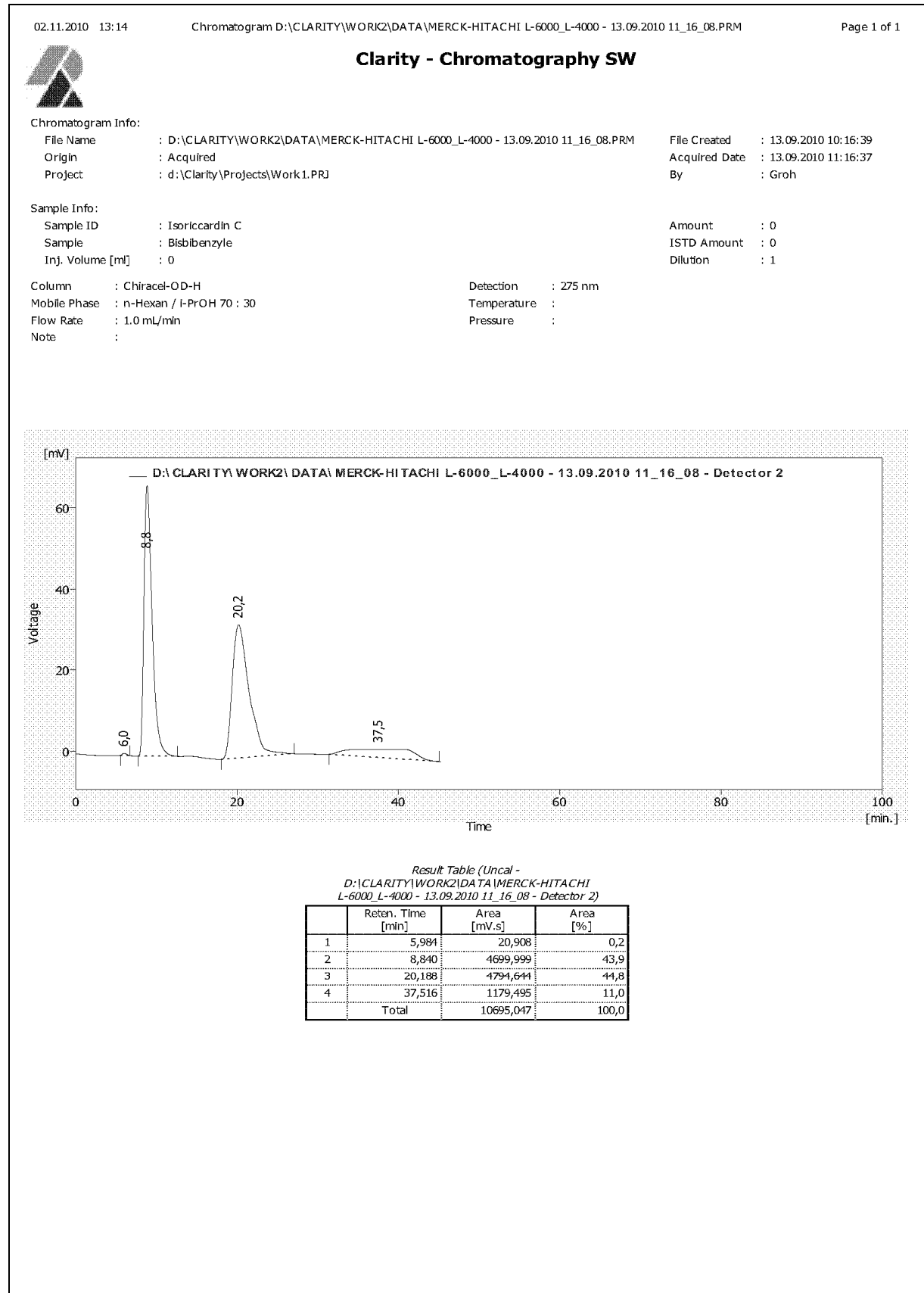


Abb. 70: HPLC-Chromatogramm von Plagiochin H (9)



**Abb. 71:** HPLC-Chromatogramm von Isoriccardin C (10)

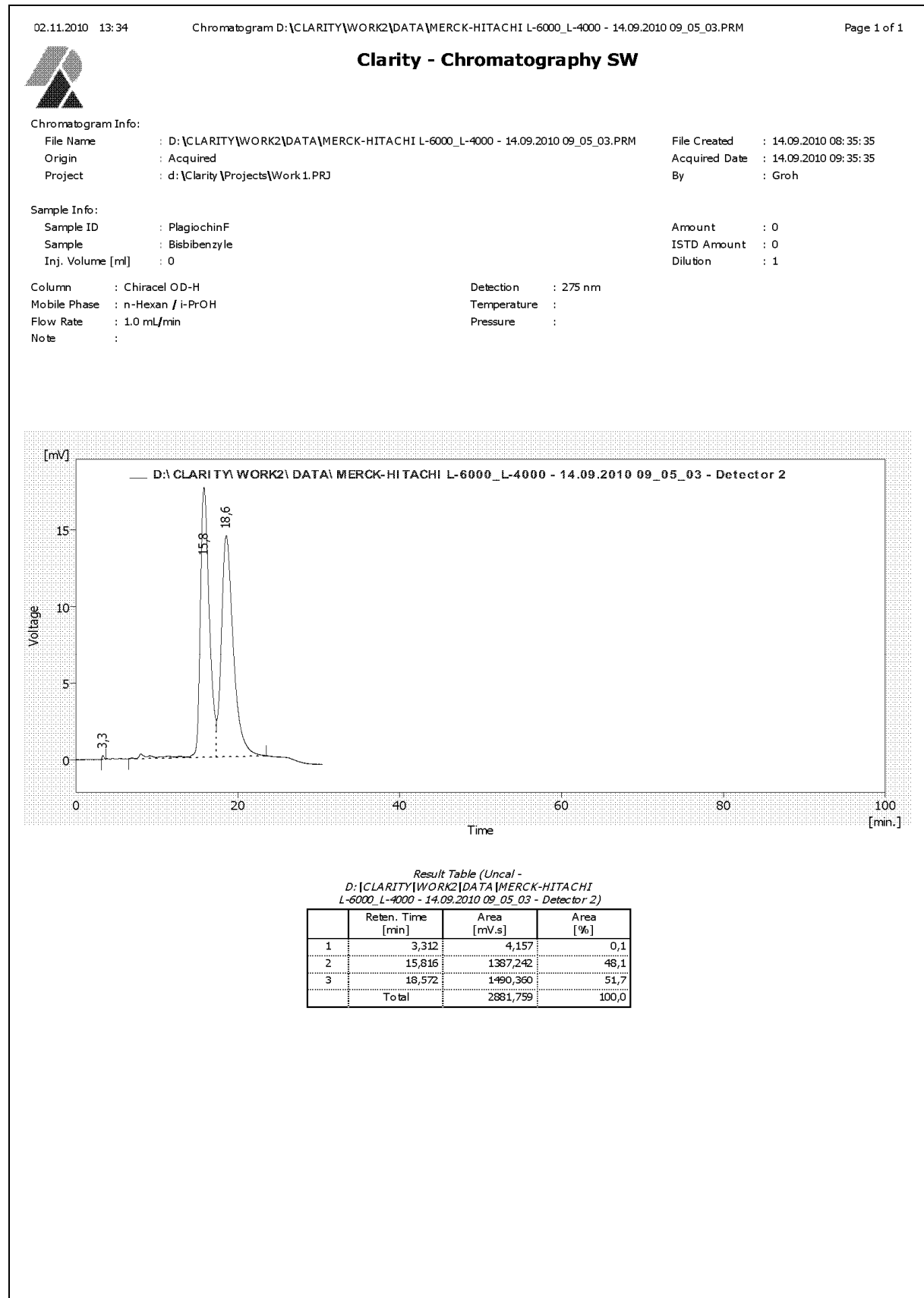


Abb. 72: HPLC-Chromatogramm von Plagiochin F (11)

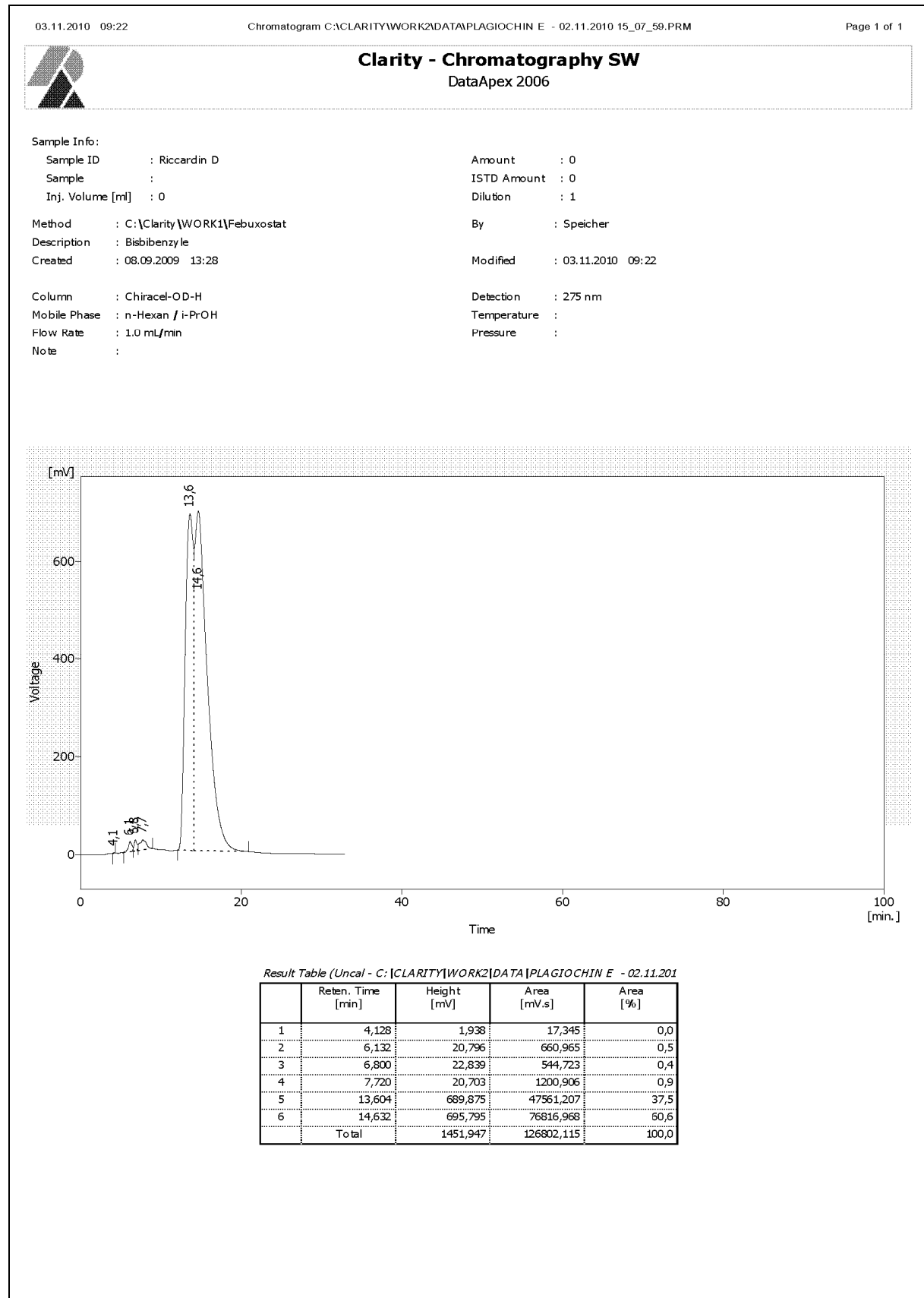
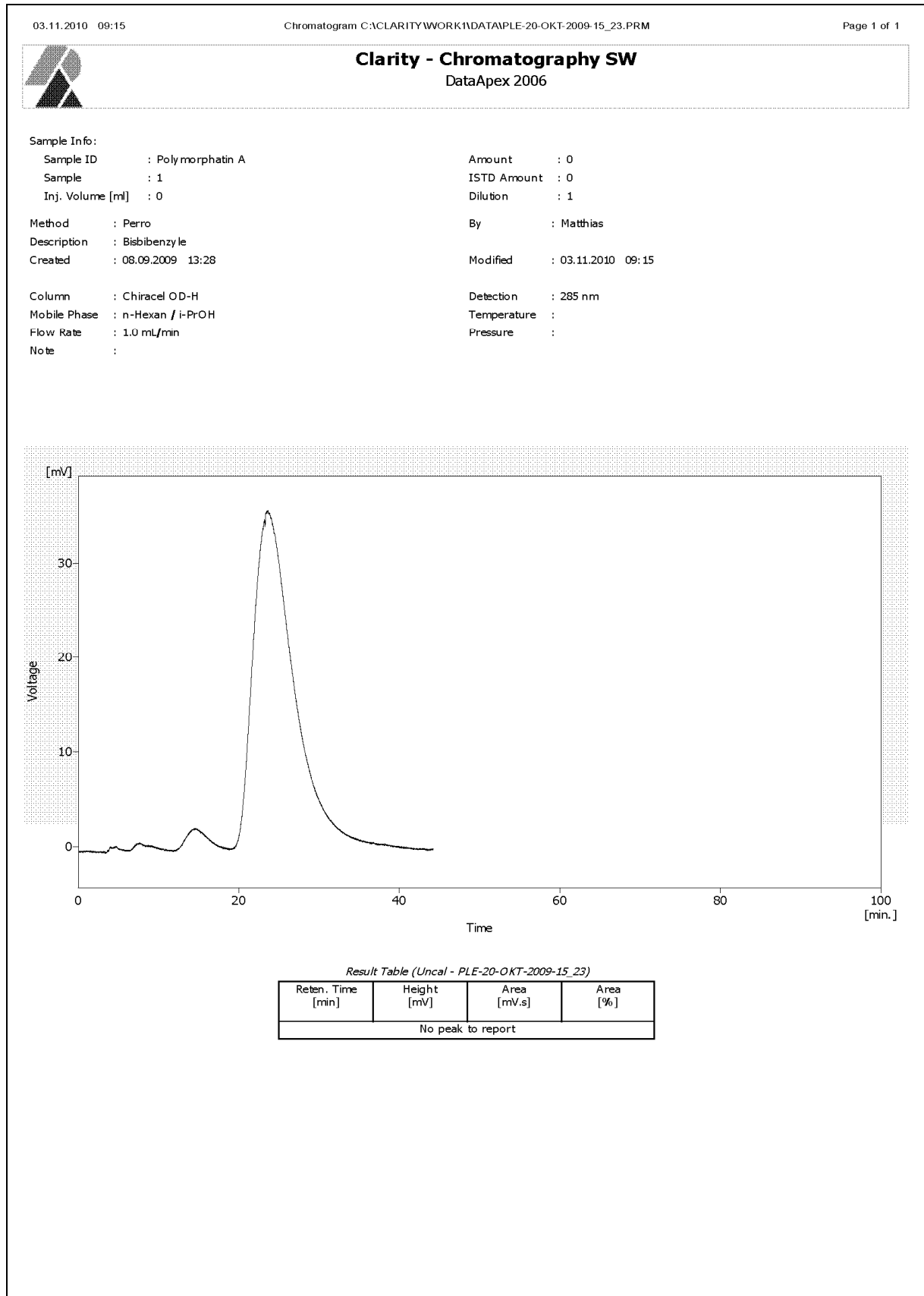


Abb. 73: HPLC-Chromatogramm von Riccardin D (12)



**Abb. 74:** HPLC-Chromatogramm von Polymorphatin A (13)

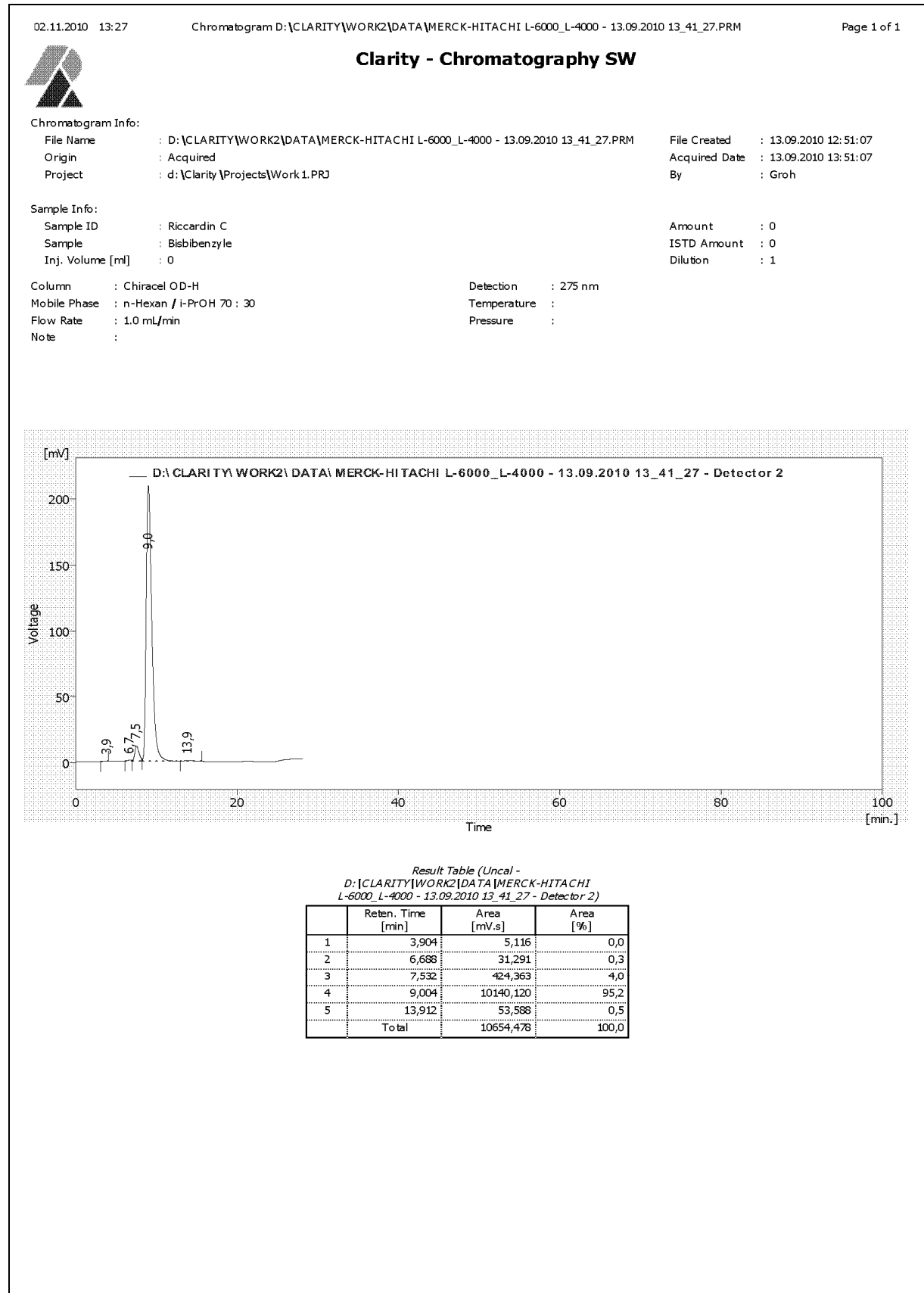


Abb. 75: HPLC-Chromatogramm von Riccardin C (6)

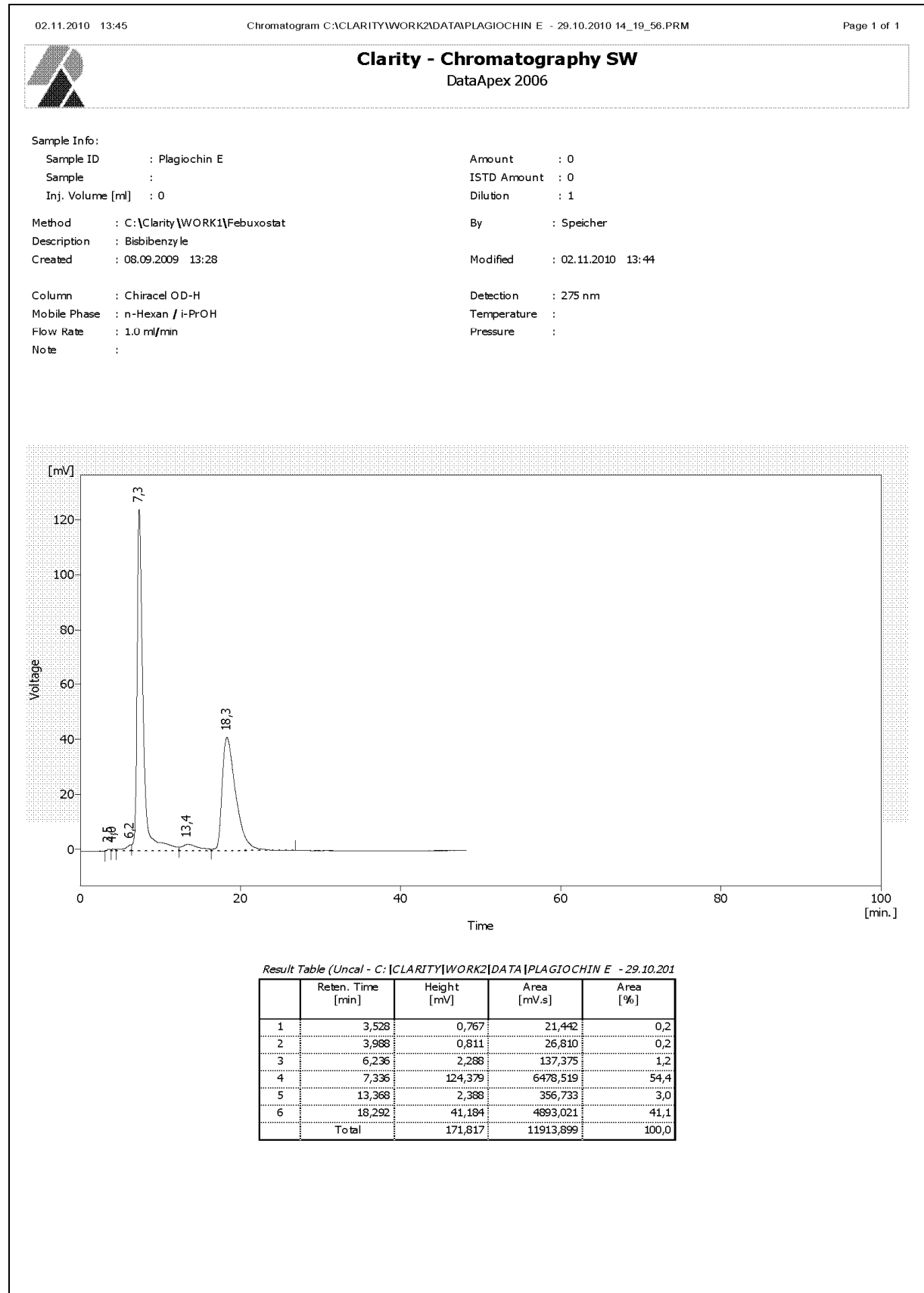


Abb. 76: HPLC-Chromatogramm von Plagiochin E (14)

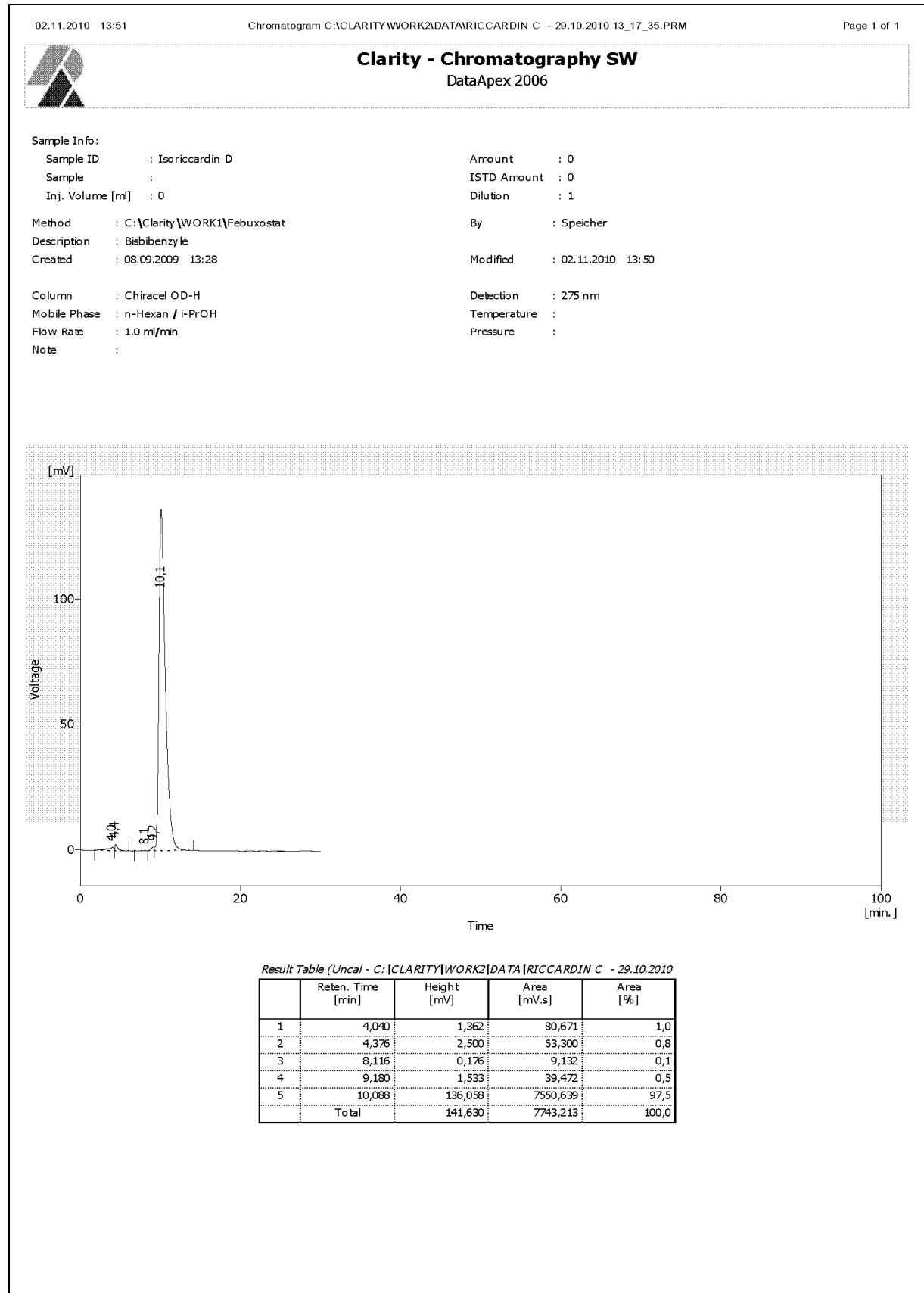


Abb. 77: HPLC-Chromatogramm von Isoriccardin D (15)



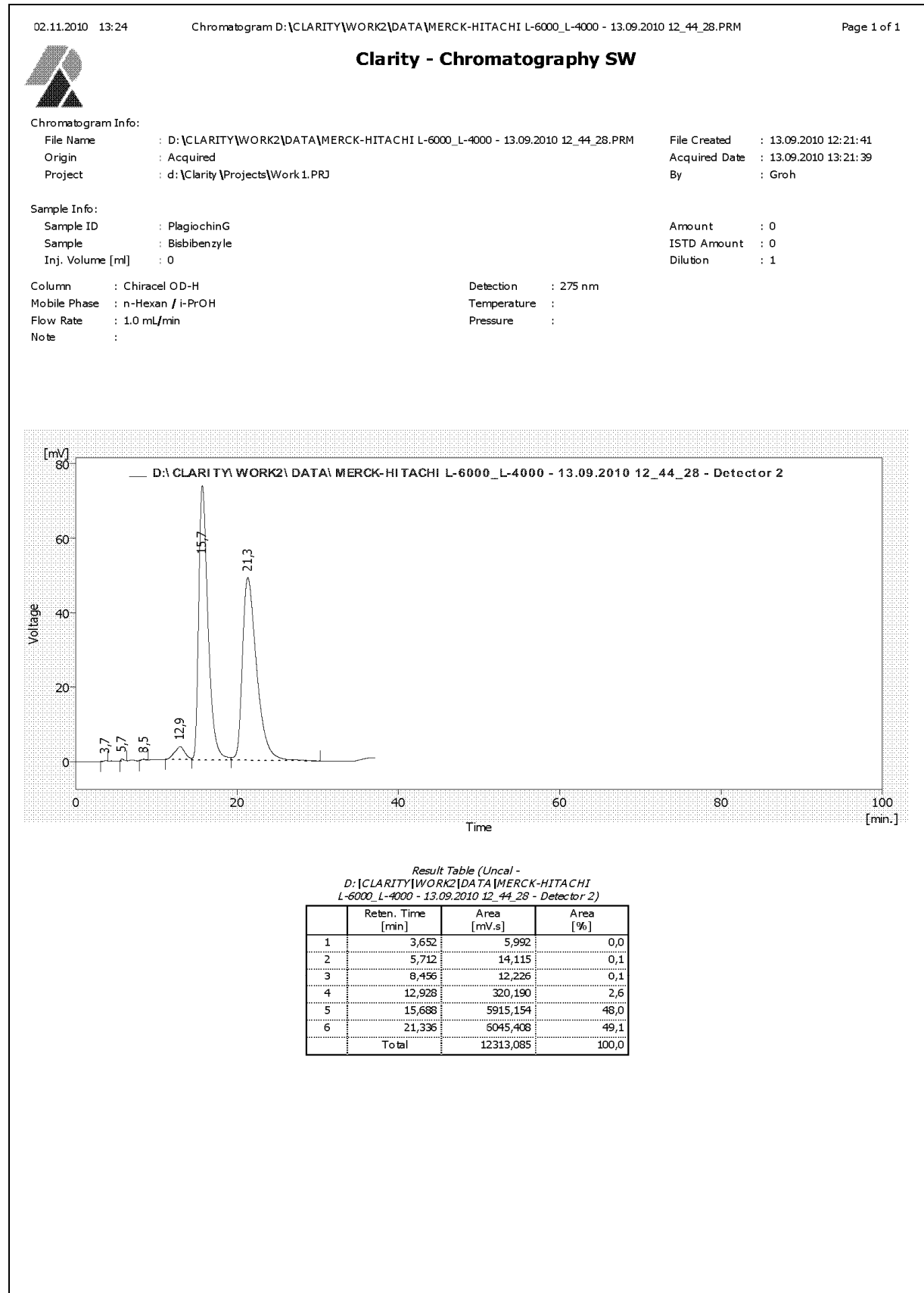


Abb.78: HPLC-Chromatogramm von Plagiochin G (16)

### Zeitschriftenbeiträge

A. Speicher, M. Groh, J. Zapp, A. Schaumlöffel, M. Knauer, G. Bringmann: **A Synthesis-Driven Structure Revision of "Plagiochin E", a Highly Bioactive Bisbibenzyl**, *Synlett* **2009**, 1852–1858.

A. Speicher, M. Groh, M. Hennrich, A.-M. Huynh: **Syntheses of Macrocyclic Bis(bibenzyl) Compounds Derived from Perrottetin E**, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, doi:10.1002/ejoc.201001023.

### Posterbeiträge auf Konferenzen

ORCHEM 2008, 16. Tagung Liebig-Vereinigung für Organische Chemie 01.-03.09.2008 in Weimar. M. Groh, A. Speicher: **Synthesis of Isoplagiochins via Transition Metal Catalysed Macrocyclisations**.

Synthesefest 2009, 17.-18.3.2009 in München. M. Groh, A. Speicher: **Synthese von cyclischen Bisbibenzylen abgeleitet von Perrottetin E**.

JCF Frühjahrssymposium 2010, 17.-20.3.2010 in Göttingen. M. Groh, A. Speicher: **Syntheses of Cyclic Bisbibenzyls Derived from Perrottetin E**.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Speicher für die interessante Themenstellung, für seine stete Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen, welches mir ermöglicht hat, die Bearbeitung des Themas auch meinen Vorstellungen entsprechend zu verwirklichen, ganz herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier möchte ich für seine Bereitschaft, die Aufgabe des Zweitgutachters zu übernehmen, danken.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. Bringmann an der Universität Würzburg und an seine Arbeitskreismitglieder Anu Schaumlöffel und Michael Knauer für die fruchtbare und sehr motiverende Kooperation.

Herrn Dr. Josef Zapp danke ich für die praktische Einweisung in die Auswertung der 2D-NMR-Spektren.

Herrn Dr. Volker Huch danke ich für die Bestimmung der Röntgenstrukturen.

Rudi Thomes danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Meinem Vertiefer Ahn-Minh Huynh und meinem Lehramtskandidaten Markus Hennrich möchte ich für Ihre tatkräftige Unterstützung bei präparativen Arbeiten danken.

Für das gute Arbeitsklima danke ich meinen lieben Kolleginnen und Kollegen, sowie allen ehemaligen Arbeitskreismitgliedern ganz herzlich: Judith Holz, Petra Schmitz, Markus Malter, Lisa Dejon, Thomas Jung und Timo Backes.

Meinen Eltern Gabi und Norbert Groh möchte ich für Ihre immerwährende Unterstützung und ihr Interesse an meiner schulischen und akademischen Ausbildung danken.

Ich danke meinem Bruder Andreas Groh, der nicht nur für die erholsame, sportliche Abwechslung in der Freizeit gesorgt hat, sondern der auch ein großes Vorbild für mich ist und so sicher seinen wesentlichen Beitrag zu meiner akademischen Laufbahn geleistet hat.

Der Schlusssatz sei Eva-Maria Becker gewidmet, für die Unterstützung, den unentbehrlichen Rückhalt und die Freude, die sie in mein Leben gebracht hat.

**Literaturverzeichnis**

- [1] (a) H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 134–151. (b) H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 130–147.
- [2] Y. Asakawa in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Eds.: E. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore, W. Steglich, Ch. Tamm), Springer, Wien - New York, **1995**, pp. 5.
- [3] Y. Asakawa, A. Ludwiczuk, F. Nagashima, M. Toyota, T. Hashimoto, M. Tori, Y. Fukuyama, L. Harinantenaina, *Heterocycles* **2009**, 77, 99–150.
- [4] G. M. Keserü, M. Nogradi, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 69–75.
- [5] S. Friederich, M. Rueffer, Y. Asakawa, M. Zenk, *Phytochemistry* **1999**, 52, 1195–1202.
- [6] T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Kan, M. Tori, Y. Asakawa, *Chem. Lett.* **1996**, 741–742.
- [7] H. Anton, C. Kraut, R. Mues, M.I. Morales, *Phytochemistry* **1997**, 46, 1069–1075.
- [8] J. M. Scher, J. Zapp, A. Schmidt, H. Becker, *Phytochemistry* **2003**, 64, 791–796.
- [9] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9283–9290.
- [10] J. M. Scher, J. Zapp, H. Becker, N. Kather, J. Kolz, A. Speicher, M. Dreyer, K. Makimenka, G. Bringmann, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9877–9881.
- [11] T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877–888.
- [12] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Organische Stereochemie*, Wiley-VCH, 1. Auflage **1998**, 558–559.
- [13] G. M. Keserü, M. Nógrádi, *Phytochemistry* **1992**, 31, 1573–1576.
- [14] Y. Asakawa, R. Matsuda, *Phytochemistry* **1982**, 21, 2143–2144.
- [15] Y. Asakawa, M. Tori, K. Takikawa, H. G. Krishnamurty, S. K. Kar, *Phytochemistry* **1987**, 26, 1811–1816.
- [16] M. Toyota, F. Nagashima, Y. Asakawa *Phytochemistry* **1988**, 27, 2603–2608.
- [17] T. Hashimoto, M. Tori, Y. Asakawa, Y. Fukazawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6295–6298.
- [18] H.-X. Lou, C. Niu, J.-B. Qu, *Chem. Biodivers.* **2006**, 3, 34–40.
- [19] J. Qu, C. Xie, H. Guo, W. Yu, H.-X. Lou, *Phytochemistry* **2007**, 68, 1767–1774.
- [20] H.-X. Lou, L. Fang, H.-F. Guo, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 748–752.
- [21] J. Xing, B. Lv, C. Xie, J. Qu, H. Lou, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, 47, 949–953.
- [22] H. Hioki, N. Shima, K. Kawaguchi, K. Harada, M. Kubo, T. Esumi, T. Nishimaki-Mogami, J.-I. Sawada, T. Hashimoto, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 738–741.
- [23] Y. Asakawa, M. Toyota, M. Tori, T. Hashimoto, *Spectroscopy* **2000**, 14, 149–175.

- [24] Y. Asakawa, *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 3067–3088.
- [25] A. Bardon, N. Kamiya, M. Toyota, S. Takaoka, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1323–1330.
- [26] C. F. Xie, J.-B. Qu, X.-Z. Wu, N. Liu, M. Ji, H.-X. Lou, *Nat. Prod. Res.* **2010**, *24*, 515–520.
- [27] S. Valcic, H. Becker, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 89–100.
- [28] Z.-Q. Lua, P.-H. Fana, M. Jia, H.-X. Lou, *J. Asian. Nat. Prod. Res.* **2006**, *8*, 187–192.
- [29] A. Cheng, L. Sun, X. Wu, H. Lou, *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, *32*, 1417–1421.
- [30] X. Xue, X.-J. Qu, Z.-H. Gao, C.-C. Sun, H.-P. Liu, C.-R. Zhao, Y.-N. Cheng, H.-X. Lou, *Invest. New Drugs* **2011**, doi:10.1007/s10637-010-9554-8.
- [31] A. Gottsegen, M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtar-Peredy, E. Bihatsi-Karsai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5039–5040.
- [32] T. Yoshida, T. Hashimoto, S. Takaoka, Y. Kan, M. Tori, Y. Asakawa, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14487–14500.
- [33] L. Harinantenaina, D. N. Quang, N. Takeshi, T. Hashimoto, C. Kohchi, G.-I. Soma, Y. Asakawa, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1779–1781.
- [34] L. Harinantenaina, Y. Asakawa, *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2*, 701–709.
- [35] K. Dodo, A. Aoyama, T. Noguchi-Yachide, M. Makishima, H. Miyachi, Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4272–4285.
- [36] A.-H Xu, Z.-M. Hu, J. B. Qu, S. M. Liu, A. K. A. Syed, H.-Q. Yuan, H.-X. Lou, *Acta. Pharmacol. Sin.* **2010**, *31*, 609–615.
- [37] X. Z. Wu, A. X. Cheng, L. M. Sun, H. X. Lou, *Acta Pharmacol. Sin.* **2008**, *29*, 1478–1485.
- [38] L. M. Sun, B. B. Lv, A. X. Cheng, X. Z. Wu, H. X. Lou, *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, *32*, 36–40.
- [39] Y. Q. Shi, X. J. Qu, Y. X Liao, C. F. Xie, Y. N. Cheng, S. Li, H. X. Lou, *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *584*, 66–71.
- [40] J. Xing, B. Lv, C. Xie, J. Qu, H. Lou, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47*, 949–953.
- [41] R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), VCH: New York, **1993**, pp 227.
- [42] (a) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881–884. (b) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930–4943. (c) T. Suzuki, H. Hotta, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1990**, 807–810. (d) T. Hattori, N. Koike, S. Miyano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1994**, 2273–2282.
- [43] (a) A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853–856. (b) H. Moorlag, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6989–6992. (c) H. Moorlag, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6993–6996.

- [44] (a) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052. (b) X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278–11287.
- [45] (a) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172. (a) R. H. Grubbs (Ed.), *Handbook of Metathesis*, Wiley - VCH Weinheim (**2003**). (b) A. R. Zhugralin, A. H. Hoveyda, *Nature* **2007**, *450*, 243–251. (c) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527. (d) S. Monfette, D.E. Fogg, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783–3816. (e) J. Perez-Castells, A. Gradillas, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247.
- [46] M. Oestreich (Ed.), *The Mizoroki-Heck-Reaction*, Wiley - VCH Weinheim (**2009**). (b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [47] M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809–3844.
- [48] S. R Araneo, E. Cesarotti, D. Berta, *Appl. Organometal. Chem.* **2000**, *14*, 735–738.
- [49] M. Kitamura, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649–6667.
- [50] J. M. Brown, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 169–182.
- [51] (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**, pp 16–94. (b) H. Tayaka, T. Ohta, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), VCH: New York, **1993**, pp 1–39. (c) A. Pfaltz, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., Vol. E21, Kap. 2.5.1.2.1/2, Thieme: Stuttgart-New York, **1995**, pp. 4334–4359.
- [52] (a) R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, M. E. Welker, D. Bläser, R. Boese, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8105–8107. (b) V. P. Conticello, L. Brard, M. A. Giardello, Y. Tsuji, M. Sabat, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2761–2762. (c) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241–10254.
- [53] R. D. Broene, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569–12570.
- [54] (a) A. Pfaltz, A. Lightfoot, P. Schnider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897–2899. (b) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345.
- [55] F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 40–44.
- [56] S.P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023–2026.
- [57] M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7864–865.
- [58] F. J. A. D. Bakkeren, A. J. H. Klunder, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7901–7912.
- [59] (a) H. S. Christie, D. P. G. Hamon, K. L. Tuck, *Chem. Commun.* **1999**, 1989–1990. (b) D. P. G. Hamon, K. L. Tuck, H. S. Christie, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9499–9508.
- [60] W.-M. Dai, Y. Zhang, Y. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 525–535.
- [61] R. Rios, C. Jimeno, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10272–10273.
- [62] (a) B. Classon, Z. Liu., B. Samuelsson, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6126–6130. (b) Z. Liu, B. Classon, B. Samuelsson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4273–4275.

- [63] G. S. Weatherhead, J. G. Ford, E. J. Alexanian, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1828–1829.
- [64] J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954–4955.
- [65] T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225–3228.
- [66] (a) A. H. Hoveyda, S. J. Malcolmson, S. J. Meek, A. R. Zhugralini in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I. Ojima), VCH, New York (**2010**), 739–770. (b) A. H. Hoveyda, S. J. Malcolmson, S. J. Meek, A. R. Zhugralini, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 38–49. (c) A. H. Hoveyda, S. J. Malcolmson, S. J. Meek, A. R. Zhugralini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 34–44.
- [67] (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [68] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [69] (a) J. T. Link, L. E. Overman in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: P. J. Stang, F. Diederick, VCH, Weinheim (**1998**), 231–269. (b) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379–2411. (c) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506.
- [70] Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738–4739.
- [71] N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846–5848.
- [72] A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963.
- [73] M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533–1552.
- [74] P. J. Guiry, D. Kiely, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, *8*, 781–794.
- [75] A. Gottsegen, M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtar-Peredy, E. Bihatsi-Karsai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 315–320.
- [76] D. C. Harrowven, T. H. Woodcock, D. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3899–3901.
- [77] J. Xing, C. F. Xie, J. B. Qu, H. F. Guo, B. B. Lv, H.-X. Lou, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, *21*, 2467–2476.
- [78] M. Goh, *Diplomarbeit*, Universität des Saarlandes **2007**.
- [79] T. Jung, *Diplomarbeit*, Universität des Saarlandes **2005**.
- [80] T. Backes, *Dissertation*, Universität des Saarlandes **2006**.
- [81] T.R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *126*, 10210–10211.
- [82] A. Speicher, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 162–168.

- [83] M. Rosillo, G. Dominguez, L. Casarrubios, U. Amador, J. Prez-Castells, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084–2093.
- [84] P. Schmitz, *Diplomarbeit*, Universität des Saarlandes **2007**.
- [85] J. C. Conrad, M. D. Eelman, J. A. Duarte Silva, S. Monfette, H. H. Parnas, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1024–1025.
- [86] A. Speicher, T. Backes, K. Hesidens, J. Kolz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 71.
- [87] (a) W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardis, F. Francalanci, S. Penco, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796–5800. (b) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417–1419. (c) K. Karabelas, C. Westerlund, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3896–3900.
- [88] Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Chem. Lett.* **1990**, 1953–1954.
- [89] M. E. Bos, W. D. Wulff, R. A. Miller, S. Chamberlin, T. A. Brandvold, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9293–9319.
- [90] N. Kather, *Diplomarbeit*, Universität des Saarlandes **2004**.
- [91] G. P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598–1603.
- [92] T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113–10130.
- [93] S. Reichert, B. Breit, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 899–902.
- [94] O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133–3135.
- [95] (a) A.S. Grimme, F. Neese, *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 154116. (b) A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577. (c) C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–622. (d) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261. (e) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- [96] (a) G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2010**, doi: 10.1021/cr100155e (b) G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- [97] M. Takemoto, Y. Suzuki, K. Tanaka, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 8499–8501.
- [98] (a) E. S. DiVirgilio, E. C. Dugan, C. A. Mulrooney, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 385–388. (b) M.C Kozlowski, E. C. Dugan, E. S. DiVirgilio, K. Maksimenka, G. Bringmann, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 583–594.
- [99] N. B. Barhate, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2529–2532.
- [100] R. Irie, K. Masutani, T. Katsuki, *Synlett* **2000**, 1433–1436.
- [101] B. Sun, H.-Q. Yuan, G.-M. Xi, Y.-D. Ma, H.-X. Lou, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4981–4989.
- [102] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3074–3084.



- [103] R. H. Mitchell, Y.-H. Lai, R. V. Williams, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4733–4735.
- [104] M. E. Bos, W. D. Wulff, R. A. Miller, S. Chamberlin, T. A. Brandvold, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9293–9319.
- [105] M. Kodama, Y. Shiobara, H. Sumitomo, K. Matsumura, M. Tsukamoto, C. Harada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 72–77.
- [106] J. M. Saá, G. Martorell, A. Garcia-Raso, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 678–685.
- [107] P. Kurach, S. Lulinski, J. Serwatowski, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3171–3178.
- [108] G. Keserü, G. Mezey-Vandor, M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtar-Peredy, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 913–922.
- [109] R. C. Larock, M. J. Doty, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4579–4583.